

达格列净用于早期糖尿病肾病治疗的临床疗效和安全性评价

陆建灿 李映璇 孟 盈 赵雪梅

上海市浦东新区公利医院内分泌科 200135

〔摘要〕目的 研究达格列净用于早期糖尿病肾病治疗的临床疗效和安全性。方法 遴选我院 2019 年 11 月~2020 年 12 月收治的 88 例 2 型糖尿病伴糖尿病肾病患者为研究对象, 根据“治疗方式不同”分为二甲双胍组和达格列净组各 44 例, 二甲双胍组患者口服二甲双胍治疗, 达格列净组口服达格列净治疗, 比较两组患者血糖控制情况及不良反应发生率。结果 达格列净组血糖水平、肾功能指标均优于二甲双胍组, 不良反应发生率低于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。结论 达格列净治疗早期糖尿病肾病, 治疗效果及安全性均优于二甲双胍。

〔关键词〕达格列净; 糖尿病肾病; 临床疗效; 安全性

〔中图分类号〕R587.1 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2021) 04-001-02

〔基金项目〕上海市浦东新区卫生系统重点学科建设 (PWZxk2017-07)

糖尿病肾病是糖尿病重要的并发症之一, 临床表现主要为高血糖和蛋白尿, 治疗原则主要以控制血糖、血压、改善微循环为主^[1-2], 目前常用的降糖药物包括传统的二甲双胍、阿卡波糖等, 以及新型的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂达格列净等。本文主要研究达格列净用于早期糖尿病肾病治疗的临床疗效和安全性, 具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

遴选我院 2019 年 11 月~2020 年 12 月收治的 88 例血压正常的 2 型糖尿病伴糖尿病肾病患者为研究对象, 入选患者糖化血红蛋白 7.5%~8.5%, 尿白蛋白/肌酐 30~300mg/g, eGFR>60ml/min/1.73m²。根据“治疗方式不同”分为二甲双胍组和达格列净组各 44 例, 二甲双胍组男 23 例, 女 21 例, 年龄 45~65 岁, 平均年龄 (52.36±3.54) 岁, 达格列净组男 22 例, 女 22 例, 年龄 45~68 岁, 平均年龄 (54.63±3.68) 岁, 比较两组患者一般资料差异不明显, 无统计学意义, $P > 0.05$ 。

1.2 方法

二甲双胍组患者口服二甲双胍治疗, (商品名: 盐酸二甲双胍片, 生产企业: 北京京丰制药有限公司, 规格 0.25g, 国药准字: H11021518), 餐中口服, 每次 0.5g, 每日 2 次, 根据耐受性加量, 每日最多不超过 2.5g, 4 周后维持, 共治疗 24 周。

达格列净组患者口服格列达净治疗, (商品名: 安达唐达格列净片, 生产企业: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 规格: 10mg, 国药准字: J20170040) 口服每日每次 5mg, 患者耐受后增加至 10mg, 共治疗 24 周。

1.3 观察指标

1) 两组患者血糖控制情况。2) 两组患者肾功能指标。3) 不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 2*2 析因设计, 其中血糖水平、肾功能指标等均为连续性变量资料, 用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 检验, 采用重复测量方差分析比较组间差异; 不良反应发生率为定性资料, 用 (n, %) 表示, χ^2 检验, 采用非参数检验比较, 若组间对比结果差异显著且 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 时, 则具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平比较

治疗后达格列净组血糖水平优于二甲双胍组, 组间差异明显, ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者血糖水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2h 血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
达格列净组 (n=44)	6.42±1.33	7.32±1.47	6.51±1.26
二甲双胍组 (n=44)	7.56±1.25	8.93±1.46	7.64±1.68
t	4.143	5.154	3.569
P	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者肾功能指标比较

治疗后, 达格列净组肾功能指标优于二甲双胍组, 组间差异明显, ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	eGFR (ml/min/1.73m ²)	尿白蛋白/肌酐 (mg/g)	血尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)
达格列净组 (n=44)	86.34±4.23	59.46±5.37	205.46±15.34
二甲双胍组 (n=45)	71.31±5.46	71.43±5.14	245.13±20.41
t	13.416	10.681	10.306
P	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者不良反应发生率

