

patients can effectively control the blood sugar and blood lipids, protect the RAAS. It can also slow down renal fibrosis. The treatment is safe and effective. It is worthy of clinical reference.

【Key words】 Empagliflozin; Irbesartan; Early diabetic nephropathy; Renin-angiotensin-aldosterone system; Renal fibrosis

糖尿病患者胰岛素分泌不足或对胰岛素敏感度较低^[1]。常见的微血管并发症-糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)表现为白蛋白尿,肾小球滤过率先升高而后呈持续性、进行性下降,最终可发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。DN会增加心血管疾病风险,给患者及其家庭造成严重影响^[2,3]。其发病机制为机体代谢紊乱,引起肾小球肥大、肾血管损伤,与氧化应激反应,造成肾小球硬化、肾间质纤维化等,对肾功能造成损伤^[4]。随着现代医疗科技的进步,由糖尿病引起的截肢、脑卒中等严重并发症均呈下降趋势,而DN的发病率无明显降低,其带来的危害值得人们特别关注^[5]。因其早期临床症状不明显,引起的肾脏病变为慢性进行性损害,因此对早期DN的治疗意义重大。目前临床治疗中较为常用的药物为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB),其中厄贝沙坦可抑制炎症反应、氧化应激,对肾功能具有保护作用^[6]。但其单独用于糖尿病肾病的效果不佳,需要寻找一种联合用药方案以达到较好的临床效果。恩格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT-2)抑制剂,对控制血糖和尿酸具有显著疗效,此外,还可以降低尿白蛋白水平^[7]。研究指出,以上两种药物联合应用,保护肾脏功能疗效更确切^[7,8]。基于此,本研究对纳入的72例早期DN患者联合应用恩格列净与厄贝沙坦治疗,探讨其对肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS)及肾脏纤维化指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2023年1月至2024年1月收治的72例早期DN患者,纳入标准:①符合中华医学会内分泌学分会制定的《中国成人糖尿病肾病临床诊断的专家共识》^[9]中相关DN诊断标准;②年龄>18岁;③降糖治疗持续在3个月以上,且血压稳定;④入组前1个月未使用SGLT-2抑制剂及RAAS阻滞剂。排除标准:①伴有严重低血糖、酮症酸中毒者;②肝功能异常者;③其他原因引起的肾脏疾病;④既往有药物过敏史;⑤精神异常,无法正常沟通者;⑥临床资料欠缺者。随机数字法分为联

合组和厄贝沙坦组各36例。其中厄贝沙坦组男22例,女14例,年龄40~72岁[(54.17±4.92)岁],糖尿病病程4~10年[(8.56±1.22)年],肾病病程1~5年[(3.03±1.52)年],合并高血压27例,冠心病9例。联合组男19例,女17例,年龄41~75岁[(54.36±4.94)岁],糖尿病病程5~12年[(8.94±1.28)年],肾病病程2~4年[(3.14±1.57)年],合并高血压24例,冠心病12例。两组患者性别、年龄、糖尿病病程、肾病病程及并发症比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员批准(编号:LLSLH20210002)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予基础治疗,包括控制血糖、血脂、血压,合理饮食及运动指导。厄贝沙坦组:在常规基础上给予厄贝沙坦(瀚晖制药有限公司,国药准字H20000516)口服治疗,150 mg/次,1天1次。联合组:在口服厄贝沙坦同时加用恩格列净(四川科伦药业股份有限公司,国药准字H20203411)空腹口服10 mg/次,1天1次。两组均连续治疗20周。

1.2.2 观察指标 ①血糖:治疗前后嘱患者入睡不要晚于午夜,于次日清晨7:00~9:00取卧位,分别抽取5 ml空腹静脉血,30 min内送检,3000 r/min离心15 min,保存于-70℃冰箱中待检。使用全自动干式生化分析仪检测空腹血糖(fFPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),于餐后2 h使用三诺GA-3血糖仪检测餐后2 h血糖(2 hPG)。②血脂:使用迈瑞Mindray全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。③肾功能及肾纤维化:采用比浊法使用全自动生化分析仪对患者尿液及血清样本进行检测肾功能指标尿蛋白排泄率(UAER)、微量白蛋白(mAlb)、24h尿蛋白定量(24 hPro)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、估算肾小球滤过率(eGFR)及肾纤维化指标层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(type III procollagen, PC III)、Ⅳ型前胶原(type IV procollagen, PC IV)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)。④RAAS评价指标:治疗前后在患者直立或步行2 h后,采集其静脉血8 ml,分别置于特殊抗凝管及肝素管,并及时送检,采用放射免疫法检测肾素,采用化学发光法检测醛固酮,试剂盒均购自上海研生实业有限公司。⑤疗效判定^[10]:显效:白蛋白尿及其他临床症状明

