中图分类号:R969.4;R587.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)10－0112－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.024

达格列净联合甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗老年糖尿病肾病对患者氧化应激和内皮功能的影响*

王　莉,陈雪莉,张　干

(安徽省淮北市濉溪县中医医院,安徽 淮北　235100)

摘要:目的　探讨达格列净联合甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗老年糖尿病肾病(DN)的临床疗效。**方法**　选取医院2022年1月至2024年4月收治的老年DN患者128例,根据用药方案的不同分为观察组(63例)和对照组(65例)。两组患者均予甘精胰岛素注射液和门冬胰岛素注射液皮下注射,观察组患者加服达格列净片。两组均连续治疗12周。**结果**　观察组总有效率为92.06%,显著高于对照组的76.92%($P<0.05$)。观察组患者治疗后空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、丙二醛、8－羟基脱氧鸟苷、血尿素氮、24 h尿蛋白定量、血管内皮生长因子、血管性血友病因子、内皮素－1水平均显著低于对照组,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平及估算肾小球滤过率均显著高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异(11.11%比9.23%,$P>0.05$)。**结论**　达格列净联合甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗老年DN,能有效降低患者血糖水平和氧化应激水平,改善肾脏功能,促进血管内皮细胞生长。

关键词:甘精胰岛素;门冬胰岛素;达格列净;老年患者;糖尿病肾病;氧化应激;血管内皮功能;临床疗效

Effect of Dapagliflozin Combined with Insulin Glargine and Insulin Aspart on Oxidative Stress and Endothelial Function in the Treatment of Elderly Patients with Diabetic Nephropathy

WANG Li, CHEN Xueli, ZHANG Gan

(Suixi County Traditional Chinese Medicine Hospital, Huaibei, Anhui, China　235100)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of Dapagliflozin combined with insulin glargine and insulin aspart in the treatment of elderly patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods**　A total of 128 elderly patients with diabetic nephropathy admitted to the hospital from February 2022 to April 2024 were selected and divided into the observation group (63 cases) and the

*基金项目:安徽省中医药传承创新项目[2020zcyb18]。

第一作者:王莉,女,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病肾病的诊治,(电子信箱)13731858527@163.com。

硬化高甲胎蛋白血症临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志,2019,29(6):497－499.

[9] JI D, CHEN Y, BI J, et al. Entecavir plus Biejia－Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1515－1524.

[10] WU QJ, LV WL, LI JM, et al. YinQiSanHuang Jiedu decoction for the treatment of hepatitis B－related compensated liver cirrhosis: study protocol for a multi－center randomized controlled trial[J]. Trials, 2021, 22(1):701.

[11] WONG SW, TING YW, YONG YK, et al. Chronic inflammation involves CCL11 and IL－13 to facilitate the development of liver cirrhosis and fibrosis in chronic hepatitis B virus infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021, 81(2): 147－159.

[12] ZHAO W, ZHANG X, HOU M, et al. Traditional Chinese medicine Yiqi Huoxue recipe attenuates hepatic fibrosis via YAP/TAZ signaling[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(9):967－979.

[13] CHEN WL, LIN CH, HUANG CC, et al. Chinese herbal medicine reduces acute hepatitis exacerbation in patients with hepatitis B virus infection: A case－control study in Taiwan[J]. Complement Ther Med, 2019, 42(1):248－254.

[14] 张秋芬. 疏肝健脾化瘀方联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化患者的疗效观察及其对肝纤维化指标、凝血功能的影响[J]. 中国中医药科技,2023,30(2):259－261.

[15] XIAO HM, SHI MJ, JIANG JM, et al. Efficacy and safety of AnluoHuaxian pills on chronic hepatitis B with normal or minimally elevated alanine transaminase and early liver fibrosis: A randomized controlled trial[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293:115210.

[16] 赵海燕,杨　东,洪　伟,等. 慢性乙型肝炎、乙肝肝硬化患者中HBV－DNA水平、HBV－M、淋巴细胞亚型特点分析[J]. 广东医学,2019,40(3):432－435.

[17] 陈　杰,高凌燕. 软肝汤联合恩替卡韦治疗乙型病毒性肝炎肝硬化腹水临床观察[J]. 中国药业,2023,32(3):94－97.

[18] 冯丽娟,周晓玲,阮博文,等. 补肾化瘀汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2023,33(1):29－31.

