

达格列净联合依那普利对糖尿病肾病患者肾功能、尿足细胞相关蛋白和炎症因子的影响

连欢, 胡纯, 邓旋, 吴婷
(武汉大学中南医院肾内科, 湖北 武汉 430071)

【摘要】目的：探讨达格列净联合依那普利治疗糖尿病肾病(DN)的疗效。**方法：**将 160 例 DN 患者按治疗方案不同分为对照组与观察组, 每组各 80 例。对照组与观察组分别予以依那普利、达格列净联合依那普利, 均治疗 12 周。于治疗前后, 检测患者 24 h 尿蛋白定量(24 h UAE)、尿白蛋白与肌酐之间比值(ACR)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和预估肾小球滤过率(eGFR)水平, 并测定患者尿液膜蛋白(Podocin)、足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)和血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平, 记录并比较两组疗效和不良反应发生情况。**结果：**观察组治疗有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 24 h UAE 水平、ACR 值、Scr、BUN 均低于对照组 ($P < 0.05$), eGFR 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 尿 Podocin 水平、Nephrin 和血清 IL-6、TNF- α 低于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论：**达格列净联合依那普利治疗能够更有效地减轻患者蛋白尿, 改善肾功能, 提高对 DN 的疗效, 其机制可能与抑制炎症、缓解足细胞损伤有关。

【关键词】 糖尿病肾病; 依那普利; 达格列净; 肾功能; 足细胞损伤; 炎症
【中图分类号】 R587.24 **【文献标志码】** A

Effects of dapagliflozin combined with enalapril on renal function, urinary podocyte-associated protein and inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy

LIAN Huan, HU Chun, DENG Xuan, WU Ting
(Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of dapagliflozin combined with enalapril in the treatment of diabetic nephropathy (DN). **Methods:** A total of 160 patients with DN were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 80 cases in each group. The two groups were treated with enalapril and dapagliflozin combined with enalapril respectively for 12 weeks. Before and after treatment, the levels of 24 h urinary protein quantification (24 h UAE), urinary albumin to creatinine ratio (ACR), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were detected, and the levels of urine membrane protein (Podocin), podocyte slit diaphragm protein (Nephrin) and serum interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) were measured. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the 24 h UAE level, ACR value, Scr and BUN in the observation group decreased ($P < 0.05$), and the eGFR level increased ($P < 0.05$). The levels of urinary Podocin, Nephrin, serum IL-6, and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin combined with enalapril can more effectively reduce proteinuria, improve renal function and improve the efficacy of DN. The mechanism may be related to inhibiting inflammation and alleviating podocyte injury.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Enalapril; Dapagliflozin; Renal function; Podocyte injury; Inflammation

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病进展过程中常出现的一种并发症, 可引起蛋白尿, 诱导病情进展, 是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的常见原因^[1]。据预测, 至 2045 年全球糖尿病患者数量相比 2021 年将提升 46%, 其中约 30% 的患者合并 DN^[2], 如何保护肾功能、防治 DN 的进展是临床研究的重要问题。足细胞属于肾小球滤过屏障的重要组成, 其损伤造成蛋白尿和估

算肾小球滤过率 (eGFR) 下降的起始途径,参与了 DN 的发生发展^[3]。炎症反应与 DN 的发生密切相关,在足细胞损伤中有着关键作用^[4]。因此,保护足细胞损伤和抑制炎症是 DN 防治的一大策略。依那普利有降压、舒张血管的作用,可有效保护肾功能,是 DN 的有效治疗药物,但单药难以满足部分患者的治疗需求^[5]。达格列净作为葡萄糖转运体抑制药,能够抑制葡萄糖重吸收而产生降糖作用,且有研究^[6]发现,达格列净还能够减轻炎症,减少尿蛋白,有保护肾功能作用。但目前关于达格列净联合依那普利用于 DN 治疗的研究尚少,且缺乏针对足细胞损伤和炎症反应影响的研究分析。基于此,本研究拟观察达格列净联合依那普利对 DN 的治疗效果。

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

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	糖尿病病程(年)	DN 病程(年)	合并疾病	
	男	女					高血压	冠心病
观察组(<i>n</i> = 80)	48(60.00)	32(40.00)	58.12 ± 7.89	23.54 ± 2.81	6.88 ± 1.45	1.17 ± 0.31	25(31.25)	23(28.75)
对照组(<i>n</i> = 80)	46(57.50)	34(42.50)	57.63 ± 8.25	22.72 ± 2.75	6.64 ± 1.61	1.13 ± 0.29	22(27.50)	20(25.00)
χ^2 值	0.103		0.384	1.865	0.991	0.843	0.271	0.286
<i>P</i> 值	0.748		0.702	0.064	0.323	0.401	0.603	0.593

