

## 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 含量与 2 型糖尿病肾病患者 达格列净治疗效果的相关性分析

刘孟雪, 缪 佳, 盛雪鹤  
(皖南医学院第二附属医院药剂科, 安徽 芜湖 241000)

**[摘要]** **目的** 观察 2 型糖尿病肾病患者血尿酸(uric acid, UA)、Smad 同源物 1(recombinant mothers against decapentaplegic homolog 1, Smad1)蛋白、尿微量白蛋白(urine microalbumin, mALB)含量, 并分析三者与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2022 年 9 月皖南医学院第二附属医院 2 型糖尿病肾病患者纳入糖尿病肾病组( $n = 170$ ), 另取同期单纯 2 型糖尿病患者纳入单纯糖尿病组( $n = 120$ ), 所有患者入院时均接受血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 检测, 对比糖尿病肾病组与单纯糖尿病组上述 3 项指标水平。所有 2 型糖尿病肾病患者均采用达格列净治疗, 随访 3 个月, 观察患者治疗效果。依据治疗效果分为有效组( $n = 142$ )与无效组( $n = 28$ ), 对比有效组与无效组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 含量, 分析 3 项指标与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性, 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析上述 3 项指标对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的预测价值。**结果** 糖尿病肾病组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平高于单纯糖尿病组( $t = 8.843$ 、 $12.097$ 、 $8.858$ ,  $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 170 例 2 型糖尿病肾病患者中有效 142 例(83.53%), 无效 28 例(16.47%); 无效组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平高于有效组( $t = 3.508$ 、 $4.622$ 、 $3.563$ ,  $P < 0.05$ ); 经点二列相关性分析结果显示, 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果呈负相关( $r = -0.261$ 、 $-0.336$ 、 $-0.265$ ,  $P < 0.05$ ); 经 Logistic 回归分析, 结果显示, 血 UA(95%CI: 1.001 ~ 1.021)、Smad1 蛋白(95%CI: 1.167 ~ 1.610)、尿 mALB(95%CI: 1.011 ~ 1.048)水平升高是达格列净治疗 2 型糖尿病肾病无效的危险因素( $OR = 1.011$ 、 $1.371$ 、 $1.029$ ,  $P < 0.05$ ); 绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC), 结果显示, 血 UA(95%CI: 0.622 ~ 0.793)、Smad1 蛋白(95%CI: 0.685 ~ 0.841)、尿 mALB(95%CI: 0.630 ~ 0.803)水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果具有一定预测价值(AUC=0.707、0.763、0.716), 联合检测(95%CI: 0.734 ~ 0.881)预测价值更高(AUC=0.808)。**结论** 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果密切相关, 可用于预测其治疗效果。

**[关键词]** 2 型糖尿病肾病; 血尿酸; Smad 同源物 1 蛋白; 达格列净

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)04 - 0170 - 07

## Correlation between Blood UA, Smad1 Protein, Urine mALB Levels and the Therapeutic Effect of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Nephropathy

LIU Mengxue, MIAO Jia, SHENG Xuehe  
(Dept. of Pharmacy, The 2nd Affiliated Hospital of Wannan Medical College,  
Wuhu Anhui 241000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the levels of uric acid, Smad1 protein, and urine microalbumin in patients with type 2 diabetic nephropathy, and to analyze the correlation between these three factors and the effectiveness of dapagliflozin in treating type 2 diabetic nephropathy. **Methods** From June 2021 to September 2022,

