

• 糖尿病研究专题

达格列净治疗糖尿病肾病的临床疗效观察

陈嘉惠¹, 黎美娟^{2*}, 罗载荣¹

(1. 广东同江医院药剂科; 2. 广东同江医院内分泌科, 广东 佛山 528300)

【摘要】目的 探究达格列净对糖尿病肾病患者血糖指标、肾功能指标的影响, 评估患者临床治疗效果。**方法** 将 2020 年 1 月至 2022 年 12 月广东同江医院收治的糖尿病肾病患者 (100 例) 以随机数字表法分成对照组 (50 例, 口服二甲双胍治疗, 连续治疗 3 个月) 和观察组 (50 例, 在对照组的治療基础上口服达格列净治疗, 连续治疗 3 个月)。对比两组患者治疗前后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、血肌酐、尿白蛋白肌酐比、肾小球滤过率、淀粉样蛋白 A、丙二醛、超氧化物歧化酶水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、血肌酐、尿白蛋白肌酐比、淀粉样蛋白 A、丙二醛水平均显著降低, 且观察组更低; 治疗后两组患者肾小球滤过率、超氧化物歧化酶均显著升高, 且观察组更高 (均 $P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应总发生率经比较 [对照组 (4.00%) 对比观察组 (6.00%)], 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 在二甲双胍治疗基础上联合应用达格列净可以有效改善糖尿病肾病患者血糖指标与肾功能, 减轻炎症反应与氧化应激反应, 用药安全性良好。

【关键词】 糖尿病肾病; 达格列净; 血糖; 肾功能; 淀粉样蛋白 A; 氧化应激反应**【中图分类号】** R587.2**【文献标识码】** A**【文章编号】** 2096-3718.2023.18.0004.03**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.18.002

糖尿病肾病是一种严重危害人类健康的糖尿病并发症, 糖尿病肾病的治疗主要包括生活方式干预, 血糖、血压、血脂的控制, 以及通过健康教育使患者具备自我管理的能力等多项环节在内的综合管理措施^[1]。二甲双胍是一种双胍类降血糖药物, 通过增加周围组织对胰岛素的敏感性, 提高胰岛素介导的葡萄糖利用, 达到控制血糖的效果, 但单独使用二甲双胍治疗糖尿病肾病具有局限性, 患者肾功能仍出现进行性下降趋势^[2]。达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 通过在肾脏中选择性抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 发挥降糖和改善肾功能的作用, 可用于治疗 2 型糖尿病及慢性肾脏病。有研究表明, 达格列净能够减轻糖尿病肾病患者的肾脏损伤, 并降低发展为终末期肾脏疾病的风险^[3]。本研究旨在探究达格列净对糖尿病肾病患者血糖、肾功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将广东同江医院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 100 例糖尿病肾病患者以随机数字表法分成两组, 各 50 例。对照组患者年龄 45~76 岁, 平均 (63.18±5.51) 岁; 男性 25 例, 女性 25 例; 病程 6 个月~5 年, 平均 (3.86±0.51) 年。观察组患者年龄 43~77 岁, 平均 (63.21±5.48) 岁; 男性 24 例, 女性 26 例; 病程 5

个月~6 年, 平均 (3.91±0.46) 年。对照组和观察组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可进行组间对比。纳入标准: ①符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[4] 中的诊断标准; ②未发生过糖尿病严重并发症 (酮症酸中毒、高渗昏迷); ③对本研究所使用药物无过敏反应; ④尿白蛋白/肌酐比值在 30~300 mg/g。排除标准: ①合并其他原发及继发肾脏疾病; ②合并自身免疫性疾病、重度肝功能异常; ③伴有严重心脑血管及肿瘤疾病; ④有肾移植病史或正在接受透析治疗。广东同江医院医学伦理委员会已批准本研究, 患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者口服盐酸二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023370, 规格: 0.5 g/片) 治疗, 治疗剂量为 0.5 g/次, 1 次/d, 连续治疗 3 个月。观察组患者在对照组的治療基础上加用达格列净片 [AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 注册证号 HJ20170117, 规格: 5 mg (以 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 计)/片] 治疗, 口服给药, 5 mg/次, 1 次/d, 连续治疗 3 个月。治疗期间患者均接受糖尿病宣教、生活因素干预, 指导饮食及运动, 并结合调脂、降尿蛋白等基础治疗。

