

SGLT-2 抑制剂联合 ACEI 制剂治疗糖尿病肾病的疗效及对血清 CysC、β₂-MG、hs-CRP 的影响

廖哲, 陈威妮, 陆梓华

珠海市中西医结合医院内分泌科, 广东 珠海 519000

【摘要】 **目的** 探讨钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂联合血管紧张素转换抑制剂 (ACEI) 治疗糖尿病肾病的疗效及对患者血清胱抑素 C (CysC)、β₂微球蛋白 (β₂-MG)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的影响。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2020 年 6 月珠海市中西医结合医院内分泌科收治的 80 例糖尿病肾病患者作为研究对象, 按随机数表法分为观察组和对照组各 40 例。对照组患者采用培哚普利片治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上联合达格列净片治疗, 均持续治疗 3 个月。比较两组患者治疗 3 个月后的临床疗效, 治疗前及治疗 3 个月后的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、24 h 尿蛋白定量 (24 h UAER)、血清 CysC、β₂-MG、hs-CRP 水平和治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组患者的临床疗效总有效率为 87.50%, 明显高于对照组的 65.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患者的 FPG、2 hPG、HbA_{1c}、BUN、SCr、24 h UAER 分别为 (6.16 ± 1.30) mmol/L、(8.04 ± 1.36) mmol/L、(6.90 ± 0.63)%、(8.76 ± 1.56) mmol/L、(105.57 ± 8.31) μmol/L、(1.46 ± 0.22) g, 均明显低于对照组的 (7.08 ± 1.17) mmol/L、(9.22 ± 1.41) mmol/L、(7.34 ± 0.55)%、(10.08 ± 1.74) mmol/L、(122.84 ± 9.23) μmol/L、(1.95 ± 0.30) g, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患者的血清 CysC、β₂-MG、hs-CRP 水平分别为 (1.20 ± 0.25) mg/L、(1.69 ± 0.21) mg/L、(6.14 ± 1.28) mg/L, 明显低于对照组的 (1.76 ± 0.34) mg/L、(2.05 ± 0.26) mg/L、(7.60 ± 1.33) mg/L, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组和对照组患者的不良反应总发生率分别为 10.00% 和 7.50%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** SGLT-2 抑制剂达格列净联合 ACEI 培哚普利治疗糖尿病肾病患者的疗效显著, 且可有效降低血清 CysC、β₂-MG、hs-CRP 水平, 值得临床推广。

【关键词】 糖尿病肾病; 培哚普利; 达格列净; 胱抑素 C; β₂微球蛋白; 高敏 C 反应蛋白; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)09—1115—04

Curative efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor combined with ngiotensin converting inhibitor in the treatment of diabetic nephropathy and its effects on serum CysC, β₂-MG, hs-CRP levels. LIAO Zhe, CHEN Wei-ni, LU Zi-hua. Department of Endocrinology, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhuhai 519000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study the curative efficacy of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor combined with angiotensin converting inhibitor (ACEI) in the treatment of diabetic nephropathy and its effects on serum Cystatin C (CysC), β₂-microglobulin (β₂-MG), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in patients. **Methods** Eighty patients of diabetic nephropathy in Department of Endocrinology, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from March 2019 to June 2020 were selected as the research subjects. They were randomly divided into an observation group and a control group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were treated with perindopril tablets, and those in the observation group were treated with dapagliflozin tablets (SGLT-2 inhibitor) on the basis of the control group. Both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy at 3 months after treatment, the changes in fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG), glyco-

通讯作者: 廖哲, E-mail: 47531430@163.com

值[J]. 中国医学工程, 2020, 28(1): 83-85.

[12] 黄飞, 苏正昌. 去白细胞输血技术在减少急性白血病患者医院感染的价值分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(6): 671-672.

[13] 萧建华, 张海平. Th1/Th2 细胞因子谱与 PCT 在急性白血病患儿感染中的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10): 1564-1568.

[14] SHEN D, SONG H, XU X, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy can be administered safely under the real-time monitoring of Th1/Th2 cytokine pattern using the cytometric bead array technology for relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 37(4): 288-299.

[15] DI N, GUO Y, DING N. Effect of combined propofol-sevoflurane anesthesia on immune function in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 35-42.

[16] 杨志刚, 文瑞婷, 郑桂仙, 等. 调节性 T 细胞及 Th1/Th2 细胞因子在急性白血病中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(22): 3641-3644.

