

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research达格列净联合二甲双胍治疗糖尿病肾病患者的
临床研究Clinical trial of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of patients
with diabetic kidney disease刘莉娟^{1a}, 曾红丽^{1a}, 陈宇^{1b},
黄碟^{1a}, 张倩^{1a}(1. 萍乡矿业集团有限责任公司总医院, a.
内分泌科; b. 肾病风湿科, 江西 萍乡 337000)LIU Li - juan^{1a}, ZENG Hong - li^{1a},
CHEN Yu^{1b}, HUANG Die^{1a},
ZHANG Qian^{1a}(1. a. Department of Endocrinology; b.
Department of Nephropathy and
Rheumatology, General Hospital of
Pingxiang Mining Group Co., Pingxiang
337000, Jiangxi Province, China)作者简介: 刘莉娟(1976-), 女, 副主任医师, 主
要从事糖尿病足的诊疗和研究工作

通信作者: 刘莉娟

MP: 13879957358

E-mail: jyzdqs7358@163.com

摘要:目的 观察达格列净联合二甲双胍片治疗糖尿病肾病(DKD)患者的临床疗效及安全性。方法 将DKD患者按队列法分为对照组和试验组。对照组予以二甲双胍片治疗,每次0.5 g,每天2次,口服;试验组在对照组治疗的基础上,予以达格列净片治疗,每次10 mg,每天1次,口服。2组患者均治疗12周。比较2组患者的临床疗效、糖代谢指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)]、肾功能[尿白蛋白/肌酐(UACR)、血清肌酐(Scr)、估算肾小球滤过率(eGFR)]、肾血管功能[肾内段阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期峰值血流速度(EDV)]、尿液 α 平滑肌肌动蛋白(SMA)、膜蛋白、转化生长因子(TGF)- β 1和炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α],并评价安全性。结果 对照组入组40例,试验组入组40例。治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为92.50%(37例/40例)和72.50%(29例/40例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的HbA1c水平分别为 $(6.52 \pm 0.76)\%$ 和 $(7.44 \pm 0.98)\%$,FPG水平分别为 (7.11 ± 1.05) 和 (8.05 ± 1.21) mmol $\cdot$ L⁻¹,2 h PG水平分别为 (9.32 ± 1.08) 和 (10.57 ± 1.35) mmol $\cdot$ L⁻¹,UACR分别为 (104.76 ± 13.85) 和 (138.41 ± 16.07) mg $\cdot$ g⁻¹,Scr水平分别为 (82.27 ± 10.38) 和 (101.68 ± 13.54) μ mol $\cdot$ L⁻¹,eGFR分别为 (88.06 ± 8.37) 和 (80.52 ± 7.64) mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73 m⁻²,RI分别为 0.51 ± 0.10 和 0.65 ± 0.13 ,PI分别为 1.15 ± 0.24 和 1.49 ± 0.31 ,PSV分别为 (38.30 ± 5.29) 和 (34.59 ± 4.71) cm $\cdot$ s⁻¹,EDV分别为 (15.73 ± 2.49) 和 (13.41 ± 2.02) cm $\cdot$ s⁻¹,尿液SMA水平分别为 (26.31 ± 2.39) 和 (30.47 ± 2.86) kU $\cdot$ L⁻¹,尿液膜蛋白水平分别为 (528.41 ± 50.78) 和 (581.65 ± 57.22) μ g $\cdot$ L⁻¹,尿液TGF- β 1水平分别为 (85.01 ± 9.82) 和 (102.94 ± 13.57) μ g $\cdot$ L⁻¹,血清IL-1 β 水平分别为 (26.93 ± 3.36) 和 (40.14 ± 4.57) ng $\cdot$ L⁻¹,血清IL-6水平分别为 (14.36 ± 1.59) 和 (17.94 ± 2.01) ng $\cdot$ L⁻¹,血清TNF- α 分别为 (30.22 ± 3.37) 和 (43.81 ± 4.06) ng $\cdot$ L⁻¹,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有食欲缺乏、腹泻、乏力、恶心,对照组的药物不良反应主要有食欲缺乏、头痛、恶心。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为12.50%(5例/40例)和7.50%(3例/40例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 达格列净联合二甲双胍能改善DKD患者糖代谢,促进肾功能及肾血管功能恢复,调节SMA、膜蛋白和TGF- β 1水平,缓解炎症反应,提高临床疗效。