**[收稿日期]** 2023 - 12 - 21

**[基金项目]** 皖南医学院第二附属医院“恒瑞·天晴医学教育基金”横向课题基金资助项目(HXKT2022026)

**[作者简介]** 刘孟雪(1987~), 女, 安徽蚌埠人, 理学学士, 主管药师, 主要从事临床药理学研究工作。

**[通信作者]** 盛雪鹤, E-mail: Shengxuehe@163.com

170 patients with type 2 diabetic nephropathy in our hospital were included in the diabetic nephropathy group. Another 120 patients with only type 2 diabetes during the same period were included in the simple diabetes group. All patients underwent blood UA, Smad1 protein, and urine mALB tests upon admission, and the levels of these three indicators were compared between the diabetic nephropathy group and the simple diabetes group. All type 2 diabetic nephropathy patients were treated with dapagliflozin and followed up for three months to observe the treatment effect. Based on the treatment effect, they were divided into the effective group ( $n = 142$ ) and the ineffective group ( $n = 28$ ). The blood UA, Smad1 protein and urine mALB contents of the effective group and ineffective group were compared, and the correlation between the three indexes and the therapeutic effect of Dapagliflozin on type 2 diabetic nephropathy was analyzed. A receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to analyze the predictive value of the above three indicators for the effect of dapagliflozin treatment for type 2 diabetic nephropathy. **Results** Diabetic nephropathy group had higher levels of blood UA, Smad1 protein, and urine mALB compared to the simple diabetic group ( $t = 8.843, 12.097, 8.858, P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, out of 170 type 2 diabetic nephropathy patients, 142 cases were effectively treated (83.53%), while 28 cases were not (16.47%). The ineffective group had higher levels of blood UA, Smad1 protein, and urine mALB compared to the effective group ( $t = 3.508, 4.622, 3.563, P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that blood UA, Smad1 protein, and urine mALB levels were negatively correlated with the efficacy of Dapagliflozin treatment for type 2 diabetic nephropathy ( $r = -0.261, -0.336, -0.265, P < 0.05$ ). Logistic regression analysis indicated that elevated levels of blood UA (95%CI: 1.001 ~ 1.021), Smad1 protein (95%CI: 1.167 ~ 1.610), and urine mALB (95%CI: 1.011 ~ 1.048) were risk factors for the ineffectiveness of Dapagliflozin treatment for type 2 diabetic nephropathy (OR=1.011, 1.371, 1.029,  $P < 0.05$ ). The receiver operator characteristic curve (ROC) analysis showed that blood UA (95%CI: 0.622 ~ 0.793), Smad1 protein (95%CI: 0.685 ~ 0.841), and urine mALB (95%CI: 0.630 ~ 0.803) levels had some predictive value for the efficacy of Dapagliflozin treatment for type 2 diabetic nephropathy (AUC = 0.707, 0.763, 0.716), with higher predictive value when combined (95%CI: 0.734 ~ 0.881, AUC = 0.808). **Conclusion** The levels of serum UA, Smad1 protein and urine mALB are closely related to the therapeutic effect of Dapagliflozin on type 2 diabetic nephropathy, which can be used to predict its therapeutic effect.

[ **Key words** ] Type 2 diabetic nephropathy; Blood uric acid; Smad homologue 1 protein; Dapagliflozin

2 型糖尿病肾病是 2 型糖尿病患者严重的并发症之一, 是全身微血管病变的重要表现, 以蛋白尿、高血压、水肿、渐进性肾功能损伤等为主要临床表现<sup>[1]</sup>。若未能给予有效控制可引起慢性肾功能不全、终末期肾脏疾病, 甚至导致患者病死。达格列净是 1 种新型降糖药物, 能够对近曲小管-葡萄糖协同运转蛋白 2 产生阻断作用, 降低肾脏对葡萄糖的重吸收率, 增加葡萄糖排泄率, 从而发挥降低血糖的作用; 同时达格列净还具有一定肾保护作用, 在 2 型糖尿病肾病患者中应用广泛<sup>[2-3]</sup>。但仍有部分 2 型糖尿病肾病患者经达格列净治疗后未获得理想效果。因此, 积极探索与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果相关的指标, 对治疗方案的制定具有重要指导意义。

