

达格列净治疗糖尿病肾病患者的临床疗效观察

朱云

(沭阳仁慈医院内分泌科, 江苏 宿迁 223600)

摘要: 目的 探讨达格列净对糖尿病肾病患者血糖、肾功能及血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。

方法 以随机数字表法将2019年1月至2021年7月沭阳仁慈医院收治的98例糖尿病肾病患者分为对照组[49例, 予以常规降糖、降脂治疗(包括胰岛素、二甲双胍、厄贝沙坦、阿托伐他汀)]、观察组(49例, 在对照组的基础上接受达格列净治疗)。两组患者治疗时间均为3个月。比较两组患者治疗前后血糖水平、肾功能及炎症因子水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、餐后2h血糖(2h PBG)、血肌酐(Scr)水平及24h尿微量白蛋白(24h mALB)、尿白蛋白排出率(UAER)、血清IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组; 24h尿糖水平与治疗前比显著升高, 且观察组与对照组比显著升高(均 $P<0.05$); 治疗期间, 观察组患者不良反应总发生率为12.24%, 对照组为14.29%, 经比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 应用达格列净对糖尿病肾病患者进行治疗, 对其血糖的控制与肾功能的恢复有着显著作用, 同时可减轻机体炎症反应, 安全可靠。

关键词: 糖尿病肾病; 达格列净; 血糖; 肾功能; 炎症因子

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0037.04

糖尿病肾病是临床中糖尿病常见的微血管并发症, 是由于2型糖尿病患者长期血糖水平异常而导致的蛋白尿逐渐增加, 以及肾小球滤过率(eGFR)进行性降低, 同时也是糖尿病患者最严重的并发症之一。相较于其他免疫介导性肾病, 该病情进展与肾功能损害的进展速度更快, 具有较高的致残率和致死率^[1]。目前, 临床中治疗糖尿病肾病尚缺乏特异性方案, 多以科学饮食、适当运动、纠正机体代谢紊乱、控制血压及血糖等常规治疗手段, 甘精胰岛素主要是通过补充人体基础胰岛素, 从而更好地控制血糖水平; 二甲双胍可通过抑制肝糖原增生, 减少肝糖输出, 从而降低血糖水平; 厄贝沙坦能够抑制血管紧张素介导的血管收缩、扩张血管, 临床中多被用于调节血压水平; 阿托伐他汀可减少胆固醇的合成, 增加低密度脂蛋白受体合成, 以上诸药虽然能在一定程度上延缓病情进展, 但不良反应较多, 进而造成患者治疗依从性下降, 远期疗效不佳^[2]。达格列净主要作用为抑制机体肾脏的钠-葡萄糖协同转运蛋白2活性, 可达到减少葡萄糖在肾脏重吸收的目的, 从尿中直接排糖, 起到降血糖作用, 也是临床中常用的降糖药^[3]。本研究主要探讨达格列净对糖尿病肾病患者血糖、肾功能及炎症因子水平的影响, 现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将2019年1月至2021年7月沭阳仁慈医院收治的98例糖尿病肾病患者分为两组。对照组(49例)中男、女患者分别为25、24例; 年龄46~75岁, 平均(57.69 \pm 6.32)岁; 病程3~9年, 平均

(6.45 \pm 1.78)年; 体质指数(BMI)20~25 kg/m², 平均(22.51 \pm 1.46) kg/m²; 糖尿病肾病分期^[4]: III期患者22例, IV期患者27例。观察组(49例)中男、女患者分别为23、26例; 年龄44~74岁, 平均(57.23 \pm 6.14)岁; 病程2~10年, 平均(6.96 \pm 1.85)年; BMI 21~25 kg/m², 平均(22.61 \pm 1.06) kg/m²; 糖尿病肾病分期: III期患者28例, IV期患者21例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 可对组间实施对比。纳入标准: 符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[5]中的相关诊断标准者; 入院前4周末接受其他治疗者; 对本研究所使用药物无过敏史者等。排除标准: 合并其他影响生命安全的重大疾病者; 合并其他糖尿病并发症者; 合并其他原发与继发肾脏疾病者; 1型糖尿病、药物性糖尿病, 以及其他特殊类型糖尿病者等。本研究经沭阳仁慈医院医学伦理委员会批准, 患者均知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 予以对照组患者常规降糖、降脂治疗, 包括皮下注射甘精胰岛素注射液(通化东宝药业股份有限公司, 国药准字S20190042, 规格: 10 mL: 1 000 U/支)100~300 U/d; 口服盐酸二甲双胍片(江苏天士力帝益药业有限公司, 国药准字H32020197, 规格: 0.25 g/片), 0.5/次, 3次/d; 口服厄贝沙坦片(浙江华海药业股份有限公司, 国药准字H20030016, 规格: 75 mg/片), 150 mg/次, 1次/d; 口服阿托伐他汀钙片(乐普制药科技有限公司, 国药准字H20133127, 规格: 10 mg/片), 20 mg/次, 1次/d。在此基础上, 观察组患者接受达