关键词:达格列净片;二甲双胍片;糖尿病肾病;糖代谢;肾血管功能;临床疗效

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.002

中图分类号:R977.1

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)09-1207-06

Abstract: Objective To observe clinical effect and safety of

dapagliflozin tablets combined with metformin tablets in the treatment of patients with diabetic kidney disease (DKD).

Methods According to cohort method, DKD patients were divided into control group and treatment group. The control group was given oral metformin tablets (0.5 g per time, twice a day), while treatment group was given oral dapagliflozin tablets (10 mg per time, once a day) on basis of control group. All patients were treated for 12 weeks. The clinical curative effect, glucose metabolism indexes [glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PG)], renal function [urine albumin/creatinine (UACR), serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR)], renal vascular function [resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak systolic velocity (PSV), end - diastolic velocity (EDV)], urine α - smooth muscle actin (SMA), membrane protein, transforming growth factor (TGF) - β 1 and inflammatory factors [interleukin (IL) - 1β , IL - 6, tumor necrosis factor (TNF) - α] in the two groups were compared, and the safety was evaluated. **Results** There were 40 cases in control group and 40 cases in treatment group. After treatment, difference in total response rate between treatment group and control group was statistically significant [92.50% (37 cases/40 cases) vs 72.50% (29 cases/40 cases), $P < 0.05$]. After treatment, HbA1c levels in treatment group and control group were $(6.52 \pm 0.76)\%$ and $(7.44 \pm 0.98)\%$; FPG levels were (7.11 ± 1.05) and $(8.05 \pm 1.21) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 2 h PG levels were (9.32 ± 1.08) and $(10.57 \pm 1.35) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; UACR levels were (104.76 ± 13.85) and $(138.41 \pm 16.07) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$; SCr levels were (82.27 ± 10.38) and $(101.68 \pm 13.54) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; eGFR levels were (88.06 ± 8.37) and $(80.52 \pm 7.64) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; RI levels were 0.51 ± 0.10 and 0.65 ± 0.13 ; PI were 1.15 ± 0.24 and 1.49 ± 0.31 ; PSV were (38.30 ± 5.29) and $(34.59 \pm 4.71) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$; EDV were (15.73 ± 2.49) and $(13.41 \pm 2.02) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$; levels of urine SMA were (26.31 ± 2.39) and $(30.47 \pm 2.86) \text{ kU} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of urine membrane protein were (528.41 ± 50.78) and $(581.65 \pm 57.22) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of urine TGF - β 1 were (85.01 ± 9.82) and $(102.94 \pm 13.57) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of serum IL - 1β were (26.93 ± 3.36) and $(40.14 \pm 4.57) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of serum IL - 6 were (14.36 ± 1.59) and $(17.94 \pm 2.01) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of serum TNF - α were (30.22 ± 3.37) and $(43.81 \pm 4.06) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, and differences of all the above indexes between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions were mainly on loss of appetite, diarrhea, fatigue and nausea in treatment group, while which were mainly on loss of appetite, headache and nausea in control group. There was no significant difference in total incidence of adverse drug reactions between treatment group and control group [12.50% (5 cases/40 cases) vs 7.50% (3 cases/40 cases), $P > 0.05$]. **Conclusion** Dapagliflozin combined with metformin can improve glucose metabolism, promote recovery of renal function and renal vascular function, regulate levels of SMA, membrane protein and TGF - β 1, relieve inflammatory response and improve clinical curative effect in DKD patients. **Key words:** dapagliflozin tablet; metformin tablet; diabetic kidney disease; glucose metabolism; renal vascular function; clinical efficacy