(收稿日期: 2021-04-20)

sylated hemoglobin (HbA1c), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), 24-hour urinary protein quantification (24 h UAER), serum CysC, β_2 -MG, hs-CRP levels before treatment and at 3 months after treatment were compared. The incidence of adverse reactions during treatment was also compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 87.50%, which was significantly higher than 65.00% of the control group ($P < 0.05$). After 3 months treatment, the FPG, 2 hPG, HbA1c, BUN, SCr, and 24 h UAER in the observation group were (6.16±1.30) mmol/L, (8.04±1.36) mmol/L, (6.90±0.63)%, (8.76±1.56) mmol/L, (105.57±8.31) μ mol/L, (1.46±0.22) g, which were significantly lower than (7.08±1.17) mmol/L, (9.22±1.41) mmol/L, (7.34±0.55)%, (10.08±1.74) mmol/L, (122.84±9.23) μ mol/L, (1.95±0.30) g in the the control group ($P < 0.05$). Three months after treatment, the serum CysC, β_2 -MG, hs-CRP levels in the observation group were (1.20±0.25) mg/L, (1.69±0.21) mg/L, (6.14±1.28) mg/L, which were significantly lower than (1.76±0.34) mg/L, (2.05±0.26) mg/L, (7.60±1.33) mg/L in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 10.00% and 7.50%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** SGLT-2 inhibitor dapagliflozin combined with ACEI perindopril in the treatment of diabetic nephropathy has significant efficacy, which can effectively reduce serum CysC, β_2 -MG, hs-CRP levels, and thus is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Perindopril; Dapagliflozin; Cystatin C; β_2 microglobulin; High sensitivity C-reactive protein; Curative effect; Adverse reactions

糖尿病肾病是糖尿病患者十分常见的微血管并发症,主要是由于在长期高血糖的刺激下可直接影响到肾脏血流动力学、致使肾脏损伤相关,是诱发终末期肾病的重要危险因素^[1-2]。因此,早期治疗疾病在改善预后方面占据着重要地位。血管紧张素转换抑制剂(ACEI)是该病中的常用基础药物,主要可降低患者尿蛋白的排泄、缓解肾血管负荷等^[3]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)对肾脏中葡萄糖的再吸收作用具有较好的阻断作用,可发挥降糖效果,随着研究的不断进步也发现,其也可产生降低尿蛋白等效果^[4]。本研究旨在观察 SGLT-2 抑制剂联合 ACEI 在糖尿病肾病患者的治疗效果,并探讨其对血清胱抑素 C (CysC)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2020 年 6

月期间珠海市中西医结合医院内分泌科收治的 80 例糖尿病肾病患者为研究对象。纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[5]中糖尿病肾病的诊断标准,并经由相关实验室指标检查确诊;②年龄 35~75 岁。排除标准:①原发性肾病,或者由于恶性高血压、心肌梗死、心力衰竭、脑血管意外等所致的肾病;②伴有其余糖尿病严重并发症,如酮症酸中毒、高渗性昏迷等;③伴有其余组织器官功能障碍、恶性肿瘤等;④近 1 个月内发生过严重感染;⑤近 1 个月内口服过 ACEI 类药物;⑥既往服用过达格列净;⑦伴有精神疾病;⑧已进展至终末期肾病。按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组 40 例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情并签署同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$, 例(%))

组别	例数	性别		年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	糖尿病病程(年)	肾病病程(年)
		男	女				
观察组	40	25 (62.50)	15 (37.50)	63.51±6.88	23.57±3.14	7.43±2.15	3.06±0.74
对照组	40	23 (57.50)	17 (42.50)	62.26±7.35	23.63±2.87	7.20±2.46	3.15±0.70
χ^2/t 值		0.208		0.785	0.089	0.445	0.559
P 值		0.648		0.435	0.929	0.657	0.578

1.2 治疗方法 两组患者均接受常规治疗,包括口服降糖药或者胰岛素,积极控制血糖,控制饮食、适当运动等。在常规基础上,对照组患者采用培哚普利片(规格 4 mg, 厂家:天津施维雅制药有限公司,国药准字 H20034053)治疗,饭前口服 4 mg, 1 次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上联合达格列净片(规格 10 mg, 厂家:阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20170040)治疗, 10 mg/次, 1 次/d,晨起口服。两组均

