达格列净联合缬沙坦对糖尿病肾病效果及对胱抑素 C 和肾功能影响

蒋继杰[1a]，韩士彬[1b]，李梦旭[2*]

（1. 临泉县人民医院 a. 重症医学科，b. 内分泌科，安徽阜阳 236400；2. 阜阳市第二人民医院内分泌科，安徽阜阳 236015）

摘要：目的 探讨达格列净联合缬沙坦对糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）效果及对胱抑素（cystatin，Cys）-C 的影响。**方法** 选择 2022 年 6 月至 2025 年 1 月于临泉县人民医院内分泌科就诊的 DN 患者 110 例作为研究对象，随机分为观察组和对照组，每组 55 例。对照组予达格列净治疗，观察组予达格列净联合缬沙坦治疗，疗程均为 8 周。治疗后，比较两组临床疗效、Cys-C、尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate，UAER）、β2 球蛋白（β2-globulin，β2-MG）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，Hb）A1c、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）及血清淀粉样蛋白（serumamyloid protein，SA）A 水平，比较治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（87.27% vs. 70.91%，$P < 0.05$）。两组 Cys-C、UAER、β2-MG、Scr、ESR、CRP、SAA、FPG、2hPG 及 HbA1c 水平较治疗前降低（$P < 0.05$），且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生情况无明显差异（$P > 0.05$）。**结论** 达格列净联合缬沙坦对 DN 效果较佳，可改善 Cys-C 和肾功能，帮助降低炎症因子水平。

关键词：糖尿病肾病；达格列净；缬沙坦；胱抑素 C；肾功能；炎症因子

中图分类号：R587.2；R692.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）09-0915-006

引用：蒋继杰, 韩士彬, 李梦旭. 达格列净联合缬沙坦治疗糖尿病肾病效果及对胱抑素C和肾功能影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46（9）: 915-920. DOI：10.13683/j.wph.2025.09.007

The efficacy of dapagliflozin combined with valsartan in the treatment of diabetic nephropathy and its influence on cystatin C and renal function

JIANG Jijie[1a], HAN Shibin[1b], LI Mengxu[2*]

(*1. a. Department of Critical Care Medicine, b. Department of Endocrinology, Linquan County People's Hospital, Fuyang 236400, Anhui Province, China; 2. Department of Endocrinology, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang 236015, Anhui Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of dapagliflozin combined with valsartan in the treatment of diabetic nephropathy (DN) and its influence on cystatin (Cys)-C. ***Methods*** A total of 110 patients with DN who visited the endocrinology department of Linquan county people's hospital from June 2022 to January 2025 were selected as the research subjects and randomly divided into the observation group and the control group, with 55 cases in each group. The control group was treated with dapagliflozin, while the observation group was treated with dapagliflozin combined with valsartan. The treatment courses were 8 weeks for both groups. After treatment, the clinical efficacy, Cys-C, urinary albumin excretion rate (UAER), β2-globulin (β2-MG), serum creatinine (Scr), fasting palsma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (Hb) A1c, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum amyloid protein (SA) A levels and the occurrence of adverse reactions during the treatment period of the two groups were compared. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (87.27% vs. 70.91%, $P<0.05$). The levels of Cys-C, UAER, β2-MG, Scr, ESR, CRP, SAA, FPG,

收稿日期：2025-05-08

作者简介：蒋继杰，主治医师，研究方向：糖尿病肾病药物联合治疗。

通信作者：李梦旭，主治医师，研究方向：SGLT2抑制剂治疗糖尿病肾病。

2hPG and HbA1c in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Dapagliflozin combined with valsartan has a better therapeutic effect on DN. It can improve Cys-C and renal function, and contribute to the reduction of inflammatory factors levels.