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)主要是长期血糖控制不佳所致的肾微血管病变,以肾功能受损、持续性蛋白尿等表现为主,若未及时控制病情,易进展为终末期肾衰竭,增加患者的致残及死亡风险^[1]。血糖控制是现阶段DKD综合治疗的基础,二甲双胍对机体摄取葡萄糖具有抑制作用,可以提高组织对胰岛素的敏感性,从而降低血糖。但有研究认为,单纯使用二甲双胍的临床疗效未能达到预期,常需联合其他药物以改善治疗效果^[2]。达格列净是新型降糖药,作为钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制药,其能通过选择性阻断钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2,抑制肾小管重吸收葡萄糖及钠,从而发挥控制血糖、保

护肾的作用^[3]。本研究旨在观察达格列净片联合二甲双胍片治疗DKD患者的临床疗效及安全性,为治疗DKD提供新参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2021年1月至2023年12月以本院就诊的DKD患者入选为研究对象。本研究数据经萍乡矿业集团有限责任公司总医院伦理委员会批准公开(伦理批号:PKZYY - EC - 202401 - LW008)。

诊断与入选标准 符合《糖尿病肾脏疾病临床诊

疗中国指南》^[4]中关于 DKD 的诊断标准。①性别不限,年龄 > 18 岁;②DKD 分期为 2 ~ 3a 期;③近期末出现糖尿病急性并发症;④近期末接受相关治疗;⑤具备完整的临床资料。

排除标准 ①肾盂肾炎、肾小球肾炎、肾肿瘤等原发性肾疾病者;②1 型糖尿病或自身免疫性糖尿病患者;③感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病者;④近期存在肾损伤药物使用史者;⑤精神疾病、认知及视听功能损伤者;⑥脑、肝等脏器严重器质性损伤者。

2 药品、试剂与仪器

达格列净片,规格:每片 10 mg,批号:2010132、2110118、2211046,批准文号:国药准字 HJ20170119,美国 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 公司生产;盐酸二甲双胍片,规格:每片 0.5 g,批号:FBU1111026、FCS1201031、FCS1211075,批准文号:国药准字 H20113492,华北制药股份有限公司生产。 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, SMA)、膜蛋白、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α),均为深圳市国赛生物技术有限公司生产。

Advia2400 全自动生化分析仪,德国西门子公司产品;HLC-723GB 全自动糖化血红蛋白分析仪,东曹(上海)生物科技有限公司产品;HD7 超声仪,荷兰 Philips 公司产品;Raise Cyte2L6C 流式细胞仪,青岛瑞斯凯尔生物科技股份有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将 DKD 患者根据队列法分为对照组和试验组。2 组患者均给予基础治疗,包括控制饮食、调节体质量、规律运动、戒酒戒烟等。对照组给予二甲双胍片治疗,每次 0.5 g,每天 2 次,口服;试验组在对照组治疗的基础上,给予达格列净片治疗,每次 10 mg,每天 1 次,口服。2 组患者均治疗 12 周。

4 观察指标与疗效判定

糖代谢指标 于治疗前和治疗 12 周后,晨间取患者空腹和餐后 2 h 的静脉血 3 mL,用全自动糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c),用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)和餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PG)。

肾功能指标 于治疗前和治疗 12 周后,晨间取患者静脉血 3 mL,离心处理($3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、10 min、半径 10 cm),取上清液,用全自动生化分析仪测定血

肌酐(serum creatinine, SCr),并计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);同时取患者 24 h 尿量,测定后计算尿白蛋白/肌酐值(urine albumin/creatinine, UACR)。

肾血管功能 于治疗前和治疗 12 周后,用超声仪测定肾内段阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)、收缩期峰值血流速度(peak systolic velocity, PSV)和舒张末期峰值血流速度(end-diastolic velocity, EDV)。