治疗后, 达格列净组发生不良反应 (泌尿、生殖道感染) 发生 3 例, 发生率 (6.81%); 二甲双胍组发生不良反应 (恶心、腹泻) 10 例, 发生率 (22.72%), $\chi^2=4.695$, $P=0.030$, ($P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病重要的并发症, 临床表现主要为高血糖和蛋白尿, 临床主要通过降糖药物、饮食控制和运动来控制血糖, 临床降糖药物种类繁多, 选择更有针对性的药物, 可以提高治疗效果^[3-4]; 达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂, 通过抑制经肾滤过后的葡萄糖重吸收, 从而起到降低血糖的作用^[5]。

本研究结果显示, 达格列净组血糖水平、肾功能指标均优于二甲双胍组, 不良反应发生率低于二甲双胍组; 达格列

(下转第 3 页)

与正常对照组比较, 各组大鼠血清 Ca 降低, 血清 P、PTH、BUN、Scr 升高 (P<0.05), 与模型组比较, 各组大鼠血清 Ca 升高, 血清 P、PTH、BUN、Sc 降低 (P<0.05); 对照组

在升高 Ca、降低 PTH 方面优于补肾健骨方各剂量组 (P<0.05), 补肾健骨方中剂量组、高剂量组在降低血 P、BUN、Scr 方面优于对照组。见表 1。

表 1 各组大鼠生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	PTH (pg/mL)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
正常对照组	10	2.46±0.04	2.20±0.07	240.12±55.07	7.01±0.98	38.75±4.80
模型组	10	1.98±0.05 ^a	6.55±0.24 ^a	2865.30±102.85 ^a	28.51±2.10 ^a	163.55±15.72 ^a
对照组	10	2.45±0.08 ^{ab}	4.81±0.23 ^{ab}	1031.33±120.88 ^{ab}	20.44±1.17 ^{ab}	121.55±8.33 ^{ab}
补肾低剂量组	10	2.03±0.07 ^{ac}	5.56±0.25 ^{ab}	2825.10±214.07 ^{abc}	21.85±1.06 ^a	141.21±6.58 ^{ab}
补肾中剂量组	10	2.16±0.06 ^{abc}	4.25±0.52 ^{abc}	1978.11±443.11 ^{abc}	15.80±1.33 ^{abc}	87.46±7.24 ^{abc}
补肾高剂量组	10	2.27±0.08 ^{abc}	3.77±0.38 ^{abc}	1630.57±220.36 ^{abc}	13.11±0.80 ^{abc}	70.33±5.91 ^{abc}

注: 与正常对照组比较, ^aP<0.05; 与模型组比较, ^bP<0.05; 与对照组比较, ^cP<0.05。

2.2 主动脉 Von Kossa 染色结果

正常组胸主动脉血管结构正常, 模型组血管结构破坏, 可见钙化结节呈线性或节段性分布于血管内膜、中膜。对照组血管结构破坏较模型组轻, 血管中膜钙化程度较轻。补肾健骨方高剂量组、中剂量组较模型组血管结构破坏程度轻, 中膜钙化程度较轻。

2.3 各组大鼠主动脉 BMP-7 蛋白表达

与正常组比较, 模型组 BMP-7 表达升高 (P<0.05), 与模型组比较, 补肾健骨方中剂量组、高剂量组 BMP-7 表达下降 (P<0.05), 与对照组比较, 补肾健骨方中剂量组、高剂量组 BMP-7 表达下降 (P<0.05)。见图 3。