1.3 观察指标 ①血糖指标。以 3 000 r/min 的转速将治疗前后两组患者的空腹静脉血、餐后 2 h 静脉血 (3 mL) 进行离心处理 (15 min), 取上层血清, 使用全自动生化分析仪

作者简介: 陈嘉惠, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

通信作者: 黎美娟, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内分泌与代谢学。E-mail: byfsjfs@163.com

(Roche Diagnostics GmbH, 型号:cobas 8000 c 702)测定空腹血糖和餐后 2 h 血糖,利用免疫比浊法测定糖化血红蛋白水平。②肾功能指标。空腹采血及血清制备方法同①,于治疗前后使用全自动生化分析仪测定血肌酐;收集患者 24 h 尿液,混匀后进行离心处理(离心处理方式同①),使用全自动生化分析仪测定尿白蛋白、尿肌酐,并计算肾小球滤过率和尿白蛋白肌酐比。肾小球滤过率=186×血肌酐^{-1.154}×年龄^{-0.203}(女性×0.742);尿白蛋白肌酐比=尿白蛋白/尿肌酐。③炎症因子、氧化应激因子。采集空腹血液样本及血清制备方式同①,使用酶联免疫吸附法测定淀粉样蛋白 A,硫代巴比妥酸法测定丙二醛,邻苯三酚自氧化比色法测定超氧化物歧化酶。④不良反应。统计两组患者治疗期间恶心呕吐、低血糖、尿路感染等发生情况,以评估增加达格列净治疗的安全性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据,计量资料经证实均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖指标比较 与治疗前比,治疗后两组患者血糖指标均呈显著降低趋势,且观察组降低幅度

更大,治疗后低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肾功能指标比较 与治疗前比,治疗后两组患者血肌酐、尿白蛋白肌酐比均显著降低,肾小球滤过率均显著升高,且观察组变化幅度更大,观察组血肌酐、尿白蛋白肌酐比更低,肾小球滤过率更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者炎症因子、氧化应激因子比较 与治疗前比,治疗后两组患者淀粉样蛋白 A、丙二醛水平均呈显著降低趋势,且观察组更低;治疗后两组患者超氧化物歧化酶均呈显著升高趋势,且观察组更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 对照组不良反应总发生率为 4.00%,对比观察组的 6.00%,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

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	50	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
观察组	50	0(0.00)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)
χ^2 值					0.000
P 值					>0.05

表 1 两组患者血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)		餐后 2 h 血糖 (mmol/L)		糖化血红蛋白 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	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	50	9.06±0.76	7.04±0.50*	13.13±1.12	9.16±1.58*	8.78±1.16	6.94±0.85*
t 值		0.194	10.387	0.161	2.773	0.916	5.194
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

表 2 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血肌酐 (μmol/L)		肾小球滤过率 [mL/(min·1.73 m ²)]		尿白蛋白肌酐比 (mg/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	135.23±18.15	118.78±3.55*	52.68±10.61	61.11±3.32*	175.25±2.23	106.20±2.85*
观察组	50	136.35±16.23	106.94±3.54*	53.65±10.59	75.11±2.20*	175.10±2.04	83.44±2.74*
t 值		0.325	16.700	0.458	24.856	0.351	40.708
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者炎症因子、氧化应激因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	淀粉样蛋白 A (ng/mL)		丙二醛 (nmol/mL)		超氧化物歧化酶 (U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	15.33±2.10	14.10±2.36*	5.31±2.65	4.44±1.05*	100.20±10.52	135.52±1.26*
观察组	50	15.00±1.03	10.03±1.08*	5.13±2.01	2.51±1.10*	98.05±8.25	155.28±4.62*
t 值		0.998	11.089	0.438	8.974	1.137	29.178
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病中较为常见的一种并发症，是因为糖尿病造成的微血管病变而导致的肾小球硬化症，主要症状有蛋白尿、肾功能损伤等，随着病情的不断发展，最后有可能发展成尿毒症，严重影响患者的身心健康。二甲双胍是一种常用降糖药物，疗效确切，可以降低肝糖输出，抑制肠道葡萄糖吸收，改善胰岛素敏感性，通过提高胰岛素的敏感性而增加细胞组织对外周葡萄糖的利用，但随着糖尿病肾病患者肾功能损害加重，单用二甲双胍难以控制肾损害进展，因此需探寻一种更为有效的治疗方案^[5-6]。

