

度拉糖肽联合氢氯噻嗪对高血压合并糖尿病患者 血压与血脂及氧化应激的影响

马丁, 马昌军, 卢富琨, 杨春莲, 李万琼

巴中市中心医院内分泌科, 巴中 636000

[摘要] **目的** 探讨度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗高血压合并糖尿病的临床效果。**方法** 将 2019 年 8 月至 2020 年 7 月巴中市中心医院收治的 120 例高血压合并糖尿病患者按随机数字表法分为 2 组, 每组 60 例。对照组给予氢氯噻嗪治疗, 观察组加用度拉糖肽治疗, 比较治疗前后血压、血糖、血脂、微量白蛋白尿、动态动脉硬化指数及氧化应激等变化。**结果** 治疗后观察组收缩压 (SBP) 由 (175.63 ± 34.12) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 降低至 (128.15 ± 25.61) mmHg, 低于对照组 (139.26 ± 27.39) mmHg ($t = 2.295, P = 0.024$); 舒张压 (DBP) 由 (112.53 ± 21.78) mmHg 降低至 (88.23 ± 16.40) mmHg, 低于对照组 (95.70 ± 18.38) mmHg ($t = 2.349, P = 0.021$)。治疗后 2 组患者的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TG)、三酰甘油 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组微量白蛋白尿 (MAU)、动态动脉硬化指数 (AASI) 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组硫氧还蛋白 (TRX) 水平降低 ($P < 0.05$), 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平升高 ($P < 0.05$), 且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗可明显改善高血压合并糖尿病患者血压、血脂等, 减轻氧化应激损伤。

[关键词] 糖尿病; 高血压; 氢氯噻嗪; 度拉糖肽; 治疗结果

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.019

Effects of dulosacetide combined with hydrochlorothiazide on blood pressure, blood lipid and oxidative stress in hypertensive patients combined with diabetes mellitus

Ma Ding, Ma Changjun, Lu Fukun, Yang Chunlian, Li Wanqiong

Department of Endocrinology, Bazhong Gorges Central Hospital, Bazhong 636000, China

Corresponding author: Ma Changjun, Email: 1076469005@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of dulosacetide combined with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension combined with diabetes mellitus. **Methods** A total of 120 patients with hypertension combined with diabetes admitted to our hospital from August 2019 to July 2020 were divided into 2 groups by random number method, 60 patients in each group. The control group was treated with hydrochlorothiazide, and the observation group was treated with dulosacetide combined with hydrochlorothiazide. The changes of blood pressure, blood glucose, blood lipid, microalbuminuria, dynamic arteriosclerosis index and oxidative stress before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the SBP in the observation group decreased from (175.63 ± 34.12) mmHg to (128.15 ± 25.61) mmHg, which was lower than that in the control group (139.26 ± 27.39) mmHg ($t = 2.295, P = 0.024$). DBP decreased from (112.53 ± 21.78) mmHg to (88.23 ± 16.40) mmHg, lower than the control group (95.70 ± 18.38) mmHg ($t = 2.349, P = 0.021$). After treatment, FPG, 2hPG, HbA1c, TG, TC and LDL-C levels in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MAU and AASI in both groups were decreased ($P < 0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TRX level of the two groups decreased ($P < 0.05$), and the GSH-Px and SOD levels increased ($P < 0.05$), and the improvement degree of the observation

基金项目: 四川省卫生和计划生育科研科学项目 (17PJ008)

作者简介: 马丁, 主治医师, Email: 965912999@qq.com

通信作者: 马昌军, 主任医师, Email: 1076469005@qq.com

group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Dulosacetide combined with hydrochlorothiazide can significantly improve the blood pressure and blood lipids, and reduce oxidative stress injury in patients with hypertension and diabetes mellitus.