【基金项目】四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(编号:2020LC0215)

【通讯作者】吴艳

显消失,UAER 下降超过 50%;有效:白蛋白尿等其他临床症状有所改善,UAER 下降范围 20%~50%;无效:白蛋白尿及其他临床症状无明显改善,甚至加重,UAER 下降不足 20%。总有效=显效+有效。

⑥不良反应:观察两组不良反应发生情况。

1.3 统计学方法 采用软件 SPSS 23.0 进行数据处理。血糖、血脂、肾功能及肾纤维化指标等计量资料服从正态分布,以均数±标准差表示,组间比较行 *t* 检验;性别、不良反应等计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖比较 治疗后,两组患者血

表 1 两组血糖指标比较

指标	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =36)	8.44±1.21	6.14±1.23 [*]	12.56±1.14	7.75±1.29 [*]	7.06±0.88	4.83±0.97 [*]
厄贝沙坦组(<i>n</i> =36)	8.36±1.19	7.28±1.04 [*]	12.50±1.39	9.11±1.30 [*]	6.97±0.87	5.67±0.95 [*]
<i>t</i>	0.283	4.246	0.200	4.456	0.436	3.712
<i>P</i>	0.778	<0.001	0.842	<0.001	0.664	<0.001

* 与治疗前比较, *P*<0.05

表 2 两组血脂指标比较 (mmol/L)

指标	n	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	36	6.17±1.23	4.31±1.08 [*]	2.33±0.37	1.31±0.16 [*]	0.94±0.11	1.69±0.27 [*]	4.14±1.38	2.56±0.85 [*]
厄贝沙坦组	36	6.22±1.24	5.36±1.07 [*]	2.42±0.39	1.83±0.21 [*]	0.92±0.10	1.25±0.18 [*]	4.19±1.05	3.64±0.91 [*]
<i>t</i>		0.172	4.144	1.004	11.818	0.807	8.136	0.173	5.204
<i>P</i>		0.864	<0.001	0.319	<0.001	0.422	<0.001	0.863	<0.001

* 与治疗前比较, *P*<0.05

表 3 两组治疗前后肾功能指标比较

指标		联合组(<i>n</i> =36)	厄贝沙坦组(<i>n</i> =36)	<i>t</i>	<i>P</i>
UAER(μg/min)	治疗前	156.75±13.06	156.14±13.01	0.199	0.843
	治疗后	33.28±5.55 [*]	47.53±5.28 [*]	11.161	<0.001
mAlb(mg/L)	治疗前	29.86±4.27	29.78±4.25	0.080	0.937
	治疗后	18.64±2.07 [*]	25.36±3.62 [*]	9.669	<0.001
24 hPro(mg)	治疗前	153.22±11.79	152.97±11.77	0.090	0.929
	治疗后	74.25±8.25 [*]	81.06±9.01 [*]	3.345	0.001
Ser(μmol/L)	治疗前	133.25±14.81	132.97±14.77	0.080	0.936
	治疗后	62.36±6.93 [*]	74.83±8.31 [*]	6.915	<0.001
BUN(mmol/L)	治疗前	8.86±2.22	8.92±2.23	0.114	0.909
	治疗后	4.67±1.17 [*]	5.89±1.18 [*]	4.405	<0.001
eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	治疗前	65.26±11.25	63.87±10.67	0.538	0.592
	治疗后	85.22±13.74 [*]	78.26±12.97 [*]	2.210	0.030

* 与治疗前比较, *P*<0.05

2.4 两组治疗前后肾纤维化指标比较 治疗后,两组肾纤维化指标 LN、PCⅢ、CⅣ、CTGF 明显降低,且

糖指标 FPG、2 hPG、HbA1c 均明显降低(*P*<0.05);且联合组较厄贝沙坦组下降更多(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血脂比较 治疗后,两组患者血脂指标 TC、TG、LDL-C 较治疗前均明显降低,HDL-C 较治疗前明显升高(*P*<0.05);且联合组 TC、TG、LDL-C 较厄贝沙坦组降低更多,HDL-C 较厄贝沙坦组升高更多(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肾功能比较 治疗后,两组肾功能指标 UAER、mAlb、24 hPro、Scr、BUN 均明显下降(*P*<0.05);且联合组降低幅度大于厄贝沙坦组(*P*<0.05)。见表 3。

联合组肾纤维化指标较厄贝沙坦组降低更多,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 比较两组肾纤维化指标