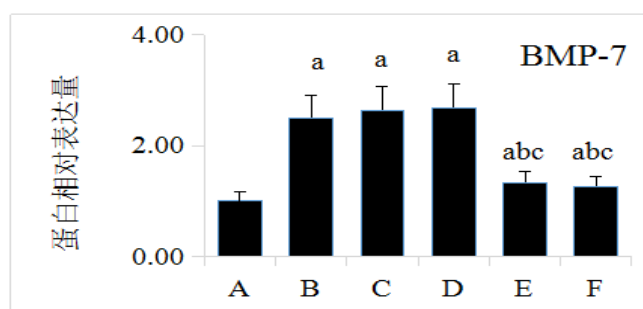


图 3 各组大鼠 BMP-7 表达比较

注: A. 正常对照组; B. 对照组; C. 模型组; D. 补肾健骨方低剂量组; E. 补肾健骨方中剂量组; F. 补肾健骨方高剂量组。

3 讨论

血管钙化包括内膜钙化、中膜钙化、钙化防御和心脏瓣膜钙化, 四种钙化常交错重叠^[2]。CKD 患者的血管钙化是多重机制共同作用的结果。为更好地模拟 CKD 患者的血管钙化, 本研究选取腺嘌呤联合高磷饮食造模。结果显示, 正常组大

鼠血管中膜、内膜均未见明显钙化表现, 而在造模后, 各组大鼠血管内膜与中膜均出现不同程度的钙化, 与临床实际比较接近。补肾健骨方降低血磷与 PTH 的作用更为明显, 提示其可能具有独立于升高血钙之外的降磷作用。补肾健骨方中、高剂量组有效减轻了血管中膜的钙化。BMP-7 是促进骨形成和诱导成骨细胞分化重要的细胞外信号分子。高磷可通过升高 BMP-7 的水平, 促进细胞外基质重构, 从而加速血管钙化进展。

本研究通过对中老年大鼠的 CKD 血管钙化模型研究发现, 补肾健骨方可能通过降低血磷, 从而下调 BMP-7 的蛋白表达, 起到防治血管钙化的作用。因 CKD 血管钙化机制复杂, 影响因素众多, 是否还可通过其他机制对血管平滑肌细胞的转分化起到调节作用, 有待于在后续研究中探索。

[参考文献]

- [1] 陈佩玲, 龚德华. 焦磷酸盐与慢性肾脏病血管钙化 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(4):369-373.
- [2] 黄辉. 血管钙化的基础和转化研究的探索 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2017, 38(2):184-188+214.
- [3] 王中群, 孙振. 防治血管钙化, 依然任重道远 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(12):1189-1193.
- [4] 师红红, 张凌, 王利华. 慢性肾脏病患者心血管钙化的影响因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7):1021-1026.
- [5] 于思明, 裴春鹏, 代丽娟, 等. 补肾健骨方改善肾性骨病患者钙磷代谢紊乱及生存质量的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(1):1-4.
- [6] 于思明, 裴春鹏, 代丽娟, 等. 补肾健骨方对肾性骨病模型大鼠钙磷代谢紊乱及股骨密度的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(1):78-81.

(上接第 1 页)

净属于 SGLT2 的抑制剂, 可降低已经过滤葡萄糖的再吸收, 并可降低肾糖阈, 使葡萄糖从尿液中排出增多。作为一种新型的降糖药物, 是非依赖胰岛素起降糖作用的。需要注意开始治疗时可能会出现症状性低血压, 这是因为其可导致血管内容积收缩引起的, 所以还请注意防范这种情况发生。另外如果与胰岛素或是胰岛素促分泌素共用时, 可能会出现低血糖风险, 所以还请注意控制剂量。用药期间还需注意控制好饮食, 并做适当的体育锻炼等。

综上所述, 达格列净治疗早期糖尿病肾病, 治疗效果及安全性均优于二甲双胍。

[参考文献]

- [1] 达格列净对 2 型糖尿病早期糖尿病肾病患者尿外泌体微 RNA 的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1):73-79.
- [2] 付强, 刘丽秋, 杨沿浪, 杨鹏鹏. 达格列净对早期 2 型糖尿病肾病患者足细胞损伤及氧化应激的影响 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(2):146-149.
- [3] 关清华, 程岚, 旷劲松. 糖尿病肾病患者应用达格列净的临床疗效 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(2):4-7.
- [4] 连明珠, 赵莹, 康静, 陈琰. 达格列净对早期 2 型糖尿病肾病患者肾小球和肾小管功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(2):13-18.
- [5] 达格列净治疗糖尿病肾病患者临床研究 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(5):179-181.