

德谷胰岛素利拉鲁肽在血糖控制不佳糖尿病肾病患者中的应用价值及其对血清炎症因子的影响

罗高潮¹, 姜金孝², 陈文平¹
(黄冈市中心医院, 1. 内分泌科; 2. 肾病学科, 湖北 黄冈 438000)

【摘要】目的：探讨德谷胰岛素利拉鲁肽治疗血糖控制不佳糖尿病肾病(DKD)患者中的应用价值及其对血清炎症因子的影响。**方法：**选取 96 例血糖控制不佳 DKD 患者为研究对象, 根据治疗方法分为对照组和观察组, 每组各 48 例。对照组采用甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗; 观察组采用德谷胰岛素利拉鲁肽治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、一天内平均血糖波动幅度(MAGE)和最大血糖波动幅度(LAGE)]、胰岛素功能指标[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)]、血清炎症因子[白细胞介素 6(IL-6)、人血清淀粉样蛋白 A(SAA)]水平、肾功能指标[肾小球滤过率(eGFR)、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)]及不良反应发生情况。**结果：**治疗后, 两组 FPG、HbA1c、MAGE、LAGE、HOMA-IR、血清 IL-6 及 SAA 水平、UACR 均下降($P < 0.05$), 且观察组 MAGE、LAGE、HOMA-IR、血清 IL-6 及 SAA、UACR 水平低于对照组($P < 0.05$); HOMA- β 、eGFR 均升高($P < 0.05$), 且观察组 HOMA- β 高于对照组($P < 0.05$); 两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：**德谷胰岛素利拉鲁肽可以更好地降低血糖控制不佳 DKD 患者血糖波动幅度, 调节胰岛素功能, 降低血清炎症因子水平, 短期内可减轻蛋白尿, 对 eGFR 的改善尚需长期、大样本研究证实, 安全性尚可, 但需注意低血糖发生。

【关键词】 糖尿病肾病; 血糖控制不佳; 德谷胰岛素利拉鲁肽; 炎症因子
【中图分类号】 R692.9; R587.2 **【文献标志码】** A

Application value of insulin degludec/liraglutide in diabetic kidney disease patients with poor glycemic control and its effect on serum inflammatory factors

LUO Gao-chao¹, JIANG Jin-xiao², CHEN Wen-ping¹
(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Nephrology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of insulin degludec/liraglutide in diabetic kidney disease (DKD) patients with poor glycemic control and its effect on serum inflammatory factors. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 96 DKD patients with poor glycemic control. Patients were divided into two groups based on treatment methods; the control group ($n = 48$) received insulin glargine and insulin aspart, and the observation group ($n = 48$) received insulin degludec/liraglutide for a course of 3 months. Blood glucose indicators [fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), and largest amplitude of glycemic excursions (LAGE)], insulin function indicators [homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), homeostatic model assessment for β -cell function (HOMA- β)], serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), serum amyloid A (SAA)], and renal function indicators [estimated glomerular filtration rate (eGFR), urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)] were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions was also recorded. **Results:** After treatment, FPG, HbA1c, MAGE, LAGE, HOMA-IR, serum IL-6, SAA levels and UACR all decreased in both groups ($P < 0.05$), and the MAGE, LAGE, HOMA-IR, serum IL-6, SAA, and UACR levels in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). HOMA- β and eGFR increased in both groups ($P < 0.05$), and HOMA- β in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Insulin degludec/liraglutide can better reduce blood glucose fluctuations in DKD patients with poor glycemic control, regulate insulin function, reduce serum inflammatory factor levels, and alleviate proteinuria in the short term. Improvement in eGFR still requires confirmation through long-term, large-sample studies. The safety profile is acceptable, but attention should be paid to

the occurrence of hypoglycemia.

【Key words】 Diabetic Kidney Disease; Poor Glycemic Control; Insulin Degludec/Liraglutide; Inflammatory Factors