Key words: diabetic nephropathy; dapagliflozin; valsartan; cystatin C; renal function; inflammatory factor

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）作为糖尿病（diabetes mellitus，DM）最严重的微血管并发症之一，其特征性病理改变包括弥漫性肾小球硬化、基底膜增厚及蛋白尿等。临床表现为渐进性水肿、肾小球滤过率下降等，患者若未及时接受规范治疗，5 至 10 年内可进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[1—2]。2024 年国际糖尿病联盟报告显示，全球 DN 患病率已攀升至 42.6%，其中约 35% 的 2 型 DM 患者合并 DN，这是导致 DM 患者死亡的首要原因 [3]。

缬沙坦作为一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，可显著降低肾小球内压，延缓肾小球硬化进展。达格列净属于钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，通过促进尿糖排泄实现血糖调控，同时改善肾小管缺氧状态 [4]。达格列净侧重从代谢和肾脏血流动力学方面发挥作用，缬沙坦则主要从肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统角度进行干预，二者联合能在多个层面产生协同效应，更全面地保护肾脏 [5]。胱抑素（cystatin，Cys）-C 是一种反映肾小球滤过率的敏感指标，能自由通过肾小球滤过膜，并在近曲小管被重吸收和降解，DN 患者该指标水平往往较高，提示肾功能受损 [6]。现拟探讨达格列净联合缬沙坦治疗 DN 的效果，并分析其对 Cys-C 的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 6 月至 2025 年 1 月我院接诊的 DN 患者为研究对象。本研究已通过医院伦理审批（SL-YJ-2022-16），经患者及家属知情同意。

本研究采用随机、双盲、优效性试验设计，根据“临床有效率”计算样本量，采用有效率计算公式 $n=2\times(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times(\sigma^2/\Delta^2)^2$ 设定检验水准 $\alpha=0.05$（双侧），检验效能 $1-\beta=0.80$，计算得 $n=45$，两组最少需 90 例，考虑 20% 的脱落率，实际入组 120 例。但至研究结束，因各种因素中途退出研究两组共 10 例，实际最终完成研究 110 例。

纳入标准：①符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[7] 中 DN 诊断标准，要点包括尿微量白蛋白肌酐比≥ 30 mg/g、肌酐清除率＜ 90 mL/min 等。②年龄＞ 18 岁。③ DM 病程 1 年以上，DM 引发的肾功能指标变化。④意识清醒。排除标准：①Ⅰ型 DM。②精神障碍。③合并恶性肿瘤。④合并急慢性感染。⑤对本研究用药或主要成分过敏。⑥其他肾脏疾病。⑦近期使用过相关药物。

1.2 方法

以简单排序随机法进行分组，将 110 例受试者分为对照组和研究组，对每例患者按就诊顺序进行编号并对应生成 1 个随机数，从 SPSS23.0 统计软件生成的随机数字表中选出任 1 行、任 1 列作为开始抽取位置，并向左依次选取数字并依据随机数大小进行排序，排序 1 ～ 55 的患者纳入到对照组，排序 56 ～ 110 的患者纳入到研究组，每组 55 例。分组过程严格遵循随机化原则，并由独立统计人员完成。

所有受试者入组后接受常规处理，包括常规治疗（降糖、降压、调脂）、饮食指导、运动指导等。此外，对照组予达格列净（江苏豪森药业集团有限公司，10 mg/ 片，20210823）口服，一日 1 次，每次 10 mg。观察组予达格列净联合缬沙坦治疗，达格列净用法用量同对照组，缬沙坦（齐鲁制药有限公司，50 mg，20211109）初始剂量为一日 2 次，每

次 25 mg。两组均连续用药 8 周。

1.3 观察指标

主要指标：治疗有效率[7]。显效：尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate，UAER）下降＞ 50%，或微量蛋白尿转阴（尿微量白蛋白与肌酐比值＜ 30），24 h 尿蛋白（24-hour urine protein，24hUP）下降＞ 50%，糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，Hb）A1c ＜ 7.0%，空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）4.4 ～ 7.2 mmol/L；有效：蛋白尿减少 30% ～ 50%，或尿微量白蛋白与肌酐比值降幅≥ 20 但未达显效标准，UAER、24hUP 下降但未达到显效标准；无效：症状无变化。$R = (n_x + n_y)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为总有效率，n_x 为显效例数，n_y 为有效例数，n_{tot} 为总例数。