[**Keywords**] Diabetes mellitus; Hypertension; Hydrochlorothiazide; Dulosacetide; Treatment outcome

我国高血压在中老年人群中发病率为 40% ~ 60%^[1]。糖尿病常与高血压并存,高血压合并糖尿病在高血压患者中高达 24.3%^[2]。两者合并存在可导致不同程度的心、脑、肾等脏器损害,且损害程度远远高于单一的高血压或糖尿病^[3]。血脂代谢异常也可在一定程度上加速高血压合并糖尿病患者病情进展^[4]。氢氯噻嗪是一种利尿剂,能够发挥降压作用,是治疗高血压的一线药物^[5]。度拉糖肽不仅能促进胰岛素分泌,还可减少升糖激素(胰高糖素)的分泌,具有较好的降糖效果^[6]。本研究采用度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗高血压合并糖尿病患者,探讨其对血压、血脂及氧化应激的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以 2019 年 8 月至 2020 年 7 月间巴中市中心医院收治的高血压合并糖尿病患者 120 例为研究对象,按随机数字表法分为对照组与观察组,每组 60 例。其中观察组:男 36 例,女 24 例;年龄范围 35 ~ 73 岁,年龄(55.6 ± 10.2)岁;高血压病程范围 1 ~ 12 年,病程(7.6 ± 3.0)年,其中高血压 1 级 23 例,2 级 20 例,3 级 17 例;糖尿病病程范围 1 ~ 10 年,病程(5.4 ± 2.4)年。对照组:男 38 例,女 22 例;年龄范围 35 ~ 72 岁,年龄(55.4 ± 10.2)岁;高血压病程范围 1 ~ 13 年,病程(7.8 ± 3.0)年,其中高血压 1 级 25 例,2 级 19 例,3 级 16 例;糖尿病病程范围 1 ~ 11 年,病程(5.5 ± 2.3)年。2 组性别、年龄、高血压与糖尿病病程及高血压分级等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。此研究方案经巴中市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合高血压诊断标准^[7];参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》,即收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg、舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg;(2)符合糖尿病诊断标准^[8];参照《中国 2 型糖尿病防治指南》,患者伴有典型的高血糖或者高血糖危象症状,空腹血糖(FPG)高于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hPG)高于 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)高于 6.5%;(3)患者签署知情同意书。排除标准:(1)继发性高血压及 1 型糖尿病患者;(2)合并心、肝、肾功能障碍及恶性肿瘤

患者;(3)孕妇、哺乳期妇女及精神病患者。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予常规降糖基础治疗,并进行低脂、低盐、低蛋白饮食及适量运动干预。在此基础上,对照组给予口服氢氯噻嗪片(三才石歧制药股份有限公司产):25 ~ 100 mg/次,每日服用 1 ~ 2 次,并根据降压效果调整用量。观察组在对照组的基础上加用度拉糖肽注射液(Vetter Pharm-Fertigung GmbH & Co. KG 产):0.75 mg/次,1 次/周。2 组患者均治疗 8 周,治疗前后检测患者空腹、2 hPG 及相关指标变化。

1.4 观察指标 (1)血压:包括 SBP、DBP;(2)血糖:包括 FPG、2 hPG 及 HbA1c;(3)血脂:包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);(4)微量白蛋白尿(MAU)、动态动脉硬化指数(AASI),清晨留取患者 8 h 夜尿,免疫比浊法检测 MAU,AASI 用无创动态血压监测仪测定 24 h 动态血压,合并根据动态 SBP(横坐标)、DBP(纵坐标)之间关系计算斜率 k , $AASI = 1 - k$;(5)氧化应激:硫氧还蛋白(TRX)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD),使用高效液相色谱电化学法检测。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件处理数据。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料组内行配对 t 检验,组间用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压比较 治疗前 2 组 SBP、DBP 差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 SBP、DBP 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血糖比较 治疗前 2 组 FPG、2 hPG、HbA1c 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 FPG、2 hPG、HbA1c 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血脂比较 治疗前 2 组 TG、TC、LDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 MAU、AASI 比较 治疗前 2 组 MAU、AASI 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组 MAU、AASI 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组氧化应激水平比较 治疗前 2 组 TRX、GSH-Px、SOD 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组 TRX 水平均降低 ($P < 0.05$), GSH-Px、SOD 水平均升高 ($P < 0.05$), 且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