达格列净片是一种针对近端肾小管上皮细胞中的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂，可减少肾脏滤过葡萄糖的重吸收，帮助患者从尿液中排出多余的葡萄糖，延缓消化过程中葡萄糖的生成及吸收，达到控制 2 型糖尿病患者血糖的目的^[7]。本研究中，治疗后观察组患者血糖指标均显著低于对照组。提示在二甲双胍治疗基础上联合使用达格列净可以有效改善糖尿病肾病患者血糖指标。本研究中，与对照组比，治疗后观察组患者血肌酐、尿白蛋白肌酐比均更低，肾小球滤过率更高。提示在二甲双胍治疗基础上联合使用达格列净可以有效改善糖尿病肾病患者肾功能。究其原因在于达格列净可以抑制肾小球动脉内压，减少肾小球滤过压力，进而减少尿蛋白，减缓肾功能的恶化，并且可以改善肾脏内缺氧诱导因子，进而缓解肾脏缺血缺氧的情况，阻止肾脏纤维化的发展^[8]。

糖尿病肾病患者肾功能受损的直接原因是高氧化应激水平及炎症水平引起的肾小球或肾小管上皮细胞受损^[9]。淀粉样蛋白 A 是一种由肝细胞合成的细胞因子，当肾小球毛细血管内皮损伤时会直接引起其水平的升高，进而招募大量的中性粒细胞至肾脏并升高促炎因子的水平，从而引起肾上皮细胞的炎症损伤，形成肾脏损伤的正反馈^[10]。丙二醛和超氧化物歧化酶是机体最为常见的两类氧化应激指标，其中丙二醛属于抗氧化酶，可敏感地反映机体对氧自由基的清除能力，通过降低体内超氧阴离子自由基量，减轻组织细胞损伤水平，维持内环境稳态，其水平与异常氧化应激水平呈明显正相关，而超氧化物歧化酶则是机体脂质过氧化反应的最终产物，能够直观显示机体脂质过氧化对于早期糖尿病肾病患者损伤的程度^[11]。本研究中，与治疗前比，治疗后两组患者淀粉样蛋白 A、丙二醛水平均呈显著降低趋势，且观察组更低；治疗后两组患者超氧化物歧化酶均呈显著升高趋势，且观察组更高。提示在二甲双胍治疗基础上联合使用达格列净可以有效缓解糖尿病肾病患者炎症反应与氧化应激反应。此外，研究结果显示，观察组患者的不良反应比对照组稍高，但差

异无统计学意义，提示在二甲双胍治疗基础上联合使用达格列净不会显著增加糖尿病肾病患者不良反应。达格列净使用可能会导致肾小管负担加重，导致尿液中的葡萄糖浓度增加，容易引起细菌滋生，从而导致尿路感染，但尿路感染程度多为轻中度，可防可控，临床医师可根据患者的实际情况平衡利弊后合理使用，出现相关不良反应及时处理。

综上，在二甲双胍治疗基础上联合使用达格列净可以有效改善糖尿病肾病患者血糖指标与肾功能，减轻炎症反应与氧化应激反应，用药安全性良好。但是本研究治疗周期较短，未分析达格列净对于糖尿病肾病患者长期疗效的影响，还需完善设计后进行深入研究。

参考文献

- [1] 李洪梅, 朱海清. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) 解读 [J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 133-138.
- [2] 杨虎, 康莉, 王荔, 等. 前列地尔联合二甲双胍治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2022, 45(2): 125-129, 156.
- [3] 王玉容, 冷晓晖. 达格列净治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察 [J]. 山东医药, 2023, 63(2): 47-49.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [5] 曾怡, 廖云娟, 李颖, 等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血清 MCP-1、IL-6 水平的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(12): 41-46.
- [6] 应喜慧, 刘伟, 李娟. 二甲双胍联合血栓通治疗对糖尿病肾病患者肾功能及血液流变学的影响 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(10): 40-44.
- [7] 曹雨琛, 李成强, 刘鉴颖, 等. SGLT2 抑制剂达格列净对糖尿病肾病的保护机制研究 [J]. 北华大学学报 (自然科学版), 2022, 23(1): 64-69.
- [8] 李文亚, 高颖, 汤颖, 等. 达格列净联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者尿 ACR、肾小球滤过率、CysC 水平的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(8): 904-908.
- [9] 陈小永, 宋军营, 王自闯. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6254-6256.
- [10] 徐军霞, 吴心池. 2 型糖尿病患者血清淀粉样蛋白 A、血清铁蛋白水平与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 37-41.
- [11] 周姣慧. 中西医结合治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效及对血清超氧化物歧化酶、丙二醛水平的影响 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(13): 1945-1947, 1951.