

本文引用: 尚蓓蓓, 杨禹, 刘长彬, 等. 二肽基肽酶 4 抑制剂对 2 型糖尿病患者肌酐水平影响的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 697-704. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.008.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0697-08

· 流行病学研究 ·

二肽基肽酶 4 抑制剂对 2 型糖尿病患者肌酐水平影响的 Meta 分析

尚蓓蓓¹, 杨禹², 刘长彬³, 张冬雷⁴, 柳鑫⁵

1. 首都儿科研究所附属儿童医院药学部, 北京市 100020; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院心脏及大血管病中心, 北京市 100070; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院康复科, 北京市 100070; 4. 武汉大学附属中南医院血液科, 湖北省武汉市 430071; 5. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京市 100070

[摘要] **[目的]** 探讨二肽基肽酶 4 抑制剂 (DPP-4i) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清肌酐 (Cr) 的影响。**[方法]** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库, 纳入 DPP-4i 治疗 T2DM 患者调节 Cr 的随机对照试验 (RCT)。采用固定效应或随机效应模型进行数据拟合, 采用 I^2 指数定量评价异质性, 使用标准方法进行敏感性分析和发表偏倚检验。**[结果]** 经系统检索数据库, 纳入 12 项 RCT, 共计 2 276 名受试者。由于潜在异质性的原因, 故采用随机效应模型进行数据拟合, DPP-4i 治疗可轻度提高 T2DM 患者的 Cr 水平 (WMD: 0.15 mg/L, 95% CI: 0.03 ~ 0.27, $I^2 = 18%$, $P = 0.02$), 结果具有统计学差异。根据敏感性测试, Meta 分析其结果较为可靠。同时进行 Begg's 与 Egger's 检验, 未见发表偏倚。**[结论]** T2DM 患者应用 DPP-4i 进行降糖治疗, 可能会出现血 Cr 水平轻度升高。未来还需开展更大样本量的多中心研究, 以进一步探讨 DPP-4i 治疗引起 Cr 水平改变的临床意义。

[关键词] 二肽基肽酶 4 抑制剂; 2 型糖尿病; 肌酐; 随机对照试验

[中图分类号] R5; R18

[文献标识码] A

Meta-analysis of the effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on creatinine level in type 2 diabetes patients

SHANG Beibei¹, YANG Yu², LIU Changbin³, ZHANG Donglei⁴, LIU Xin⁵

1. Department of Pharmacy, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 2. Center of Heart and Macrovascular Disease, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 3. Department of Rehabilitation, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 4. Department of Hematology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 5. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) on serum creatinine (Cr) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A systematic search was performed across databases of PubMed, Embase, Cochrane Library and Web of Science, and randomized controlled trials (RCT) of DPP-4i therapy for regulating Cr in T2DM patients was included. A fixed-effect or random-effect model was used for data fitting, heterogeneity was quantitatively evaluated according to the index of I^2 , and sensitivity analysis and publication bias testing were performed by using the standard methods. **Results** After searching the database through the system, 12 RCTs were included, with a total of 2 276 participants. Due to the potential heterogeneity, a random effect model was used for data fitting. DPP-4i treatment could mildly increase Cr levels in T2DM patients (WMD: 0.15 mg/L, 95% CI: 0.03 ~ 0.27, $I^2 = 18%$, $P = 0.02$), and the results showed statistical differences. According to sensitivity testing, the results of Meta-analysis were relatively reliable. No publication bias was observed according to Begg's and Egger's tests.

[收稿日期] 2024-07-03

[修回日期] 2024-07-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81700115, 82102676)

[作者简介] 尚蓓蓓, 主管药师, 研究方向为心血管疾病药物的循证研究, E-mail: beibeiami@126.com。通信作者柳鑫, 副主任医师, 副教授, 研究方向为糖脂代谢相关基础与循证研究, E-mail: liuxinmj@aliyun.com。

Conclusions The use of DPP-4i for hypoglycemic treatment in T2DM patients may result in mild elevation of blood Cr levels. Further multicenter studies with larger samples are needed in the future to explore the clinical significance of DPP-4i treatment induced changes in Cr levels.

