

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research低剂量西格列汀联合达格列净治疗老年糖尿病
肾病患者的临床研究Clinical study of low – dose sitagliptin combined with dapagliflozin in the treatment
of elderly patients with diabetic nephropathy

曹单单, 邓长财, 杜 彭

(天津市第四中心医院 肾内科, 天津 300140)

CAO Dan – dan, DENG Chang – cai,
Du Peng(Department of Nephrology, Tianjin 4th
Central Hospital, Tianjin 300140,
China)基金项目: 天津市第四中心医院青年科技人才
基金资助项目 (tjdszxy20220015)作者简介: 曹单单 (1988 –) 女, 硕士, 主治医师,
主要从事糖尿病肾病和腹膜透析
方面的临床工作与研究通信作者: 邓长财, 副主任医师, 硕士生导师
MP: 13920173868
E – mail: cdengc@126. com

摘要:目的 观察低剂量西格列汀片联合达格列净片治疗老年糖尿病肾病 (DKD) 患者的临床疗效及安全性。**方法** 将本院收治的老年 DKD 患者用随机数表法分为 A 组 (用低剂量西格列汀片治疗, 每次 50 mg, 每天 1 次)、B 组 (用达格列净片治疗, 每次 10 mg, 每天 1 次) 及 C 组 (用低剂量西格列汀片联合达格列净片治疗, 剂量同 A 组和 B 组), 均治疗 3 个月。比较 3 组的临床疗效、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肾小球滤过率 (eGFR)、肌酐酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、单核细胞趋化蛋白 – 1 (MCP – 1)、脂联素 (APN)、核因子 – κ B (NF – κ B) 及尿白蛋白与尿肌酐比值 (UACR) 水平变化, 并进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入 129 例, 无脱落病例。其中 A 组 43 例, B 组 43 例, C 组 43 例。治疗后, A 组、B 组和 C 组的有效率分别为 79.07% (34 例/43 例)、81.40% (35 例/43 例) 和 95.35% (41/43 例), C 组显著高于 A 组和 B 组 (均 $P < 0.05$)。治疗后, A 组、B 组和 C 组的 HbA1c 分别为 $(7.17 \pm 1.21)\%$ 、 $(6.64 \pm 1.06)\%$ 和 $(6.13 \pm 1.14)\%$; SCr 分别为 (94.37 ± 12.16) 、 (86.19 ± 11.45) 和 $(80.45 \pm 10.37) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; UACR 分别为 (80.04 ± 8.36) 、 (71.19 ± 7.72) 和 $(53.04 \pm 6.81) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 与 A 组比较, B 组和 C 组的上述指标均显著下降, 且 C 组显著低于 B 组, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后, A 组、B 组和 C 组的 eGFR 分别为 (81.50 ± 9.12) 、 (92.41 ± 9.56) 和 $(103.73 \pm 10.24) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$, 与 A 组比较, B 组和 C 组的上述指标均显著上升, 且 C 组显著高于 B 组, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, A 组、B 组和 C 组 MCP – 1 分别为 (85.38 ± 8.42) 、 (91.40 ± 9.28) 和 $(73.12 \pm 8.06) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; NF – κ B 分别为 (4.09 ± 1.08) 、 (4.71 ± 1.22) 和 $(3.52 \pm 0.85) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与 B 组比较, A 组和 C 组的上述指标均显著下降, 且 C 组显著低于 A 组, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后, A 组、B 组和 C 组的 APN 分别为 (10.17 ± 2.06) 、 (9.15 ± 1.50) 和 $(11.24 \pm 2.17) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与 B 组比较, A 组和 C 组的上述指标均显著上升, 且 C 组显著高于 A 组, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组主要的药物不良反应为胃肠道不适和鼻咽炎, B 组为胃肠道不适、低血压和泌尿生殖系统感染, C 组为低血糖和胃肠道不适, A 组、B 组和 C 组的总药物不良反应发生率分别为 30.23%、20.93% 和 27.91%, 3 组间总药物不良反应发生率对比, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**Pearson** 相关分析显示, 治疗后 UACR 下降幅度与 NF – κ B、MCP – 1 水平降低及 APN 升高均呈正相关 ($r = 0.419$ 、 0.524 和 0.485 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 低剂量西格列汀片联合达格列净片治疗老年 DKD 患者具有协同增效作用, 可显著改善血糖代谢指标, 提升肾功能, 调节炎症因子水平, 并有效降低 UACR, 且安全性良好。