尿酸(uric acid, UA)是机体嘌呤代谢的终产物, 近年来诸多研究指出, 血尿酸升高不仅提示肾功能降低, 还可能是慢性肾脏病进展的危险因

素<sup>[4-5]</sup>。Smad 同源物 1(recombinant mothers against decapentaplegic homolog 1, Smad1)蛋白是细胞内的信号转导分子, 具有活化肾小球基底膜 IV 型胶原及其他关键纤维化因子转录活性的作用, 参与肾小球损伤过程<sup>[6]</sup>。尿微量白蛋白(mALB)是反映 2 型糖尿病患者肾功能损伤的标志物之一, 也是诊断 2 型糖尿病肾病的重要方法之一<sup>[7]</sup>。但目前临床关于上述 3 项指标与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性的报道较少。基于此, 本研究观察 2 型糖尿病肾病患者血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 含量, 并分析三者与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 9 月皖南医学院

第二附属医院 170 例 2 型糖尿病肾病患者纳入糖尿病肾病组, 另取同期 120 例单纯 2 型糖尿病患者纳入单纯糖尿病组。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 2 型糖尿病肾病符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》<sup>[8]</sup> 中相关诊断标准; (2) 单纯 2 型糖尿病符合《2 型糖尿病基层诊疗指南》<sup>[9]</sup> 中相关诊断标准; (3) 患者或家属知情同意, 愿意配合研究。

排除标准: (1) 合并肾炎、肾结核等其他肾脏疾病; (2) 合并心、肺、肝等重要器官功能异常; (3) 近 4 周存在糖皮质激素使用史; (4) 合并恶性肿瘤、尿毒症或其他重症疾病; (5) 合并精神疾病或认知障碍, 无法配合研究; (6) 接受透析或肾移植治疗; (7) 存在肾损害药物使用史; (8) 近 3 个月接受放射治疗、化学治疗、分子靶向治疗、手术治疗等; (9) 合并酮症酸中毒、高血糖高渗状态等严重糖尿病急性并发症; 知情同意, 签署研究同意书。本研究经皖南医学院第二附属医院伦理委员会审批 [院科伦审: (2021) 伦审第(002)号]。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 血清 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 检测** 入院时, 采集患者空腹静脉血 4 mL, 以 3500 r/min 的转速离心 10 min, 取血清, 采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特, AU5400)检测血 UA 水平, 采用酶联免疫吸附法检测 Smad1 蛋白水平; 采集患者晨尿 5 mL, 以 3000 r/min 的转速离心 10 min, 分离上清液, 采用全自动特定蛋白分析仪(Bio-Systems A15)检测尿 mALB 水平。

**1.3.2 2 型糖尿病肾病治疗方法** 患者均给予戒烟、戒酒、合理运动、控制饮食干预, 同时给予降压、降尿蛋白、降尿酸等对症治疗, 依据患者具体情况给予胰岛素治疗, 并晨服达格列净(北京双鹭药业股份有限公司, 国药准字 H20233315, 规格 5 mg/片)5~10 mg/次, 1 次/d。

**1.3.3 临床疗效评估** 治疗 3 个月后, 参照相关疗效标准<sup>[10]</sup> 评估 2 组临床疗效, 经治疗后患者手脚水肿、泡沫尿等症状基本消失或明显好转, 血糖水平有所降低, 尿 mALB 排泄率减少 >30%, 肾功能指标明显改善视为有效; 患者手脚水肿、泡沫尿、血糖、尿 mALB 排泄率、肾功能指标均无明显改善甚至加重视为无效。

### 1.4 观察指标

(1) 对比糖尿病肾病组与单纯糖尿病组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平; (2) 统计 2 型糖尿病

患者治疗 3 个月后疗效; (3) 将治疗有效的 2 型糖尿病肾病患者纳入有效组, 将治疗无效的患者纳入无效组, 对比 2 组基线资料 [性别、年龄、体重指数、糖尿病病程、平均动脉压、空腹血糖、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR) 2 型糖尿病肾病分期] 及血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平。

### 1.5 统计学处理

数据处理采用 SPSS 23.0 软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料用 *n*(%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料与二分类变量的相关性采用 Pearson 相关性分析检验; 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的影响, 采用 Logistic 回归分析检验; 绘制受试者工作特征曲线(ROC) 分析血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的预测价值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 糖尿病肾病组与单纯糖尿病组一般资料比较** 2 组资料比较, 均衡性良好 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 糖尿病肾病组与单纯糖尿病组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平比较**

