

## 沙库巴曲缬沙坦对高伴糖患者胰岛素抵抗及慢性炎症状态的影响

尹经霞<sup>1</sup>,徐晓丽<sup>1</sup>,桂晶<sup>1</sup>,廖涌<sup>1</sup>,蒲丹岚<sup>2</sup>

(1.武警重庆总队医院内分泌科,重庆 400061;2.重庆市渝北区人民医院内分泌科,重庆 401120)

**【摘要】目的:**比较沙库巴曲缬沙坦与苯磺酸氨氯地平对2型糖尿病合并高血压(高伴糖)患者胰岛素抵抗、糖脂代谢、慢性炎症状态及早期肾损害的影响。**方法:**选取2024年8月至2025年5月武警重庆总队医院门诊及住院患者120例,随机分为沙库巴曲缬沙坦组(试验组,60例)和苯磺酸氨氯地平组(对照组,60例),观察治疗12周后人体测量学指标、血压、糖脂代谢、基于C肽的稳态模型评估胰岛素抵抗指数[homeostasis model assessment of insulin resistance (C), HOMA-IR (C)]、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及尿微量蛋白(microalbuminuria, MAU)等指标变化。**结果:**最终完成研究随访的患者107例(试验组52例、对照组55例),2组患者降压幅度及达标率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。糖脂代谢参数改善幅度组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2组MAU下降幅度相似( $P>0.05$ )。沙库巴曲缬沙坦组超重患者HOMA-IR (C)中位下降0.053(-0.006, 0.096), CRP中位下降2.37(0.49, 5.17) mg/L,均优于对照组( $P<0.05$ );偏相关分析显示,试验组患者 $\Delta$ HOMA-IR (C)与 $\Delta$ CRP呈中度正相关( $r=0.334, P=0.031$ ),且该关联独立于体质量、血压及糖脂代谢变化。**结论:**沙库巴曲缬沙坦在降压效果与氨氯地平相当的基础上,可能经“胰岛素-炎症轴”独立改善胰岛素抵抗并降低炎症,对超重患者尤为明显,但未观察到额外肾脏早期获益。本研究为高血压合并糖尿病患者选择兼具降压与抗炎药物提供了新的参考。

**【关键词】**糖尿病;高血压;沙库巴曲缬沙坦;胰岛素抵抗**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A

## Effect of sacubitril/valsartan on insulin resistance and chronic inflammation in patients with hypertension and diabetes

Yin Jingxia<sup>1</sup>, Xu Xiaoli<sup>1</sup>, Gui Jing<sup>1</sup>, Liao Yong<sup>1</sup>, Pu Danlan<sup>2</sup>

(1.Department of Endocrinology, Chongqing Armed Police Corps Hospital; 2.Department of Endocrinology, Yubei District People's Hospital of Chongqing)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of sacubitril/valsartan versus amlodipine besylate on insulin resistance, glucose and lipid metabolism, chronic inflammation, and early kidney injury in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. **Methods:** A total of 120 outpatients and inpatients who were treated in Chongqing Armed Police Corps Hospital from August 2024 to May 2025 were enrolled and randomly divided into sacubitril/valsartan group and amlodipine besylate group, with 60 patients in each group. The two groups were observed in terms of the changes in anthropometric parameters, blood pressure, glucose and lipid metabolism, C-peptide-based homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR (C)], C-reactive protein (CRP), and urinary microalbumin (MAU) after 12 weeks of treatment. **Results:** Finally 107 patients (52 in the experimental group and 55 in the control group) completed follow-up, and there were no significant differences between the two groups in the degree of reduction in blood pressure and the rate of reaching the standard ( $P>0.05$ ). There were also no significant differences in the degree of improvements in parameters for glucose and lipid metabolism between the two groups ( $P>0.05$ ). The two groups showed a similar degree of reduction in MAU ( $P>0.05$ ). In

作者介绍:尹经霞, Email: yinjingxia01@qq.com,

研究方向:主要从事内分泌及代谢病相关研究。

通信作者:蒲丹岚, Email: 22269167@qq.com。

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(编号:CSTB2022NSCQ-MSX1271);重庆市卫健委中医科研资助项目(编号:2024WSJK192);重庆市南岸区科卫联合医学科科研资助项目(编号:2023-03)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260119.1056.010>

(2026-01-20)

the sacubitril/valsartan group, overweight patients had a median reduction of 0.053 (-0.006, 0.096) for HOMA-IR (C) and a median reduction of 2.37 (0.49, 5.17) mg/L for CRP, both of which were significantly better than the values in the control group ( $P<0.05$ ). The partial correlation analysis showed a moderate positive correlation between  $\Delta$ HOMA-IR (C) and  $\Delta$ CRP ( $r=0.334, P=0.031$ ), which was independent of the changes in body weight, blood pressure, and glucose and lipid metabolism. **Conclusion:** In addition to a compa-

rable effect to amlodipine in reducing blood pressure, sacubitril/valsartan can independently improve insulin resistance and reduce inflammation via an “insulin-inflammation axis”, especially in overweight patients, while extra early renal benefit is not observed. This study provides a new reference for selecting drugs with both antihypertensive and anti-inflammatory properties in patients with hypertension and diabetes.

**[Key words]** diabetes mellitus; hypertension; sacubitril/valsartan; insulin resistance

目前我国糖尿病患病形势严峻<sup>[1-2]</sup>,且常伴高血压、脂代谢异常、超重及肥胖等多种慢性疾病<sup>[3]</sup>。此外近年来原发性高血压患病率也大幅增加<sup>[4]</sup>,高伴糖患病率更是超过 60%<sup>[5]</sup>,动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险日益加剧,严重影响糖尿病患者预后。单纯强化降糖对心脑血管疾病终点事件改善作用有限,综合管理治疗是大势所趋。研究发现,糖尿病和高血压有相似的发病基础,如胰岛素抵抗、机体慢性炎症状态等<sup>[6-7]</sup>,对其改善有利于综合管理。沙库巴曲缬沙坦是具有脑啡肽酶和血管紧张素双重抑制作用的一种新型降压药<sup>[8]</sup>。抑制脑啡肽酶和血管紧张素可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 及交感神经系统活性,或可通过缓解慢性低度炎症,削弱炎症性介质对胰岛素信号通路的干扰,进而改善胰岛素抵抗<sup>[9-11]</sup>。

本研究采用随机、开放、阳性对照设计,前瞻性纳入我院住院及门诊高血压合并 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 患者。对比沙库巴曲缬沙坦与苯磺酸氨氯地平治疗前后血压、人体测量、体质指数 (body mass index, BMI)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)、血脂、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP)、胰岛素抵抗及炎症指标、肾脏早期靶器官损害变化,以评估前者能否提升胰岛素敏感性、减轻炎症,为高伴糖患者优化降压提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