次要指标：① Cys-C、肾功能：于治疗前、治疗 8 周后，采集患者晨空腹静脉血 5 mL，采用酶联免疫吸附法（广州奥瑞达生物）检测 Cys-C、UAER、β2 球蛋白（β2-globulin，β2-MG）、血肌酐（serum creatinine，Scr）水平。②血糖、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）：于治疗前、治疗 8 周后，采用血糖仪（鱼跃安耐糖）测定 FPG、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）；采集晨空腹静脉血 5 mL，分离血清，采用亲和层析法（百奥莱博，BTN140649）测定 HbA1c。③炎症因子：于治疗前、治疗 8 周后，采集晨空腹静脉血 5 mL，采用酶联免疫吸附法检测红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）及血清淀粉样蛋白（serumamyloid protein，SA）A 水平。④安全性：观察、记录两组不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理，数据经检验符合正态分布，计量资料用（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较使用独立样本 t 检验，计数资料以 n（%）表示，χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组一般资料情况差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组总有效率比较

治疗 8 周后，观察组显效 18 例（32.73%），有效 30 例（54.55%），无效 7 例（12.73%），总有效 48 例（87.27%）；对照组显效 16 例（29.09%），有效 23 例（41.82%），无效 16 例（29.09%），总有效 39 例（70.91%）。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.453$，$P < 0.05$）。

2.3 两组 Cys-C、肾功能指标水平比较

治疗前，两组 Cys-C、肾功能指标水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 8 周后，两组 Cys-C、肾功能指标水平较前改善（$P < 0.05$），且观察组 Cys-C、UAER、β2-MG 及 Scr 水平低于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 两组血糖情况比较

治疗前，两组血糖情况差异无统计学意义（$P >$

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	性别		年龄/岁	体质量指数/kg·m^{-2}	DM病程/年	病程/年	临床分期	
	男	女					Ⅱ期	Ⅲ期
观察组（n=55）	27（49.09）	28（50.91）	65.01±16.51	23.65±0.71	9.79±3.36	2.96±0.54	33（60.00）	22（40.00）
对照组（n=55）	29（52.73）	26（47.27）	64.95±16.46	23.63±0.72	9.76±3.37	2.94±0.56	31（56.36）	24（43.64）
χ^2/t值	0.146		0.019	0.147	0.047	0.191	0.149	
P值	0.703		0.985	0.884	0.963	0.849	0.699	

0.05)。治疗 8 周后，两组血糖情况较前改善（$P < 0.05$），且观察组 FPG、2hPG、HbA1c 水平低于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 两组炎症因子水平比较

治疗前，两组炎症因子水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 8 周后，两组炎症因子水平较前改善（$P < 0.05$），且观察组 ESR、CRP、SAA 水平低于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 两组不良反应评价

治疗期间，观察组发生白细胞减少 1 例，胃肠道反应 1 例，肝功能异常 1 例，共发生不良反应 3 例（5.45%）；对照组发生白细胞减少 2 例，胃肠道反应 3 例，肝功能异常 1 例，共发生不良反应 6 例（10.91%）。两组不良反应发生情况差异无统计学意义（$\chi^2 = 1.089$，$P = 0.297$）。

表 2 两组 Cys-C、肾功能指标水平比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 2 Comparison of Cys-C and renal function index levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	Cys-C/mg·L^{-1}		UAER/mg·24 h^{-1}		β2-MG/mg·L^{-1}		Scr/μmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=55）	2.75±0.51	1.01±0.24*	146.38±21.24	61.08±9.45*	4.33±0.96	1.81±0.43*	97.56±20.88	62.34±11.38*
对照组（n=55）	2.72±0.47	1.58±0.22*	147.02±21.30	75.26±9.63*	4.27±0.98	2.64±0.54*	97.61±20.89	73.19±15.56*
t值	0.321	12.984	0.158	7.794	0.324	8.917	0.013	4.174
P值	0.749	0.000	0.875	0.000	0.746	0.000	0.990	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