糖尿病肾病组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平高于单纯糖尿病组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 达格列净治疗 2 型糖尿病肾病患者疗效**

治疗 3 个月后, 170 例 2 型糖尿病肾病患者中有效 142 例 (83.53%), 无效 28 例 (16.47%)。

**2.4 有效组与无效组基线资料及血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平比较**

无效组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平高于有效组 ( $P < 0.05$ ); 2 组性别、年龄、体重指数、糖尿病病程、平均动脉压、空腹血糖、2 型糖尿病肾病分期比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

**2.5 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性**

经 Pearson 相关性分析结果显示, 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果呈负相关 ( $r < 0$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.6 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的影响**

将血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平作为自

表 1 糖尿病肾病组与单纯糖尿病组一般资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab. 1 Comparison of general data between diabetic nephropathy group and simple diabetes group  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

指标		糖尿病肾病组(n=170)	单纯糖尿病组(n=120)	$\chi^2/t$	P
性别	男	104(61.18)	71(59.17)	0.119	0.730
	女	66(38.82)	49(40.83)		
年龄(岁)		59.04±6.37	58.79±6.82	0.320	0.750
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )		26.93±2.36	27.06±2.43	0.456	0.649
糖尿病病程(a)		10.42±3.58	10.21±3.76	0.482	0.630
吸烟史		39(22.94)	31(25.83)	0.321	0.571
饮酒史		34(20.00)	28(23.33)	0.465	0.495
高血压		122(71.76)	78(65.00)	1.504	0.220

表 2 糖尿病肾病组与单纯糖尿病组血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

Tab. 2 Comparison of serum UA, Smad1 protein and urinary mALB levels between diabetic nephropathy group and simple diabetic group  $(\bar{x} \pm s)$

组别	血UA( $\mu\text{mol/L}$ )	Smad1蛋白( $\text{ng/L}$ )	尿mALB( $\text{mg/L}$ )
糖尿病肾病组(n=170)	392.58±69.78	13.28±4.29	118.93±34.74
单纯糖尿病组(n=120)	323.66±58.54	8.02±2.46	86.32±24.36
t	8.843	12.097	8.858
P	<0.001*	<0.001*	<0.001*

\*P < 0.05。

表 3 有效组与无效组基线资料及血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab. 3 Comparison of baseline data, blood UA, Smad1 protein and urinary mALB levels between the effective and ineffective groups  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

指标		有效组(n=142)	无效组(n=28)	$\chi^2/t$	P
性别	男	85(59.86)	19(67.86)	0.630	0.427
	女	57(40.14)	9(32.14)		
年龄(岁)		58.93±6.51	59.68±3.29	0.594	0.553
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )		26.89±2.32	27.16±2.03	0.574	0.567
糖尿病病程(a)		10.21±3.46	10.95±3.12	1.050	0.295
平均动脉压(mmHg)		113.08±11.86	109.72±9.53	1.411	0.160
空腹血糖(mmol/L)		7.25±0.92	7.34±1.07	0.460	0.646
eGFR		55.39±7.23	53.76±6.67	1.104	0.271
2型糖尿病肾病分期	I - II 期	97(68.31)	17(60.71)	0.611	0.435
	III - IV 期	45(31.69)	11(39.29)		
血UA( $\mu\text{mol/L}$ )		385.52±62.43	428.37±36.92	3.508	0.001*
Smad1蛋白( $\text{ng/L}$ )		12.74±3.61	16.02±2.29	4.622	<0.001*
尿mALB( $\text{mg/L}$ )		115.48±29.57	136.41±21.35	3.563	0.001*

\*P < 0.05。

变量(均为计量资料), 将达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果作为因变量(1=无效, 0=有效), 经 Logistic 回归分析, 结果显示, 血 UA(95%CI: 1.001 ~ 1.021)、Smad1 蛋白(95%CI: 1.167 ~ 1.610)、尿 mALB(95%CI: 1.011 ~ 1.048)水平升高是达格列净治疗 2 型糖尿病肾病无效的危险因