1.1.1 一般资料 纳入 2024 年 08 月至 2025 年 05 月于武警重庆总队医院门诊或住院的高伴糖患者 120 例。通过随机数字表法将 120 例受试者均分为 2 组:沙库巴曲缬沙坦组 (试验组) 与苯磺酸氨氯地平组 (对照组),每组各 60 例 (样本量设定允许 <20% 脱失率)。本研究经中国武装警察部队重庆总队医院伦理委员会审核批准实施 [批件号: (2023) 伦理临

审第 (WJ-231015) 号], 所有受试者均签署知情同意书。本研究已通过中国临床试验注册中心进行注册 (注册号: ChiCTR2400088532)。

1.1.2 纳入标准 ① T2DM; ② 原发性高血压病 1~2 级患者; ③ 年龄 ≥ 18 岁; ④  $19 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ; ⑤ 符合沙库巴曲缬沙坦或苯磺酸氨氯地平用药适应症; ⑥ 受试者充分知晓试验流程, 自愿遵守方案并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ① 严重糖尿病急性并发症; ② 妊娠或哺乳期患者; ③ 重度肝肾功能损伤者; ④ 急性心脑血管事件发作期; ⑤ 既往使用过胰岛素增敏剂, 胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 或二肽基肽酶 IV 抑制剂, 钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor antagonist, ARB) 类降压药物, 糖皮质激素等对血糖有影响的药物; ⑥ 经研究者判断, 存在任何可能妨碍受试者完成试验或显著增加其风险的其他情形。

### 1.2 方法

1.2.1 试验方法 采用 PASS 15.0 软件进行本研究的样本量估算。研究以 C 肽的稳态模型评估胰岛素抵抗指数 [homeostasis model assessment of insulin resistance (C), HOMA-IR (C)] 为主要研究参数, 根据前期预实验结果及文献报道, 预估主要研究参数为非正态分布数据, 设定检验效能:  $1-\beta=0.8$ , 检验水准:  $\alpha=0.05$ , 中心参数  $\mu=1.6$ , 变异度  $\sigma=3$ , Tukey 分布: 偏度值=0.2、延伸度=0.1, 采用双侧检验、两独立样本 Mann-Whitney-Wilcoxon test 样本量估算方法, 计算样本量为:  $N_1=47, N_2=47$ , 实际检验效能 0.815; 考虑 20% 脱失率后样本量:  $N_1=59, N_2=59$ , 最终确定样本量: 每组 60 例。将符合入排标准、筛选合格者采用随机数字表法按照 1:1 比例进行分组 (每组 60 例)。2 组患者在常规降糖、调脂方案的基础上, 试验组给予沙库巴曲缬沙坦片 (北京诺华 100 mg\*14), 对照组给予苯磺酸氨氯地平片 (重庆科瑞 5 mg\*28)。2 组患者均根据血压情况逐渐调整降压药物剂量; 收集 2 组服用降糖药物的病史信息。2 组患者均需接受“糖尿病低脂低盐”饮食及运动教育指导。在整个教育指导治疗期间, 患者的非药物治疗采用指南推荐的干预方案 (适当参加锻炼, 避免突然或长期的过量饮酒)。本试验治疗观察期为 12 周, 共有 2 次访视, 包括筛选入组期 (0 周)、治疗干预后的随访期 (12 周)。

1.2.2 数据采集 受试者在采血访视当日须在空腹和未用药物状态下到研究中心由专人现场完成问诊、体格检查及所有

检查和操作。收集年龄、性别、糖尿病和高血压病史及用药史、家族史,人体测量指标:身高、体质量、BMI、腰围(waist circumference, WC)、身高腰围比(waist-to-height ratio, WHtR),血压:收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP);同时采集其前臂静脉血于我院检验科检测血脂:甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C);HbA<sub>1c</sub>;FPG;FCP;基于 FCP 的稳态模型评估  $\beta$  细胞功能指数[homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function (C), HOMA- $\beta$  (C)];HOMA-IR (C);C 肽指数(C-peptide index, CPI);炎症指标:C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) CRP;尿微量蛋白(microalbuminuria, MAU)。计算 BMI 公式: BMI=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>), 糖尿病人群基于 FCP 的 HOMA- $\beta$  计算公式<sup>[12]</sup>: HOMA- $\beta$ (C)=0.27 × FCP(pmol/L)/[FPG(mmol/L)-3.5];糖尿病人群基于 FCP 的 HOMA-IR 计算公式<sup>[13-14]</sup>: HOMA-IR(C)=1.5+FCP(ng/mL) × FPG (mg/dL)/2 800、CPI=FCP (ng/mL)/FPG (mmol/L) × 100; C 肽的单位换算<sup>[15]</sup>: 1 nmol/L=1 000 pmol/L=3 ng/mL;血糖的单位换算: 1 mmol/L=18 mg/dL。

1.2.3 评估指标 主要评估指标:胰岛功能:  $\Delta$ HOMA-IR(C)、 $\Delta$ HOMA- $\beta$ (C)、 $\Delta$ CPI;慢性炎症:  $\Delta$ CRP;次要评估指标:糖代谢:  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub>、 $\Delta$ FPG、 $\Delta$ FCP;脂代谢:  $\Delta$ TC、 $\Delta$ TG、 $\Delta$ LDL-C、 $\Delta$ HDL-C;人体测量:  $\Delta$ 体质量、 $\Delta$ BMI、 $\Delta$ 腰围、 $\Delta$ 腰高比;血

压:  $\Delta$ SBP、 $\Delta$ DBP、血压达标率;早期肾损害:  $\Delta$ MAU;探索性分析:  $\Delta$ HOMA-IR(C)与  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ MAU 的偏相关(控制体质量、血压、糖脂变化);安全性评价:记录所有不良事件,包括新发症状、体征异常及实验室指标异常的情况。

### 1.3 统计学方法

数据用 SPSS 31.0 处理分析。数据分布形态采用 Shapiro-Wilk 检验;正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,偏态分布的计量资料以用中位数(四分位数) [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ] 表示;计数资料以例(%) 表示。组间比较:正态数据用独立样本  $t$  检验,偏态数据用 Mann-Whitney  $U$  检验;组内比较:正态数据用配对  $t$  检验,偏态数据用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料率的比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法检验;指标间相关性检验采用偏相关分析;检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者基线资料比较