接受连续 3 个月的治疗。

1.3 观察指标与评价方法 (1)临床疗效:治疗 3 个月后,参照《内科学》^[6]中相关评价,显效:患者高血压、水肿等症状消失,24 h 尿蛋白定量(24 h UAER)正常,或减少程度>50%;有效:患者高血压、水肿等症状部门好转,24 h UAER 减少程度 30%~50%;无效:未满足以上标准,甚至病情发生恶化;总有效率=显效+有效。(2)临床指标:治疗前、治疗 3 个月后收集两组患者

的空腹静脉血, 共计 8 mL, 其中空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)的检测采用 ACCT-CHEK 罗康全血糖仪(罗氏公司), 糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)的检测均采用全自动生化分析仪, 血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平的检测选择酶联免疫吸附法试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司); 并留取晨 6:00 至次日清晨 6:00 的 24 h 尿液, 记录下 24 h UAER 结果。(3)不良反应: 记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的临床治疗总有效率为 87.50%, 明显高于对照组的 67.50%, 差异有统计学意义($\chi^2=4.588, P=0.032<0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前后的血糖比较 治疗前, 两组患者的 FPG、2 hPG、HbA1c 比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的 FPG、2 hPG、HbA1c

表 2 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	40	14	21	5	87.50
对照组	40	9	18	13	67.50

明显低于治疗前, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

2.3 两组患者治疗前后的肾功能比较 治疗前, 两组患者的各项肾功能指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的 BUN、SCr、24 h UAER 明显低于治疗前, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

2.4 两组患者治疗前后的血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平比较 治疗前, 两组患者的血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平明显低于治疗前, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 5。

2.5 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应总发生率为 10.00%, 略高于对照组的 7.50%, 但差异无统计学意义($\chi^2=0.157, P=0.692>0.05$), 见表 6。

表 3 两组患者治疗前后的血糖比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)		2 hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	10.04 \pm 2.35	6.16 \pm 1.30 ^a	13.20 \pm 2.73	8.04 \pm 1.36 ^a	8.10 \pm 0.94	6.90 \pm 0.63 ^a
对照组	40	9.87 \pm 2.80	7.08 \pm 1.17 ^a	13.51 \pm 2.42	9.22 \pm 1.41 ^a	8.06 \pm 0.98	7.34 \pm 0.55 ^a
<i>t</i> 值		0.294	3.327	0.537	3.810	0.186	3.328
<i>P</i> 值		0.769	0.001	0.593	0.001	0.853	0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后的肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BUN (mmol/L)		SCr (μ mol/L)		24 h UAER (g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	16.73 \pm 2.62	8.76 \pm 1.56 ^a	158.36 \pm 25.70	105.57 \pm 8.31 ^a	2.65 \pm 0.47	1.46 \pm 0.22 ^a
对照组	40	16.90 \pm 2.33	10.08 \pm 1.74 ^a	156.15 \pm 28.52	122.84 \pm 9.23 ^a	2.58 \pm 0.52	1.95 \pm 0.30 ^a
<i>t</i> 值		0.307	3.572	0.364	8.795	0.632	8.330
<i>P</i> 值		0.760	0.001	0.717	0.001	0.529	0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后的血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)

组别	例数	CysC		β_2 -MG		hs-CRP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	3.06 \pm 0.54	1.20 \pm 0.25 ^a	2.84 \pm 0.30	1.69 \pm 0.21 ^a	10.14 \pm 2.58	6.14 \pm 1.28 ^a
对照组	40	3.02 \pm 0.61	1.76 \pm 0.34 ^a	2.88 \pm 0.23	2.05 \pm 0.26 ^a	10.03 \pm 2.71	7.60 \pm 1.33 ^a
<i>t</i> 值		0.311	8.392	0.669	6.812	0.186	5.002
<i>P</i> 值		0.757	0.001	0.505	0.001	0.853	0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

表 6 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	胃肠道不适	低血压	头晕头痛	合计(%)
观察组	40	1	1	2	10.00
对照组	40	1	0	2	7.50

3 讨论

糖尿病肾病是一种以微血管损伤为主要表现的肾小球病变。相关数据显示, 我国糖尿病的发病率为 9.7%, 而糖尿病肾病在其中的发病率可高达 20%~60% [7]。随