氢氯噻嗪是一种经典的利尿药物,其可通过排钠利尿降低血容量的作用来发挥降压效果,但也有可能激活肾素与血管紧张素系统对心血管造成不良影响。度拉糖肽属于胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,通过激动 GLP-1 受体,不仅可促进胰岛素分泌,还可减少升糖激素(胰高糖素)的分泌,以达到降血糖的目的;另外度拉糖肽还可通过降低食欲减少葡萄糖来源,通过延缓胃排空降低餐后血糖升高幅

表 1 2 组血压水平比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	例数	SBP		DBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	174.92 ± 33.97	139.26 ± 27.39 ^a	113.67 ± 22.13	95.70 ± 18.38 ^a
观察组	60	175.63 ± 34.12	128.15 ± 25.61 ^a	112.53 ± 21.78	88.23 ± 16.40 ^a
<i>t</i> 值		0.114	2.295	0.284	2.349
<i>P</i> 值		0.909	0.024	0.777	0.021

注:SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 2 组血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)		2 hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	9.59 ± 1.72	8.62 ± 1.35 ^a	8.39 ± 1.63	7.62 ± 1.30 ^a	8.11 ± 1.40	6.90 ± 1.15 ^a
观察组	60	9.64 ± 1.78	7.25 ± 1.09 ^a	8.36 ± 1.57	6.76 ± 1.24 ^a	8.08 ± 1.37	5.97 ± 1.06 ^a
<i>t</i> 值		0.157	6.116	0.103	3.708	0.119	4.606
<i>P</i> 值		0.876	<0.001	0.918	<0.001	0.906	<0.001

注:FPG 为空腹血糖;2 hPG 为餐后 2 h 血糖;HbA1c 为糖化血红蛋白;与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 2 组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TG		TC		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	2.62 ± 0.43	2.19 ± 0.40 ^a	6.38 ± 1.21	5.04 ± 0.96 ^a	4.09 ± 0.80	3.67 ± 0.69 ^a
观察组	60	2.65 ± 0.47	1.38 ± 0.29 ^a	6.32 ± 1.17	3.95 ± 0.78 ^a	4.10 ± 0.83	2.81 ± 0.56 ^a
<i>t</i> 值		0.365	12.699	0.276	6.826	0.067	7.496
<i>P</i> 值		0.716	<0.001	0.783	<0.001	0.947	<0.001

注:TG 为总胆固醇;TC 为三酰甘油;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 2 组 MAU、AASI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAU (mm/24 h)		AASI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	171.56 ± 31.98	133.92 ± 22.94 ^a	0.68 ± 0.13	0.63 ± 0.12 ^a
观察组	60	172.39 ± 32.51	89.45 ± 15.67 ^a	0.68 ± 0.15	0.58 ± 0.11 ^a
<i>t</i> 值		0.141	12.399	<0.001	2.379
<i>P</i> 值		0.888	<0.001	1.000	0.019

注:MAU 为微量白蛋白尿;AASI 为动态动脉硬化指数;与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 2 组氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TRX($\mu\text{g/L}$)		GSH-Px(IU/mL)		SOD(IU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	112.96 $\pm$ 20.31	86.72 $\pm$ 15.34 ^a	120.56 $\pm$ 22.68	143.67 $\pm$ 27.53 ^a	56.12 $\pm$ 10.32	78.29 $\pm$ 14.43 ^a
观察组	60	113.57 $\pm$ 21.58	52.58 $\pm$ 10.62 ^a	119.37 $\pm$ 22.93	166.50 $\pm$ 31.82 ^a	56.83 $\pm$ 11.50	137.36 $\pm$ 26.59 ^a
<i>t</i> 值		0.159	14.174	0.286	4.203	0.356	15.124
<i>P</i> 值		0.874	<0.001	0.776	<0.001	0.723	<0.001