研究周期共 12 周,最终共 107 例完成随访并纳入分析:试验组 52 例(随访保留率 86.7%),对照组 55 例(随访保留率 91.7%)。2 组间患者在病程、性别、年龄、身高、体质量、BMI、WC、WHtR、SBP、DBP、HbA<sub>1c</sub>、FPG、FCP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、MAU、CRP 等基线资料差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ,见表 1)。

表 1 2 组患者一般基线资料比较 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ;  $n, \%$ ;  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	对照组( $n=55$ )	试验组( $n=52$ )	$Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	68(63, 75)	73(66, 78)	-1.806	0.071
性别(男/女) <sup>a</sup>	26(47.3)/29(52.7)	22(42.3)/30(57.7)	0.266	0.606
糖尿病病程(年)	10(3, 15)	9(2, 15)	-0.172	0.864
高血压病程(年)	9(5, 12)	11(4, 20)	-1.393	0.164
身高(cm)	162.30 $\pm$ 8.41	160.83 $\pm$ 9.35	-0.877	0.381
体质量(kg)	66(60, 70)	61(55, 71)	-1.148	0.251
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.34(22.58, 25.97)	23.71(22.41, 25.82)	-0.739	0.460
WC(cm)	86.0(83.0, 90.0)	81.5(76.0, 90.0)	-1.578	0.114
WHtR	0.53(0.50, 0.57)	0.51(0.48, 0.56)	-1.543	0.123
SBP(mmHg)	145(135, 154)	148(128, 162)	-0.371	0.711
DBP(mmHg)	80(76, 86)	80(71, 90)	-0.222	0.825
MAU(mg/L)	56.0(20.1, 149.7)	48.6(20.3, 155.5)	-0.196	0.844
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5(6.6, 8.9)	7.00(6.2, 8.4)	-1.531	0.126
FPG(mmol/L)	7.5(6.3, 8.9)	7.1(5.9, 9.3)	-0.592	0.554
FCP(ng/mL)	2.66(1.99, 3.70)	2.90(1.71, 4.31)	-0.340	0.734
TC(mmol/L)	4.87 $\pm$ 1.46	4.45 $\pm$ 1.28	-1.512	0.131
TG(mmol/L)	1.84(1.11, 2.67)	1.45(1.15, 1.88)	-1.493	0.135
LDL-C(mmol/L)	2.71 $\pm$ 1.02	2.37 $\pm$ 0.86	-1.633	0.102
HDL-C(mmol/L)	1.19(0.95, 1.45)	1.16(0.93, 1.37)	-0.446	0.656
CRP(mg/L)	3.65(2.00, 8.76)	4.58(1.84, 7.32)	-0.044	0.965

## 2.2 2组患者合并疾病、用药情况

2组间患者合并疾病:高血脂、ASCVD、糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease,DKD)、慢性肾脏病,合并用药:调脂药物、抗血小板治疗药物、保肾类药物、改善循环类中成药、营养神经类药物,糖尿病用药:胰岛素、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、磺脲类或非磺脲类促泌剂、双胍类、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor,SGLT2i)等病史比较均无差异( $P>0.05$ ,表2),组间具有可比性。2组治疗稳定期降压药物使用剂量存在统计学差异( $P<0.001$ ),对照组多数给予低剂量苯磺酸氨氯地平(2.5~5 mg/d)治疗,而试验组则以高剂量沙库巴曲缬沙坦(200 mg/d)为主,见表2。

## 2.3 2组患者人体测量指标、血压及脂代谢比较

2组患者经12周治疗后体质量、BMI、WC、WHR、HDL-C较前无明显变化(均 $P>0.05$ ),SBP、DBP、TC、TG、LDL-C均有明显下降(均 $P<0.05$ )(表3)。试验组 $\Delta$ SBP中位下降10(1,35) mmHg, $\Delta$ DBP中位下降4(-5,18) mmHg,对照组 $\Delta$ SBP中位下降11(2,25) mmHg, $\Delta$ DBP中位下降5(-2,12) mmHg,2组治疗后血压下降幅度无显著差异(均 $P>0.05$ ,表4)。设定以 $<130/80$  mmHg为达标值:2组治疗前后血压达标率比较:试验组达标率由23.1%升至42.3%,前后差异显著( $\chi^2=$

4.370, $P=0.037$ );对照组由7.3%升至29.1%,亦有统计学意义( $\chi^2=8.800$ , $P=0.003$ );2组治疗后达标率比较无统计学差异( $\chi^2=2.039$ , $P=0.153$ );见图1A。

试验组 $\Delta$ TC中位下降0.5(-0.31,1.05) mmol/L, $\Delta$ TG中位下降0.14(-0.17,0.71) mmol/L, $\Delta$ LDL-C中位下降0.24(-0.12,0.67) mmol/L,对照组 $\Delta$ TC中位下降0.27(-0.20,1.21) mmol/L, $\Delta$ TG中位下降0.34(-0.13,0.96) mmol/L, $\Delta$ LDL-C中位下降0.28(-0.09,1.10) mmol/L;2组治疗后 $\Delta$ TC、 $\Delta$ TG、 $\Delta$ LDL-C下降幅度比较无显著差异( $P>0.05$ ,见表4)。

## 2.4 2组患者血糖、胰岛素抵抗相关指标、尿微量蛋白及炎症指标比较

2.4.1 2组糖代谢及胰岛素抵抗指标比较 2组患者经12周治疗后HbA<sub>1c</sub>、FCP、HOMA-IR(C)均较治疗前下降,治疗前后组内比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),试验组治疗后FPG下降有统计学差异( $P<0.05$ ),对照组FPG较治疗前无明显变化( $P>0.05$ ),2组治疗后HOMA- $\beta$ (C)、CPI较治疗前无明显变化( $P>0.05$ )。2组治疗后FCP、HOMA-IR(C)组间有明显差异(均 $P<0.05$ ),HbA<sub>1c</sub>组间无明显差异( $P>0.05$ ),见表3。

表2 2组患者合并疾病、用药情况比较(n,%)