尿液 SMA、膜蛋白和 TGF- β 1 含量 于治疗前和治疗 12 周后,晨间取尿液样本 10 mL,用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定尿液 SMA 和 TGF- β 1 含量,用流式细胞仪测定尿液膜蛋白含量。

炎症因子 于治疗前和治疗 12 周后,晨间取患者静脉血 3 mL,离心处理($3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、10 min、半径 10 cm),取上清液,用 ELISA 法测定血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量。

临床疗效评价 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[5]对临床疗效进行评价。显效:肾功能正常, HbA1c、血糖恢复正常或降低 1/3 以上, UACR 恢复正常或降低 1/2 以上;有效:肾功能正常, HbA1c、血糖降低但不满足显效标准, UACR 降低不足 1/2;无效:不满足上述标准。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 记录 2 组患者食欲缺乏、腹泻、头痛、乏力及恶心等药物不良反应的发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共入组 80 例,其中,对照组 40 例、试验组 40 例。2 组患者的性别、年龄、合并症、体质量指数、DKD 分期、糖尿病病程和 DKD 病程比较,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 2 组患者糖代谢指标的比较

治疗前,2 组患者的 HbA1c、FPG 和 2 h PG 比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2 组患者的 HbA1c、FPG 和 2 h PG 均显著低于

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data in two groups

Item	Control (<i>n</i> = 40)	Treatment (<i>n</i> = 40)
Gender (male/female)	25/15	23/17
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	58.92 $\pm$ 6.53	57.54 $\pm$ 6.19
Complications (<i>n</i> , %)		
Hypertension	14 (35.00)	12 (30.00)
Hyperlipidemia	6 (15.00)	7 (17.50)
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.97 $\pm$ 1.61	23.24 $\pm$ 1.55
DKD staging (stage 2/3a)	19/21	22/18
Courses of diabetes mellitus (year, $\bar{x} \pm s$)	9.11 $\pm$ 2.04	8.87 $\pm$ 1.92
Courses of DKD (year, $\bar{x} \pm s$)	2.11 $\pm$ 0.53	1.95 $\pm$ 0.49

DKD: Diabetic kidney disease; Control group: Oral metformin tablets; Treatment group: Oral dapagliflozin tablets on basis of control group.

治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 2组患者糖代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of glucose metabolism indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 40)		Treatment (<i>n</i> = 40)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
HbA1c (%)	9.15 $\pm$ 1.21	7.44 $\pm$ 0.98 [#]	9.03 $\pm$ 1.15	6.52 $\pm$ 0.76 ^{**}
FPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	10.42 $\pm$ 1.67	8.05 $\pm$ 1.21 [#]	10.65 $\pm$ 1.83	7.11 $\pm$ 1.05 ^{**}
2 h PG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.29 $\pm$ 2.03	10.57 $\pm$ 1.35 [#]	14.13 $\pm$ 1.97	9.32 $\pm$ 1.08 ^{**}

HbA1c: Glycated hemoglobin; FPG: Fasting blood glucose; 2 h PG: 2 h postprandial blood glucose; Compared with before treatment in the same group,

[#] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$.

表3 2组患者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of renal function indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 40)		Treatment (<i>n</i> = 40)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
UACR ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	179.63 $\pm$ 22.15	138.41 $\pm$ 16.07 [#]	178.25 $\pm$ 20.49	104.76 $\pm$ 13.85 ^{**}
SCr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	122.09 $\pm$ 17.68	101.68 $\pm$ 13.54 [#]	123.45 $\pm$ 18.62	82.27 $\pm$ 10.38 ^{**}
eGFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	63.47 $\pm$ 6.21	80.52 $\pm$ 7.64 [#]	62.85 $\pm$ 6.04	88.06 $\pm$ 8.37 ^{**}

UACR: Urine albumin/creatinine; SCr: Serum creatinine; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Compared with before treatment in the same group,

[#] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$.

