

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.025

❖ 临床医学研究 ❖

达格列净片联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者的疗效

杨伟鹏, 郭鹏, 邓文超

(山西医科大学附属运城市中心医院肾内科, 山西 运城 044000)

【摘要】目的: 观察达格列净片 (Farxiga) 联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者疗效的影响。**方法:** 纳入 110 例早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者为研究对象, 根据接受治疗方法不同将患者分为厄贝沙坦 (ARB) 组 ($n = 52$) 和厄贝沙坦联合 Farxiga 组 ($n = 58$)。两组患者均持续治疗 2 个月。比较两组患者治疗效果, 空腹血糖水平 (FPG)、餐后 2 h 血糖水平 (2 hPG)、24 h 尿蛋白 (24 h-PRO)、尿微量白蛋白 (U-mAlb)、凝血酶时间 (TT)、检测活化部分凝血活酶时间 (aPTT)、D-二聚体、血浆蛋白 c (PC), 记录不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 联合 Farxiga 组治疗有效率高于 ARB 组 ($P < 0.05$); 联合 Farxiga 组 FPG、2 hPG、24 h-PRO、U-mAlb、D-二聚体、PC 水平均低于 ARB 组, TT、aPTT 水平均高于 ARB 组 ($P < 0.05$); ARB 组和联合 Farxiga 组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 达格列净片联合厄贝沙坦能够提高早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者治疗有效率, 降低患者血糖水平和尿蛋白水平, 改善患者凝血功能。

【关键词】 达格列净片; 厄贝沙坦; 2 型糖尿病肾脏疾病; 血糖; 凝血功能

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A

Curative effect of dapagliflozin tablet combined with irbesartan in patients with early type 2 diabetic nephropathy

YANG Wei-peng, GUO Peng, DENG Wen-chao

(Department of Nephrology, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng 044000, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To observe the curative effect of dapagliflozin tablet (Farxiga) combined with irbesartan (ARB) in patients with early type 2 diabetic nephropathy. **Methods:** According to different treatment methods, 110 patients with early type 2 diabetic nephropathy were divided into ARB group ($n = 52$) and combination group ($n = 58$). All patients were treated for 2 months. After treatment, curative effect, fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), 24 h urinary protein (24 h-PRO), urinary microalbumin (U-mAlb), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (aPTT), D-dimer, plasma protein c (PC) and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, response rate of treatment was higher in combination group than ARB group ($P < 0.05$). After treatment, levels of FPG, 2 hPG, 24 h-PRO, U-mAlb, D-dimer and PC were lower in combination group than ARB group, while TT and aPTT were higher in combination group ($P < 0.05$). After treatment, the difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin tablet combined with irbesartan can improve response rate of treatment, reduce blood glucose, urinary protein and improve coagulation function in patients with early type 2 diabetic nephropathy.

【Key words】 Dapagliflozin tablet; Irbesartan; Type 2 diabetic nephropathy; Blood glucose; Coagulation function

2 型糖尿病肾脏疾病是一种由长期未控制的高血糖引起的肾脏慢性病变, 可能出现泡沫尿、视网膜病变、氮质血症、少尿、食欲不振等症状, 患者需要进行综合治疗, 包括药物治疗、控制血糖和血压等^[1-2]。达格列净片是肾上腺皮质激素类药, 主要对肾小管对葡萄糖的重吸收具有一定作用, 能促进患者疾病康复, 提高患者肾功能^[3]。厄贝沙坦具有降压、降蛋白尿的作用, 能够扩张出球小动脉及入球

小动脉, 从而降低肾小球高压, 缓解肾小球高过滤, 能更好地延缓肾功能的恶化^[4]。D-二聚体系身体中血栓溶解后的产物, 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块, 可作为溶栓治疗有效性的观察指标, D-二聚体水平升高在临床上主要见于肾病患者, 对患者进行 D-二聚体检测能够防止肾脏局部微血栓形成^[5-6]。既往研究^[7]显示, 达格列净片联合厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病肾病, 可减轻患者机体炎症反应、