表 3 两组血糖情况比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Comparison of blood sugar levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	FPG/mmol·L^{-1}		2hPG/mmol·L^{-1}		HbA1c/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=55）	12.38±1.02	7.68±1.12*	9.05±0.56	6.50±0.82*	7.51±0.86	6.08±0.35*
对照组（n=55）	12.27±1.05	8.18±1.03*	9.10±0.58	7.68±0.87*	7.59±0.89	6.84±0.58*
t值	0.557	2.437	0.368	7.319	0.479	8.320
P值	0.578	0.016	0.714	0.000	0.633	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

表 4 两组炎症因子水平比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 4 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	ESR/mm·h^{-1}		CRP/mg·L^{-1}		SAA/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=55）	25.43±4.21	22.14±4.05*	7.32±1.27	4.26±1.13*	17.31±2.74	8.81±1.14*
对照组（n=55）	25.50±4.28	23.85±4.15*	7.44±1.33	4.96±1.29*	17.40±2.86	10.68±1.36*
t值	0.086	2.187	0.484	3.027	0.169	7.815
P值	0.931	0.031	0.629	0.003	0.866	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

3 讨论

DN 作为 DM 最具特征的微血管并发症，发病机制复杂，持续高血糖可通过多元醇通路激活和晚期糖基化终末产物形成，直接损伤患者肾小球基底膜，导致 UAER 增加，损害肾小球滤过功能[8]；肾小球高滤过及高灌注状态导致足细胞脱落，损伤肾脏细胞，促进 DN[9]。DN 症状不显著，发生、发展较隐匿，早期联合干预可帮助延缓进展至 ESRD。

缬沙坦是一种血管紧张素受体拮抗剂，可抑制血管紧张素Ⅱ介导的血管收缩效应，使外周血管阻力降低，进而促使血压平稳下降[10]。达格列净作为钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂中的代表性药物，在 DM 及相关并发症的治疗领域至关重要[11—12]。本研究中，观察组治疗后总有效率高于对照组，且 FPG、2hPG、HbA1c 水平低于对照组，提示联合方案可更有效地降低 DN 患者的血糖水平。研究[13]显示，达格列净可通过抑制位于近曲小管中的高容量葡萄糖转运蛋白，减少肾脏中葡萄糖重吸收，降低 DN 患者血糖水平，验证本研究结果。达格列净可直接降低血糖，同时促进尿糖排泄，减轻高血糖对肾脏的毒性；独立于胰岛素分泌，不增加低血糖风险，且具有利尿、降压作用，可减轻心脏负荷，改善心肾功能。缬沙坦通过阻断血管紧张素受体改善胰岛 β 细胞功能，增加胰岛素分泌量；降低血管紧张素Ⅱ水平，提升肌肉组织葡萄糖摄取率；同时，减少 DN 患者蛋白尿，延缓肾小球滤过率下降[10]。

UAER 是反映肾小球滤过膜通透性增加的重要指标，是 DN 早期的重要信号，指标异常则提示肾小球滤过膜已受损。β2-MG 是一种低分子量蛋白质，主要由淋巴细胞产生，可自由通过肾小球滤过膜，并在近曲小管被重吸收和降解，DN 患者肾小球滤过膜受损，β2-MG 滤过增加，导致血清和尿液中 β2-MG 水平升高[14—15]。故而，监测胱抑素 Cys-C、UAER、β2-MG 水平变化有助早期诊断 DN，亦可帮助评估病情严重程度和疗效。本研究中，观察组治疗后的 Cys-C、UAER、β2-MG 及 Scr 水平低于对照组。分析因缬沙坦减少尿蛋白排泄，保护肾脏，达格列净帮助降糖，同时增加尿液中的钠排泄，降低心脏负荷和血压，进一步保护肾脏，二者联合可发挥协同作用，更有效地改善患者肾功能。此外，观察组治疗后 ESR、CRP、SAA 水平低于对照组，且联合方案未增加药物不良反应发生。推测联合方案通过调节代谢、优化血流动力学、抗炎等方式，显著改善 DN 患者 Cys-C、炎症因子水平[16—17]。