表4 2组患者肾血管功能的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of renal vascular function in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 40)		Treatment (<i>n</i> = 40)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
RI	0.77 $\pm$ 0.18	0.65 $\pm$ 0.13 [#]	0.79 $\pm$ 0.15	0.51 $\pm$ 0.10 ^{**}
PI	1.76 $\pm$ 0.40	1.49 $\pm$ 0.31 [#]	1.81 $\pm$ 0.37	1.15 $\pm$ 0.24 ^{**}
PSV ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	31.67 $\pm$ 4.03	34.59 $\pm$ 4.71 [#]	30.42 $\pm$ 3.68	38.30 $\pm$ 5.29 ^{**}
EDV ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	10.35 $\pm$ 1.48	13.41 $\pm$ 2.02 [#]	10.18 $\pm$ 1.53	15.73 $\pm$ 2.49 ^{**}

RI: Resistance index; PI: Pulsatility index; PSV: Peak systolic velocity; EDV: End - diastolic velocity; Compared with before treatment in the same group,

[#] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$.

3 2组患者肾功能指标的比较

治疗前,2组患者的UACR、SCr和eGFR比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2组患者的UACR和SCr均显著低于治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后,2组患者的eGFR均显著高于治疗前,且试验组治疗后的上述指标显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者肾血管功能的比较

治疗前,2组患者的肾内段动脉RI、PI、PSV和EDV比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2组患者的肾内段动脉RI和PI均显著低于治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后,2组患者肾内段动脉PSV和EDV均显著高于治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

表 5 2 组患者尿液 α 平滑肌肌动蛋白(SMA)、膜蛋白和转化生长因子(TGF) - $\beta 1$ 的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of urine α - smooth muscle actin (SMA), membrane protein and transforming growth factor (TGF) - $\beta 1$ in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 40$)		Treatment ($n = 40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SMA ($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	34.06 $\pm$ 3.49	30.47 $\pm$ 2.86 [#]	33.82 $\pm$ 3.25	26.31 $\pm$ 2.39 ^{#*}
Membrane protein ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	663.06 $\pm$ 96.73	581.65 $\pm$ 57.22 [#]	667.35 $\pm$ 90.68	528.41 $\pm$ 50.78 ^{#*}
TGF - $\beta 1$ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	143.86 $\pm$ 19.47	102.94 $\pm$ 13.57 [#]	145.24 $\pm$ 17.39	85.01 $\pm$ 9.82 ^{#*}

Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$.

表 6 2 组患者血清炎症因子的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)Table 6 Comparison of serum inflammatory factors in two groups ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)

Item	Control ($n = 40$)		Treatment ($n = 40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL - 1β	52.86 $\pm$ 5.16	40.14 $\pm$ 4.57 [#]	51.47 $\pm$ 5.02	26.93 $\pm$ 3.36 ^{#*}
IL - 6	24.75 $\pm$ 2.63	17.94 $\pm$ 2.01 [#]	23.91 $\pm$ 2.81	14.36 $\pm$ 1.59 ^{#*}
TNF - α	64.06 $\pm$ 5.67	43.81 $\pm$ 4.06 [#]	62.53 $\pm$ 5.48	30.22 $\pm$ 3.37 ^{#*}

IL - 1β : Interleukin - 1β ; IL - 6: Interleukin - 6; TNF - α : Tumor necrosis factor - α ; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$.