关键词: 西格列汀片; 达格列净片; 糖尿病肾病; 老年; 疗效**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.005**中图分类号:** R587.1**文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821 (2025) 19-2723-06

Abstract: Objective To observe clinical efficacy and safety of low - dose sitagliptin tablets combined with dapagliflozin tablets in the treatment of elderly patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** According to random number table method, elderly patients with DKD admitted to the hospital were divided into group A (low - dose sitagliptin tablets, 50 mg *qd*), group B (dapagliflozin tablets, 10 mg *qd*) and group C (low - dose sitagliptin tablets, 50 mg *qd* combined with dapagliflozin tablets, 10 mg *qd*). All patients were treated for 3 months. The clinical curative effect and changes in fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1), adiponectin (APN), nuclear factor - κ B (NF - κ B) and urinary albumin creatinine ratio (UACR) were compared among the three groups, and the safety evaluation was performed. **Results** In this study, there was no shedding cases. Among the 129 patients, there were 43 cases in group A, 43 cases in group B and 43 cases in group C. After treatment, response rate of group C was 95.35% (41 cases / 43 cases), which was significantly higher than that of group A [79.07% (34 cases / 43 cases)] and group B [81.40% (35/43 cases)] (all $P < 0.05$). After treatment, HbA1c levels in group A, group B and group C were $(7.17 \pm 1.21)\%$, $(6.64 \pm 1.06)\%$ and $(6.13 \pm 1.14)\%$; SCr levels were (94.37 ± 12.16) , (86.19 ± 11.45) and $(80.45 \pm 10.37) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; and UACR were (80.04 ± 8.36) , (71.19 ± 7.72) and $(53.04 \pm 6.81) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively. Compared with group A, the above indexes were statistically significantly decreased in group B and group C, and which were statistically significantly lower in group C than group B (all $P < 0.05$). After treatment, eGFR in group A, group B and group C were (81.50 ± 9.12) , (92.41 ± 9.56) and $(103.73 \pm 10.24) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$, respectively. Compared with group A, eGFR was statistically significantly increased in group B and group C, and which was statistically significantly higher in group C than group B ($P < 0.05$). After treatment, MCP - 1 levels in group A, group B and group C were (85.38 ± 8.42) , (91.40 ± 9.28) and $(73.12 \pm 8.06) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; NF - κ B levels were (4.09 ± 1.08) , (4.71 ± 1.22) and $(3.52 \pm 0.85) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Compared with group B, the above indexes were statistically significantly decreased in group A and group C, and which were statistically significantly lower in group C than group A (both $P < 0.05$). After treatment, APN levels in group A, group B and group C were (10.17 ± 2.06) , (9.15 ± 1.50) and $(11.24 \pm 2.17) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Compared with group B, APN was statistically significantly increased in group A and group C, and which was statistically significantly higher in group C than group A ($P < 0.05$). The main adverse drug reactions in group A were gastrointestinal discomfort and nasopharyngitis; in group B were gastrointestinal discomfort, hypotension and urinary and reproductive system infection, and in group C were hypoglycemia and gastrointestinal discomfort. There was no significant difference in total incidence of adverse drug reactions among group A, group B and group C (30.23% vs. 20.93% vs. 27.91%, all $P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that decrease of UACR after treatment was positively correlated with the decrease of NF - κ B and MCP - 1 and the increase of APN ($r = 0.419, 0.524, 0.485$, all $P < 0.05$). **Conclusion** There is a synergistic effect of low - dose sitagliptin combined with dapagliflozin in the treatment of elderly patients with DKD, which can significantly improve blood glucose metabolism indexes, enhance renal function, regulate levels of inflammatory factors and effectively reduce UACR, with good safety.