1.2 治疗方法

两组予以控制血糖、降压和调脂等干预,并进行生活方式指导。对照组予以依那普利片(石药集团欧意药业)口服治疗,剂量为 10 mg/次,1 次/d。在对照组基础上,观察组加用达格列净片(阿斯利康制药)口服治疗,剂量为 10 mg/次,1 次/d。两组均治疗 12 周。

1.3 观察指标

(1)尿蛋白指标,治疗前和治疗结束后,收集患者晨起尿液,对 24 h 尿蛋白定量(24 h UAE)进行测定,用比色法;并完成尿微量蛋白水平的检测,用免疫比浊法,对尿白蛋白与肌酐之间比值(ACR)进行计算。(2)肾功能,治疗前和治疗结束后,抽取患者 3 mL 空腹静脉血,将离心(3 000 r/min)得到的血清置于 -80 ℃ 下保存,用全自动生化分析仪(Bk-600 型)对患者血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平进行测定,并根据 Scr 水平计算 eGFR。(3)尿足细胞相关蛋白,治疗前和治疗结束后,收集患者晨起尿液,用流式细胞仪检测尿液膜蛋白(Podocin)和足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)。(4)炎症因子,治疗前和治疗结束后,用酶联免疫吸附法检测患者血清(血清获取方法同上)白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)。(5)不良反应,观察并比较患者治疗期间不良反应发生情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 7 月至 2024 年 6 月武汉大学中南医院收治的 160 例 DN 患者作为研究对象。纳入标准:(1)满足指南^[7]中 DN 的诊断标准;(2)年龄 40 ~ 75 岁;(3)eGFR ≥ 45 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²;(4)自愿加入研究。排除标准:(1)I 型糖尿病;(2)患有其他肾脏疾病;(3)伴难治性肺水肿;(4)心肺功能严重不全;(5)感染急性期;(6)有免疫疾病;(7)恶性肿瘤。按治疗方案不同将患者分为对照组与观察组,每组各 80 例,两组一般资料无统计学差异(*P* > 0.05)。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

1.4 疗效评价

疗效标准依据文献^[8]拟定。治疗结束后,患者 ACR 下调 ≥ 50%,且 24 h UAE 水平下调 ≥ 50%,为显效;患者 ACR 下调 ≥ 20%,且 24 h UAE 水平下调 ≥ 20%,但下调程度均 < 50%,为有效;未达到有效的标准,即无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.5 统计学分析

数据分析用 SPSS 17.0 软件进行。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验,组内比较行配对样本 *t* 检验;计数资料以 [*n*(%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组总有效率比较,观察组相比对照组更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.902, P = 0.027$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [*n*(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> = 80)	48(60.00)	25(31.25)	7(8.75)	73(91.25)
对照组(<i>n</i> = 80)	37(46.25)	26(32.50)	17(21.25)	63(78.75)

2.2 两组尿蛋白指标比较

治疗后,两组 24 h UAE 水平和 ACR 值较治疗

前均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后,两组血 Scr、BUN 水平比治疗前均下降 ($P < 0.05$);eGFR 均升高 ($P < 0.05$),且观察组 Scr、BUN 水平低于对照组 ($P < 0.05$);eGFR 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		eGFR($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=80$)	121.68 $\pm$ 14.21	79.36 $\pm$ 10.15 ^①	9.45 $\pm$ 1.62	4.69 $\pm$ 1.04 ^①	64.25 $\pm$ 9.42	92.62 $\pm$ 12.21 ^①
对照组($n=80$)	118.74 $\pm$ 11.37	88.41 $\pm$ 9.26 ^①	9.23 $\pm$ 1.84	5.42 $\pm$ 1.13 ^①	62.76 $\pm$ 8.37	84.57 $\pm$ 11.13 ^①
t 值	1.445	5.892	0.803	4.252	1.058	4.358
P 值	0.151	<0.001	0.423	<0.001	0.292	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组尿足细胞相关蛋白比较