(收稿日期:2023－12－16;修回日期:2024－12－07)

control group (65 cases) according to the random number table method. Both groups received subcutaneous injection of Insulin Glargine Injection and Insulin Aspart Injection and the observation group was additionally given Dapagliflozin Tablets. Both groups were treated continuously for 12 months. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.06%, which was significantly higher than 76.92% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, The levels of fasting blood glucose (FBG), 2 hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), malondialdehyde (MDA), 8 - hydroxy - 2′ - deoxyguanosine (8 - OHdG), blood urea nitrogen (BUN), 24 - hour urinary albumin excretion rate (24 hUAE), vascular endothelial growth factor (VEGF), von Willebrand factor (vWF), and endothelin - 1 (ET - 1) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while uperoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH - Px), and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the observation group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of dapagliflozin combined with insulin glargine and insulin aspart with elderly patients with diabetic nephropathy can significantly reduce blood glucose and oxidative stress levels, improve renal function, and promote vascular endothelial cell growth.

Key words: insulin glargine; insulin aspart; dapagliflozin; elderly patient; diabetic nephropathy; oxidative stress; vascular endothelial function; clincal efficacy

糖尿病肾病(DN)是由糖尿病引起的肾脏微血管病变的慢性并发症,病程进展缓慢,临床主要表现有肾脏功能损伤、持续性蛋白尿等,若未及时干预,病情会持续恶化甚至危及患者生命[1]。研究显示,我国约 1 / 3 的糖尿病患者会并发 DN,且多发于老年群体[2]。目前老年 DN 的标准治疗包括控制血糖及维持肾功能,但部分患者仍会进展至肾脏衰竭。甘精胰岛素是经 DNA 重组技术制成的新型长效胰岛素类似物,作用平稳、作用时间长[3]。门冬胰岛素为速效胰岛素类似物,起效快且血药浓度能快速达峰、快速回落,能有效调节患者餐后的血糖水平[4]。达格列净为钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i),能有效减少机体对葡萄糖和钠的重吸收,同时保护肾脏,减少尿蛋白的排泄[5-6]。现阶段关于此 2 种胰岛素治疗 DN 的报道虽较多,但两者与达格列净联合治疗老年 DN 的研究较少[7-8]。鉴于此,本研究中进行了相关探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 DN 的诊断标准[9];年龄 > 60 岁;糖化血红蛋白(HbA_{1C}) ≥ 7%;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(审批函编号:YJ - LL - 202204 - J039),患者均签署知情同意书。

排除标准:1 型糖尿病;对本研究拟用药物存在禁忌证;合并精神疾病;合并其他肾脏疾病;伴严重感染;合并恶性肿瘤;用药前 3 个月内使用过影响肾功能的药物。

病例选择与分组:选取医院 2022 年 1 月至 2024 年 4 月收治的老年 DN 患者 128 例,根据用药方案的不同分为观察组(63 例)和对照组(65 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients′ general data between the two groups

组别	性别 (男 / 女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg / m²)	DN 病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	合并症(例)	
					高血压	冠心病
观察组(n = 63)	37 / 26	68.34 ± 4.24	23.38 ± 3.67	1.53 ± 0.64	25	16
对照组(n = 65)	35 / 30	67.81 ± 4.53	23.62 ± 3.66	1.48 ± 0.66	23	19
χ^2 / t 值	0.310	0.683	0.370	0.435	0.252	0.237
P 值	0.578	0.496	0.712	0.664	0.616	0.627

1.2 方法

两组患者均予甘精胰岛素注射液(通化东宝药业股份有限公司,国药准字 S20217020,规格为每支 3 mL:300 U)睡前皮下注射,初始 0.4 ~ 0.6 U / kg,每日 1 次;门冬胰岛素注射液(通化东宝药业股份有限公司,国药准字 S20220032,规格为每支 3 mL:300 U)餐前皮下注射,初始 0.2 ~ 0.3 U / kg,每日 3 次;根据患者病情调整剂量。观察组患者加予达格列净片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20170040,规格为每片 10 mg)早餐前口服,每次 10 mg,每日 1 次。两组均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血糖水平,采用全自动生化分析仪检测患者的空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)以及糖化血红蛋白(HbA_{1C})水平。2)氧化应激指标,采用比色法检测 8 - 羟基脱氧鸟苷(8 - OHdG)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - Px)、丙二醛(MDA)水平。3)肾功能,采用全自动生化分析仪检测 24 h 尿蛋白定量(24 hUAE)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平,并根据 SCr 水平得出估算肾小球滤过率(eGFR)。4)血管内皮功能,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者血管内皮生长因子(VEGF)、血管性血友病因子(vWF)、内皮素(ET) - 1 水平。