素( $OR > 1, P < 0.05$ ), 见表 5。

## 2.7 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的预测价值

将血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平作为检验变量, 将达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果作为状态变量(1=无效, 0=有效), 绘制 ROC 曲线,

表 4 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的相关性

Tab. 4 Correlation between serum UA, Smad1 protein and urinary mALB levels and the effect of dagagliplin on type 2 diabetic nephropathy

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
血UA	-0.261	0.001*
Smad1蛋白	-0.336	<0.001*
尿mALB	-0.265	<0.001*

\**P* < 0.05。

见图 1。结果显示, 血 UA(95%CI: 0.622 ~ 0.793)、Smad1 蛋白(95%CI: 0.685 ~ 0.841)、尿 mALB(95%CI: 0.630 ~ 0.803)水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果具有一定预测价值(AUC=0.707、0.763、0.716), 联合检测(95%CI: 0.734 ~ 0.881)预测价值更高(AUC=0.808), 见表 6。

表 5 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的影响

Tab. 5 Effects of serum UA, Smad1 protein and urinary mALB levels on the efficacy of daglipzin in the treatment of type 2 diabetic nephropathy

自变量	$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
血UA	0.011	0.005	5.101	0.024*	1.011	1.001 ~ 1.021
Smad1蛋白	0.315	0.082	14.733	<0.001*	1.371	1.167 ~ 1.610
尿mALB	0.029	0.009	10.003	0.002*	1.029	1.011 ~ 1.048

\**P* < 0.05。

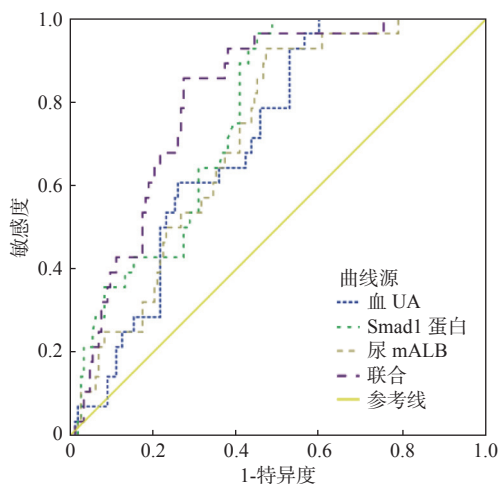


图 1 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平预测达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的 ROC 图

Fig. 1 ROC diagram of predicting the effect of Dapagliflozin on type 2 diabetic nephropathy by blood UA, Smad1 protein and urine mALB levels

### 3.2 血 UA 与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的关系

血 UA 为嘌呤代谢产物, 生活方式或饮食习惯改变均可能引起嘌呤代谢紊乱, 血 UA 排出减

## 3 讨论

### 3.1 达格列净治疗 2 型糖尿病肾病的效果

2 型糖尿病肾病是危害性较大的 2 型糖尿病慢性并发症, 是由微血管病变导致的肾小球硬化, 具有较高致残率及病死率。达格列净是临床治疗 2 型糖尿病肾病患者的方法, 不依赖胰岛素的分泌, 能够选择性抑制近曲小管对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄量, 起到控制血糖水平的作用<sup>[11-12]</sup>。本研究采用达格列净治疗 2 型糖尿病肾病发现, 治疗 3 个月后, 170 例 2 型糖尿病患者中有效 142 例(83.53%), 无效 28 例(16.47%), 表明该药治疗 2 型糖尿病肾病患者具有良好临床疗效, 但仍有少数患者疗效欠佳。因此, 正确认知与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病患者效果相关的标志物, 对该病患者疗效评估及调整治疗方案意义重大。