Key words: sitagliptin tablets; dapagliflozin tablets; diabetic kidney disease; elderly; curative effect

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)为糖尿病最常见且严重的并发症之一,也是导致终末期肾病的首要病因,在老年患者中其进展更快、预后更差。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)(如达格列净)和二肽基肽酶-4抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i)(如西格列汀)因其在改善血糖控制、减轻炎

症反应及保护肾脏功能方面的潜在优势而受到广泛关注^[1-2]。但关于2者联合应用,特别是低剂量西格列汀与达格列净联用对老年DKD患者的疗效与安全性尚需进一步研究。慢性炎症是DKD发生发展的关键因素^[3]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)、核因子(nuclear facto, NF)- κ B、脂联素(adiponectin, APN)均为反映炎症状

态的重要指标。尿白蛋白与尿肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR)是评估 DKD 肾脏损伤程度的重要指标。本研究旨在探讨低剂量西格列汀联合达格列净对老年 DKD 患者的临床疗效和安全性, 期为该病的临床治疗提供参考。

对象、资料与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、单中心、随机、开放、临床研究方法设计。

2 病例选择

2022 年 7 月至 2025 年 1 月以本院收治的老年 DKD 患者纳入为研究对象。本研究经天津市第四中心医院批准(伦理批号: SZXLL-2022-K034)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》^[4]中关于 DKD 的相关诊断标准, 在 3 ~ 6 个月内 3 次检测中至少有 2 次 $UACR \geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 或尿蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$, 患者表现为血糖异常、大量蛋白尿、水肿等; 年龄 ≥ 65 岁。

排除标准 入组前 4 周内使用 SGLT-2i 或 DPP-4i 类药物者; 有精神疾病者; 对本研究中所用药物过敏者; 心脑血管等重要脏器功能障碍者; 有恶性肿瘤者; 有其他原发性肾脏疾病者, 如肾小球肾炎、肾病综合征等; 治疗期间使用其他可能影响疗效评估的药物者; 有 1 型糖尿病或其他继发性糖尿病者。

3 药品、试剂与仪器

磷酸西格列汀片, 规格: 每片 50 mg; 批号: U031962; 批准文号: 国药准字 20140095, 杭州默沙东有限公司生产; 达格列净片, 规格: 每片 5 mg; 批号: 2208033; 批准文号: 国药准字 J20170040, 江苏阿斯利康药业有限公司生产; MCP-1、APN 和 NF- κ B 检测试剂盒, 均由上海酶联生物科技有限公司生产。

BS-2000 全自动生化分析仪, 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品; H6 全自动糖化血红蛋白分析仪, 深圳普门科技股份有限公司产品; Varioskan LUX 多功能酶标仪, 美国赛默飞世尔科技公司。

4 分组与治疗方法

用随机数表法将患者分为 A 组、B 组及 C 组。

3 组均接受饮食、运动指导及健康教育等基础治疗, 有高血压者给予降压药(血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂药物除外, 避免影响本研究药物疗效), 控制收缩压 130 mmHg 以下, 舒张压 80 mmHg 以下。

A 组予以低剂量磷酸西格列汀片治疗, 每次 50 mg, 每天 1 次。B 组予以达格列净片治疗, 每次 10 mg, 每天 1 次。C 组给予低剂量磷酸西格列汀片联合达格列净片治疗, 药物用法用量同 A 组和 B 组。3 组治疗疗程均为 12 周。

5 观察指标与疗效判定

所有入组患者均于治疗前及治疗 12 周后采集空腹静脉血 9 mL。采血后立即将血液样本均分至 3 支乙二胺四乙酸抗凝管中(每管 3 mL), 室温静置 30 min 后, 以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min。离心后取上清液, 放置于 -80°C 环境中保存待检。

