

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.026

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*

贾琳,李健,王爱萍,孙新娟,徐莉萍

中国人民解放军东部战区空军医院疾控科,江苏南京 200433

摘要:目的 分析达格列净对糖尿病肾病(DN)患者肾脏功能改善作用及机制。方法 选取 2021 年 10 月至 2022 年 9 月该院收治的 518 例 DN 患者作为研究对象,根据随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 259 例。对照组采用常规治疗,治疗组在对照组基础上结合达格列净治疗。比较两组疗效及治疗前后糖代谢指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和餐后 2 h 血糖(2 h PG)]、肾脏功能指标[尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿白蛋白排泄率(UAER)]、细胞因子指标[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 C 反应蛋白(CRP)],以及血清胱抑素(Cys)C、转化生长因子(TGF)- β 1 和胰岛素样生长因子(IGF)-1 水平。结果 治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 UAER、FPG、HbA1c、2 h PG、BUN、Scr、IL-6、CRP、TNF- α 、CysC、TGF- β 1、IGF-1 水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后 UAER、FPG、HbA1c、2 h PG、BUN、Scr、IL-6、CRP、TNF- α 、CysC、TGF- β 1、IGF-1 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 达格列净对 DN 患者疗效显著,改善肾脏功能,其机制可能与减轻炎症反应及降低血清 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平有关。

关键词:达格列净; 糖尿病肾病; 糖代谢; 肾脏功能; 细胞因子; 胱抑素 C; 转化生长因子- β 1; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号:R587.1;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2747-04

Effect and mechanism analysis of daglipzin on improving renal function in diabetic nephropathy patients*

JIA Lin, LI Jian, WANG Aiping, SUN Xinjuan, XU Liping

Department of Disease Control, Air Force Hospital of Eastern Theater Command of People's Liberation Army of China, Nanjing, Jiangsu 200433, China

Abstract: Objective To analyze the effect and mechanism of daglipzin on improving renal function in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 518 patients with DN admitted to the hospital from October 2021 to September 2022 were selected as the research objects. According to the random table method, they were divided into the treatment group and the control group, with 259 cases in each group. The control group received conventional treatment, and the treatment group was combined with daglipzin on the basis of the control group. The therapeutic effects of the two groups were compared, as well as the indexes of glucose metabolism [fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and 2 h postmeal blood glucose (2 h PG)], kidney function [urea nitrogen (BUN), blood creatinine (Scr), urinary albumin excretion rate (UAER)] and cytokines before and after treatment [Interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and C-reactive protein (CRP)], as well as serum cystatin (Cys) C, transforming growth factor (TGF)- β 1, and insulin-like growth factor (IGF)-1 levels were compared. **Results** The total effective rate of treatment group was higher than that of control group ($P < 0.05$). The levels of UAER, FPG, HbA1c, 2 h PG, BUN, Scr, IL-6, CRP, TNF- α , CysC, TGF- β 1 and IGF-1 after treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of UAER, FPG, HbA1c, 2 h PG, BUN, Scr, IL-6, CRP, TNF- α , CysC, TGF- β 1 and IGF-1 in the treatment group were lower than those in the control group after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Daglipzin is effective in patients with DN and can improve renal function. The mechanism may be related to reducing inflammatory response and serum CysC, TGF- β 1 and IGF-1 levels.

Key words: daglipzin; diabetic nephropathy; glucose metabolism; kidney function; cytokines; cystatin C; transforming growth factor- β 1; insulin-like growth factor-1