治疗后,两组尿 Podocin 水平和 Nephrin 水平比治疗前均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组尿足细胞相关蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Podocin(AFU)		Nephrin(AFU)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=80$)	648.17 $\pm$ 68.29	517.68 $\pm$ 59.61 ^①	408.31 $\pm$ 62.25	329.54 $\pm$ 41.39 ^①
对照组($n=80$)	639.46 $\pm$ 63.15	554.32 $\pm$ 64.86 ^①	402.64 $\pm$ 58.76	361.76 $\pm$ 35.67 ^①
t 值	0.838	3.720	0.593	5.274
P 值	0.404	<0.001	0.554	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组炎症因子比较

治疗后,两组血清 IL-6、TNF- α 水平比治疗前均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=80$)	30.68 $\pm$ 6.25	20.14 $\pm$ 4.58 ^①	29.68 $\pm$ 5.31	18.62 $\pm$ 3.26 ^①
对照组($n=80$)	29.14 $\pm$ 5.78	23.26 $\pm$ 4.73 ^①	28.45 $\pm$ 4.62	20.41 $\pm$ 3.42 ^①
t 值	1.618	4.238	1.563	3.389
P 值	0.108	<0.001	0.120	0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 不良反应

两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.250, P=0.617$)。见表 7。

表 7 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	乏力	皮疹	恶心呕吐	合计
观察组($n=80$)	2(2.50)	3(3.75)	6(7.50)	10(12.50)
对照组($n=80$)	1(1.25)	3(3.75)	4(5.00)	8(10.00)

表 3 两组尿蛋白指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h UAE(mg)		ACR(mg/g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=80$)	951.32 $\pm$ 128.67	587.69 $\pm$ 81.37 ^①	674.62 $\pm$ 68.96	396.36 $\pm$ 63.69 ^①
对照组($n=80$)	934.78 $\pm$ 116.58	667.81 $\pm$ 78.25 ^①	659.21 $\pm$ 63.27	484.36 $\pm$ 57.61 ^①
t 值	0.852	6.348	1.473	9.165
P 值	0.396	<0.001	0.143	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

DN 是糖尿病患者致残、致死的重要原因,延缓 DN 的病情进展对于改善患者预后意义重大。目前,临床防治 DN 主要是基于对血糖、血压及血脂等众多因素的控制,旨在减少尿蛋白,但难以完全阻止 DN 的进展。依那普利是治疗 DN 的常用药物,能够产生降压、保护肾功能的作用,但单药的疗效欠佳^[9]。故探寻新型有效的治疗药物以优化治疗方案具有重要意义。

达格列净属于新型降糖药,作为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂,其能够作用于肾小管,抑制葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,降糖效应明显^[10],且研究发现,其能够产生不依赖于降糖效应的肾保护作用,能够延缓 DN 病情进展,使糖尿病患者肾脏相关终点事件发生率降低^[11]。研究^[12]显示,在常规治疗基础上联用 SGLT2 抑制剂能够使糖尿病患者尿蛋白风险下降 38%,Scr 上升风险下降 44%,降低 DN 的发生率。达格列净的肾保护机制涉及多个方面,其能够下调细胞外泌体微小 RNA 表达,减轻肾脏氧耗,进而改善 DN 病情^[13]。本研究发现,与对照组相比,观察组 24 h UAE、ACR、Scr、BUN 等水平均更低,eGFR 及治疗总有效率更高,表明达格列净联合依那普利能够更好地减轻蛋白尿,改善患者肾功能,提高疗效。分析可能原因:达格列净除可增加尿糖排泄外,还能够抑制肾小管 SGLT-2 受体,以及抑制肾素-血管紧张素系统,产生降压作用^[14];其与依那普利联用能够发挥协同效应,更好地作用于靶器官。

足细胞结构和功能的完整是肾小球滤过屏障的生理基础,其损伤可造成肾小球滤过基底膜损伤,进

而导致蛋白尿^[15]。研究^[16]证实,足细胞损伤为蛋白尿形成的关键因素,在 DN 早期,患者即可出现足细胞萎缩,随着病程延续,细胞逐渐出现凋亡、脱落,而足细胞的损伤往往难以修复,进而引起持续性蛋白尿,因此足细胞损伤程度与 DN 预后密切相关。在足细胞损伤中普遍伴随着足细胞相关蛋白的表达异常,检测尿液中相关蛋白的表达有助于评估足细胞损伤程度^[17]。Nephrin、Podocin 属于跨膜糖蛋白,主要分布于足细胞裂孔膜,其表达水平上升可提示足细胞损伤加重^[18]。既往研究^[19]发现,达格列净能够调控沉默信息调节因子 2 相关酶的表达,缓解足细胞损伤。本研究发现,达格列净联合依那普利能够下调患者尿液 Nephrin、Podocin 水平,具有足细胞损伤保护作用。