4 结论

综上所述，达格列净联合缬沙坦对于 DN 有较好效果，可改善 Cys-C 和肾功能，降低炎症因子水平。但本研究时间较短、样本量不足，今后应延长观察时间、加大样本量，进一步探索其机制，帮助优化个体化治疗方案。

参考文献：

[1] 王臣廷, 刘婷, 吕翠君, 等. 己酮可可碱联合缬沙坦治疗糖尿病肾病疗效及对患者肾功能、血管内皮生长因子的影响[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7): 966-969.

[2] 刘佳维, 李伟, 魏若萱, 等. 前列地尔联合缬沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激水平,尿钠排泄及血管内皮活性的影响[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2645-2651.

[3] 王彬宇, 刘侃玲, 赖娜, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的效果及对血脂和主要心血管不良事件发生率的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2024, 47(4): 327-331.

[4] LIU XJ, HU XK, YANG H, *et al*. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7): 1739-1779.

[5] 张丽, 刘翔, 刘萍. 二甲双胍联合达格列净对超重2型糖尿病患者早期糖尿病肾病及胰岛功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(S01): 71-74.

[6] 胡杨, 李利萍, 颜建军, 等. 利拉鲁肽与西格列汀对早期2型糖尿病肾病患者肾脏血流动力学及NLR、Cys-C、MCP-1的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 323-327.

[7] 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.

[8] 常爱玲, 翟雅然, 王玉金, 等. 达格列净对糖尿病肾病患者血管功能和肾功能的效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(10): 78-82.

[9] HUANG TS, WU T, WU YD, *et al*. Long-term statins administration exacerbates diabetic nephropathy via ectopic fat deposition in diabetic mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 390.

[10] 丁仁华, 宣建宗, 吴亮亮, 等. 缬沙坦联合参芪固肾汤对糖尿病肾病患者的蛋白尿及hs-CRP、IL-6的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(2): 151-153.

[11] 徐璐璐, 程团结, 朴金龙, 等. 骨化三醇联合达格列净治疗糖尿病肾病患者的疗效评价[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(3): 221-225.

[12] 张薇, 邹春波, 李兆婷. 达格列净对2型糖尿病肾脏病合并高血压患者左心室质量指数的影响[J]. 大连医科大学学报, 2023, 45(3): 240-245.

[13] 姚元元, 江传玉. 达格列净联合胰激肽原酶治疗糖尿病肾病的效果及对HbA1c、尿蛋白水平的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 539-541.

[14] LI X, LU L, HOU W, *et al*. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2022, 54(2): 163-172.

[15] 贾琳, 李健, 王爱萍, 等. 达格列净对糖尿病肾病患者肾脏功能的改善作用及机制分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(18): 2747-2750.

[16] 欧阳茹, 张丽, 黎宗保, 等. 缬沙坦联合硫辛酸治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(1): 36-38.

[17] 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.

(编辑：虞 瑛)

(上接第907页)

[19] HUANG Z, HUANG Q, XU K, *et al*. Protective effect of ZYMT, a traditional Chinese patent medicine in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114580.

[20] 胡岚君, 张金英. 正常眼压性青光眼的诊断及治疗[J]. 眼科新进展, 2009, 29(9): 717-720.

[21] 黄惠丽, 王伟, 陈猛云, 等. 玻璃酸钠滴眼液联合障眼明片治疗中老年中重度干眼病疗效观察[J]. 上海医药, 2021, 42(2): 32-34.

[22] 郑思雨, 燕振国, 杨刚. 干眼危险因素的Meta分析[J]. 医学信息, 2023, 36(7): 117-122.

(编辑：虞 瑛)