少和(或)生成增多可导致血 UA 血症, 与肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病等多种疾病存在密切联系<sup>[13]</sup>。研究指出, 约占 70% 的 UA 是经肾脏排出, 高尿酸与 2 型糖尿病肾病密切相关<sup>[14]</sup>。本研究对比不同达格列净治疗效果的 2 型糖尿病肾病患者血 UA 水平, 结果显示, 无效组血 UA 水平高于有效组; 血 UA 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果呈负相关, 即血 UA 水平越高治疗效果越差。究其原因在于, 高尿酸水平能够抑制机体一氧化氮生物利用度, 损害血管内皮功能, 造成肾脏损伤; 溶解状态的尿酸还可对单核细胞趋化蛋白及其他趋化因子产生刺激, 诱导炎症发生, 促进 2 型糖尿病肾病进展; 同时高尿酸还可激活 RAAS 系统, 升高血管紧张素、血浆肾素水平, 增加血管阻力, 促使血管硬化, 并刺激醛固酮分泌, 致使肾脏处于高压、高灌注、高过滤状态, 加重肾损伤, 增加治疗难度, 影响达格列净疗效。

### 3.3 Smad1 蛋白与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的关系

Smad1 蛋白属 Smad 家族成员, 可由肾脏原

表 6 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的预测价值

Tab. 6 The predictive value of serum UA, Smad1 protein and urinary mALB levels in the treatment of type 2 diabetic nephropathy with dapaglipzin

检验变量	AUC	标准误	P	95%CI	cut-off	敏感度	特异度	约登指数
血UA	0.707	0.043	0.001*	0.622 ~ 0.793	404.040	0.786	0.542	0.328
Smad1蛋白	0.763	0.040	<0.001*	0.685 ~ 0.841	14.025	0.821	0.592	0.413
尿mALB	0.716	0.044	<0.001*	0.630 ~ 0.803	121.695	0.786	0.563	0.349
联合	0.808	0.038	<0.001*	0.734 ~ 0.881	-	0.893	0.542	0.435

\*P < 0.05。

位细胞分泌, 也可由机体其他组织细胞分泌或坏死细胞释放入血, 而血液中的 Smad1 蛋白主要经肾脏滤过, Smad1 蛋白不仅可作为 2 型糖尿病肾病的早期诊断标志物, 还能够预测该病患者后期肾脏形态学变化<sup>[15-16]</sup>。一般情况下, 血液中 Smad1 蛋白表达水平较低, 但当肾脏发生损伤时, 其水平可呈明显升高表达。本研究中, 无效组 Smad1 蛋白水平高于有效组, 高 Smad1 蛋白水平是达格列净治疗 2 型糖尿病肾病无效的危险因素。Smad1 蛋白可增强肾小球基质增生的物质活性, 活化胶原特异性热休克蛋白 47、骨桥蛋白、平滑肌激动蛋白等与肾小球硬化相关的蛋白分子, 引发肾小球硬化, 影响达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果。

### 3.4 尿 mALB 与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果的关系

白蛋白(albumin, ALB)是血液中正常的蛋白质, 在正常生理条件下, 其在尿液中含量极少, 但在 2 型糖尿病肾病患者尿液中其水平呈明显升高表达<sup>[17-18]</sup>。车艳苓等<sup>[19]</sup>研究指出, 尿 mALB 是诊断糖尿病肾病的有效指标之一。吴小冬等<sup>[20]</sup>研究指出, 2 型糖尿病肾病患者尿 mALB 水平与病情密切相关, mALB 水平越高患者病情越重。本研究结果显示, 无效组尿 mALB 水平高于有效组, 2 型糖尿病患者尿 mALB 水平可对达格列净治疗效果产生重要影响。ALB 是胶体渗透压的成分之一, 一般情况下不会排出到尿液中, 但 2 型糖尿病肾病患者肾小球受损导致滤过膜通透性升高、肾小管重吸收蛋白质功能降低, 致使肾脏异常渗漏 ALB, 升高尿 mALB 水平<sup>[21-22]</sup>。尿 mALB 水平越高, 一定程度上提示患者肾脏损伤越严重, 治疗难度越大, 故而此时使用达格列净难以获得良好效果。最后绘制 ROC 证实, 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平对达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果具有一定预测价值。临床应密切关注 2 型糖尿病肾病患者上述 3 项指标水平, 针