氧化应激反应,但是缺乏对凝血功能方面的研究。故本研究欲探讨达格列净片联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2021 年 4 月至 2024 年 4 月山西医科大学附属运城中心医院收治的 110 例早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者为研究对象,根据接受治疗方法不同将患者分为厄贝沙坦 (ARB) 组 ($n = 52$) 和厄贝沙坦联合 Farxiga 组 ($n = 58$)。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病肾脏疾病诊断标准^[8];(2)无认知功能障碍者。排除标准:(1)患有恶性肿瘤者;(2)对所研究药物过敏者;(3)有肾脏移植史者;(4)合并血液系统疾病者。

1.2 方法

ARB 组患者采用厄贝沙坦(赛诺菲杭州制药有限公司)150 mg/d,连续治疗 2 个月。联合 Farxiga 组在 ARB 组基础上采用达格列净片进行治疗。达格列净片(美国 AstraZeneca Pharmaceuticals LP)10 mg/d,1 次/d,连续治疗 2 个月。

1.3 观察指标

(1)治疗 2 个月后,比较两组患者治疗效果^[9]。显效:患者临床症状消失,尿白蛋白与肌酐的比值下降 $\geq 50\%$;有效:患者临床症状有所改善,尿白蛋白与肌酐的比值下降 20% ~ 50%;无效:患者临床症状无改善,尿白蛋白与肌酐的比值下降 $< 20\%$ 。(2)治疗前和治疗 2 个月后,血糖仪检测患者空腹血糖水平(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖水平(2 hours postprandial glucose, 2 hPG)。(3)治疗前后,采用尿蛋白电泳分析两组患者尿蛋白水平[24 h 尿蛋白(24 hours urine protein, 24 h-PRO)、尿微量白蛋白(urine microalbumin, U-mAlb)]。(4)治疗前和治疗 2 个月后,抽取患者静脉血,采用全自动血凝分析仪检测患者凝血功能[凝血酶时间(thrombin time, TT)、检测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)];采用全自动血凝分析仪检测患者 D-二聚体;采用发色底物法检测患者血浆蛋白 c(protein C, PC)水平。(5)治疗 2 个月后,比较两组患者不良反应总发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。FPG、2 hPG、BUN、Scr 等满足正态分布且方差齐的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本独立 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;患者治疗效果和不良反应发生率等计数资料以 [$n(\%)$] 表示,

组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别、病程、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	BMI (kg/m ²)
	男	女			
联合 Farxiga 组($n = 58$)	31(53.45)	27(46.55)	50.42 \pm 8.56	4.09 \pm 1.25	22.37 \pm 1.69
ARB 组($n = 52$)	28(53.85)	24(46.15)	50.86 \pm 8.49	4.11 \pm 1.19	22.43 \pm 1.58
t/χ^2 值	0.002		0.270	0.086	0.192
P 值	0.987		0.788	0.932	0.848

2.2 两组患者治疗效果比较

治疗 2 个月后,联合 Farxiga 组患者治疗有效率高于 ARB 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合 Farxiga 组($n = 58$)	38(65.52)	18(31.03)	2(3.45)	56(96.55)
ARB 组($n = 52$)	23(44.23)	21(40.38)	8(15.38)	44(84.62)
χ^2 值				4.727
P 值				0.044

2.3 两组患者 FPG、2 hPG 水平比较

治疗前,两组患者 FPG、2 hPG 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 个月后,两组患者 FPG、2 hPG 水平均降低($P < 0.05$),且联合 Farxiga 组患者均低于 ARB 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 FPG、2 hPG 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	FPG		2 hPG	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
联合 Farxiga 组($n = 58$)	8.92 \pm 1.35	6.06 \pm 0.86 ^①	12.33 \pm 2.61	8.64 \pm 1.12 ^①
ARB 组($n = 52$)	8.84 \pm 1.52	6.98 \pm 0.91 ^①	12.21 \pm 2.29	9.44 \pm 1.14 ^①
t 值	0.292	5.449	0.255	3.709
P 值	0.771	< 0.001	0.799	< 0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者 24 h-PRO、U-mAlb 水平比较

治疗前,两组患者 24 h-PRO、U-mAlb 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 个月后,两组患者 24 h-PRO、U-mAlb 水平均降低,且联合 Farxiga 组患者均低于 ARB 组($P < 0.05$)。见表 4。

表4 两组患者24 h-PRO、U-mAlb水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h-PRO (g/24 h)		U-mAlb (mg/L)	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
联合 Farxiga 组 (n=58)	0.51 ± 0.12	0.22 ± 0.09 ^①	104.86 ± 34.58	44.28 ± 11.35 ^①
ARB 组 (n=52)	0.52 ± 0.14	0.31 ± 0.10 ^①	105.29 ± 36.41	59.51 ± 12.57 ^①
t 值	0.403	4.968	0.064	6.678
P 值	0.688	<0.001	0.949	<0.001