糖尿病是一种全球范围内普遍存在的慢性内分泌及代谢性疾病。随着社会经济水平不断提高、人们生活方式日益变化及人口老龄化趋势的加重,糖尿病患病率与日俱增,已成为重大公共卫生难题之一^[1]。在各类糖尿病并发症中,糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是较为典型且危害严重的微血管并发症。研究^[2-3]显示,糖尿病病程每延长 1 年,其患病风险随之增加,平均在确诊后 10 年左右,约有 40% 患者会出现程度不等的肾脏损害。由于血糖水平控制不佳往往是加速 DKD 发生和进展的主要因素,因此早期干预和精确管理血糖,对延缓或阻断 DKD 的病程进展具有重要意义。在糖尿病治疗领域,为了更有效地控制血糖,减少血糖波动,并进一步改善患者的生活质量,临床上不断涌现出新的治疗方式和药物。德谷胰岛素利拉鲁肽是近年来应用较多的一种创新性降糖药物制剂,它具有双重作用机制:一方面能稳定地降低血糖水平,并减少发生低血糖的风险;另一方面,可激活胰岛 β 细胞分泌胰岛素,改善胰岛素功能,同时减轻体质量并抑制食欲,从而在多方面为患者带来临床获益^[4-5]。因此,针对血糖控制不佳的 DKD 患者,德谷胰岛素

利拉鲁肽的出现为进一步延缓肾脏损伤,防止并发症恶化提供了新的治疗思路和应用前景。本研究旨在探讨德谷胰岛素利拉鲁肽治疗血糖控制不佳 DKD 患中的应用价值及其对血清炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 6 月湖北省黄冈市中心医院收治的 96 例血糖控制不佳的 DKD 患者为研究对象,根据治疗方法分为对照组和观察组,每组各 48 例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病和 DKD 诊断标准^[6-7];(2)已连续口服降糖药 > 3 个月,且血糖仍控制不理想[空腹血糖(FPG) ≥ 10 mmol/L];(3)临床资料完整。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)其他类型肾病;(3)急性感染;(4)合并其他糖尿病严重并发症,如糖尿病酮症酸中毒;(5)合并风湿免疫系统疾病或内分泌代谢疾病;(6)合并恶性肿瘤;(7)肝功能不全;(8)血液系统疾病;(9)妊娠、哺乳期。

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)	病程(年)	高血压	高脂血症	吸烟史
	男	女						
观察组($n=48$)	28(58.33)	20(41.67)	56.29 $\pm$ 4.74	25.87 $\pm$ 2.33	9.23 $\pm$ 2.45	21(43.75)	18(37.50)	22(45.83)
对照组($n=48$)	25(52.08)	23(47.92)	57.18 $\pm$ 5.03	26.04 $\pm$ 2.15	9.68 $\pm$ 2.27	23(47.92)	17(35.42)	20(41.67)
χ^2 值	0.379		0.892	0.371	0.933	0.168	0.000	0.169
P 值	0.538		0.375	0.711	0.353	0.682	1.000	0.681

1.2 方法

两组患者均进行糖尿病饮食干预,对照组患者给予甘精胰岛素(法国赛诺菲公司)和门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司)治疗,其中甘精胰岛素起始剂量 $0.2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,晚上入睡前皮下注射;门冬胰岛素起始剂量 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,三餐前皮下注射。后续胰岛素使用剂量根据患者血糖水平情况针对性调整。观察组给予德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,300 U 德谷胰岛素 + 10.8 mg 利拉鲁肽)皮下注射,10 单位/次,1 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)血糖指标:治疗前及治疗 3 个月后采用葡萄糖脱氢酶法检测 FPG;高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c);动态血糖

监测系统检测平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)和最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursion, LAGE)。(2)胰岛功能指标:治疗前及治疗 3 个月后检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),计算胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)。(3)血清炎症因子水平:治疗前及治疗 3 个月后采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、人血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)。(4)肾功能指标:治疗前及治疗 3 个月后检测肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin creatinine ratio, UACR),尿白蛋白、肌酐检测方法均为免疫透射比浊法。(5)不良反应发生情况:包括皮

疹、低血糖、肝肾功能异常等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)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 两组患者血糖指标比较

治疗前,两组患者 FPG、HbA1c、MAGE、LAGE

比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 FPG、HbA1c、MAGE、LAGE 均下降($P < 0.05$),且观察组 MAGE、LAGE 低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者胰岛素功能指标比较

治疗前,两组患者 HOMA-IR、HOMA- β 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 HOMA-IR 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);HOMA- β 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		HbA1c (%)		MAGE (mmol/L)		LAGE (mmol/L)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组($n=48$)	10.93 $\pm$ 0.65	6.77 $\pm$ 0.82 ^①	10.64 $\pm$ 0.93	6.89 $\pm$ 1.04 ^①	4.68 $\pm$ 1.12	3.45 $\pm$ 0.96 ^①	8.50 $\pm$ 2.23	6.27 $\pm$ 1.78 ^①
对照组($n=48$)	11.02 $\pm$ 0.73	6.94 $\pm$ 0.86 ^①	10.85 $\pm$ 1.01	7.03 $\pm$ 1.09 ^①	4.77 $\pm$ 1.04	3.96 $\pm$ 0.89 ^①	8.83 $\pm$ 2.05	7.42 $\pm$ 1.92 ^①
t 值	0.638	0.991	1.060	0.644	0.408	2.699	0.755	3.043
P 值	0.525	0.324	0.292	0.521	0.684	0.008	0.452	0.003

