

当肾脏病“遇上”糖尿病，降糖药应该如何选择

文 / 上海市静安区闸北中心医院 杨钰凤 丁芷瑄 舒薇

糖尿病对全球公共卫生的影响变得越来越大：据2021年的统计数据，全球约有5.37亿人不同程度地受到糖尿病的困扰，而这一数字预计到2045年将攀升至7.84亿。持续升高的血糖不仅会对身体的血管系统造成损害，还会对心脏、眼睛、肾脏和神经系统产生不利影响，引发一系列并发症（图1）。

其中，慢性肾脏病（CKD）是最为严重且常见的并发症之一。据统计，超过40%的糖尿病患者可能最终会发展成慢性肾脏病，其中糖尿病肾病（DKD）是最常见的类型。因此，如何合理使用降糖药至关重要，尤其是在患者肾脏功能日渐降低的情况下。接下来，肾内科临床药师就结合糖尿病用药和大家说一说。

一、了解降糖原则

血糖控制不仅是糖尿病管理的关键，更是延缓慢性肾脏病进展的重要手段。良好的血糖控制可

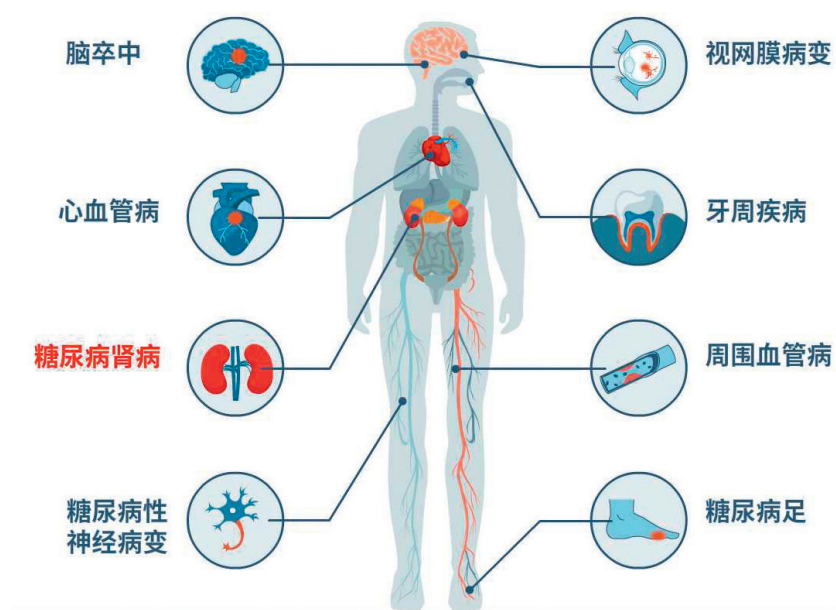


图1 糖尿病并发症

以有效减轻蛋白尿的严重程度。对于慢性肾脏病合并2型糖尿病的患者，应尽可能避免选用经肾脏代谢或排泄的降糖药。其中，对于慢性肾脏病1~3a期的患者，优先选用经肾脏排泄较少且具有肾脏保护作用的降血糖药；对于合并慢性肾脏

病3b~5期的患者，宜采用胰岛素治疗。

二、认识降糖药物

目前，临床上常用的降糖药可以分为口服药物和注射药物。口服药物包括双胍类、胰岛素促泌剂

(磺脲类、格列奈类)、噻唑烷二酮类(TZD)、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)等;注射药物包括胰岛素和胰高血糖素样肽1受体激动剂(GLP-1RA)。

1. 双胍类

二甲双胍是我们最熟悉的口服降糖药,其能减少肝脏中葡萄糖的生成,抑制肠道对葡萄糖的吸收,并改善胰岛素的敏感性。而且,其不仅具有降糖效果,还具有心血管保护作用,是患有肾病的2型糖尿病患者的首选药物。