格列净片(山东鲁抗医药股份有限公司,国药准字H20213815,规格:5 mg/片)口服治疗,5 mg/次,1次/d。两组患者治疗时间均为3个月。

1.3 观察指标 ①将两组患者血糖水平进行对比,包括空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、餐后2 h血糖(2 h PBG),分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血与餐后2 h静脉血各2 mL,待血液自行凝固后进行血清的分离(转速3 500 r/min,离心时间15 min),取血清,采用放射免疫比浊法检测HbA_{1c},采用血糖检测仪对FPG、2 h PBG进行检测。②将两组患者肾功能指标进行对比,包括治疗前后内生肌酐清除率(Ccr)、eGFR、24 h尿液葡萄糖(尿糖)、24 h尿微量白蛋白(24 h mALB)、尿白蛋白排出率(UAER)、血肌酐(Scr),血液采集、血清制备方式同①,采用全自动生化分析仪检测Scr;收集24 h尿液并记录尿量,采用免疫比浊法测定24 h mALB、24 h尿糖,计算UAER、Ccr、eGFR。UAER=白蛋白总量/时间;Ccr=尿肌酐/Scr×24 h尿量;男性eGFR=(140-年龄)×体质量(kg)×1.23/Scr(μmol/L);女性eGFR=(140-年龄)×体质量(kg)×1.03/Scr(μmol/L)。③将两组患者炎症因子水平进行对比,包括治疗前后白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,血液采集、血清制备方式同①,采用酶联免疫吸附实验法测定。④将两组患者治

疗期间恶心呕吐、低血糖、尿路感染等不良反应发生情况进行对比。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,计数资料(不良反应发生率)以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料(血糖、肾功能指标及炎症因子水平)以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖水平 治疗后两组患者血清FPG、2 h PBG、HbA_{1c}水平与治疗前比均显著降低,且观察组与对照组比显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 肾功能指标水平 治疗后两组患者血清Scr水平与治疗前比均显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);24 h mALB、UAER水平与治疗前比均显著降低,且观察组与对照组比显著降低;24 h尿糖水平与治疗前比均显著升高,且观察组与对照组比显著升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者Ccr、eGFR水平组内与组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 炎症因子水平 治疗后两组患者血清IL-6、TNF-α水平与治疗前比均显著降低,且观察组与对照组比显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应 治疗期间,观察组患者不良反应总发生

表1 两组患者血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PBG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	9.03±0.79	8.21±0.62*	13.09±1.35	10.12±1.87*	8.56±1.24	7.86±0.92*
观察组	49	9.06±0.76	7.04±0.51*	13.13±1.12	9.16±1.58*	8.78±1.16	6.94±0.85*
t 值		0.192	10.202	0.160	2.745	0.907	5.141
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。FPG:空腹血糖;2 h PBG:餐后2 h血糖;HbA_{1c}:糖化血红蛋白。

表2 两组患者肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr(μmol/L)		24 h mALB(mg/24 h)		24 h 尿糖 (mmol/24 h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	125.23±18.15	88.78±3.55*	60.68±10.61	45.93±9.32*	70.88±7.75	81.65±6.52*
观察组	49	124.03±17.24	87.94±3.54*	60.65±10.59	33.11±8.20*	70.84±7.73	203.02±25.41*
t 值		0.336	1.173	0.014	7.229	0.026	32.386
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	UAER(mg/24 h)		Ccr(mL/min)		eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	205.52±45.78	167.28±30.42*	119.25±17.56	120.17±38.36	81.26±6.88	79.85±5.38
观察组	49	204.32±45.36	128.14±30.12*	121.14±16.23	123.15±33.25	81.06±6.74	78.74±5.41
t 值		0.130	6.400	0.553	0.411	0.145	1.018
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。Scr:血肌酐;24 h mALB:24 h尿微量白蛋白;24 h尿糖:24 h尿液葡萄糖;UAER:尿白蛋白排出率;Ccr:内生肌酐清除率;eGFR:肾小球滤过率。

率为12.24%，对照组为14.29%，经比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表4。

表3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	23.84 \pm 5.64	17.53 \pm 4.17*	175.38 \pm 30.19	162.57 \pm 25.05*
观察组	49	23.94 \pm 5.29	12.64 \pm 4.64*	175.12 \pm 30.15	108.89 \pm 25.06*
<i>t</i> 值		0.091	5.487	0.043	10.605
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。IL-6：白细胞介素-6；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α 。

表4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	低血糖	尿路感染	总发生
对照组	49	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	7(14.29)
观察组	49	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	6(12.24)
χ^2 值					0.089
<i>P</i> 值					>0.05