[**KEY WORDS**] dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; type 2 diabetes mellitus; creatinine; randomized controlled trial

糖尿病肾病作为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的微血管并发症, 是引起心血管事件的重要危险因素。流行病学调研数据显示, T2DM 进展为糖尿病肾病的比例高达 40%^[1]。肌酐 (creatinine, Cr) 作为临床评估肾功能水平的重要标志物, 具有测量简便, 且不受尿量等因素影响的优点, 是判断急性肾损伤等肾脏疾病进展的重要临床指标之一。此外, Cr 对于 T2DM 患者的心血管预后及全因死亡风险也有一定的预测价值^[2]。血糖通过氧化应激和炎症刺激等因素在糖尿病肾病的发生与发展中发挥着重要的作用, 给 T2DM 患者制定切实有效的降糖方案, 可以减缓糖尿病肾病的进展^[3]。

二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i) 是一类作用于肠促胰岛素的降糖药物, 通过结合 DPP-4, 可以抑制胰高血糖素样肽 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 降解, 改善高血糖, 且不易引起低血糖和体质量增加^[4]。DPP-4i 的作用底物二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 在肾脏、胰腺、心脏和大脑等多个组织中均有表达, DPP-4 活性与 Cr 水平具有一定的正相关性^[5]。深入探讨 DPP-4i 对 T2DM 患者 Cr 的影响, 有助于阐明 DPP-4i 是否具有肾脏获益效应。本研究旨在通过系统回顾 DPP-4i 治疗 T2DM 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 分析 DPP-4i 治疗对 T2DM 患者血清 Cr 的影响。

1 资料和方法

1.1 检索策略

系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 与 Web of Science, 检索时间设定为建库到 2024 年 5 月, 使用主题词结合自由词的检索策略。相关词条包含: (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or DPP-4 inhibitors) AND (type 2 diabetes mellitus or T2DM) AND (randomized controlled trials or RCT)。

1.2 研究选择

由两位研究者独立筛选研究, 同时手动检索符合条件的文献。协商解决分歧, 统一意见。纳入的研究均应报道 DPP-4i 影响 Cr 的结局, 纳入标准:

(1) RCT; (2) 评估 DPP-4i 治疗对 Cr 水平的影响; (3) 报道基线与随访过程 Cr 数值, 或具有 Cr 净改变值; (4) 受试者均应明确诊断为 T2DM。排除标准: (1) 动物或细胞实验; (2) 基线或随访 Cr 数值缺失的研究; (3) 单臂试验、综述或会议纪要。

1.3 数据提取

对纳入研究进行数据录入, 包含以下内容: 第一作者姓氏与发表年份; 开展该临床试验的国家; DPP-4i 与对照组剂量与受试者人数; 受试者年龄; 体质指数 (body mass index, BMI); 随访时间 (以周计算); 基础糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c); 基线 Cr。当同一研究出现不同随访周期, 提取最长治疗时段。对于基线和/或治疗后 Cr 缺失的临床研究, 通过邮件联系相关作者, 如仍然无法得到相关信息, 则剔除该研究。

1.4 质量评估

采用 Cochrane 标准评估符合条件 RCT 的质量。评价标准包含 7 项, 分别为: 随机序列生成、分配隐藏、受试者与研究人员的盲法实施情况、临床结局评估的盲法实行情况、数据报告完整性、研究结果是否具有选择性报告, 以及是否存在其他潜在的偏倚。依据 Cochrane 标准, 对偏倚风险低的项目评级给予 L, 偏倚风险高的项目评级给予 H, 未知或不明确的偏倚风险评级给予 U。

1.5 统计学分析

对纳入研究治疗前后的 Cr 进行改变值换算, 使用加权平均差 (weighted mean difference, WMD) 和 95% 置信区间 (coefficient index, CI) 计算受试者 Cr 变化, 通过固定效应或随机效应模型进行拟合。采用卡方检验评估各研究之间的异质性, 并以 I^2 指数进行量化。通过逐一排除每一项研究的方法, 实施敏感性测试, 以探讨每一项 RCT 对总体统计结果的影响。为进一步探讨影响异质性的可能因素, 分别对受试者所在地区、基线 BMI、HbA1c 及 DPP-4i 种类进行亚组分析, 当 Meta 分析所纳入研究数不少于 5 项时, 进行 Begg's 和 Egger's 检验, 据此评估是否存在发表偏倚, 数据统计借助 Review Manager (Revman 5.3, Cochrane Collaboration) 和 STATA 12.0 (STATA Corporation, College Station, Texas, USA) 软件实施。