项目	对照组(n=55)	试验组(n=52)	$\chi^2$ 值	P值
合并疾病				
血脂异常	47(85.5)	47(90.4)	0.609	0.435
ASCVD疾病 <sup>a</sup>	34(61.8)	30(57.7)	0.189	0.664
DKD	36(65.5)	36(69.2)	0.173	0.677
慢性肾脏病	4(7.3)	4(7.7)	-	0.610 <sup>i</sup>
合并疾病用药				
调脂药物 <sup>b</sup>	44(80.0)	44(84.6)	0.390	0.532
抗血小板或抗凝治疗药物 <sup>c</sup>	42(76.4)	40(76.9)	0.005	0.946
改善循环类中成药 <sup>e</sup>	33(60.0)	31(59.6)	0.002	0.968
保肾类药物 <sup>d</sup>	19(34.5)	13(25.0)	1.162	0.281
营养神经类药物 <sup>f</sup>	9(16.4)	8(15.4)	0.019	0.890
糖尿病用药				
胰岛素	19(34.5)	13(25.0)	1.162	0.281
$\alpha$ -糖苷酶抑制剂	8(14.5)	2(3.8)	-	0.094 <sup>i</sup>
磺脲类或非磺脲类促泌剂	11(20.0)	10(19.2)	0.010	0.920
双胍类	30(54.5)	29(55.8)	0.016	0.899
SGLT2i	24(43.6)	24(46.2)	0.068	0.794
高血压用药			20.700	0.000
低剂量 <sup>g</sup>	43(78.2)	18(34.6)		
高剂量 <sup>h</sup>	12(21.8)	34(65.4)		

注:a,ASCVD疾病包括冠心病、脑梗塞;b,调脂药物包括阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、海博麦布、依折麦布;c,抗血小板或抗凝治疗药物包括阿司匹林、铝镁匹林、硫酸氢氯吡格雷、吲哚布芬、替格瑞洛、达比加群、利伐沙班;d,保肾类药物包括渴络欣胶囊、羟苯磺酸钙胶囊、胰激肽原酶肠溶片、肾炎康复片、尿毒清颗粒、百令胶囊;e,改善循环类中成药包括松龄血脉康胶囊、芪苈强心胶囊、复方丹参滴丸、脑脉泰胶囊、稳心颗粒、参松养心颗粒;f,营养神经类药物包括依帕司他、甲钴胺;g,稳定期对照组高血压用药低剂量为:苯磺酸氨氯地平2.5 mg/d或5 mg/d,高剂量为苯磺酸氨氯地平10 mg/d;h,稳定期试验组高血压用药低剂量为:沙库巴曲缬沙坦50 mg/d或100 mg/d,高剂量为沙库巴曲缬沙坦200 mg/d;i,Fisher精确检验P值;计数资料比较均采用Pearson卡方检验; $P<0.05$ 定义为有统计学差异

表 3 2 组患者治疗前后一般人体测量学指标、血压、糖脂代谢、胰岛素抵抗指标、尿微量蛋白及炎症指标比较 $[\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})]$

项目	对照组(55例)		Z 值	P 值	试验组(52例)		Z 值	P 值	治疗后两组间比较	
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			Z 值	P 值
体质量(kg)	66(60,70)	65(59,69)	-1.597	0.110	61(55,71)	60(55,70)	-1.666	0.096	-1.538	0.124
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.34 (22.58,25.97)	24.04 (22.64,25.20)	-1.677	0.094	23.71 (22.41,25.82)	23.07 (21.80,25.07)	-1.699	0.089	-1.861	0.063
WC(cm)	86.0 (83.0,90.0)	86.0 (83.0,89.0)	-1.591	0.112	81.5 (76.0,90.0)	81.5 (75.3,90.0)	-0.881	0.378	-1.291	0.197
WHtR	0.53 (0.50,0.57)	0.52 (0.50,0.56)	-1.651	0.099	0.51 (0.48,0.56)	0.51 (0.48,0.56)	-1.332	0.183	-1.069	0.285
SBP(mmHg)	145(135,154)	132(120,143)	-4.076	0.000	148(128,162)	129(120,137)	-4.243	0.000	-0.920	0.357
DBP(mmHg)	80(76,86)	77(70,84)	-3.126	0.002	80(71,90)	74(67,80)	-2.888	0.004	-1.523	0.128
TC(mmol/L)	4.87 ± 1.46	4.24 ± 1.18	-2.685	0.007	4.45 ± 1.28	3.87 ± 0.99	-3.159	0.002	-1.624	0.104
TG(mmol/L)	1.84 (1.11,2.67)	1.42 (1.06,2.00)	-3.306	0.000	1.45 (1.15,1.88)	1.31 (0.78,1.77)	-1.964	0.050	-1.353	0.176
LDL(mmol/L)	2.71 ± 1.02	2.17 ± 0.82	-3.578	0.000	2.37 ± 0.86	1.99 ± 0.65	-3.075	0.002	-0.982	0.326
HDL(mmol/L)	1.19 (0.95,1.45)	1.17 (1.02,1.43)	-0.478	0.633	1.16 (0.93,1.37)	1.19 (0.99,1.43)	-0.450	0.653	-0.168	0.866
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5(6.6,8.9)	6.6(6.2,7.2)	-5.316	0.000	7.0(6.2,8.4)	6.7(6.0,7.5)	-3.459	0.000	-0.437	0.662
FPG(mmol/L)	7.5(6.3,8.9)	6.8(6.0,7.8)	-1.936	0.053	7.1(5.9,9.3)	6.5(5.9,7.6)	-2.609	0.009	-1.041	0.298
FCP(ng/mL)	2.66 (1.99,3.70)	2.39 (1.82,3.42)	-3.100	0.002	2.90 (1.71,4.31)	2.11 (1.28,2.89)	-2.741	0.006	-1.820	0.069
HOMA-β(C)	60.51 (37.10,95.23)	71.13 (40.21,101.16)	-0.897	0.370	56.70 (26.79,140.65)	55.45 (36.22,89.74)	-0.419	0.675	-0.916	0.360
HOMA-IR(C)	1.62 (1.59,1.66)	1.61 (1.58,1.65)	-3.134	0.002	1.62 (1.58,1.71)	1.59 (1.55,1.63)	-2.787	0.005	-2.069	0.039
CPI	34.93 (21.91,51.11)	35.65 (25.61,50.78)	-0.092	0.927	34.26 (17.87,65.56)	31.21 (19.66,45.61)	-1.421	0.155	-1.365	0.172
MAU(mg/L)	56.0 (20.1,149.7)	26.0 (14.8,45.0)	-5.313	0.000	48.5 (20.3,155.5)	22.5 (11.0,46.0)	-5.956	0.000	-1.125	0.260
CRP(mg/L)	3.65 (2.00,8.76)	4.34 (1.38,7.78)	-2.110	0.035	4.58 (1.84,7.32)	2.12 (0.75,3.64)	-6.257	0.000	-3.036	0.002