5 2 组患者尿液 SMA、膜蛋白和 TGF - $\beta 1$ 的比较

治疗前,2 组患者的尿液 SMA、膜蛋白和 TGF - $\beta 1$ 含量比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2 组患者的尿液 SMA、膜蛋白和 TGF - $\beta 1$ 含量均显著低于治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

6 2 组患者血清炎症因子的比较

治疗前,2 组患者的血清 IL - 1β 、IL - 6 和 TNF - α 含量比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2 组患者的血清 IL - 1β 、IL - 6 和 TNF - α 含量均显著低于治疗前,且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 6。

7 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 92.50% (37 例/40 例) 和 72.50% (29 例/40 例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 7。

表 7 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)Table 7 Comparison of clinical curative effect in two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 40$)	Treatment ($n = 40$)
Markedly effective	11 (27.50)	16 (40.00)
Effective	18 (45.00)	21 (52.50)
Ineffective	11 (27.50)	3 (7.50)
Total response	29 (72.50)	37 (92.50) *

Compared with control group, * $P < 0.05$

8 安全性评价

试验组发生的药物不良反应有腹泻 2 例、食欲缺乏 1 例、乏力 1 例和恶心 1 例;对照组发生的药物不良反应有食欲缺乏 1 例、头痛 1 例和恶心 1 例。试验组和对照组患者的药物不良反应总发生率分别为 12.50% (5 例/40 例) 和 7.50% (3 例/40 例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

DKD 发病率随老龄化加剧、饮食结构及生活习惯变化而不断升高,加重了患者肾功能负担,且随病情进展,极易引起肾功能不全,严重者还可能出现尿毒症^[6]。以降糖、调节血压、控制血脂等为主的综合方案能够控制 DKD 患者病情进展,缓解肾损伤。现阶段 DKD 的发病机制尚未完全阐明,糖代谢紊乱与其发生发展存在联系,血糖控制不佳会使机体处于持续性高血糖状态,从而引起微循环障碍^[7]。因此,纠正糖代谢紊乱是治疗 DKD 的基础,良好的血糖控制有助于控制病情进展,降低不良预后风险。

本研究中试验组治疗 12 周后的 HbA1c、FPG 和 2 h PG 均显著低于对照组,总有效率显著高于对照组,表明达格列净联合二甲双胍相较于单用二甲双胍更能改善 DKD 患者糖代谢,提高临床疗效。达格列净对肾小管重吸收葡萄糖过程具有一定的抑制作用,能够加快葡萄糖经肾代谢,有助于降低葡萄糖含量。

此外,达格列净还能保护胰岛 β 细胞功能,也有利于葡萄糖分解代谢,从而提高血糖控制效果。本研究发现,试验组治疗12周后的肾功能及肾血管功能指标均显著优于对照组,表明达格列净联合二甲双胍相较于单用二甲双胍更能改善DKD患者肾功能及肾血管功能。肾小管近端钠-葡萄糖协同转运蛋白2含量在机体血糖过高时明显增加,会提高肾小管对钠及葡萄糖的重吸收能力,而达格列净能够抑制肾小管重吸收,从而收缩入球小动脉,使肾小球滤过率处于相对正常水平,有助于减少尿蛋白,促进肾功能恢复,改善肾血管功能^[8]。

足细胞损伤是DKD患者重要的病理变化,会破坏肾小球基底膜,加快蛋白尿进程。有报道认为,足细胞相关蛋白可以评估足细胞损伤程度^[9]。SMA具有细胞骨架微丝结构,机体发生病理变化时会在肾小球周围间质及系膜区呈高表达,影响肾纤维化,可以评估足细胞损伤程度^[10]。膜蛋白能够维持足细胞功能及结构稳定,其表达下调会破坏裂孔膜结构,改变肾小球滤过膜通透性,导致尿蛋白增加,对肾功能造成损伤^[11]。TGF- β 1可经肾小管和肾小球上皮细胞合成,与肾纤维化及肾小球硬化有关^[12]。临床研究显示,TGF- β 1水平增加会调节炎症反应,损伤肾小球细胞,加重肾功能损伤程度^[13]。本研究中试验组治疗12周后的尿液SMA、膜蛋白和TGF- β 1均显著低于对照组,提示达格列净联合二甲双胍相较于单用二甲双胍更能调节DKD患者SMA、膜蛋白、TGF- β 1水平,这可能是达格列净联合二甲双胍治疗DKD的机制之一。DKD发病机制相对复杂,有报道显示炎症反应能促进DKD发生发展^[14]。高血糖、毒素堆积等因素均会刺激DKD患者单核-巨噬细胞系统,引起IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子过量释放,诱发炎症级联反应,加重病情^[15]。本研究对比治疗12周后IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平发现,试验组的上述指标均显著低于对照组,说明达格列净联合二甲双胍相较于单用二甲双胍更能缓解DKD患者炎症反应。达格列净可以促进内皮功能恢复,对单核细胞黏附、巨噬细胞浸润产生抑制作用,从而减少炎症因子释放,缓解炎症反应。对比2组发生的药物不良反应发现,2组患者的药物不良反应总发生率无显著性差异,表明在二甲双胍治疗基础上予以达格列净不会增加药物不良反应发生率,具有较高的安全性。