①P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者 TT、aPTT 水平比较

治疗前,两组患者 TT、aPTT 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 TT、aPTT 水平均升高,且联合 Farxiga 组均高于 ARB 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表5 两组患者 TT、aPTT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TT (mmol/L)		aPTT (s)	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
联合 Farxiga 组 (n=58)	22.47 ± 2.16	31.45 ± 2.48 ^①	24.86 ± 3.84	36.47 ± 4.26 ^①
ARB 组 (n=52)	22.56 ± 2.08	26.82 ± 2.53 ^①	24.39 ± 3.75	31.27 ± 4.28 ^①
t 值	0.222	9.683	0.648	6.377
P 值	0.825	<0.001	0.518	<0.001

①P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.6 两组患者 D-二聚体、PC 水平比较

治疗前,两组患者 D-二聚体、PC 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 D-二聚体、PC 水平均降低,且联合 Farxiga 组患者均低于 ARB 组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表6 两组患者 D-二聚体、PC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)		PC (mmol/L)	
	治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
联合 Farxiga 组 (n=58)	0.36 ± 0.11	0.17 ± 0.04 ^①	6.84 ± 0.69	4.24 ± 0.61 ^①
ARB 组 (n=52)	0.35 ± 0.12	0.21 ± 0.09 ^①	6.72 ± 0.71	5.86 ± 0.73 ^①
t 值	0.456	3.065	0.898	12.673
P 值	0.649	0.003	0.371	<0.001

①P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.7 两组患者不良反应发生率比较

治疗2个月后,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

表7 两组患者不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	低血压	头晕	消化道反应	合计
联合 Farxiga 组 (n=58)	1(1.72)	1(1.72)	2(3.44)	4(6.90)
ARB 组 (n=52)	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	2(3.85)
χ^2 值				0.495
P 值				0.682

3 讨论

2型糖尿病肾脏疾病是由于糖尿病的代谢异常所引起的肾小球功能障碍,是糖尿病最严重的并发症之一,严重威胁患者生命安全^[10-11]。达格列净片除具有降糖的作用外,还具有保护肾脏的作用^[12-13]。厄贝沙坦能够很好的参与血压的调节,减少其强力收缩血管,延缓肾功能的恶化^[14-15]。

在本研究中,治疗2个月后,联合 Farxiga 组患者治疗有效率高于 ARB 组,说明达格列净片联合厄贝沙坦能够提高早期2型糖尿病肾脏疾病患者治疗有效率。分析其原因可能是:厄贝沙坦联合达格列净片共同起到降低血糖,保护患者肾脏功能的作用。既往研究^[16]显示,达格列净片联合厄贝沙坦能够有效提高患者治疗有效率,提高患者免疫功能,调节机体炎症反应和凝血功能,改善患者的肾脏功能。在本研究中,治疗2个月后,联合 Farxiga 组患者 FPG、2 hPG 水平均低于 ARB 组,说明达格列净片联合厄贝沙坦能够有效降低患者血糖水平。分析其原因可能是达格列净片具有抑制患者体内钠-葡萄糖转运体的作用,从而减少葡萄糖从肾小管的重吸收,增加尿糖的排泄,厄贝沙坦可改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能而影响血糖,两种药物联合使用可提高降血糖效果。既往研究^[17]显示,达格列净片能够有效改善2型糖尿病患者的胰岛功能,提高患者肾功能,值得临床推广使用。在本研究中,治疗2个月后,联合 Farxiga 组患者 24 h-PRO、U-mAlb 水平低于 ARB 组,说明达格列净片联合厄贝沙坦能够降低患者尿蛋白水平。分析其原因,可能是达格列净片具有保护肾脏的作用,厄贝沙坦能延缓肾功能的恶化,两者联合使用,共同起到改善肾脏功能的作用。既往研究^[18]显示,达格列净联合利尿剂及白蛋白初始治疗7 d、3个月可改善患者水肿、降低体重,降低患者尿蛋白水平。