2 结果

2.1 纳入研究特点

系统检索 4 个数据库,得到 13 267 条记录,通过去重和排除不符合条件的研究,最终纳入 12 项研究(图 1)。所有研究均以 DPP-4i 为干预药物,以安慰剂或其他类降糖药物为对照, DPP-4i 组纳入 1 138 例受试者,对照组样本量为 1 138 例;10 项研究使用西格列汀,剂量范围在 25 ~ 100 mg;2 项研究使用维格列汀,剂量均为 100 mg;在 6 项研究中,随访周期小于 24 周,6 项研究的给药周期为 24 ~ 96 周,纳入研究样本量范围在 32 ~ 451 例,纳入研究基线数值以均数±标准差表示,详见表 1。

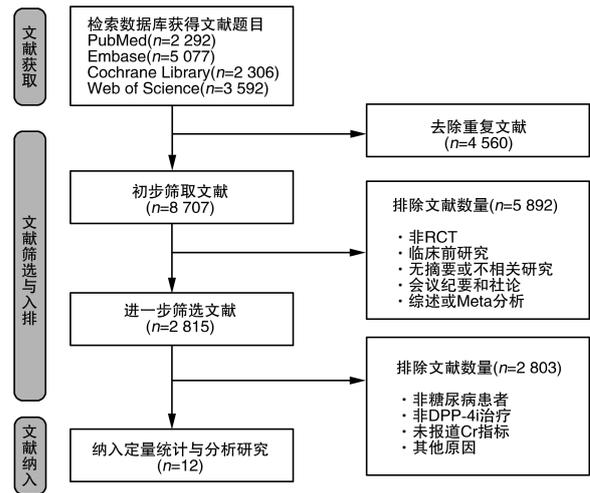


图 1. PRISMA 研究选择流程图

Figure 1. PRISMA flow chart for study selection

表 1. 纳入 RCT 的基线特征

Table 1. Baseline characteristics included in RCT

第一作者	国家	干预方式	随访周期/周	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	HbA1c/%	Cr/(mg/L)
2013 年 Okada 等 ^[6]	日本	西格列汀,50 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=18)	10	66.30±6.70	25.00±3.90	8.00±0.70	6.0±1.0
		米格列醇,150 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=16)		64.90±10.20	23.70±2.90	7.60±0.60	6.9±1.8
2013 年 Takihata ^[7]	日本	西格列汀,50 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=58)	24	60.30±7.50	24.60±3.30	7.47±0.66	6.7±1.6
		吡格列酮,15 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=57)		60.70±9.50	25.80±4.80	7.40±0.61	6.6±1.7
2015 年 Roden 等 ^{[8]a}	德国	西格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=223)	76	55.10±9.90	28.20±5.20	7.85±0.79	8.9±1.2
		安慰剂,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=228)		54.90±10.90	28.70±6.20	7.91±0.78	8.9±1.3
2015 年 Roden 等 ^{[8]b}	德国	西格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=223)	76	55.10±9.90	28.20±5.20	7.85±0.79	8.9±1.2
		恩格列净,10 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=224)		56.20±11.60	28.30±5.50	7.87±0.88	8.9±1.3
2015 年 Roden 等 ^{[8]c}	德国	西格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=223)	76	55.10±9.90	28.20±5.20	7.85±0.79	8.9±1.2
		恩格列净,25 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=224)		53.80±11.60	28.20±5.50	7.86±0.85	9.0±1.2
2016 年 Oyama 等 ^[9]	日本	西格列汀,25 ~ 100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=222)	96	69.20±9.30	25.30±4.10	6.96±0.64	8.5±34.3
		传统治疗(n=220)		69.50±9.20	24.90±4.00	6.96±0.55	8.6±38.6
2017 年 Hayashi 等 ^[10]	日本	西格列汀,50 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=40)	12	—	轻度肥胖	7.55±1.64	7.7±1.7
		达格列净,5 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=40)		—	28.00±0.00	7.61±1.15	7.2±1.7
2017 年 Lovshin 等 ^[11]	加拿大	西格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=16)	4	60.40±7.60	31.69±5.49	7.18±0.79	8.0±0.9
		安慰剂,100 mg/d,片剂,口服,一天 1 次(n=16)		59.30±8.80	30.22±6.96	7.31±0.84	7.8±1.0