【注意事项】

(1)最常见的不良反应是恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,建议随餐服用。

(2)使用过程中应注意监测肾功能变化情况,并根据肾小球滤过率(GFR)及时调整用量。

(3)长期(>5年)使用二甲双胍容易引起维生素B₁₂吸收减少,可以考虑监测或补充维生素B₁₂。

(4)进行造影检查前应暂停使用二甲双胍,在检查完至少48小时且复查肾功能无恶化后方可继续使用。

(5)存在严重感染、急性心力衰竭、呼吸衰竭、急性肾损伤等应激状态的患者应停用二甲双胍。

2. 胰岛素促泌剂

胰岛素促泌剂可以直接刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素,从而降低血糖。这类药物又分为磺脲类和格列奈类。

格列吡嗪、格列美脲、格列齐特和格列本脲等均属磺脲类。磺脲类的

代谢产物经肾脏排泄,其中部分代谢产物(如格列本脲的代谢产物)还有微弱的降血糖作用。因此,患者服用后出现低血糖的风险更高。

格列奈类药物有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈等。其起效迅速且作用持续时间短,所以建议餐前即刻使用以降低餐后血糖。

【注意事项】

(1)低血糖是常见不良反应,尤其是肾脏或心脏功能受损的患者需注意监测血糖。

(2)磺脲类药物可能会导致体重增加,这在长期使用尤其值得注意。

(3)格列奈类药物可以在肾功能不全的患者中使用。那格列奈在血液透析患者中的药物浓度峰值降低,可能需要调整剂量。

3. 噻唑烷二酮类(TZD类)

这类药物通过作用于脂肪和肌肉增加胰岛素敏感性,从而增加葡萄糖的利用;同时还能减少肝脏中葡萄糖的生成。目前,在国内上市的有吡格列酮与罗格列酮。一般不作为2型糖尿病的初始治疗药物。

【注意事项】

(1)这类药物可能导致体重增加和轻度水肿,与胰岛素合用时不良反应更加明显。

(2)这类药物有导致心力衰竭的风险,终末期肾病患者(尤其是已有心力衰竭的患者)应避免使用。

4. α -糖苷酶抑制剂

这类药物可以减缓胃肠道对碳水化合物的吸收,降低餐后血糖。推荐与第一口食物一起嚼服。目前,在国内上市的 α -糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格

列醇。

【注意事项】

(1) α -糖苷酶抑制剂的主要不良反应是胃肠胀气和腹泻。建议从小剂量开始服用,然后缓慢增加剂量,可以减轻这种不良反应。

(2)如果服用 α -糖苷酶抑制剂的患者出现了低血糖,应食用葡萄糖或蜂蜜,而不是食用蔗糖或淀粉类食物,因为后者纠正低血糖的效果较差。

(3)阿卡波糖和米格列醇在患者估算肾小球滤过率(eGFR)低于25 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)时应禁用;伏格列波糖在患者eGFR低于30 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)时应谨慎使用。

5. 二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂

DPP-4抑制剂主要针对的是胰高血糖素样肽1(GLP-1)这种激素。GLP-1能够帮助分泌胰岛素、延缓胃排空和控制食欲,降低血糖水平,但不会导致低血糖。而DPP-4抑制剂可以阻止DPP-4酶分解GLP-1,从而延长GLP-1在体内发挥作用的时间。目前,在国内上市的DPP-4抑制剂包括西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、维格列汀和利格列汀。这类药适用于低血糖风险高的患者,包括老年人和慢性肾脏病患者。

【注意事项】

(1)不良反应主要包括胃肠道不良反应、感染(如鼻咽炎、尿道感染、上呼吸道感染)、过敏反应及肝酶升高等。

(2)对于使用维格列汀及阿格列汀的患者,建议定期监测肝酶水平。

(3)慢性肾脏病患者需要根据肾脏病分期调整药物剂量,具体

应参考药物说明书。肾损伤患者使用利格列汀无需调整剂量。

6. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 (SGLT2i)

这类药物为新型口服降糖药，能促进肾脏对葡萄糖的排泄，进而轻度降低血糖水平。除了能控制血糖，SGLT2i还具有肾脏保护作用，并且可以轻度降低血压和体重。目前，市场上主要有达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净等。