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者胰岛素功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组($n=48$)	4.24 $\pm$ 0.53	3.37 $\pm$ 0.65 ^①	22.56 $\pm$ 4.19	37.04 $\pm$ 5.35 ^①
对照组($n=48$)	4.46 $\pm$ 0.69	3.90 $\pm$ 0.81 ^①	21.73 $\pm$ 3.84	33.12 $\pm$ 4.97 ^①
t 值	1.752	3.536	1.012	3.719
P 值	0.083	0.001	0.314	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、SAA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者血清 IL-6、SAA 水平均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)		SAA (mg/L)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组($n=48$)	30.74 $\pm$ 4.85	18.35 $\pm$ 3.60 ^①	28.86 $\pm$ 4.33	17.89 $\pm$ 3.72 ^①
对照组($n=48$)	32.06 $\pm$ 5.13	21.90 $\pm$ 4.27 ^①	30.35 $\pm$ 4.91	21.42 $\pm$ 4.16 ^①
t 值	1.295	4.404	1.577	4.382
P 值	0.198	<0.001	0.118	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者肾功能指标比较

治疗前,两组患者 eGFR、UACR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 eGFR 均升高($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);UACR 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)		UACR (mg/g)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组($n=48$)	46.63 $\pm$ 7.51	58.52 $\pm$ 7.13 ^①	79.56 $\pm$ 13.18	51.27 $\pm$ 8.39 ^①
对照组($n=48$)	44.92 $\pm$ 6.63	55.33 $\pm$ 8.67 ^①	82.71 $\pm$ 12.62	57.60 $\pm$ 9.74 ^①
t 值	1.183	1.969	1.196	3.411
P 值	0.240	0.052	0.235	0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.057, P = 0.811$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	低血糖	肝肾功能异常	胃肠道反应	皮疹	合计
观察组($n=48$)	7(14.58)	1(2.08)	4(8.33)	0(0.00)	12(25.00)
对照组($n=48$)	4(8.33)	0(0.00)	6(12.50)	1(2.08)	11(22.92)

3 讨论

德谷胰岛素利拉鲁肽于 2017 年经美国 FDA 批准上市^[8-10],该药物能与胰岛 β 细胞上的 GLP-1 受体结合并激活该受体,从而促进胰岛素分泌,同时还能够抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,帮助降低血糖水平。由于该类药物可延缓胃排空速度,减少进食量,从而在减轻患者体质质量方面也有一定益处。李默凡等^[11]研究显示,对于服用 SGLT2 抑制剂及二甲双胍治疗一段时间后血糖改善效果仍不理想的 2 例 2 型糖尿病患者,使用德谷胰岛素利拉鲁肽治疗后,其 HbA1c 均明显下降,且体质质量有一定程度的

减轻。本研究结果显示,治疗后两组患者 FPG、HbA1c、MAGE、LAGE 均下降 ($P < 0.05$),且观察组 MAGE 和 LAGE 低于对照组 ($P < 0.05$),说明与常规胰岛素方案相比,德谷胰岛素利拉鲁肽能够更好地降低患者血糖波动。从药理学分析,德谷胰岛素利拉鲁肽是一种可作用约 24 h 的长效胰岛素增敏剂,只需 1 次/d 注射,与甘精胰岛素或门冬胰岛素等作用时间较短的药物相比,注射次数较少,一定程度上降低了因注射不规范而导致血糖波动的风险。此外,它还能通过减缓胃肠道排空速度,延长餐后胰岛素的作用时间,在降低餐后血糖方面发挥积极作用,从而减少血糖大幅波动^[12]。两组患者治疗后 HOMA-IR 均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$);HOMA- β 均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。究其原因可能为甘精胰岛素和门冬胰岛素主要作用于肝脏和肌肉等外周组织,对机体内源性胰岛素分泌促进效果较弱;而德谷胰岛素利拉鲁肽能特异性激活胰岛 β 细胞上的 GLP-1 受体,从而加强胰岛素分泌,其在稳定血糖和优化胰岛素功能方面具有更突出的优势。