续表

第一作者	国家	干预方式	随访周期/周	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	HbA1c/%	Cr/(mg/L)
2015年 Zografou 等 ^[12]	希腊	维格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天2次+二甲双胍,1700 mg/d,片剂,口服,一天2次(n=32)	24	52.00±11.20	31.60±4.60	8.10±0.80	9.3±1.7
		二甲双胍 [#] ,1700 mg/d,片剂,口服,一天2次(n=32)		56.00±10.50	32.20±5.90	8.00±0.80	9.3±1.9
2021年 Elhini 等 ^{[13]a}	埃及	西格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天1次(n=20)	12	49.10±6.99	30.00±4.85	7.25±1.18	5.9±1.6
		二甲双胍,2000 mg/d,片剂,口服,一天2次(n=20)		48.00±7.33	35.60±5.51	7.43±0.65	6.0±1.8
2021年 Elhini 等 ^{[13]b}	埃及	维格列汀,100 mg/d,片剂,口服,一天2次(n=20)	12	48.30±6.66	32.10±6.08	7.74±0.94	6.7±1.6
		二甲双胍,2000 mg/d,片剂,口服,一天2次(n=20)		48.00±7.33	35.60±5.51	7.43±0.65	6.0±1.8
2021年 Narimani 等 ^[14]	伊朗	西格列汀,50 mg/d,片剂,口服,一天1次(n=43)	12	58.04±7.27	27.98±3.57	7.89±0.39	10.1±1.3
		安慰剂,50 mg/d,片剂,口服,一天1次(n=41)		58.90±7.40	28.76±4.67	7.79±0.30	10.1±1.5

注:—表示无法获得;#为纳入安慰剂组;传统治疗包含饮食、运动和/或除 DPP-4i、GLP-1 受体激动剂和胰岛素以外的降糖药物。

2.2 质量评价

由两位研究者独立评价所纳入 RCT 的研究质量,依据 Cochrane 标准,所有研究均实施了随机设计,其中 4 项研究对随机序列生成方法进行了详细描述,

3 项研究提供了分配隐藏方法,5 项研究为开放标签设计,1 项研究对受试者和医生的盲法实施过程进行了详细描述,12 项研究在结局评估方面均为低风险,数据完整性和选择性报告偏倚也均为低风险(图 2)。

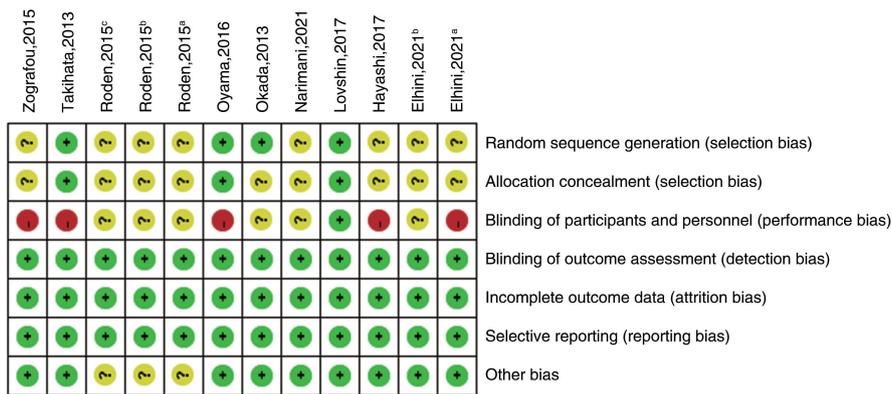


图 2. 依据 Cochrane 标准评估 RCT 的偏倚

Figure 2. Assessment of bias in RCT according to the Cochrane criteria

2.3 DPP-4i 对 Cr 的影响

由于存在一定的异质性,故采用随机效应模型进行数据拟合,Meta 分析结果显示,应用 DPP-4i 对 T2DM 患者进行降糖治疗,Cr 水平升高约 15%,WMD=0.15 mg/L(95% CI:0.03~0.27, I²=18%, P=0.02),结果具有统计学差异(图 3)。敏感性分析表明,统计结果较为稳定(图 4),进一步对基础 BMI、HbA1c、地区和 DPP-4i 种类进行亚组分析,当

患者的基础 HbA1c 在 7.5% 以上,或接受 DPP-4i 治疗时长达到 24 周或超过 24 周时,Cr 水平出现轻度升高现象;对于基础 BMI 小于 30 kg/m² 的患者,应用 DPP-4i 进行降糖治疗时,也会出现 Cr 水平轻度升高现象。与亚裔人群相比,非亚裔人群在应用 DPP-4i 时,Cr 水平轻度升高,与维格列汀相比,西格列汀可能更容易引起 Cr 水平升高(表 2)。

表 2. DPP-4i 对亚组分析中 Cr 变量影响的森林图

Table 2. Forest plot for the effect of DPP-4i on variable of Cr in subgroups of analysis