3 讨论

糖尿病肾病的发生与血脂异常、氧化应激刺激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化等联系紧密，是导致2型糖尿病患者死亡的主要原因之一。高血糖、肥胖、高血压等均是糖尿病肾病发病的危险因素。目前，国内外对于糖尿病肾病多以预防或延缓肾功能不全的发生与进展为主要治疗原则，以延长患者生存时间。二甲双胍可改善机体对胰岛素的抵抗作用，甘精胰岛素可促进胰岛素功能恢复，厄贝沙坦长期服用有稳定的降压效果，阿托伐他汀多被用于改善血脂水平，以上诸药能在一定程度上缓解糖尿病肾病患者的临床症状，但对患者机体血糖水平紊乱状态改善效果欠佳^[6]。

FPG是糖尿病检测的常用指标，其水平异常升高，说明机体胰岛 β 细胞分泌功能存在缺陷，胰岛 α 细胞分泌功能发生紊乱，胰岛素分泌不足诱发血糖升高，进而促进糖尿病肾病病情发展；2 h PBG可反映机体对胰岛素的敏感程度，当其水平高于正常值，则易发生糖尿病眼、肾、神经等慢性并发症，加重糖尿病肾病患者病情；HbA_{1c}可用于评估糖尿病肾病患者近期（8~12周）血糖控制情况，其水平与患者病情严重程度呈正相关，其水平降低，提示血糖水平得到有效控制，患者糖代谢水平得到改善，临床症状得到缓解^[7-8]。达格列净是以肾小管钠-葡萄糖协同转运蛋白2为靶点的治疗药物，具有高活性和高选择性，其代谢途径较独特，不易产生耐受性，可有效减轻胰岛 β 细胞负荷；达格列净通过抑制近端肾小管转运蛋白的葡萄糖重吸收，降低糖尿病患者的肾糖阈，同时增加葡萄糖排泄水平，降低机体血液中的葡萄糖浓度，达到降低血

糖水平的目的，可有效避免因胰岛素敏感性下降导致的降糖作用减退^[9]。本研究中，治疗后观察组患者血清FPG、2 h PBG、HbA_{1c}水平与对照组比均显著降低，提示达格列净治疗糖尿病肾病可有效改善患者血糖水平，促进病情恢复。

糖尿病肾病患者肾功能受损，同时机体炎症反应是导致疾病发生与进展的重要机制。达格列净片属于钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂，主要凭借非胰岛素依赖机制发挥作用，通过作用于肾小管上皮细胞，抑制葡萄糖重吸收，完成肾脏排糖，进一步减轻患者体质量及腰腹部脂肪堆积，改善机体高血脂、高尿酸的状态，进而延缓糖尿病血管病变进程，抑制血管的动脉粥样硬化；此外，其还具有减轻巨噬细胞浸润的作用，进一步缓解肾脏炎症反应，抑制肾小球上皮细胞的凋亡^[10]。本研究中，治疗后观察组患者24 h mALB、UAER、IL-6、TNF- α 水平与对照组比均显著降低，24 h尿糖水平显著升高，提示达格列净治疗糖尿病肾病可有效促进尿糖排出，减少尿蛋白，改善患者肾功能，抑制炎症因子水平。治疗期间，两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示达格列净安全性良好，不增加患者不适症状。

综上，应用达格列净对糖尿病肾病患者进行治疗，对其血糖的控制与肾功能的恢复有显著作用，同时可减轻机体炎症反应，安全可靠，临床上可通过增加样本量对达格列净应用于糖尿病肾病患者的临床效果进行进一步深入研究。

参考文献

- [1] 李丹,孙冰,于斌,等.血清总胆红素与糖尿病微血管并发症的相关研究进展[J].中国医师进修杂志,2019,42(12):1137-1141.
- [2] 任虎君,张佳佳,程杨阳,等.达格列净治疗2型糖尿病肾病患者的临床观察[J].华南国防医学杂志,2019,33(12):838-841.
- [3] 吴光秀,夏培金,孙建娟.达格列净对糖尿病肾病患者肾功能和外周血NLRP3炎症小体表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(32):3551-3554,3627.
- [4] 郑一君,陈庆,龚丽萍,等.不同病理分期的糖尿病肾病超声弹性表现[J].中国超声医学杂志,2016,32(7):622-625.
- [5] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):379-385.
- [6] 杜婉婧,杨晓蕾,刘玉萍,等.达格列净联合用药治疗糖尿病的临床研究进展[J].中国医院药学杂志,2021,41(19):2026-2030.
- [7] 黄炎,章爽,黄伟,等.肾损伤分子-1在糖尿病肾脏早期损伤中的诊断价值研究[J].中国实验诊断学,2017,21(8):1299-1302.
- [8] 贾延伟,杨勇,曹伟,等.2型糖尿病肾病肾功能、HbA_{1c}、mALB与血脂代谢的临床检测分析[J].检验医学与临床,2017,