指标		联合组(n=36)	厄贝沙坦组(n=36)	t	P
LN(μg/L)	治疗前	134.58±11.22	134.27±12.21	0.112	0.911
	治疗后	98.94±8.99 [*]	112.36±9.36 [*]	6.204	<0.001
PC III(ng/ml)	治疗前	17.67±5.89	17.31±5.77	0.262	0.794
	治疗后	9.86±1.64 [*]	15.22±1.17 [*]	15.964	<0.001
CIV(ng/ml)	治疗前	164.86±11.78	165.03±13.75	0.056	0.955
	治疗后	74.25±8.25 [*]	86.14±9.57 [*]	5.646	<0.001
CTGF(ng/ml)	治疗前	54.64±6.07	54.86±6.10	0.153	0.879
	治疗后	28.94±3.62 [*]	35.11±4.39 [*]	6.506	<0.001

* 与治疗前比较, $P<0.05$

2.5 两组肾素、醛固酮水平比较 治疗后, 两组患者肾素与醛固酮水平均明显下降($P<0.05$); 且联合组降低幅度大于厄贝沙坦组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组肾素、醛固酮水平变化比较

组别	n	肾素[ng/(ml·h)]		醛固酮(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	36	2.58±0.86	0.89±0.45 [*]	432.44±10.81	265.42±6.64 [*]
厄贝沙坦组	36	2.86±0.95	1.94±0.65 [*]	432.06±10.80	326.42±8.16 [*]
t		1.311	7.969	0.149	34.790
P		0.794	<0.001	0.882	<0.001

* 与治疗前比较, $P<0.05$

表 6 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	36	14(38.89)	17(47.22)	5(13.89)	31(86.11)
厄贝沙坦组	36	11(30.56)	12(33.33)	13(36.11)	23(63.89)

2.7 两组不良反应比较 用药期间, 厄贝沙坦组发生消化不良 1 例, 腹泻 2 例, 低血糖 3 例, 不良反应发生率为 16.67%; 联合组发生消化不良 1 例, 低血糖 1 例, 不良反应发生率为 5.56%, 差异无统计学意义($\chi^2=1.266$, $P>0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者体内长期处于高糖状态, 继而出现胰岛素抵抗、血管活性物质增多、肾小球压力过高等导致微血管病变, 基底膜增厚和系膜基质增多, 肾组织进行性变化, 导致肾结构与功能发生改变, 最终形成 DN^[7,8]。其实质是肾纤维化的动态过程, 包括间质纤维化和肾小球硬化, 提示肾功能受到严重损伤且不可逆^[11]。其典型症状为蛋白尿, 早期出现微量蛋白尿, 当患者出现大量蛋白尿后病情发展迅速, 患者逐渐出现水肿、高血压、肾小球滤过率下降, 以致于进展至 ESRD, 因此, 早期 DN 阶段及时发现, 积极干预, 控制病情, 对改善患者生存质量具有积极意义^[12]。

2.6 两组总有效率比较 联合组总有效率 86.11% (31/36), 高于厄贝沙坦组 63.89% (23/36), 差异有统计学意义($\chi^2=4.741$, $P=0.029$)。见表 6。

血脂异常是 DN 患者临床常见现象^[13], 会进一步造成肾功能损伤, 对于早期 DN 患者, 应密切监测其血脂水平^[14]。有研究发现, 神经血管机制与肾小球、肾小管反馈机制是导致早期肾功能异常的主要机制, RAAS 主要用于维持血压稳定和调节水、电解质平衡^[15]。厄贝沙坦作为血管紧张素Ⅱ受体抑制剂, 可阻断 AngⅡ与 AT1 受体相结合, AngⅠ转化为 AngⅡ产生显著的抑制作用, 减少 AngⅡ的活化与生成, 阻止醛固酮分泌与血管收缩, 清除水钠潴留, 降低血压^[16,17]。但是因为单纯使用该药物患者临床疗效有待提高, 常需要联合用药, 恩格列净作为 SGLT-2 抑制剂, 可有效控制患者血糖, 减轻体重, 减少 T2DM 患者大、小血管并发症风险等^[18]。本研究结果显示, 联合组治疗总有效率 86.11% 明显高于厄贝沙坦组 63.89%, 提示上述两种药物联合治疗 DN 患者疗效优于单独使用厄贝沙坦治疗的患者, 与陈浩等^[19]研究结果相似。