变量	亚组	纳入研究数目	受试者人数	效应值(95% CI)	I ² /%	P
对照类别	安慰剂	4	317	0.09(-0.05~0.22)	0	0.22
	活性药物	8	821	0.24(0.01~0.48)	39	0.04
药物种类	西格列汀	10	1 086	0.13(0.04~0.22)	0	0.006
	维格列汀	2	52	0.81(-0.55~2.17)	78	0.24
随访周期	<24 周	6	310	0.39(-0.17~0.95)	59	0.17
	≥24 周	6	1 966	0.14(0.04~0.23)	0	0.005
人种	亚裔人群	4	671	0.11(-0.34~0.56)	0	0.63
	非亚裔人群	8	1 605	0.16(0.00~0.33)	47	0.06
HbA1c	≤7.5%	4	629	0.30(-0.36~0.97)	46	0.37
	>7.5%	8	1 647	0.14(0.03~0.25)	11	0.01
BMI	<30 kg/m ²	8	2 100	0.13(0.03~0.22)	0	0.008
	≥30 kg/m ²	4	176	0.66(-0.12~1.43)	71	0.1

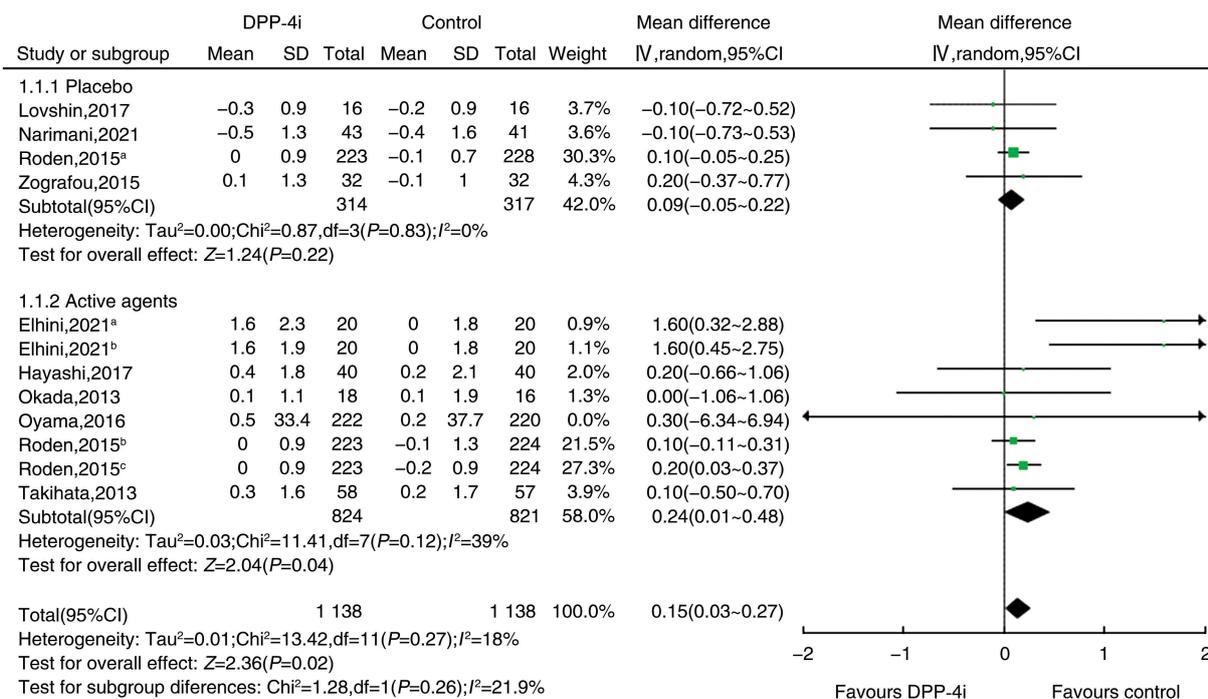


图 3. DPP-4i 对 T2DM 患者 Cr 水平影响的森林图

Figure 3. Forest plot for the analysis of the effect of DPP-4i on Cr levels in patients with T2DM