着疾病的不断进展,患者可出现持续性的蛋白尿、水肿等,且随着肾小球滤过率的持续降低,也会增加肾功能不全、尿毒症的发病率,影响患者预后。

ACEI 是糖尿病肾病患者较为常用的药物类型,其中培哚普利是具有代表性的药物之一。培哚普利对肾小球滤过膜的选择通透性具有调节作用,可积极降低尿蛋白,对肾脏起到保护作用。但也有研究显示,单纯的使用 ACEI 难以有效的抑制尿微量白蛋白的持续排出,总体疗效尚可提升^[8]。达格列净是目前首个被批准上市的 SGLT2 抑制剂,属于一种低亲和力的转运蛋白,具有较好的降糖效果,尤其适用于血糖控制不佳的糖尿病患者。近年来有研究发现,达格列净在控制血糖的同时,也兼具肾脏保护效果^[9-10]。相关临床实验也证实,达格列净对早期糖尿病肾病患者的肾小球、肾小管功能具有较好的调节作用,疗效明显^[11]。

CysC 主要经由肾小球滤过,主要作用是在近曲小管部位降解以及重吸收,对其的检测可有效评估患者的肾小球滤过情况^[12]。机体内 β_2 -MG 的代谢主要是经过肾脏,在临床诊断糖尿病肾病中具有较高的敏感度^[13]。hs-CRP 则是一类经典的急性时相反应蛋白,随着糖尿病患者蛋白尿含量的增加,机体炎症反应的加剧,其水平也会随之增加。本研究结果显示,联合达格列净治疗的患者血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平的降低程度更明显,且血糖、肾功能指标也得到明显改善,临床疗效总有效率也高达 87.50%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过分析是由于,①达格列净对近曲小管对葡萄糖的重吸收过程有阻断作用,可促使葡萄糖在尿液中排泄,发挥控制血糖效果;任虎君等^[14]研究中也显示,达格列净具有可靠的降糖效果。②达格列净可特异性的作用于肾脏,对肾素-血管紧张素系统具有抑制作用,从而发挥抑制肾脏血管重构的效果,促使微量蛋白尿排出,积极改善患者肾功能。③联合培哚普利的降低尿蛋白效果,联合用药对肾脏发挥双重保护作用,积极降低血清 CysC、 β_2 -MG 的表达,且在肾脏负荷得到缓解后,机体炎症反应也会随之减轻;因此联合用药的患者血清 hs-CRP 的降低程度也更明显,有实验也显示,达格列净有助于缓解高血糖所致的血管内皮损伤,有效控制血清 CysC 的分泌,并可积极缓解炎症反应^[15],和本研究结果有相似性。在安全性方面,两组的不良反应发生比较差异无统计学意义($P >$

0.05),提示 SGLT-2 抑制剂的用药安全性可靠。但本研究也有不足,例如所纳入样本量较少、未能持续观察长期用药的疗效控制及安全性等,对于此部分内容今后也将持续探讨。

综上所述,SGLT-2 抑制剂达格列净联合 ACEI 培哚普利治疗糖尿病肾病患者的疗效明显,可有效降低血糖及血清 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平的表达,改善肾功能,且安全性好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 李嘉欣,马婷婷,南一,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(11): 860-864.
- [2] A/L B VASANTH RAO VR, TAN SH, CANDASAMY M, et al. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 754-762.
- [3] 陈玉强,汪年松. 糖尿病肾病的诊治现状[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 508-511.
- [4] 程聪,杨亦彬. 新型降糖药对肾脏保护作用的研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(22): 3223-3225.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 90-100.
- [7] 刘莉莉,陈飞,谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1188-1192.
- [8] 赵晓燕. 分析前列地尔联合培哚普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(17): 176-177.
- [9] DEKKERS CCJ, PETRYKIV S, LAVERMAN GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(8): 1988-1993.
- [10] THOMAS MC, CHERNEY DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2098-2107.
- [11] 连明珠,赵莹,康静,等. 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.
- [12] 张佳思,邹春波,卢宇,等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素-C 和尿酸检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值 [J]. 海南医学, 2021, 32(4): 420-424.
- [13] COLOMBO M, LOOKER HC, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and beta(2)-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2019, 62(1): 156-168.
- [14] 任虎君,张佳佳,程杨阳,等. 达格列净治疗 2 型糖尿病肾病患者的临床观察[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(12): 838-841.
- [15] 孙晓菲,范慧洁,田勇. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2378-2382.

(收稿日期:2021-05-18)