血糖相关指标 用全自动生化分析仪和全自动糖化血红蛋白分析仪检测患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

肾功能相关指标 用全自动生化分析仪检测血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和尿酸(uric acid, UA); 并计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), eGFR 按照公式(1)计算。

$$eGFR (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年龄}^{-0.287} \times \text{性别} (\text{男性} = 1, \text{女性} = 0.739) \quad [5] \quad \text{公式(1)}$$

炎症因子指标 用酶联免疫吸附法检测外周血 MCP-1、APN 和 NF- κ B 水平, 所有操作均严格遵循试剂盒说明书进行。

尿蛋白指标 于治疗前、治疗 12 周后, 采集所有患者 24 h 尿液及晨起后中段尿液 10 mL, 用生化分析仪检测尿微量白蛋白(urine microalbumin, UMA)和尿肌酐(urine creatinine, UCr), 并计算 UACR, UACR 按照公式(2)计算。

$$UACR (\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}) = \text{UMA} (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}) / \text{UCr} (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}) \times 8\,840 [\text{换算系数依据尿肌酐单位转换}(1 \text{ g} = 8\,840 \mu\text{mol})] \quad [6] \quad \text{公式(2)}$$

临床疗效评价 于疗程结束后参考《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》^[4]及赵进喜等^[7]标准修订评估, 分为显效、有效和无效。显效: UACR 下降 $\geq 50\%$ 且 eGFR 升高 $\geq 10\%$, 临床

症状明显改善;有效:UACR 下降 30% ~ 50% 且 eGFR 稳定,症状缓解;无效:上述标准均未达到。总有效率 = 显效率 + 有效率。

安全性评价 观察记录所有患者低血糖、胃肠道不适、鼻咽炎、上呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、低血压等药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料经检验均满足正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间差异比较行单因素方差分析,多组间两两比较用 Bonferroni 法校正 P 值,以控制多重比较误差;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。相关性分析用 Pearson 法。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 129 例,无脱落病例。其中 A 组 43

例,B 组 43 例,C 组 43 例。3 组患者的性别、年龄、体重等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 3 组患者血糖指标水平的比较

治疗后,3 组患者 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.05$);治疗后,B 组和 C 组的 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平均显著低于 A 组,且 C 组上述指标水平均显著更低(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 3 组患者肾功能相关指标的比较

治疗后,3 组患者的 SCr、BUN、UA 和 UACR 水平均显著降低,eGFR 均显著升高(均 $P < 0.05$);治疗后,与 A 组比较,B 组和 C 组的 SCr、BUN、UA 和 UACR 水平均显著降低,eGFR 水平显著升高,且 C 组的上述指标的改善程度较 B 组显著更优(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 3 组患者炎症因子的比较

治疗后,3 组患者的 MCP-1 和 NF- κ B 水平均显著降低,APN 水平均显著升高(均 $P < 0.05$);治疗

表 1 3 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data in three groups($\bar{x} \pm s$)

Item	A ($n = 43$)	B ($n = 43$)	C ($n = 43$)
Sex (male/female)	27/16	20/23	18/25
Age (year)	71.35 $\pm$ 4.08	70.29 $\pm$ 4.27	71.14 $\pm$ 3.85
Weight (kg)	62.34 $\pm$ 5.27	61.75 $\pm$ 5.19	62.06 $\pm$ 5.49
BMI (kg $\cdot$ m ⁻²)	22.60 $\pm$ 1.14	22.17 $\pm$ 1.20	22.48 $\pm$ 1.08
HR(beat $\cdot$ min ⁻¹)	86.15 $\pm$ 4.21	85.93 $\pm$ 4.08	86.39 $\pm$ 4.36
SBP(mmHg)	114.29 $\pm$ 10.53	116.26 $\pm$ 11.34	115.52 $\pm$ 10.79
DBP(mmHg)	74.63 $\pm$ 5.36	73.38 $\pm$ 5.16	75.61 $\pm$ 5.25
diabetes duration(years)	8.27 $\pm$ 1.65	8.45 $\pm$ 1.34	7.91 $\pm$ 1.23
DKD staging* (n , %)			
Stage I	16(37.21)	12(27.91)	18(41.86)
Stage II	10(23.26)	18(41.86)	15(34.88)
Stage III	17(39.53)	13(30.23)	10(23.26)