* 基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目(H202034)。

作者简介:贾琳,女,主管药师,主要从事临床药学方向的研究。

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见且严重的并发症之一,是引起终末期肾病的首要因素^[1]。DN 典型的临床表现为肾小球滤过率进行性降低、持续性蛋白尿。随着 2 型糖尿病发病率不断上升,DN 发病率也不断上升,严重影响人们生活质量^[2-3]。由于 DN 存在复杂的代谢紊乱,随着病情进展会发展至终末阶段,故而 DN 病情早期防治可有效改善患者生活质量及有效阻止疾病进展^[4-5]。达格列净可通过抑制葡萄糖吸收,促进尿糖排泄,降低血糖、尿蛋白水平,从而保护肾脏^[6]。本研究分析了达格列净对糖尿病肾病患者肾脏功能的改善作用及机制,以期为临床治疗 DN 提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 10 月至 2022 年 9 月本院收治的 518 例 DN 患者作为研究对象,根据随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 259 例。治疗组男 154 例,女 105 例;年龄 45~73 岁,平均(61.43±6.76)岁;糖尿病病程 3~18 年,平均(10.54±3.17)年。对照组男 147 例,女 112 例;年龄 42~74 岁,平均(60.71±8.48)岁;糖尿病病程 3~17 年,平均(10.13±3.25)年。两组性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:(1)符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)》^[7]中 DN 的诊断标准;(2)有明确糖尿病史,且病程 ≥ 3 年;(3)临床资料完整。排除标准:(1)伴其他原发性肾病综合征;(2)由尿路感染等原因引起的蛋白尿;(3)伴糖尿病急性并发症;(4)既往有肾脏手术史;(5)过敏体质。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20210326-003),且所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:采取常规治疗,包括控制饮食、服用降糖药物、餐后运动等,且口服盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司;规格:10 mg×7 片×2 板/盒;国药准字 H20030514)10 mg/次,每天 1 次。治疗组:在对照组基础上结合达格列净片(阿斯利康制药有限公司;规格:10 mg×10 片×3 板/盒;国药准字 HJ20170119)10 mg/次,每天 1 次。两组均治疗 12 周。

1.2.2 疗效评估 评估患者疗效。(1)显效:肾功能及临床症状显著改善;(2)有效:肾功能和临床症状有所改善;(3)无效:肾功能和临床症状无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.3 指标检测 抽取患者入院第 1 天及出院当天清晨空腹肘静脉血各 3 mL,以 2 000 r/min 离心 8 min,离心半径为 10 cm,取上层血清,并留取患者 24 h 尿液标本。(1)肾脏指标测定:采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测血清尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr)水平,采用免疫比浊法测定尿白蛋白排泄率(UAER);(2)糖代谢指标测定:采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平,采用高压液相测定仪(PRIMUS 公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;(3)细胞因子指标测定:采用酶联免疫吸附试验测定血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 C 反应蛋白(CRP)水平;(4)其他指标 采用酶联免疫吸附试验测定血清胱抑素(Cys)C、转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 和胰岛素样生长因子(IGF)-1 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 有差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=28.020, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	259	136(52.51)	98(37.84)	25(9.65)	234(90.35)
对照组	259	92(35.52)	95(36.68)	72(27.80)	187(72.20)

2.2 两组治疗前后糖代谢指标比较 两组治疗后 FPG、HbA1c、2 h PG 水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后 FPG、HbA1c、2 h PG 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后糖代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		HbA1c(%)		2 h PG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	259	9.75±1.21	5.54±0.89*	9.34±0.91	6.23±1.17*	13.24±2.07	8.43±0.86*
对照组	259	9.83±1.04	6.67±0.94*	9.40±0.82	7.68±1.43*	13.35±2.53	9.87±0.94*
t		0.807	14.049	0.788	12.630	0.542	18.190
P		0.420	<0.001	0.431	<0.001	0.588	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组肾功能指标比较 两组治疗后 UAER、BUN、Scr 水平低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 UAER、BUN、Scr 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组细胞因子指标比较 两组治疗后血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 IL-6、CRP、TNF- α