对表达异常的患者积极采取综合治疗的方式, 以改善患者预后。

综上所述, 血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平与达格列净治疗 2 型糖尿病肾病效果密切相关, 临床可通过检测血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 水平预测患者治疗效果, 并为治疗方案的调整提供依据。

### [参考文献]

- [1] Crompton M, Ferguson J K, Ramnath R D, et al. PP18: Early mineralocorticoid receptor antagonism in diabetic nephropathy limits albuminuria by preserving the glomerular endothelial glycocalyx[J]. JCI Insight, 2022, 8(5): e154164.
- [2] Elkazzaz S K, Elkazzaz S K, El Fayoumi H M, et al. Role of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors dapagliflozin on diabetic nephropathy in rats: Inflammation, angiogenesis and apoptosis[J]. Life Sci, 2021, 49(280): 119018.
- [3] Sarafidis P, Ortiz A, Ferro C J, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: A new era has already begun[J]. J Hypertens, 2021, 39(6): 1090-1097.
- [4] Zhang D, Ye S, Pan T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Peer J, 2019, 7(11): e7079.
- [5] Weisman A, Tomlinson G A, Lipscombe L L, et al. Allopurinol and renal outcomes in adults with and without type 2 diabetes: A retrospective, population-based cohort study and propensity score analysis[J]. Can J Diabetes, 2021, 45(7): 641-649.e4.
- [6] Zou J, Zhou X, Ma Y, et al. Losartan ameliorates renal in-

- terstitial fibrosis through metabolic pathway and Smurfs-TGF- $\beta$ /Smad[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 41(149): 112931.
- [7] Tayel S I, Saleh A A, El-Hefnawy S M, et al. Simultaneous assessment of microRNA 126 and 192 in diabetic nephropathy patients and their relation with urinary albumin[J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(5): 361-371.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 379-385.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9): 810-818.
- [10] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 247-260.
- [11] Surendran S, Paul D, Pokharkar S, et al. A LC-MS/MS method for simultaneous estimation of a novel anti-diabetic combination of saxagliptin and dapagliflozin using a polarity switch approach: Application to in vivo rat pharmacokinetic study[J]. *Anal Methods-UK*, 2019, 11(2): 219-226.
- [12] Kuzmin O B, Belyanin V V, Buchneva N V, et al. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: A new class of drugs for the treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy[J]. *Nephrology*, 2021, 25(4): 33-41.
- [13] Su H, Liu T, Li Y, et al. Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China[J]. *Prim Care Diabetes*, 2021, 15(6): 1002-1006.
- [14] Dissanayake L V, Spires D R, Levchenko V, et al. The role of xanthine dehydrogenase (xhdh) and uric acid in the kidney development and renal injury[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1.
- [15] Chen Y, Chen L, Yang T. Silymarin nanoliposomes attenuate renal injury on diabetic nephropathy rats via co-suppressing TGF- $\beta$ /Smad and JAK2/STAT3/SOCS1 pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 49(271): 119197.
- [16] Chen X, Sun L, Li D, et al. Green tea peptides ameliorate diabetic nephropathy by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in mice[J]. *Food Funct*, 2022, 13(6): 3258-3270.
- [17] Viazzi F, Russo G T, Ceriello A, et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: Lessons from the AMD-annals[J]. *Nephrol*, 2019, 32(4): 517-525.
- [18] Palmer B F. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(6): 1434-1443.
- [19] 车艳苓, 王海燕, 李建格, 等. 同型半胱氨酸与尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病中的临床诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(6): 974-977.
- [20] 吴小冬, 尹宝枝. 2型糖尿病肾病患者尿液中MALB、红细胞及血液中铁蛋白水平与其病程的关系[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(4): 677-681.
- [21] Zhang J, Zhang R, Wang Y, et al. The level of serum albumin is associated with renal prognosis in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 7(9): 1-9.
- [22] Cheeveewattanagul N, Cristian F, Guajardo y é venes, et al. Aptamer-functionalised magnetic particles for highly selective detection of urinary albumin in clinical samples of diabetic nephropathy and other kidney tract disease[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 75(1154): 338302.