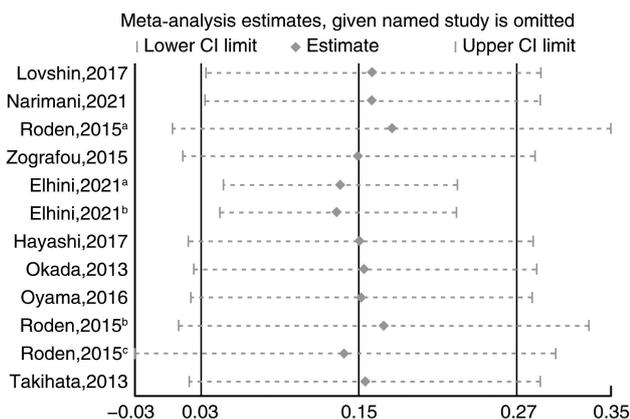


图 4. 敏感性分析探讨 DPP-4i 对 T2DM 患者 Cr 水平的影响

Figure 4. Sensitivity analysis for the effect of DPP-4i on Cr levels in T2DM patients

2.4 发表偏倚

敏感性测试表明, Meta 分析结果较为稳定,这也证实了 DPP-4i 对 Cr 影响的统计学差异,可能来源于纳入研究的总体效应。为进一步探讨是否存在发表偏倚,分别进行 Begg's 和 Egger's 检验,结果未见偏倚(均 $P=0.3$;图 5)。

3 讨论

在临床中,DPP-4i 被推荐用于合并或不合并肾脏并发症的 T2DM 患者的降糖治疗。本研究发现,应用 DPP-4i 可能会引起 T2DM 患者 Cr 水平轻度升高。此前一项纳入 300 例中国老年患者的研究表

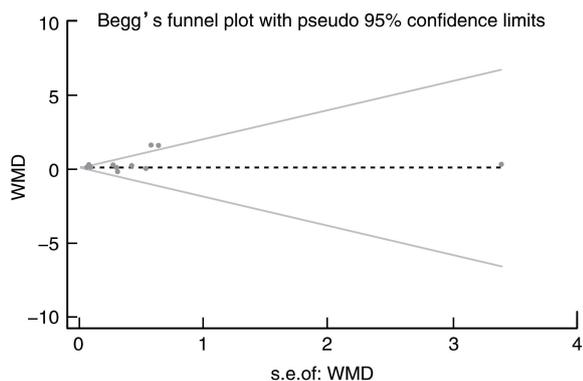


图 5. DPP-4i 对 Cr 水平影响的发表偏倚评估

Figure 5. Assessment of publication bias for estimating the effect of DPP-4i on Cr levels

明, T2DM 患者使用 DPP-4i, Cr 水平没有发生明显改变, 这可能与纳入研究的人群不同有关^[15]。在另一项研究中, T2DM 患者接受不同的 DPP-4i [西格列汀 ($n = 879$)、维格列汀 ($n = 253$)、替格列汀 ($n = 260$)、阿格列汀 ($n = 237$)、利格列汀 ($n = 180$)] 治疗, 血 Cr 水平也没有显著改变^[16]。本研究的分析表明, 西格列汀会引起 Cr 水平轻度升高, 这可能与治疗剂量有关。对于基础 HbA1c > 7.5% 的患者, DPP-4i 治疗可能会引起 Cr 水平轻度升高, 这一现象的发生, 可能与糖尿病进展有一定关系。提示在糖尿病早期进行有效的降糖干预, 有助于延缓肾脏病变进展。此外, 非亚裔人群选择 DPP-4i 作为降糖方案时, 会伴有 Cr 轻度升高, 这可能与不同人群的饮食习惯差异有关。Cr 作为肌酸和磷酸肌酸的代谢产物, 其在体内的水平会受到肌肉含量、饮食习惯、年龄和性别等多种因素的影响^[17]。肌肉量增加、高蛋白饮食或使用肌酸补充剂等均可导致 Cr 升高, 而不一定代表肾功能的恶化^[18]。

肾小球高滤过状态是糖尿病肾病的特征之一, 与近端小管对钠的过度重吸收相关。与 DPP-4i 不同, GLP-1 受体可以直接作用于近端小管, 抑制钠的重吸收, 显示出对糖尿病肾病患者的益处^[19]。然而, DPP-4i 主要作用于远端小管发挥促进尿钠排泄的作用, 这种作用机制不能通过管-球反馈改善肾小球高滤过状态, 这可能是 DPP-4i 对于 T2DM 患者肾脏获益不明显的原因之一^[20]。此外, 有研究表明基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 可引起肾脏出现炎症状态和增殖反应, 诱导肾损伤, DPP-4i 通过上调 SDF-1 会引起糖尿病肾病进展, 这种不良反应抵消了 DPP-4i 通过 GLP-1 受体