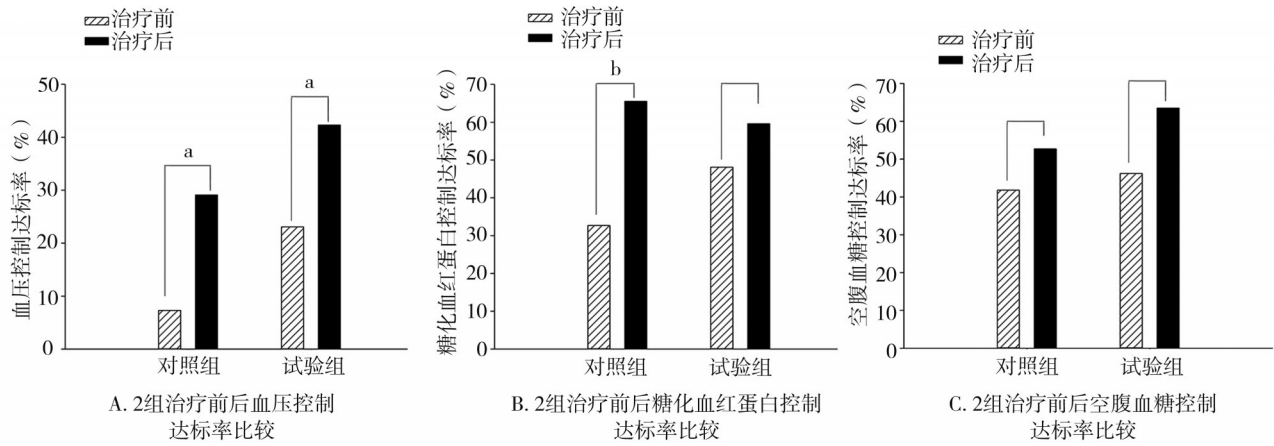
注:2 组治疗后组间比较采用 Mann-Whitney U 检验(非参数检验);各组治疗前后组内比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验(非参数检验)

试验组  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> 中位下降 0.2(0.00,0.87)%,  $\Delta$ FPG 中位下降 0.63(-0.48,2.37)mmol/L; 对照组  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> 中位下降 0.2(0.2,1.8)%,  $\Delta$ FPG 中位下降 0.43(-0.80,1.92)mmol/L; 2 组治疗前后  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub>、 $\Delta$ FCP、 $\Delta$ HOMA-IR(C)、 $\Delta$ HOMA-β(C)、 $\Delta$ CPI 的差值比较均无明显变化( $P>0.05$ ), 治疗组  $\Delta$ CRP 差值较对照组明显改善( $P<0.05$ ), 见表 4。

设定以 HbA<sub>1c</sub><7%、FPG<7.0 mmol/L 为达标线: 试验组 HbA<sub>1c</sub> 达标率与 FPG 达标率均呈上升趋势, 但未达显著(均  $P>0.001$ ); 对照组 HbA<sub>1c</sub> 达标率提升显著( $P<0.001$ ), FPG 达标率呈上升趋势( $P=0.252$ )。治疗前后 2 组 HbA<sub>1c</sub> 达标率比较: 试验组 HbA<sub>1c</sub> 达标率由 48.1% 升至 59.6% ( $\chi^2=1.393, P=0.238$ ), 对照组 HbA<sub>1c</sub> 达标率由 32.7% 升至 67.3%, 差异显著 ( $\chi^2=11.786, P<0.001$ ), 治疗后 HbA<sub>1c</sub> 组间比较无显著差异 ( $\chi^2=0.389, P=0.533$ ); 治疗前后 2 组 FPG 达标率比较: 试验组 FPG 由 46.2% 升至 63.5%, 均呈上升趋势但无统计学意义 ( $\chi^2=3.144, P=0.076$ ); 对照组 FPG 由 41.8% 升至 52.7%, 趋势上升但未达显著 ( $\chi^2=1.313, P=0.252$ ), 治疗后两组 FPG 组间达标率比较无显著差异 ( $\chi^2=1.264, P=0.261$ ); 见图 1B、1C。

2.4.2 2 组尿微量蛋白、CRP 变化 2 组患者经 12 周治疗后 MAU、CRP 均较治疗前明显下降, 组内前后比较有统计学差异(均  $P<0.05$ ), 2 组治疗后 CRP 组间比较有明显差异(均  $P<0.05$ ), 见表 3。2 组治疗前后  $\Delta$ MAU 的差值比较明显变化 ( $P>0.05$ ), 治疗组  $\Delta$ CRP 的差值较对照组明显下降 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

2.4.3 2 组超重患者胰岛素抵抗相关指标、尿微量蛋白及 CRP 变化 将 2 组患者按照 BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 分为超重亚组, BMI<24 kg/m<sup>2</sup> 分为正常体质量亚组。亚组分析提示在超重患者中, 2 组患者 FPG、MAU 均较治疗前下降(均  $P<0.05$ ), 对照组经苯磺酸氨氯地平降压治疗后 HOMA-IR(C)、FCP、CPI、CRP 治疗前后比较均无明显变化(均  $P>0.05$ )。试验组经沙库巴曲缬沙坦降压治疗后 FCP、HOMA-IR(C)、CRP 均明显下降(均  $P<0.05$ ), 试验组 CPI 治疗前后无显著变化 ( $P>0.05$ )。对照组 HOMA-β(C) 明显升高 ( $P=0.02$ ), 试验组 HOMA-β(C) 有上升趋势, 但差异尚未达统计学意义 ( $P=0.99$ )。试验组超重患者经沙库巴曲缬沙坦降压治疗后 HOMA-IR(C)、FCP、CRP 差值较对照组明显改善(均  $P<$