治疗后, 联合组 FPG、2 hPG 水平与 TC、TG、LDL-C 均较厄贝沙坦组更低, 而 HDL-C 更高。这是

因为恩格列净可通过增加钠与葡萄糖排泄,达到利尿、降糖、降压、调控血脂的作用。厄贝沙坦可扩张血管,改善血压,对心血管、肾脏及糖代谢起到保护及改善的作用。此外,治疗后,联合组肾功能指标 UAER、mAlb、24 hPro、Scr、BUN、eGFR 改善均优于厄贝沙坦组,提示恩格列净与厄贝沙坦联合治疗可改善 DN 患者肾功能。分析原因,可能与上述两种药物的球-管反馈机制有关,可抑制 RAAS,减少肾素分泌,改善肾脏血流,减弱肾小球高滤过状态,从而延缓患者肾功能恶化^[20]。临床常采用血清 LN、PC III、CIV 水平评价肾纤维化,LN 是细胞外基质中重要组成成分,与 CIV 的合成及降解在正常情况下处于动态平衡,肾纤维化与这种动态平衡密切相关^[21]。CTGF 可刺激细胞增殖,促进细胞外基质形成和成纤维细胞增生,在肾小球硬化、肾间质纤维发生过程中起到重要作用^[22]。与治疗前比较,经恩格列净与厄贝沙坦联合治疗后,DN 患者体内 LN、PC III、CIV、CTGF 显著降低,提示上述两种药物可延缓患者肾纤维化进程。肾素可以调节肾滤过压,维持体内水、电解质平衡,当患者血压下降时,肾素通过收缩血管促进肾小管重吸收,从而使血压升高,当其水平升高时,可提示肾脏病变^[23]。醛固酮能促进肾远曲小管和集合小管重吸收 Na^+ 及排出 K^+ ,同时刺激胃黏膜、唾液腺和汗腺吸收 Na^+ ,使血 Na^+ 浓度升高,血 K^+ 浓度降低,进而维持血容量^[24]。本研究结果显示,联合组肾素与醛固酮降低幅度大于厄贝沙坦组。此外,本研究还发现治疗后,两组患者不良反应发生率无明显变化,说明恩格列净与厄贝沙坦联合应用并未明显增加患者不良反应,安全性较好。

综上,早期 DN 患者联合应用恩格列净与厄贝沙坦治疗可明显改善 RAAS 系统,延缓患者肾脏纤维化,有利于控制血糖、血脂,保护肾功能,安全有效。但本研究缺少对患者的远期随访,其预后效果可能发生变化,在后续研究中做进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3):249-262.
- [2] Sahoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2067(56):3-7.
- [3] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4):689-705.
- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2):190-197.
- [5] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(1):3-15.
- [6] Liu J, Zhang J, Hou MH, et al. Clinical efficacy of linagliptin combined with irbesartan in patients with diabetic nephropathy[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(1):52-56.
- [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):255-304.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4):388-410.
- [9] 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.
- [10] Lee JY, Yang JW, Han BG, et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(3):480-491.
- [11] 罗羽, 王仙园, 杨云青. 糖尿病肾病肾纤维化病变的发病机制研究进展[J]. 护理研究, 2013, 27(4):292-295.
- [12] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6):1479-1486.
- [13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(4):383-403.
- [14] Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2632-2641.
- [15] 钟司宇, 孙亚东, 邢颖, 等. SGLT2 抑制剂联合 RAAS 阻断剂干预早期糖尿病肾病进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21):4526-4529.
- [16] Darwish IA, Darwish HW, Bakheit AH, et al. Irbesartan (a comprehensive profile)[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2021, 46(14):185-272.
- [17] 陈海兰. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对早期糖尿病肾病患者血清 ox-LDL、hey 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10):1231-1235.
- [18] Cai C, Guo Z, Chang X, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway[J]. Redox Biol, 2022, 52(3):102288-102297.
- [19] 陈浩, 胡琳, 邢平. 厄贝沙坦联合恩格列净治疗糖尿病肾病效果研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(20):2214-2217.
- [20] 蔺怡. 厄贝沙坦联合恩格列净治疗糖尿病肾病的疗效分析[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(10):56-58.
- [21] Zeng LF, Xiao Y, Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165(32):49-79.
- [22] 包小燕. 补肾活血法对糖尿病肾病尿 CTGF 水平影响的临床研究[J]. 四川中医, 2018, 36(1):112-114.
- [23] 叶春芳, 王晓丽. 糖尿病肾病合并高血压患者 TGF- β 1 及 RAAS 的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(1):77-79.
- [24] 庞欣欣, 石秀杰, 张雅歌, 等. 通络地龟汤对糖尿病肾病 IV 期患者非杓型血压和尿钠排泄及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(15):1943-1950.

(收稿日期:2025-02-03;修回日期:2025-08-15)

(本文编辑:侯晓林)