炎症反应是参与 DN 发生发展的重要机制,炎症反应加重可诱导尿蛋白形成,加重足细胞损伤,进而促进病情进展^[20]。研究^[21]发现,炎症因子能够使细胞内脂质稳态得以破坏,使胆固醇摄入增加,进而造成足细胞损伤。IL-6、TNF- α 均为常见的炎症因子,能够反映机体炎症水平,本研究发现,达格列净联合依那普利治疗能降低患者血清 IL-6、TNF- α 水平,减轻炎症,这可能是其保护足细胞损伤和肾功能的重要机制。且达格列净的使用并未增加不良反应,说明其安全性较高。

综上,达格列净联合依那普利治疗 DN 患者有较好疗效,能够减少蛋白尿,改善肾功能,其机制可能与抑制炎症、保护足细胞功能有关。

参考文献

[1] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. BioMed Research International, 2021, 2021:1497449.

[2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, 183:109119.

[3] 杨红, 潘艳伶, 陈洪民, 等. 基于 PTEN/PI3K/Akt 信号通路探讨糖通饮对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2024, 46(7):2182-2188.

[4] Savas B, Astarita G, Aureli M, et al. Gangliosides in podocyte biology and disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24):9645.

[5] 李钰艳, 吴艳, 喻荷淋, 等. 依那普利联合苯磺酸氨氯地平对糖尿病肾病伴高血压患者血清炎症因子及肾功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8):761-764.

[6] 张洁, 贾新菊, 董闪闪, 等. 达格列净联用厄贝沙坦对糖尿病大

鼠糖代谢及足细胞功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(3):377-381.

[7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801.

[8] 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.

[9] Sanaye M, Sathyapal G, Kulkarni YA. Effect of Costus pictus per se and in combination with Metformin and Enalapril in streptozotocin induced diabetic nephropathy in rats [J]. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2022, 21(2):1349-1358.

[10] Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: a review [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2018, 72(2):267-277.

[11] Edwards JL. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. New England Journal of Medicine, 2016, 374(11):1093.

[12] 祁兴, 柏凤, 张勇, 等. 达格列净对 2 型糖尿病早期糖尿病肾病患者尿分泌体微 RNA 的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1):73-79.

[13] Wang YH, Chang DY, Zhao MH, et al. Dapagliflozin alleviates diabetic kidney disease via hypoxia inducible factor 1 α /heme oxygenase 1-mediated ferroptosis [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2024, 40(7-9):492-509.

[14] Jin ZJ, Wang GZ. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy and its effect on proteinuria level [J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2023, 16:2167-2175.

[15] 李瑞丰, 郭兆安. 足细胞自噬与内质网应激在糖尿病肾脏疾病中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(2):221-224.

[16] 李明霞, 杨谦, 赵轶峰, 等. 基于 mTOR/S6K1 通路探究 CXCR3 对糖尿病肾病足细胞损伤, 凋亡, 自噬的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19):4806-4809.

[17] Rogacka D, Audzeyenka I, Piwkowska A. Regulation of podocytes function by AMP-activated protein kinase [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2020, 692:108541.

[18] Jiang L, Cui H, Ding J. Smad3 signalling affects high glucose-induced podocyte injury via regulation of the cytoskeletal protein transgelin [J]. Nephrology (Carlton, Vic), 2020, 25(9):659-666.

[19] Wang Q, Shen Z, Qi G, et al. Thymol alleviates AGEs-induced podocyte injury by a pleiotropic effect via NF- κ B-mediated by RhoA/ROCK signalling pathway [J]. Cell Adhesion & Migration, 2020, 14(1):42-56.

[20] 李靖, 叶卫丰, 徐安健, 等. 糖尿病肾脏病患者血清 Sirt1 与炎症及氧化应激反应, 白蛋白尿短期进展的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(3):274-277.

[21] 张洋, 马坤岭, 刘晶, 等. 低密度脂蛋白受体表达失调在炎症反应介导的糖尿病肾病足细胞损伤中的作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(4):279-285.

(收稿日期:2025-01-15 修回日期:2025-03-02)