注:a,  $P < 0.05$ ; b,  $P < 0.001$

图1 2组治疗前后血压达标率、HbA<sub>1c</sub>达标率及FPG达标率比较

表4 2组患者治疗前后相关指标差值比较 [ $\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	对照组 (n=55)	试验组 (n=52)	Z 值	P 值
Δ体质量(kg)	0.5(-1.0, 1.0)	0.5(-1.0, 2.0)	-0.399	0.690
ΔBMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.18(-0.35, 0.48)	0.17(-0.43, 0.85)	-0.299	0.765
ΔWC(cm)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(-0.85, 0.00)	-1.654	0.098
ΔWHiR	0.000(0.000, 0.006)	0.000(-0.005, 0.00)	-1.679	0.093
ΔSBP(mmHg)	11(2, 25)	10(1, 35)	-0.636	0.525
ΔDBP(mmHg)	5(-2, 12)	4(-5, 18)	-0.271	0.786
ΔTC(mmol/L)	0.27(-0.20, 1.21)	0.50(-0.31, 1.05)	-0.178	0.859
ΔTG(mmol/L)	0.34(-0.13, 0.96)	0.14(-0.17, 0.71)	-1.078	0.281
ΔLDL(mmol/L)	0.28(-0.09, 1.10)	0.24(-0.12, 0.67)	-0.527	0.598
ΔHDL(mmol/L)	-0.02(-0.20, 0.17)	-0.03(-0.14, 0.13)	-0.143	0.886
ΔHbA <sub>1c</sub> (%)	0.60(0.20, 1.80)	0.20(0.00, 0.87)	-1.895	0.058
ΔFPG(mmol/L)	0.43(-0.80, 1.92)	0.63(-0.48, 2.37)	-0.321	0.748
ΔFCP(ng/mL)	0.15(-0.07, 0.73)	0.19(-0.56, 2.07)	-0.589	0.556
ΔHOMA-β(C)	-5.72(-40.35, 23.99)	-3.96(-30.87, 41.84)	-0.929	0.353
ΔHOMA-IR(C)	0.006(-0.003, 0.035)	-0.010(-0.021, 0.081)	-0.592	0.554
ΔCPI	0.96(-11.95, 11.89)	-2.80(-8.98, 27.17)	-0.966	0.334
ΔMAU(mg/L)	27.6(3.1, 103.0)	27.5(11.5, 58.0)	-0.620	0.535
ΔCRP(mg/L)	0.31(-0.32, 1.11)	2.42(0.52, 3.60)	-4.887	0.000

注:Δ为各指标治疗前-治疗后差值;2组治疗后组间比较采用Mann-Whitney U检验(非参数检验)

0.05),见表5。试验组超重患者ΔFCP中位下降0.8(-0.35, 2.50) ng/mL,ΔHOMA-IR(C)中位下降0.053(-0.006, 0.096), ΔCRP中位下降2.37(0.49, 5.17)mg/L均有统计学差异(均  $P < 0.05$ ),见表6。

2.5 2组患者胰岛素抵抗相关指标与尿微量蛋白、炎症指标变化的关系

控制Δ体质量、Δ腰围、Δ收缩压、Δ舒张压、Δ糖化、ΔFPG、ΔTC、ΔTG、ΔHDL、ΔLDL等混杂因素后,对照组患者胰岛素抵抗改善程度(ΔHOMA-IR)与尿微量白蛋白改善程度(ΔMAU)之间无独立线性相关( $r=0.048, P=0.756$ ),与CRP改善程度(ΔCRP)之间同样不存在线性相关( $r=0.188, P=0.217$ );试验组患者胰岛素抵抗改善程度(ΔHOMA-IR)与尿

微量白蛋白下降(ΔMAU)无独立线性关联( $r=0.128, P=0.418$ ),但与炎症下降(ΔCRP)存在正相关( $r=0.334, P=0.031$ )。

2.6 2组患者治疗前后不良事件评价

治疗期间主要不良事件发生率2组相近(Fisher精确检验均  $P > 0.05$ ),包括尿路感染:对照组3例(5.46%),试验组2例(3.85%),  $P=0.527$ ;尿酮体阳性:对照组1例(1.82%),试验组1例(1.92%),  $P=0.743$ ;肝功能异常:对照组1例(1.82%),试验组1例(1.92%),  $P=0.743$ ;尿酸升高:对照组2例(3.64%),试验组1例(1.92%),  $P=0.521$ ;B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)升高:对照组2例(3.64%),试验组3例(5.77%),  $P=0.473$ ;低血糖:对照组2例(3.64%)、试验组3

表 5 2 组超重患者治疗前后血糖、胰岛素抵抗相关指标、尿微量蛋白及炎症指标比较 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	对照组 (n=31)		Z 值	P 值	试验组 (n=25)		Z 值	P 值	治疗后组间比较	
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			Z 值	P 值
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7(6.8,9.1)	6.6(6.2,7.1)	-4.194	0.000	7.1(6.5,8.7)	6.8(6.0,7.2)	-2.812	0.005	-0.091	0.928
FPG(mmol/L)	7.8(6.5,9.9)	6.5(5.8,7.4)	-2.744	0.006	7.5(6.5,10.1)	6.7(6.0,7.9)	-2.449	0.014	-0.783	0.434
FCP(ng/mL)	2.86 (1.97,3.46)	2.52 (1.87,3.42)	-1.686	0.092	3.28 (1.41,5.21)	2.12 (1.21,2.84)	-2.892	0.004	-1.426	0.154
HOMA-β(C)	48.86 (36.00,95.00)	78.43 (54.78,129.40)	-2.293	0.022	40.77 (24.44,156.32)	55.39 (36.17,89.30)	-0.013	0.989	-1.788	0.074
HOMA-IR(C)	1.62 (1.59,1.66)	1.61 (1.58,1.65)	-1.627	0.104	1.65 (1.57,1.73)	1.60 (1.54,1.66)	-2.973	0.003	-0.799	0.424
CPI	32.31 (20.40,49.08)	39.13 (29.04,59.80)	-1.529	0.126	28.25 (16.27,76.95)	31.27 (18.80,43.46)	-1.440	0.150	-1.673	0.094
MAU(mg/L)	68.0 (26.2,149.7)	31.4 (17.7,48.7)	-4.319	0.000	49.0 (20.7,187.5)	21.0 (10.0,77.3)	-4.346	0.000	-1.212	0.226
CRP(mg/L)	3.40 (2.10,8.87)	3.54 (1.76,7.20)	-0.854	0.393	4.09 (1.60,9.49)	1.99 (0.48,3.81)	-4.372	0.000	-2.406	0.016

注:2 组治疗后组间比较采用 Mann-Whitney U 检验(非参数检验);各组治疗前后组内比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验(非参数检验);P<0.05 为有统计学差异

表 6 2 组超重患者治疗前后相关指标差值比较 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	对照组 (n=31)	试验组 (n=25)	Z 值	P 值
ΔHbA <sub>1c</sub> (%)	1(0.20,2.00)	0.3(0.00,0.85)	-1.593	0.111
ΔFPG(mmol/L)	0.9(0.02,3.20)	0.8(-0.35,2.50)	-0.074	0.941
ΔFCP(ng/mL)	0.07(-0.08,0.41)	0.95(-0.13,2.28)	-2.093	0.036
ΔHOMA-β(C)	-14.97(-57.85,9.52)	-8.65(-28.16,26.78)	-1.706	0.088
ΔHOMA-IR(C)	0.003(-0.004,0.020)	0.053(-0.006,0.096)	-2.052	0.040
ΔCPI	-1.24(-14.79,4.69)	-0.049(-8.67,30.61)	-1.854	0.064
ΔMAU(mg/L)	32.6(5.0,103.0)	28.0(14.3,79.3)	-0.420	0.674
ΔCRP(mg/L)	0.07(-0.62,1.08)	2.37(0.49,5.17)	-3.775	0.000