水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组血清 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平比较 两组治疗后血清 CysC、TGF- β 1、IGF-1 水平低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 CysC、TGF- β 1、IGF-1 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)		UAER(mg/24h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	259	9.45 \pm 1.36	5.32 \pm 0.96*	143.42 \pm 18.48	89.94 \pm 15.65*	198.42 \pm 12.35	97.42 \pm 10.09*
对照组	259	9.38 \pm 1.64	6.71 \pm 1.28*	142.35 \pm 23.27	107.94 \pm 16.23*	196.51 \pm 16.76	143.56 \pm 14.72*
t		-0.529	13.981	-0.580	12.848	-1.477	41.609
P		0.597	<0.001	0.563	<0.001	0.140	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组细胞因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)		TNF- α (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	259	21.24 \pm 4.63	7.98 \pm 1.65*	7.12 \pm 1.34	2.96 \pm 0.56*	96.52 \pm 13.41	43.52 \pm 14.07*
对照组	259	20.83 \pm 5.41	13.24 \pm 2.85*	6.95 \pm 1.26	4.05 \pm 0.74*	94.78 \pm 16.76	60.84 \pm 18.43*
t		-0.927	25.705	-1.487	18.903	-1.305	12.021
P		0.355	<0.001	0.138	<0.001	0.193	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 两组 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)		TGF- β 1(pg/mL)		IGF-1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	259	3.24 \pm 0.67	0.92 \pm 0.27*	331.43 \pm 26.76	143.87 \pm 18.92*	264.31 \pm 31.28	154.83 \pm 23.15*
对照组	259	3.18 \pm 0.45	1.58 \pm 0.34*	328.17 \pm 34.52	206.43 \pm 27.86*	259.98 \pm 32.34	189.85 \pm 20.46*
t		-1.196	24.465	-1.201	29.896	-1.549	18.242
P		0.232	<0.001	0.230	<0.001	0.122	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

DN 主要是因慢性高血糖引起肾脏血管压力增高, 造成功能和结构出现复杂的病理变化, 包括氧化应激、血流动力学改变及糖脂代谢紊乱等^[8-9]。DN 是我国中老年人发生终末期肾脏疾病的首要病因, 导致我国居民健康和社会经济发展受到严重危害^[10-11]。因此, 采取及时有效的治疗 DN 的方法具有重要意义。

达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 该药物能够选择性阻断钠-葡萄糖协同转运蛋白 2, 减少近曲小管对葡萄糖的重吸收, 增加葡萄糖在尿液中的排泄, 以此可降低血糖^[12-13]。此外, 达格列净不仅可有效控制血糖, 还能够保护患者肾脏功能, 避免肾功能恶化^[14-15]。本研究表明, 治疗组 DN 患者总

有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 由此可见达格列净可提高临床疗效; 治疗组治疗后 FPG、HbA1c 和 2 h PG 水平低于对照组, 由此可见达格列净可降低患者血糖水平; 治疗组治疗后 DN 患者 UAER、BUN、Scr 水平低于对照组, 由此可见达格列净可改善患者肾脏功能。

DN 具体发病机制较为复杂, 明确 DN 是免疫炎症反应、氧化应激、肾脏血流动力学改变、代谢紊乱、晚期糖基化终末产物大量堆积、遗传因素等多种因素综合作用的结果, 并且多种细胞炎症因子和信号通路相互作用, 共同参与 DN 发生、发展过程。因此, 认为炎症通路相关因子研究可能成为治疗 DN 新靶点。肾脏损伤后会刺激机体 IL-6、TNF- α 和 CRP 等细胞炎症因子水平升高, 刺激系膜细胞增殖, 加剧肾小球

受损,从而导致肾脏功能和结构异常^[16]。IL-6 主要由成纤维细胞、活化单核细胞和血管内皮细胞等多种细胞合成,在病理状态下可促进胰岛细胞的破坏和细胞过度激活,加速细胞凋亡,促进肾脏系膜增殖,在 DN 病理生理过程中发挥作用。CRP 是非特异性炎症标志物,其活性可受诸多因子如 IL-6、TNF- α 等调节的影响, DN 患者 CRP 水平升高与尿蛋白排泄有关^[17]。TNF- α 可参与激活免疫细胞,促进炎症细胞聚集、黏附,诱发炎症反应,参与肾小球组织损伤的过程。本研究结果表明,治疗组治疗后血清 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平低于对照组,由此可见达格列净可减轻细胞炎症反应。CysC 是非糖基化蛋白质,可由人体肾小球完全滤过,其水平上升提示患者存在肾脏损害。有研究报道显示, DN 患者 CysC 水平显著上升^[18]。TGF- β 1 是促纤维化因子,可诱导肾小管上皮细胞向肌纤维细胞转化,在肾间质纤维化和肾小球硬化中发挥重要作用,其水平下降可显著延缓肾间质纤维化进程,并且在 DN 病情演变中发挥重要作用^[19]。IGF-1 是胰岛素样代谢效应因子,可对 DN 早期诊断及病情预后判定具有一定临床意义^[20]。本研究结果显示,治疗组治疗后血清 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平低于对照组,由此可见达格列净可降低血清 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平,但其具体作用机制尚未完全阐明,还需后续增加样本量,做多中心、多样本深入研究,以期提供可靠的临床参考价值。