BMI:Body mass index; HR:Heart rate; SBP:Systolic blood pressure; DBP:Diastolic blood pressure;DKD:Diabetic kidney disease;Group A:Low-dose sitagliptin;Group B:Dapagliflozin tables;Group C:Low-dose sitagliptin + dapagliflozin tables;* :Stage I :Urinary albumin creatinine ratio(UACR) 30-300 mg $\cdot$ g⁻¹;Stage II :UACR >300 mg $\cdot$ g⁻¹;Stage III :Estimated glomerular filtration rate(eGFR) <60 mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m²)⁻¹.

表 2 3 组患者血糖指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose indexes in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	FBG (mmol $\cdot$ L ⁻¹)		2 h PG (mmol $\cdot$ L ⁻¹)		HbA1c (%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
A($n = 43$)	8.27 $\pm$ 1.38	7.36 $\pm$ 1.05*	11.82 $\pm$ 2.74	9.45 $\pm$ 1.46*	8.09 $\pm$ 1.15	7.17 $\pm$ 1.21 ^a
B($n = 43$)	8.16 $\pm$ 1.29	6.82 $\pm$ 1.12**	11.93 $\pm$ 2.15	8.76 $\pm$ 1.37**	8.26 $\pm$ 1.28	6.64 $\pm$ 1.06 ^{ab}
C($n = 43$)	8.35 $\pm$ 1.12	6.34 $\pm$ 1.08* [#] Δ	11.75 $\pm$ 2.36	8.09 $\pm$ 1.25* [#] Δ	8.16 $\pm$ 1.37	6.13 $\pm$ 1.14 ^{abc}

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with group A at the same time, [#] $P < 0.05$; Compared with group B at the same time, ^a $P < 0.05$; FBG: Fasting blood glucose; 2 h PG: 2 h postprandial blood glucose; HbA1c: Glycosylated hemoglobin.

表3 3组肾功能指标及尿白蛋白与尿肌酐比值(UACR)水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of renal function indexes and urinary albumin creatinine ratio(UACR) in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	SCr($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		UA($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
A($n=43$)	115.34 $\pm$ 21.07	94.37 $\pm$ 12.16 *	8.25 $\pm$ 1.42	7.61 $\pm$ 1.25 *	385.64 $\pm$ 45.27	334.71 $\pm$ 40.61 *
B($n=43$)	116.52 $\pm$ 21.24	86.19 $\pm$ 11.45 *#	8.17 $\pm$ 1.38	6.95 $\pm$ 1.12 *#	382.95 $\pm$ 43.83	312.64 $\pm$ 36.35 *#
C($n=43$)	117.29 $\pm$ 21.18	80.45 $\pm$ 10.37 *# Δ	8.31 $\pm$ 1.47	6.32 $\pm$ 1.04 *# Δ	387.21 $\pm$ 43.65	291.90 $\pm$ 34.28 *# Δ

Group	eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)		UACR($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
A($n=43$)	75.32 $\pm$ 8.75	81.50 $\pm$ 9.12 *	112.63 $\pm$ 11.47	80.04 $\pm$ 8.36 *
B($n=43$)	73.15 $\pm$ 8.92	92.41 $\pm$ 9.56 *#	113.92 $\pm$ 12.85	71.19 $\pm$ 7.72 *#
C($n=43$)	74.89 $\pm$ 8.53	103.73 $\pm$ 10.24 *# Δ	110.25 $\pm$ 11.12	53.04 $\pm$ 6.81 *# Δ

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with group A at the same time, # $P < 0.05$; Compared with group B the same time, $\Delta P < 0.05$; SCr: Serum creatinine; BUN: Blood urea nitrogen; UA: Uric acid.