本研究提示:达格列净片联合二甲双胍片能改善

DKD患者糖代谢,促进肾功能及肾血管功能恢复,调节SMA、膜蛋白和TGF- β 1水平,缓解炎症反应,提高临床疗效,且安全性较好。

参考文献:

- [1] CHANDRASHEKHAR P, KAUL A, BHADUARIA D, et al. Rapidly progressive renal failure in type 2 diabetic versus non-diabetic patients: Changing trends, natural history, and outcome in an Indian tertiary care center [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2023,34(6):514—519.
- [2] 姜娜,杨文娟. 达格列净对老年2型糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮因子的影响观察[J]. *中国药师*,2022,25(6):1032—1036.
- [3] 宋洁,王涛,程晨,等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效以及对调节性T细胞的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2022,42(10):1409—1414.
- [4] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*,2021,37(3):255—304.
- [5] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*,2007,41(7):7—8.
- [6] WYLD M L R, MATA N L, VIECELLI A, et al. Sex-based differences in risk factors and complications of chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*,2022,42(2):153—169.
- [7] TAN F C J H, ANG S B, BEE Y M. Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: An evidence-based review [J]. *Ann Acad Med Singap*,2021,50(2):159—170.
- [8] 刘海霞,褚夫宝,刘文花,等. 卡格列净联合胰激肽原酶肠溶片治疗糖尿病肾病的效果[J]. *中国医药*,2022,17(7):1015—1019.
- [9] 孙枫,张蕊,赵郁松. 前列地尔联合非诺贝特对糖尿病肾病患者尿足细胞相关蛋白和肾功能保护的影响[J]. *河北医学*,2020,26(5):766—771.
- [10] 项晓骏,张培培,叶晴晴,等. 消痰泄浊饮防治糖尿病肾病小鼠肾纤维化的作用研究[J]. *中国现代应用药学*,2022,39(4):442—449.
- [11] 王正,刘蕊,王培. 当归补血汤加味联合西医治疗糖尿病肾病的疗效及对足细胞损伤的影响[J]. *川北医学院学报*,2023,38(5):676—680.
- [12] RAFIEE Z, ORAZIZADEH M, NEJAD DEHBASHI F, et al. Mesenchymal stem cells derived from the kidney can ameliorate diabetic nephropathy through the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2022,29(35):53212—53224.
- [13] 郝峻岭,孙学军,童宁宁. 肾康注射液对糖尿病肾病患者血清TGF- β 1、sICAM-1水平的影响[J]. *世界中西医结合杂志*,2022,17(7):1393—1396,1401.
- [14] 罗钰凯,殷胜强,游晓蓉,等. 雷公藤多苷联合前列地尔对糖尿病肾病患者肾功能及炎症反应、免疫失衡的影响[J]. *山东医药*,2022,62(20):81—84.
- [15] 张文吉,赵瑛瑛,张宛哲. 左卡尼汀联合自动腹膜透析治疗老年糖尿病肾病疗效观察[J]. *新乡医学院学报*,2022,39(9):865—870.

(收稿日期 2024-12-07)