注:Δ 为各指标治疗前-治疗后差值;2 组治疗后组间比较采用 Mann-Whitney U 检验(非参数检验)

例(5.77%),P=0.473。2 组泌尿系统感染、尿酮体阳性患者均有 SGLT2i 使用史,肝功能异常患者均有代谢性脂肪性肝病病史,血尿酸水平升高者有痛风或慢性肾脏病病史,BNP 升高者有心功能不全病史,均与实验用降压药无直接因果关系。2 组均无严重低血糖事件发生。

### 3 讨论

脑啡肽酶(neprilysin,NEP)为锌依赖型膜结合金属肽酶,广泛表达于中枢、肾脏及血管内皮,可水解利钠肽、血管紧张素 I 和血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)、内皮素等多种血管活性肽<sup>[15-16]</sup>。NEP 抑制剂阻断内源性利钠肽的分解,提升其浓度,从而扩张血管、促钠水排泄、提高肾小球滤过率,并抑制 RAAS 与交感神经活性,实现降压和缓解心衰<sup>[17]</sup>。胰岛素抵抗与慢性低度炎症共同驱动糖尿病和高血压发生进展,Ang II 升高与胰岛素抵抗密切相关;NEP 抑制剂通过利钠肽降解减少、RAAS 及交感神

经活性抑制、减轻炎症,阻断这一病理环节<sup>[18]</sup>;缬沙坦阻断 RAAS,增强胰岛素信号级联反应,联合沙库巴曲缬沙坦抑制 NEP,进一步降低 Ang II、减轻炎症,减少对磷脂酰肌醇-3-激酶通路的干扰,从而协同拮抗 RAAS 与交感神经活性,改善胰岛素敏感性<sup>[19-20]</sup>,更有利于高伴糖患者综合管理。

研究结果显示,在原发性高血压 1~2 级患者中,本研究剂量下沙库巴曲缬沙坦与苯磺酸氨氯地平的降压幅度及达标率相当,且对体质量、BMI、WC、WHtR 无不良影响。经生活方式指导以及规律降糖、调脂治疗后,2 组患者糖脂代谢均得到显著改善,2 组在 HbA<sub>1c</sub>降幅、FPG 降幅、治疗后 HbA<sub>1c</sub>达标率及 FPG 达标率无差异的基础上,试验组治疗后 FCP、HOMA-IR(C)较对照组下降,尤其是超重患者下降更多。提示沙库巴曲缬沙坦可能缓解高伴糖患者胰岛素抵抗,超重人群获益更明显,且该效应可能不依赖于血糖、血压或血脂的降低。与 Jordan

J 等<sup>[21]</sup>发现沙库巴曲缬沙坦提高肥胖高血压患者胰岛素敏感性的结论一致。

本研究中 2 组患者经规范的常规糖尿病肾病治疗后,  $\Delta$ MAU 下降幅度相似, 提示沙库巴曲缬沙坦在本研究剂量与疗程内未表现出额外的肾脏获益, 可能与入选人群早期肾病比例较高、疗程相对较短有关, 仍需更大样本和更长随访验证。另外, MAU 下降的调控机制可能更依赖于肾脏血流动力学或肾小球囊内压的变化, 而非单纯胰岛素敏感性的提升<sup>[22]</sup>。虽 2 组患者治疗后 CRP 均有所下降, 但试验组经沙库巴曲缬沙坦片治疗后 CRP 下降幅度更大, 提示沙库巴曲缬沙坦片可能在改善患者慢性炎症状态方面更具优势, 这一现象在超重患者中更为明显。

相关性分析发现在控制了 BMI 变化、腰围变化、血压变化及糖脂代谢的混杂影响之后, 仍观察到  $\Delta$ HOMA-IR 与  $\Delta$ CRP 独立相关, 为“胰岛素-炎症轴”<sup>[23]</sup>提供了可能的人群参考证据, 即胰岛素敏感性提升本身即可降低慢性炎症, 而非完全依赖体质量或血糖下降。该机制与 GLP-1RA 和 SGLT2i 的临床研究结论类似<sup>[24-25]</sup>, 在 HbA<sub>1c</sub> 或体质量降幅相似时, GLP-1RA 和 SGLT2i 等药物仍显著降低 CRP 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6), 提示其抗炎益处部分通过改善胰岛素信号通路而非单纯依赖代谢参数变化。此外, RAAS 抑制剂 (如替米沙坦) 兼具过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 部分激动作用, 可在降压同时增强胰岛素敏感性并抑制核因子  $\kappa$ B 介导的炎症反应<sup>[26]</sup>。因此, 对于以慢性炎症和胰岛素抵抗为核心表型的高伴糖患者, 优先选择兼具“胰岛素-炎症轴”调节作用的药物 (如沙库巴曲缬沙坦、GLP-1RA、SGLT2i 或具有 PPAR $\gamma$  部分激动作用的 ARB), 可能在降压之外获得额外的心血管与代谢获益。

此外, 本研究存在以下局限性: ①单中心设计, 样本量有限, 12 周干预仅能反映早期代谢表型, 无法预测硬终点; ②炎症指标仅检测了 CRP, 未覆盖 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等完整炎症谱; ③以 HOMA-IR (C) 作为“金标准”高胰岛素-正葡萄糖钳夹评价胰岛素抵抗的替代指标, 虽然 C 肽不受外源胰岛素干扰, 但仍受空腹时间、 $\beta$  细胞储备及磺脲类残余刺激影响, 可能低估组间差异。尽管我们采用连续入组、中心实验室

(同一设备/试剂)、第三方质控 (数据录入、分析)、预先注册 (ChiCTR2400088532) 等措施, 最大程度降低偏倚影响, 但本研究本质上属于探索性试验 (pilot RCT), 旨在生成假设、估算效应量、验证流程, 不能完全确立因果关系。后续还需开展多中心、钳夹金标准试验, 以及心血管-肾脏事件为终点的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 进一步验证 ARN I 的长期代谢与硬终点获益。