利伐沙班治疗急性肺栓塞的应用效果研究

刘通好¹, 曹文斌^{2*}

(1. 东莞市东南部中心医院药房; 2. 东莞市东南部中心医院内科, 广东 东莞 523710)

摘要: **目的** 探讨利伐沙班对急性肺栓塞患者血气指标与凝血功能指标的影响。**方法** 回顾性分析2020年8月至2021年3月东莞市东南部中心医院收治的78例急性肺栓塞患者的临床资料,按照治疗方法的不同将其分为华法林组与利伐沙班组,每组39例。两组患者入院后均给予吸氧、镇痛、抗休克等常规治疗,同时皮下注射低分子肝素钙注射液,用药1周,华法林组患者在上述治疗的基础上联合华法林治疗,利伐沙班组患者在上述治疗的基础上联合利伐沙班治疗,两组患者均连续口服治疗3个月。比较两组患者临床疗效,治疗前后血气指标与凝血功能指标水平,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后利伐沙班组患者临床总有效率高于华法林组;与治疗前比,治疗后两组患者动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)均升高,且利伐沙班组高于华法林组;治疗后两组患者D-二聚体(D-D)水平均降低,且利伐沙班组低于华法林组;部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均延长,且利伐沙班组长于华法林组;治疗期间,利伐沙班组患者不良反应总发生率低于华法林组(均 $P<0.05$)。**结论** 相比较于华法林,利伐沙班在急性肺栓塞抗凝治疗中有较好的治疗效果,可有效改善患者血气指标,纠正血液高凝状态,效果显著,且安全性较高。

关键词: 急性肺栓塞;利伐沙班;华法林;血气分析;凝血功能

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0040.04

急性肺栓塞是以肺循环障碍和呼吸功能障碍为主要临床特征的急性肺循环障碍综合征,患者常见的临床症状表现为呼吸困难、胸痛、气促发绀、缺氧等,严重者还会出现出血、肺梗死等并发症,具有较高的死亡风险。临床上常规治疗方法有吸氧、镇痛等,虽在一定程度上能够减轻患者症状,但效果不理想^[1]。抗凝治疗是临床针对急性肺栓塞的重要方法,常用药物有华法林、利伐沙班^[2]。华法林虽可在一定程度缓解患者的症状,但该药的吸收会受到多种因素的影响,进而影响其用药的效果与安全性^[3];利伐沙班不仅具有预防血栓形成的作用,还可抑制凝血级联反应,对改善急性肺栓塞患者病情具有重要意义^[4]。基于此,本研究旨在探讨急性肺栓塞抗凝治疗中应用利伐沙班治疗的临床疗效及对患者血气指标与凝血功能指标水平影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年8月至2021年3月东莞市东南部中心医院收治的78例急性肺栓塞患者的临床资料,按照治疗方法的不同将其分为华法林组与利伐沙班组,每组39例。华法林组患者中男性23例,女性16例;年龄43~68岁,平均(55.93±5.65)岁;病程

1~7 d,平均(4.92±0.16) d;肺栓塞严重指数(PESI)^[5] 43~96分,平均(74.26±12.26)分。利伐沙班组患者中男性24例,女性15例;年龄43~69岁,平均(55.27±5.14)岁;病程1~7 d,平均(4.69±0.14) d;PESI 45~97分,平均(73.59±12.82)分。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》^[6]中的相关诊断标准者;经临床表现、肺部造影检查确诊者;年龄43~70岁者等。排除标准:合并肺部恶性肿瘤者;肝、肾功能严重异常者;对本研究药物存在药物禁忌证者等。本研究经东莞市东南部中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者入院后均给予吸氧、镇痛、抗休克等常规治疗,同时皮下注射5 000 IU低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060190,规格:1.0 mL:5 000 AXa IU/支),2次/d,用药1周。华法林组患者于注射低分子肝素钙注射液2 d后采用华法林钠片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31022123,规格:2.5 mg/片)口服治疗,2.5 mg/次,1次/d。利伐沙班组患者于注射低分子肝素钙注射液2 d

作者简介: 刘通好,大学本科,主管药师,研究方向:临床用药。

通信作者: 曹文斌,大学本科,副主任医师,研究方向:内科疾病。E-mail: hoterclean@163.com

14(8): 1164-1166.

2021,42(12): 41-46.

[9] 曾怡,廖云娟,李颖,等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的治疗及对血清MCP-1、IL-6水平的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2021,42(12): 41-46.

[10] 邵兆伟,陈斌. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效[J]. 医学综述, 2018,24(23): 4763-4767, 4772.