表4 3组炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors in three groups($\bar{x} \pm s$)

Group	MCP-1($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		APN($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		NF- κ B($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
A($n=43$)	125.64 $\pm$ 13.28	85.38 $\pm$ 8.42 *	8.52 $\pm$ 1.25	10.17 $\pm$ 2.06 *	5.32 $\pm$ 1.20	4.09 $\pm$ 1.08 *
B($n=43$)	126.17 $\pm$ 14.15	91.40 $\pm$ 9.28 *#	8.39 $\pm$ 1.17	9.15 $\pm$ 1.50 *#	5.47 $\pm$ 1.31	4.71 $\pm$ 1.22 *#
C($n=43$)	123.95 $\pm$ 14.87	73.12 $\pm$ 8.06 *# Δ	8.61 $\pm$ 1.34	11.24 $\pm$ 2.17 *# Δ	5.20 $\pm$ 1.19	3.52 $\pm$ 0.85 *# Δ

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with group A at the same time, # $P < 0.05$; Compared with group B at the same time, $\Delta P < 0.05$; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; APN: Adiponectin; NF- κ B: Nuclear factor- κ B.

后,与B组比较,A组和C组的MCP-1和NF- κ B水平均显著降低,APN水平显著升高,且C组的上述指标改善程度较A组显著更优(均 $P < 0.05$),见表4。

5 3组患者的临床疗效评价

治疗后,C组患者的总有效率显著高于A组和B组(均 $P < 0.05$),见表5。

表5 3组患者临床疗效的比较($n, \%$)Table 5 Comparison of curative effect in three groups($n, \%$)

Item	A($n=43$)	B($n=43$)	C($n=43$)
Markedly effective	20(46.51)	20(46.51)	27(62.79)
Effective	14(32.56)	15(34.88)	14(32.56)
Ineffective	9(20.93)	8(18.60)	2(4.65)
Total response rates	34(79.07)	35(81.40)	41(95.35) *#

Compared with group A, * $P < 0.05$; Compared with group B, # $P < 0.05$.

6 安全性评价

3组患者均未发生严重药物不良反应,所有药物不良反应均为轻度。A组药物不良反应发生率为30.23%(2例低血糖、5例胃肠道不适、4例鼻咽炎、低

血压和上呼吸道各1例);B组药物不良反应发生率为20.93%(低血糖、鼻咽炎各1例、胃肠道不适和低血压各2例、泌尿生殖系统感染3例);C组药物不良反应发生率为27.91%(低血糖3例、胃肠道不适4例、鼻咽炎1例、泌尿系统感染和低血压各2例)。3组的药物不良反应发生率对比,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

7 UACR变化幅度与NF- κ B、MCP-1和APN变化幅度的相关性分析

Pearson相关分析显示:治疗后UACR下降幅度与NF- κ B行和MCP-1水平降低幅度及APN升高幅度均呈正相关($r = 0.419、0.524、0.485$,均 $P < 0.05$)。

讨 论

DKD初期症状隐匿,随病情进展可导致终末期肾病,并显著增加心脑血管事件风险^[8]。达格列净通过抑制肾小管葡萄糖重吸收改善肾小球高滤过,西格列汀可能通过调节胰高血糖素样肽(glucagon-like pep-

tide, GLP) - 1 途径减轻炎症反应^[9]。但 2 者联用对老年 DKD 患者炎症标志物及 UACR 的影响仍需进一步研究。本研究中, 治疗后 3 组患者的 FBG、2 h PG 和 HbA1c 水平均显著降低, 其中 B 组和 C 组上述指标均显著低于 A 组, 且 C 组显著更低, 提示 3 种治疗方案均能有效控制老年 DKD 患者的血糖水平, 但 2 者联合的效果更佳。原因为达格列净通过抑制 SGLT-2 受体减少肾脏葡萄糖重吸收, 可以直接降低血糖^[10]; 西格列汀则抑制二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase, DPP-4), 减少 GLP-1 的降解, 促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放以降低血糖。且本研究选用 50 mg · d⁻¹ 的低剂量, 兼顾老年患者肝肾功能特点, 在保证疗效的同时减少胃肠道药物不良反应, 且与达格列净联用无剂量叠加毒性, 可维持 GLP-1 在生理范围内的适度升高^[11-13]。