信号传导带给肾脏的益处^[21]。西格列汀心血管预后评价试验 (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin, TECOS) 结果表明, 经过 DPP-4i 治疗后, T2DM 患者估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 出现轻度下降, 其具体作用机制尚不明确, 在一定程度上, 可能与 DPP-4i 应用后引起的 Cr 升高有关^[22]。此外, DPP-4i 还可以促进血管内皮再生, 当这一过程发生在肾小球时, 肾小球内皮细胞增殖引起血小板微血管病样损伤, 从而导致肾功能迅速下降^[23]。在 CKD 模型中发现, DPP-4 活性增加时, Cr 水平也会出现明显升高, 两者改变具有一定的正相关性, 而西格列汀能够减少蛋白尿的生成, 本研究发现 DPP-4i 治疗后, 糖尿病患者的 Cr 水平轻度升高, 产生差异的原因可能在于两种疾病状态的不同, 前者为 CDK 模型, 后者的受试人群均为 T2DM 患者, 其具体作用机制有待进一步研究。

糖尿病患者临床中多伴有血压升高, 积极的降压治疗可显著改善 T2DM 患者的肾脏预后和生存质量。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂具有直接的肾保护作用, 故被推荐为 T2DM 合并高血压患者的一线治疗药物。有研究发现, 肾脏 DPP-4 的活性不依赖于血压值的改变, 其能够直接影响 RAAS 系统, 激活免疫反应, 诱导肾损伤, 而抑制 DPP-4 后, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 介导的免疫反应和肾损伤可以得到显著改善^[24]。DPP-4i 联合 RAAS 抑制剂可显著降低晚期糖尿病肾病患者的 HbA1c 水平, 保护肾功能, 然而, 在接受 DPP-4i 治疗的同时, 如果给予最大剂量的 RAAS 抑制剂, 可能会对肾功能产生不利影响, 需要适时监测 Cr 水平与肾功能变化, DPP-4i 联合 RAAS 抑制剂调节 T2DM 患者肾功能的作用机制, 有待于进一步探究。

在临床中, 肾功能受损是糖尿病肾病的主要临床表现之一, 糖尿病肾病患者肾功能的恶化提示糖尿病肾病进展, 且与心血管死亡及全因死亡风险增加有关。与 GLP-1 受体激动剂相比, DPP-4i 对心血管结局的影响存在更多的不确定性。目前的研究结果可能通过阐明 DPP-4i 治疗与 T2DM 患者肾功能之间的关系来弥补这一空白。以肠促胰岛素为基础的 治疗带来的肾脏获益与良好的心血管预后相关^[25]。这种效果或许不足以改善肾功能, 但可能有助于延缓糖尿病血管并发症的发生和发展, 改善患者的生存预后。T2DM 的治疗应该是综合性的, 除了强化降糖, 还应开展能够延缓糖尿病肾病和减

少心血管危险因素的治疗方案,从而降低 T2DM 相关并发症的发生。理想的治疗手段应达到多重获益,包括降压、降脂以及降糖,而不会引起体质量增加和低血糖发生的风险^[26]。今后,需要开展更多的临床试验,以探讨 DPP-4i 影响 Cr 等生物标志物的临床价值。

本研究的创新在于汇总 T2DM 患者应用 DPP-4i 治疗影响 Cr 水平的证据,揭示 DPP-4i 可能会对 Cr 水平产生一定的升高作用。在临床应用中,需要基于糖尿病患者的基础 HbA1c、BMI、治疗周期等因素,适时监测 Cr 变化值与肾功能。与单一研究相比,该研究综合多项 RCT,能够更为准确地分析 DPP-4i 调节 Cr 的效应值。本研究还进一步对人群类别、不同 DPP-4i、治疗周期、基线 BMI 及 HbA1c 开展亚组分析,有助于深入探究 DPP-4i 对 Cr 水平的影响。

本研究尚存在一定的不足:首先,纳入研究的样本量相对较少,符合条件的 RCT 数目较少;其次,在人群特点、受试者特征、基线 Cr 以及 DPP-4i 剂量等方面,不同研究势必存在一定的差异,这些因素的作用在一定程度上也可能影响 DPP-4i 对 Cr 效应值的综合估算;此外,本研究纳入的 RCT,均为已发表的临床试验,尚不能完全纳入未发表的数据,这可能对合并分析也会产生一定的偏倚;最后,纳入的研究采用的 Cr 检测方法可能不同,这也将会对统计结果产生一定的影响。

综上,T2DM 患者应用 DPP-4i 进行降糖治疗,可能会出现血 Cr 水平轻度升高。未来还需开展更大样本量的多中心研究以进一步探讨 DPP-4i 治疗引起 Cr 水平改变的临床意义。

[参考文献]

[1] ZHANG R M, PERSSON F, MCGILL J B, et al. Clinical implications and guidelines for CKD in type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(3): 542-550.