【注意事项】

(1) 对于使用SGLT2i (如恩格列净) 的患者，需要注意可能出现的泌尿或生殖系统感染等不良反应，如尿频、尿痛等。

(2) 有糖尿病酮症酸中毒史的患者避免使用。

(3) SGLT2i不适用于估算肾小球滤过率 (eGFR) 低于30 mL/(min·1.73m²) 的患者，肾功能受损的患者使用时需要注意。

(4) SGLT2i会小幅增加下肢感染和截肢的风险，有足部溃疡危险因素 (如血管疾病、足部溃疡史等) 的患者使用时应谨慎。

7. 胰高血糖素样肽1受体激动剂 (GLP-1RA)

这类药物通过增加胰岛素分泌、减缓胃排空速度、降低胰高血糖素水平和抑制食欲来降低血糖，此外还能减轻体重、降低血压、改善血脂水平，并具有保护心血管和肾脏的作用。GLP-1RA能显著降低尿白蛋白水平，有助于预防或减缓糖尿病肾病的进展；对于患有2型糖尿病的晚期慢性肾病患者来说，GLP-1RA是控制血糖的首选。

目前，在我国上市的GLP-1RA

主要有艾塞那肽 (短效)、贝那鲁肽 (短效)、利拉鲁肽 (中效)、利司那肽 (中效)、度拉糖肽 (长效)、司美格鲁肽 (长效) 等，这些均需要进行皮下注射。

【注意事项】

(1) 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲减退、便秘等) 是GLP-1RA常见的不良反应。为有效应对，应从小剂量起始服用，然后逐渐加量。

(2) 终末期肾脏病患者不建议使用。

(3) 合并甲状腺髓样癌、多发性内分泌腺瘤病2型及急性胰腺炎病史的患者禁用。

8. 胰岛素

胰岛素是唯一能降低血糖的激素，广泛用于糖尿病治疗，尤其适用于妊娠期糖尿病肾病患者。随着肾功能逐渐恶化，口服降糖药的使用可能受限，此时胰岛素成为重

要选择。胰岛素有动物胰岛素、重组人胰岛素和胰岛素类似物三种来源，按作用时间分为超短效胰岛素、短效胰岛素、中效胰岛素和长效胰岛素。

【注意事项】

(1) 在糖尿病肾病早期，胰岛素需求量增加；而在糖尿病肾病中晚期，胰岛素需求量会因肾脏清除减少而下降，发生低血糖的风险增加。

(2) 优先选用短效或速效剂型，并密切监测血糖，及时调整胰岛素剂量。

(3) 老年患者应优先考虑使用基础胰岛素，以降低低血糖的风险。

(4) 根据估算肾小球滤过率 (eGFR) 水平评估胰岛素需求，并进行个体化的剂量调整。

(5) 经常更换胰岛素注射部位 (图2) 或使用高纯度的胰岛素，这样可以减少脂肪萎缩的发生率。

药物与人

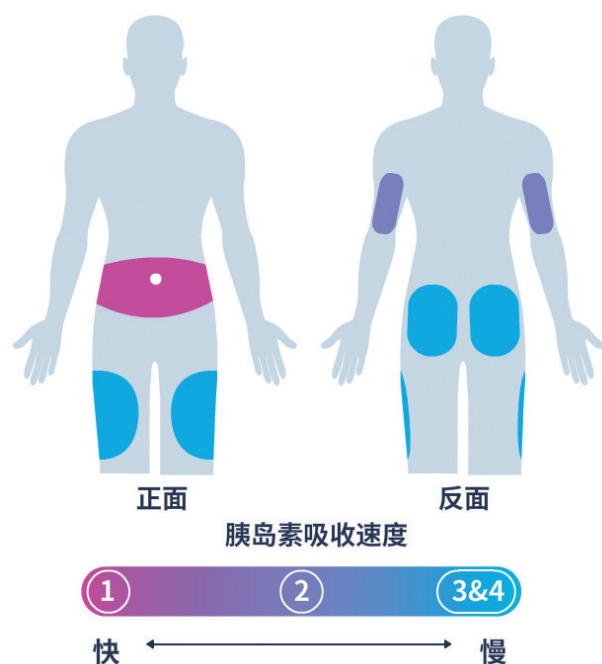


图2 胰岛素可注射部位