#### 4 总结与展望

本研究证实沙库巴曲缬沙坦片在本研究剂量下降压效果与苯磺酸氨氯地平片相当, 且对体重、BMI、WC 等人体测量学指标无不良影响。并可能经“胰岛素-炎症轴”独立改善胰岛素抵抗并降低 CRP。对于以慢性炎症和胰岛素抵抗为核心表型的高伴糖患者, 可考虑优先选用兼具 RAAS 抑制与胰岛素-炎症轴调节作用的药物, 如沙库巴曲缬沙坦片等, 在降压之外可能获得代谢与心血管额外获益。未来还需要更大样本量、更长随访时间的研究验证, 并深入机制探索, 以验证其硬终点获益并推动抗炎-代谢一体化精准治疗的发展。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 尹经霞: 研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写; 徐晓丽、桂晶: 实施研究、数据收集; 廖涌: 实验技术指导; 蒲丹岚: 研究方案设计、数据质控与分析、论文修改

#### 参 考 文 献

- [1] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042-1045.
- [2] Liao Y. Epidemiology and research advances in diabetes mellitus in China[J]. J Chongqing Med Univ, 2015, 40(7): 1042-1045.
- [3] 尹经霞, 余丽, 蒲丹岚, 等. 《中国糖尿病防治指南 (2024 版)》解读[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(5): 557-564.
- [4] Yin JX, Yu L, Pu DL, et al. Interpretation of the China guidelines for the prevention and treatment of diabetes (2024 edition) [J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(5): 557-564.
- [5] Fang Lyu 1, Xiaoling Cai 1, Chu Lin, et al. Cardiovascular risk profile and clinical characteristics of diabetic patients: a cross-sectional study in China[J]. 2021, 135(3): 295-300.
- [6] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2024》要点解读[J]. 临床心血管病杂志, 2025, 41(7): 492-511.
- [7] Liu MB, He XY, Yang XH, et al. Interpretation of annual report on cardiovascular health and diseases in China 2024[J]. J Clin Cardiol, 2025, 41(7): 492-511.
- [8] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 中国

糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(6):455-461.

Chinese Society of Endocrinology, China Endocrine and Metabolic Disease Specialist Alliance. Consensus on clinical management of diabetes mellitus complicated with chronic kidney disease in China[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2024, 40(6):455-461.

[6] Yuan Y, Isasi CR, Al-Rousan T, et al. Associations of concurrent hypertension and type 2 diabetes with mortality outcomes: a prospective study of U. S. adults[J]. Diabetes Care, 2025, 48(7):1241-1250.

[7] Zhang P, Mo DG, Zeng WH, et al. Association between triglyceride-glucose related indices and all-cause and cardiovascular mortality among the population with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stage 0-3: a cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2025, 24(1):92.

[8] McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. Circulation, 2020, 141(5):338-351.

[9] Esser N, Barrow BM, Choung E, et al. Nprilysin inhibition in mouse islets enhances insulin secretion in a GLP-1 receptor dependent manner[J]. Islets, 2018, 10(5):175-180.

[10] Willard JR, Barrow BM, Zraika S. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels[J]. Diabetologia, 2017, 60(4):701-708.

[11] 梁伟强, 彭振鹏, 高进云, 等. 磁共振胰腺脂肪定量测定预测糖耐量异常及 2 型糖尿病[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(2):250-256.

Liang WQ, Peng ZP, Gao JY, et al. Pancreatic fat quantification by MRI: potential biomarker of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes[J]. J Sun Yat-sen Univ(Med Sci), 2021, 42(2):250-256.

[12] 中华医学会糖尿病学分会胰岛  $\beta$  细胞学组, 江苏省医学会内分泌学分会. 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞功能评估与保护临床专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(6):533-543.

$\beta$ -Cell Function Study Group of Chinese Diabetes Society, Endocrinology Branch of Jiangsu Medical Association. Clinical experts' consensus on evaluation and protection of islet  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2022, 14(6):533-543.

[13] Kosovski IB, Ghiga D, Ciurea CN, et al. Evaluation of fasting glucose-insulin-C-peptide-derived metabolic indices for identifying metabolic syndrome in young, healthy adults[J]. Nutrients, 2024, 16(13):2135.

[14] 李霞, 周智广, 亓海英, 等. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能[J]. 中南大学学报(医学版), 2004, 29(4):419-423.

Li X, Zhou ZG, Qi HY, et al. Evaluation of insulin resistance and islet  $\beta$  cell function by using fasting C peptide instead of insulin to improve Homa formula[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2004, 29(4):419-423.

[15] Thakur S, Mohanty P, Jadhav MS, et al. A perspective on the development of small molecular neprilysin inhibitors (NEPi) with emphasis on cardiorenal disease[J]. Eur J Med Chem, 2024, 280:116932.

[16] Sankhe R, Pai SRK, Kishore A. Tumour suppression through modulation of neprilysin signaling: A comprehensive review[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 891:173727.

[17] Chrysant SG. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antihypertensive effects of the neprilysin inhibitor LCZ-696: sacubitril/valsartan[J]. J Am Soc Hypertens, 2017, 11(7):461-468.

[18] Kittelson KS, Junior AG, Fillmore N, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome—An integrative review[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024, 87:26-36.

[19] Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. Lancet, 2010, 375(9722):1255-1266.

[20] 余舒杰, 刘定辉, 宋志明, 等. 高血压及高血压合并糖尿病的患者血浆可溶性 NRP-1 与 SOD 浓度的变化[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(1):81-86.

Yu SJ, Liu DH, Song ZM, et al. Change of plasma level of soluble NRP-1 and SOD in hypertensive patients and hypertensive diabetic patients[J]. J Sun Yat-sen Univ(Med Sci), 2021, 42(1):81-86.

[21] Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(2):254-263.

[22] 胰岛素抵抗状态下胰高糖素对肝脏代谢的调节机制[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(9):1178-1186.

Regulatory mechanism of glucagon on liver metabolism in insulin resistance state[J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(9):1178-1186.

[23] Witkowska-Sędek E, Pyrzak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(4):469-475.

[24] 孙梦, 钟杨, 杨涵璐, 等. 地黄梓醇抗糖脂代谢紊乱相关疾病及其机制的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(7):849-859.

Sun M, Zhong Y, Yang HJ, et al. Research progress on the anti-glycolipid metabolism disorder effects of catalpol and its mechanism[J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(7):849-859.

[25] Hogan AE, Davis C, Jenkins BJ, et al. Repurposing metabolic drugs as anti-inflammatory agents[J]. Trends Endocrinol Metab, 2025; S1043-S2760(25)00149-3.

[26] Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-diabetic effect of telmisartan through its partial PPAR $\gamma$ -agonistic activity[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13:3627-3635.

(收稿:2025-11-10;修回:2025-12-10;录用:2025-12-22)

(责任编辑:唐秋姍)

本文引用格式:

尹经霞, 徐晓丽, 桂晶, 等. 沙库巴曲缬沙坦对高伴糖患者胰岛素抵抗及慢性炎症状态的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(4):477-485.