长期高血糖状态下,肾小管上皮细胞容易受到损伤和凋亡,而血糖波动过大也可能导致肾小管上皮细胞凋亡加剧,肾脏损害增大^[13]。持续的高血糖状态及血糖大幅度波动可促使氧化应激反应增强,进而激活炎症信号通路,导致炎症因子如 SAA、IL-6 等的释放增加^[14]。这些炎症因子可进一步损伤肾小球和肾小管上皮细胞,促进肾纤维化的形成和发展,加速 DKD 的进展^[15]。本研究中,治疗后两组患者 eGFR 均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组;IL-6、SAA、UACR 水平均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),表明德谷胰岛素利拉鲁肽有助于降低患者血清炎症因子水平,短期内可减轻蛋白尿,原因可能与德谷胰岛素利拉鲁肽可更好地控制血糖控制不佳 DKD 患者血糖波动有关。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P < 0.05$),提示德谷胰岛素利拉鲁肽治疗安全性尚可,但考虑到该药物的降糖作用显著,需注意观察患者低血糖发生情况,并及时干预。

综上,对血糖控制不佳 DKD 患者,使用德谷胰岛素利拉鲁肽治疗能够更好地降低血糖波动幅度,调节胰岛素功能,降低血清炎症因子水平,短期内可减轻蛋白尿,对 eGFR 的改善尚需长期、大样本研究证实,且药物治疗安全性尚可,但治疗过程中需关注低血糖发生。

参考文献

[1] Valizadeh M, Tasdighi E, Barzin M, et al. Association of childhood met-

abolic syndrome and metabolic phenotypes with the carotid intima-media thickness (CIMT) in early adulthood: Tehran lipid and glucose study[J]. International Journal of Cardiology, 2022, 348: 128 – 133.

[2] 牛心灵, 张森, 张巧, 等. 糖尿病患者短期血糖波动与慢性肾脏病发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (6): 584 – 590.

[3] Ali Al-Shammakh A, Al-Tamimi AHS, Robed QTQ, et al. Prevalence and risk factors of poor glycemic control and diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in Dhamar, Yemen[J]. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2025, 45 (2): 364 – 372.

[4] Shah HS, McGill JB, Hirsch IB, et al. Poor glycemic control is associated with more rapid kidney function decline after the onset of diabetic kidney disease[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2024, 109 (8): 2124 – 2135.

[5] Meneghini L, Doshi A, Gouet D, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) maintains glycaemic control and improves clinical outcomes, regardless of pre-trial insulin dose, in people with type 2 diabetes that is uncontrolled on basal insulin[J]. Diabetic Medicine, 2020, 37 (2): 267 – 276.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41 (8): 668.

[7] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37 (3): 50.

[8] Punthakee Z, Hall S, McInnes N, et al. Evaluating remission of type 2 diabetes using a metabolic intervention including fixed-ratio insulin degludec and liraglutide: a randomized controlled trial[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2024, 26 (12): 5600 – 5608.

[9] Oya J, Nakagami T, Hasegawa Y, et al. Effectiveness of insulin degludec/liraglutide versus insulin degludec/insulin aspart in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetology International, 2024, 15 (2): 237 – 243.

[10] Watada H, Ross Agner BF, Doshi A, et al. IDegLira improves glycaemic control in Japanese patients with uncontrolled type 2 diabetes on premixed insulin therapy[J]. Diabetes Therapy, 2020, 11 (1): 331 – 339.

[11] 李默凡, 张凌睿, 李国霞. 联合口服钠 – 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂和二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者转换为德谷胰岛素利拉鲁肽注射液治疗 2 例[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16 (Z1): 143 – 145.

[12] 叶燕丽. 培元通络方联合厄贝沙坦片对早期糖尿病肾病患者肾功能及氧化应激的影响[J]. 中医临床研究, 2022, 14 (16): 108 – 110.

[13] Zhang Y, Zhao Y, Liu YQ, et al. High glucose induces renal tubular epithelial cell senescence by inhibiting autophagic flux[J]. Human Cell, 2025, 38 (2): 43.

[14] 王尹, 余辉, 徐利娟, 等. 糖肾灌肠方通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路调节糖尿病肾病炎症反应的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40 (3): 8 – 16.

[15] 罗钰凯, 殷胜强, 游晓蓉, 等. 雷公藤多苷联合前列地尔对糖尿病肾病患者肾功能及炎症反应、免疫失衡的影响[J]. 山东医药, 2022, 62 (20): 81 – 84.

(收稿日期: 2025 – 01 – 19 修回日期: 2025 – 03 – 27)