本研究显示, 治疗后, 与 A 组比较, B 组和 C 组的 SCr、BUN 和 UA 均显著降低, eGFR 水平显著升高, 且 C 组的改善程度显著优于 B 组, 提示 2 者联合治疗能进一步增强对肾功能的保护作用。达格列净通过改善肾小球高压、高滤过, 直接减轻肾脏负荷^[14]。西格列汀则通过改善胰岛素抵抗和抑制炎症间接保护肾脏^[15]。2 者联用可实现直接与间接肾脏保护机制的协同。

本研究显示, 治疗后 3 组患者的 UACR、MCP-1 和 NF- κ B 水平均显著降低, APN 水平均显著升高, 且 C 组的改善效果显著更优, 这与甯春等^[16]研究结论相符。提示 2 者联合用药对调节老年 DKD 患者炎症反应和减少 UACR 水平的效果更优。其原因为: 低剂量西格列汀通过 GLP-1 受体激活抑制 NF- κ B 核转位^[17], 与达格列净减少肾脏活性氧生成^[18]形成通路互补, 共同减轻肾组织炎症及氧化损伤, 这可能是联合组 UACR 及炎症因子改善更显著的核心机制。既往也有研究指出, SGLT-2i 从血流动力学和代谢角度减轻肾脏负担, 而 DPP-4i/GLP-1 则从抗炎和细胞保护角度发挥作用, 2 者可从不同层面发挥作用, 从而实现更显著的肾脏保护^[19]。相关性分析也显示, 治疗后, UACR 下降幅度与 NF- κ B、MCP-1 降低幅度及 APN 升高幅度均呈正相关, 提示炎症因子改善可能参与肾功能保护。此外, C 组总有效率高于 A 组和 B 组, 且 3 组药物不良反应发生率在统计学上差异均无统计学意义, 表明联合用药安全性良好, 符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》推荐^[4], 为临床实践提供了老年人群的循证依据。

本研究提示: 低剂量西格列汀联合达格列净治疗老年 DKD 患者, 在控制血糖、改善肾功能、降低 UACR 水平及调节炎症标志物方面均具有显著的协同疗效。对于老年 DKD 合并轻中度肾功能不全 (eGFR 30 ~ 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²) 患者, 低剂量西格列汀 (50 mg · d⁻¹) 联合达格列净 (10 mg · d⁻¹) 可作为优先选择, 但需监测泌尿生殖系统感染及血容量变化 (尤其低血压风险者)。但本研究仍存在局限性, 单中心研究, 样本量较小, 可能存在地域偏倚; 随访仅 12 周, 长期疗效 (如 eGFR 年下降率) 及安全性需进一步验证; 未检测尿炎症因子 (如白细胞介素-6), 无法全面反映肾脏局部炎症状态。

参考文献:

- [1] HEERSPINK H J L, KIYOSUE A, WHEELER D C, *et al.* Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH - CKD): A multicentre, randomised, active - controlled, phase 2b, clinical trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2004—2017.
- [2] PROVENZANO M, PUCHADES M J, GAROFALO C, *et al.* Albuminuria - lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: A randomized crossover clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(8): 1569—1580.
- [3] NAGAO M, SASAKI J, SUGIHARA H, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: The STREAM study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 134.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762—784.
- [5] MATSUO S, IMAI E, HORIO M, *et al.* Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(6): 982—992.
- [6] STEVENS P E, LEVIN A, *et al.* Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825—30.
- [7] 赵进喜, 王世东, 李靖, 等. 糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究[J]. *世界中医药*, 2017, 12(1): 1—4.
- [8] GUPTA S, DOMINGUEZ M, GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease: An update[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689—705.
- [9] NING M M, YANG W J, GUAN W B, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protected against dextran sulfate sodium - induced experimental colitis by potentiating the action of GLP-2[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1446—1456.
- [10] 胡杨, 李利萍, 颜建军, 等. 利拉鲁肽与西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病肾血流动力学及 NLR、Cys-C、MCP-1 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(3): 323—327.

- [11] 李珍,吴飞,张梅,等. 达格列净、西格列汀分别联合二甲双胍在肥胖型2型糖尿病患者糖脂代谢及炎症反应中的影响比较[J]. 海军医学杂志,2024,45(9):955—959.
- [12] MUANDA F T, WEIR M A, BATHINI L, *et al.* Higher - dose sitagliptin and the risk of congestive heart failure in older adults with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2020,15(12):1728—1739.
- [13] HUANG Y, LU W, LU H. The clinical efficacy and safety of dapagliflozin in patients with diabetic nephropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*,2022,14(1):47.
- [14] JIN Z J, WANG G Z. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy and its effect on proteinuria level [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 2167—2175.
- [15] 杨青娟,张晓玲,张梅. 二甲双胍联合西格列汀对T2DM患者疗效及肾功能的影响[J]. 贵州医药,2021,45(10):1610—1611.
- [16] 甯春,杨荣礼,杨雪,等. 达格列净联合西格列汀对老年糖尿病肾脏疾病患者肾功能及外周血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31(6):418—423.
- [17] 陈青苗,陈岳尧,周仕群,等. 低剂量西格列汀联合卡格列净治疗糖尿病肾病的疗效及对炎症指标、氧化应激反应的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23(11):1313—1316.
- [18] BUTTICE L, GHANI M, SUTHAKAR J, *et al.* The effect of sodium - glucose cotransporter - 2 inhibitors on inflammatory biomarkers; A Meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*,2024,26(7):2706—2721.
- [19] PRATTICHIZZO F, DE CANDIA P, CERIELLO A. Diabetes and kidney disease; Emphasis on treatment with SGLT - 2 inhibitors and GLP - 1 receptor agonists [J/OL]. *Metabolism*,2021,120:154799. 2021 - 05 - 23 [2025 - 09 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34029597/>.
- (收稿日期 2025 - 07 - 31)

· 科学文摘 ·

来自肥胖内脏脂肪的细胞外囊泡促进胰腺癌症的发展并对免疫检查点阻断疗法的拮抗

引自:XUE CL,*et al.* Extracellular vesicles from obese visceral adipose promote pancreatic cancer development and resistance to immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cell Metab*,2025,37(12):2381 - 2401. e9.

中山大学林东昕、郑健及黄旭东团队共同揭示了胰腺导管腺癌(PDAC)细胞可以将肥胖内脏脂肪的细胞外囊泡(VAT-EVs)带入其溶酶体,在溶酶体中,细胞外囊泡递送的组织蛋白酶A(Ctsa)稳定核糖核酸酶Rnaset2b以产生游离的假尿苷。假尿苷通过增加活性氧簇(ROS)和减少基因启动子的H3K27me3修饰来激活肥大细胞。活化的肥大细胞抑制CD8+T细胞活性,形成免疫抑制肿瘤微环境,促进癌症进展。动物实验表明Ctsa敲除有效地增强了免疫检查点阻断(ICB)疗法对PDAC的疗效。该研究揭示了连接肥胖和癌症的内脏脂肪组织-细胞外囊泡-组织蛋白酶A-假尿嘧啶-肥大细胞(VAT-EV-CTSA-Pseudouridine-Mast Cell)信号轴,这对开发肥胖相关癌症的新治疗策略具有重要意义。