注:TRX 为硫氧还蛋白;GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶;SOD 为超氧化物歧化酶;与治疗前比较,^a*P*<0.05。

度^[9]。本研究显示,在给予高血压合并糖尿病患者度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗后,患者 SBP、DBP、FPG、2 hPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C 均改善明显(*P*<0.05),提示联合用药能有效降低患者血压、血糖,同时起到调节血脂的作用。

在高血压合并糖尿病的发生与进展过程中,氧化应激一直发挥着重要的作用,氧自由基的产生可导致机体内炎性反应增强,引起血管内皮功能障碍,从而使机体动脉弹性减弱,进一步促进疾病进展,造成心、脑、肾等靶器官损伤。因此,改善氧化应激反应可减轻高血压合并糖尿病对机体的损伤^[10-11]。TRX 是机体内重要的小分子蛋白,其通过半胱氨酸中的巯基与二硫键的互相转变来调节氧化应激^[12];GSH-Px 是一种过氧化物分解酶,可保护细胞膜结构、防止过氧化物侵袭;SOD 是机体内重要的自由基清除酶,其抗氧化功能明显,能通过提高血管张力来减轻血管氧化应激损伤。本研究显示,在给予高血压合并糖尿病患者度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗后,TRX 水平降低(*P*<0.05),GSH-Px、SOD 水平升高(*P*<0.05),提示联合用药能明显减轻氧化应激损伤。本研究还显示,治疗后 MAU 与 AASI 水平降低(*P*<0.05),表明度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗能缓解高血压合并糖尿病患者病情进展,减轻疾病对心、脑、肾等靶器官的损伤。

综上所述,度拉糖肽联合氢氯噻嗪治疗可明显改善高血压合并糖尿病患者血压、血脂,延缓患者病情进展,减轻氧化应激损伤。

of hypertension[J]. Curr Opin Cardiol,2019,34 (4) :329-330.

[2] 杨松,李强,常乐,等. 高盐摄入对高血压合并糖尿病患者心脏损害研究[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4) :370-372.

[3] OH J Y,ALLISON M A,BARRETT-CONNOR E. Different impacts of hypertension and diabetes mellitus on allcause and cardiovascular mortality in community-dwelling older adults;the Rancho Bernardo Study[J]. J Hypertens,2017,35(1) :55-62.

[4] 邱毅,刘毅菊,郑祖峰,等. 40 岁 ~ 59 岁男性人群血脂异常与高血压、糖尿病的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2019,9(14) :1738-1741.

[5] ZHANG P,WANG H,SUN L,et al. Telmisartan and hydrochlorothiazide antihypertensive treatment in high sodium intake population: a randomized double-blind trial[J]. J Hypertens,2017,35(10) :2077-2085.

[6] 郑晓辉,宋铁章,史桂玲,等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代药物与临床,2020,35(1) :184-188.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1) :24-56.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4) :34-86.

[9] 刘倩,魏爱生,刘天. 度拉糖肽联合生酮饮食治疗肥胖 2 型糖尿病效果观察[J]. 山东医药,2020,60(14) :51-53.

[10] GUZIK T J,TOUYZ R M. Oxidative stress,inflammation,and vascular aging in hypertension[J]. Hypertension,2017,70(4) :660-667.

[11] 周新红,李玲. 血清亲环素 A 与糖尿病合并高血压患者氧化应激及炎症因子的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(3) :376-379.

[12] 南京柱,张旭,李秀娟,等. 硫氧还蛋白相互作用蛋白在 2 型糖尿病患者血清中的变化及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(5) :755-762.

(收稿日期:2022-04-08)

参 考 文 献

[1] VENTURA H O,LAVIE C J. Epidemiology and managing aspects