综上所述,达格列净对 DN 患者疗效显著,改善肾脏功能,其机制可能与减轻炎症反应及降低血清 CysC、TGF- β 1 和 IGF-1 水平有关。

参考文献

- [1] 李延玲,朱莹莹,李莉,等.不同分期糖尿病肾病患者血浆 Elabela 水平的变化及意义[J].中国实验诊断学,2022,26(10):1505-1507.
- [2] WADA T, MORI-ANAI K, KAWAGUCHI Y, et al. Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in east and south-east Asian countries: results from the canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation trial[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(1):54-64.
- [3] BARRERA-CHIMAL J, LIMA-POSADA I L, BAKRIS G L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease—mechanistic and therapeutic effects[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(1):56-70.
- [4] 陈效,袁峰,何志红,等.碳酸钙联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者炎症和免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(21):5280-5283.
- [5] 黄静,臧菊香,庄红娟.低分子肝素钙联合厄贝沙坦对糖

尿管病病患者血管内皮功能与炎症因子的影响[J].中国临床医生杂志,2022,50(12):1448-1451.

- [6] 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.
- [7] 胡仁明.糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)[J].中华糖尿病杂志,2014,11(6):792-801.
- [8] 张利青,郑高.阿魏酸哌嗪辅助羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病的疗效及对血液流变学的影响[J].浙江临床医学,2022,24(10):1507-1509.
- [9] ANDERS H, PEIRED A J, ROMAGNANI P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(9):1609-1615.
- [10] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R R, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030[J]. Kidney Int, 2023, 103(2):282-296.
- [11] SASAKO T, YAMAUCHI T, UEKI K. Intensified multi-factorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2023, 47(2):185-197.
- [12] 王映,杜健,修倩.芪术胶囊联合达格列净治疗老年早期糖尿病肾病对患者 UAER、MCP-1 水平的影响[J].长春中医药大学学报,2022,38(3):306-309.
- [13] 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.
- [14] 党倩,朱咏梅.达格列净联合百令胶囊对糖尿病肾病患者尿蛋白及外周血 NLRP3 炎症小体表达的影响[J].检验医学与临床,2022,19(19):2687-2690.
- [15] 邢建东,姚艳琴,王静茹,等.度拉糖肽联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血清炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2022,21(11):1158-1162.
- [16] 陈丹,胡韬韬,张妙.海昆肾喜胶囊联合缬沙坦对老年早期糖尿病肾病患者细胞因子、TGF- β 1、MMP-2 和肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1673-1676.
- [17] 徐海霞,黄若妃,曹丽群.吡格列酮联合阿法骨化醇对糖尿病肾病患者肾功能及炎症细胞因子水平的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(5):447-449.
- [18] 方铁群,刘建英. T2DM 患者 ABI、CysC 与糖尿病肾病的相关性[J].重庆医学,2021,50(18):3114-3119.
- [19] 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.
- [20] 曾伶俐,李治成,田冬琴.血清 MCP-1、C1q 和 IGF-1 表达与糖尿病肾病患者病情严重程度和血液透析治疗效果的关系[J].国际泌尿系统杂志,2021,41(5):886-891.

(收稿日期:2024-02-12 修回日期:2024-06-18)