[2] WEN Y, PARIKH C R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58(5): 354-368.

[3] JHA R, LOPEZ-TREVINO S, KANKANAMALAGE H R, et al. Diabetes and renal complications: an overview on pathophysiology, biomarkers and therapeutic interventions [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(5): 1098.

[4] CHEUNG J T K, YANG A, WU H, et al. Early treatment with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors reduces glycaemic variability and delays insulin initiation in type 2 diabetes: a propensity score-matched cohort study[J]. *Diabetes Metab*

Res Rev, 2024, 40(1): e3711.

[5] BENETTI A, MARTINS F L, SENE L B, et al. Urinary DPP4 correlates with renal dysfunction, and DPP4 inhibition protects against the reduction in megalin and podocin expression in experimental CKD [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(3): F285-F296.

[6] OKADA K, YAGYU H, KOTANI K, et al. Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2013, 60(7): 913-922.

[7] TAKIHATA M, NAKAMURA A, TAJIMA K, et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 455-462.

[8] RODEN M, MERKER L, CHRISTIANSEN A V, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a phase III randomized controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 154.

[9] OYAMA J, MUROHARA T, KITAKAZE M, et al. The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: the PROLOGUE randomized controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(6): e1002051.

[10] HAYASHI T, FUKUI T, NAKANISHI N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 8.

[11] LOVSHIN J A, RAJASEKERAN H, LYTVYN Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating SDF-1 α^{1-67} in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8): 1073-1081.

[12] ZOGRAFOU I, SAMPANIS C, GKALIAGKOUSI E, et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hormones (Athens)*, 2015, 14(1): 118-125.

[13] ELHINI S H, HUSSEIN A K, OMRAN A A E, et al. Efficacy and safety profile of sitagliptin, vildagliptin, and metformin in newly diagnosed type 2 diabetic subjects[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(12): 1589-1602.

[14] NARIMANI R, KACHUEI A, REZVANIAN H, et al. Effect of sitagliptin on proteinuria in patients with type 2 diabetes: a renoprotective effect of sitagliptin[J]. *J Res Med Sci*, 2021, 26: 35.

[15] YU D N, QIU L, NING S Y, et al. Evaluation of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors for Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 35.

- [16] NISHIDA Y, TAKAHASHI Y, TEZUKA K, et al. Comparative effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on laboratory parameters in patients with diabetes mellitus [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 28.
- [17] ZHANG Y Y, CHEN B X, CHEN Z, et al. Correlation study of renal function indices with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy in T2DM patients with normal renal function [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1302615.
- [18] 黄沛森, 梁玮昊, 董吁钢, 等. 缺血性心力衰竭患者肾功能恶化的相关因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(12): 1045-1050.
- HUANG P S, LIANG W H, DONG X G, et al. Analysis of related factors of worsening renal function in patients with ischemic heart failure [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(12): 1045-1050.
- [19] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 1025-1029.
- [20] HALLOW K M, GEBREMICHAEL Y, HELMLINGER G, et al. Primary proximal tubule hyperreabsorption and impaired tubular transport counterregulation determine glomerular hyperfiltration in diabetes: a modeling analysis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(5): F819-F835.
- [21] PACKER M. Have dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ameliorated the vascular complications of type 2 diabetes in large-scale trials? The potential confounding effect of stem-cell chemokines [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 9.
- [22] SCIRICA B M, IM K, MURPHY S A, et al. Re-adjudication of the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS) with study-level meta-analysis of hospitalization for heart failure from cardiovascular outcomes trials with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors [J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(7): 794-801.
- [23] SUENAGA A, SAWA N, OBA Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related renal disease [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(10): 108590.
- [24] NISTALA R, MEUTH A I, SMITH C, et al. DPP4 inhibition mitigates ANG II-mediated kidney immune activation and injury in male mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(3): F505-F517.
- [25] GOLDNEY J, SARGEANT J A, DAVIES M J. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy [J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10): 1832-1845.
- [26] SATTAR N, PRESSLIE C, RUTTER M K, et al. Cardiovascular and kidney risks in individuals with type 2 diabetes: contemporary understanding with greater emphasis on excess adiposity [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(4): 531-543.

(此文编辑 文玉珊)