在本研究中,治疗2个月后,联合 Farxiga 组患者 TT、aPTT 水平高于 ARB 组,说明达格列净片联合厄贝沙坦能够改善患者凝血功能。分析其原因可能是因为达格列净片能够减轻患者心肌组织损伤,具有抗炎作用,能充分发挥抗氧化作用,进而改善早期2型糖尿病肾脏疾病凝血酶活性。既往研究^[19]显示,达格列净能够改善患者凝血酶活性,抑制心室重塑,促进患者康复。在本研究中,治疗2个月后,联合 Farxiga 组患者 PC 水平、D-二聚体均低于 ARB 组。分析其原因可能是达格列净通过发挥降糖以及调节血脂水平等作用,减轻患者血液高凝情况。既往研究^[20]显示,达格列净片治疗可降低老年糖尿病

患者血糖水平,调节体内高凝状态安全性高。

综上,达格列净片联合厄贝沙坦能够提高早期 2 型糖尿病肾脏疾病患者治疗有效率,降低患者血糖水平和尿蛋白水平,改善患者凝血功能。

参考文献

[1] Chertow GM, Vart P, Jongs N, *et al.* Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2021, 32(9): 2352 - 2361.

[2] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, *et al.* Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis [J]. *European Heart Journal*, 2022, 43(6): 474 - 484.

[3] 何秀丽, 邓大同. 达格列净片联合盐酸二甲双胍片及甘精胰岛素注射液治疗老年 2 型糖尿病的临床效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5188 - 5191.

[4] Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, *et al.* Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2023, 389(26): 2436 - 2445.

[5] 刘倩倩, 鲁作华, 王星, 等. 血浆 D-二聚体在 2 型糖尿病患者早期肾损伤中的应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4): 134 - 138.

[6] Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, *et al.* D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19(10): 2454 - 2467.

[7] 王海玲. 达格列净片联合厄贝沙坦对 2 型糖尿病肾病患者炎症反应、氧化应激的影响 [J]. *现代诊断与治疗*, 2023, 34(22): 3370 - 3372.

[8] 黄颂敏. 糖尿病肾脏疾病诊断治疗指南解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(2): 95 - 97.

[9] Shubrook JH, Neumiller JJ, Wright E. Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations [J]. *Postgraduate Medicine*, 2022, 134(4): 376 - 387.

[10] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with

type 2 diabetes mellitus: a review of the literature [J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2021, 18(6): 14791641211058856.

[11] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, *et al.* Treatment of diabetic kidney disease: current and future [J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2021, 45(1): 11 - 26.

[12] Hussain M, Atif M, Babar M, *et al.* Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin As add on therapy in type 2 diabetic patients [J]. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*, 2021, 33(4): 593 - 597.

[13] Algahtani MS, Mohammed AA, Ahmad J, *et al.* 3D printing of dapagliflozin containing self-nanoemulsifying tablets: formulation design and in vitro characterization [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 993.

[14] 赵静, 段莉莉, 李超. 胰激肽原酶肠溶片联合厄贝沙坦片治疗对 2 型糖尿病肾病伴高血压患者 TM、TNF- α 、IL-18 的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(16): 1703 - 1707.

[15] Darwish IA, Darwish HW, Bakheit AH, *et al.* Irbesartan (a comprehensive profile) [J]. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, 2021, 46: 185 - 272.

[16] 梁蒙, 杨雀, 陈伟国, 等. 达格列净联合阿托伐他汀治疗糖尿病心肌病疗效及对患者 Klotho 和心室重构的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(7): 898 - 901.

[17] Kang SJ, Kim JE. Development of clinically optimized sitagliptin and dapagliflozin complex tablets: pre-formulation, formulation, and human bioequivalence studies [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1246.

[18] 储帆, 梁伟, 刘子康, 等. 达格列净治疗不同肾功能状态糖尿病肾脏疾病患者水肿的疗效与安全性分析 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(7): 575 - 584.

[19] 崔娟, 于新宇, 孙晓平, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠联合达格列净片对 T2DM 合并 HF 患者血清 NT-proBNP、心肌重塑及血糖控制的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(4): 524 - 527.

[20] 白嘉嘉, 陈琪, 陈振杰, 等. 2 型糖尿病或糖尿病肾病患者应用达格列净片治疗后短期尿液生化指标改变研究 [J]. *中国医药*, 2023, 18(11): 1665 - 1668.

(收稿日期: 2024 - 08 - 04

修回日期: 2024 - 10 - 13)