疗效判定：显效，泡沫尿、水肿等消失，24 h UAE下降 > 40%，SCr下降 > 30%；有效，临床表现改善，24 hUAE下降15%～40%，SCr下降10%～30%；无效，临床表现未缓解，24 hUAE下降 < 15%，SCr下降 < 10%。总有效 = 显效 + 有效。

安全性：观察治疗期间患者低血糖、胃肠道反应、尿路感染、皮疹、恶心等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示，组间比较行χ^2检验；符合正态分布的计量资料以$\overline{X} \pm s$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。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。治疗期间，观察组出现低血糖、尿路感染、胃肠道反应各2例，恶心1例；对照组出现皮疹、尿路感染各2例，低血糖、恶心各1例。两组不良反应发生率比较无显著差异(11.11%比9.23%，$\chi^2 = 124.03$，$P = 0.725$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 63$)	37(58.73)	21(33.33)	5(7.94)	58(92.06)
对照组($n = 65$)	33(50.77)	17(26.15)	15(23.08)	50(76.92)
χ^2值				5.563
P值				0.018

表3 两组患者血糖水平比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood glucose levels between the two groups($\overline{X} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA_{1C}(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 63$)	9.25 ± 1.85	6.34 ± 0.86*	16.45 ± 3.94	9.31 ± 1.88*	10.86 ± 1.67	6.74 ± 1.12*
对照组($n = 65$)	9.33 ± 1.81	7.67 ± 1.17*	16.62 ± 3.95	11.24 ± 2.23*	10.46 ± 1.53	7.64 ± 1.36*
t值	0.247	7.309	0.244	5.286	1.414	4.080
P值	0.805	< 0.001	0.808	< 0.001	0.160	< 0.001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

3 讨论

糖尿病患者随病程延长常伴发各种慢性并发症。DN为糖尿病的严重微血管并发症，发病机制涉及糖代谢紊乱、氧化应激及血管内皮细胞损伤等[10]。DN早期临床表现多为蛋白尿，若未及时干预，会对患者的肾功能造成严重损伤。当前治疗DN的主要手段是控制血糖，以延缓疾病进展，降低老年DN患者肾脏终点事件发生的风险。胰岛素可通过促进外周葡萄糖的摄取和抑制肝糖原的分解发挥降糖作用。然而DN患者受到多种因素的影响，单纯控制血糖水平在改善肾功能方面疗效较差，临床多采用联合用药方案。

门冬胰岛素属速效胰岛素类似物，具有起效快的优点，能减少餐前等待注射时间，有效控制餐后血糖水平[4]。甘精胰岛素为长效胰岛素类似物，经皮下注射进入机体形成微沉淀物，持续缓慢释放胰岛素，使基础血药浓度处于平稳状态[11]。甘精胰岛素联合门冬胰岛素能模拟机体24 h生理性胰岛素分泌模式，有效控制机体血糖水平，减少血糖波动[12]。达格列净能抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，可使血糖从尿液中直接排

表4 两组患者肾功能指标比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of renal function indexes between the two groups($\overline{X} \pm s$)

组别	BUN(mmol/L)		24 hUAE(g)		eGFR[mL/(min·1.73 m²)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 63$)	12.26 ± 2.67	6.67 ± 1.73*	854.24 ± 104.24	587.39 ± 88.67*	66.73 ± 9.76	95.45 ± 12.36*
对照组($n = 65$)	12.45 ± 2.73	9.85 ± 2.14*	843.36 ± 113.42	679.54 ± 97.34*	65.57 ± 9.58	82.24 ± 10.38*
t值	0.398	9.228	0.565	5.594	0.679	6.556
P值	0.691	< 0.001	0.573	< 0.001	0.499	< 0.001

表5 两组患者血管内皮功能指标比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of vascular endothelial function indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)		vWF(mg/L)		ET-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 63$)	212.35 ± 26.76	93.64 ± 10.35*	36.77 ± 4.57	12.26 ± 2.86*	95.62 ± 8.78	62.67 ± 5.57*
对照组($n = 65$)	210.78 ± 26.87	116.74 ± 12.46*	35.48 ± 4.46	18.61 ± 3.74*	94.53 ± 8.59	77.35 ± 6.68*
t值	0.331	11.391	1.616	10.766	0.710	13.482
P值	0.741	< 0.001	0.109	< 0.001	0.479	< 0.001

表6 两组患者氧化应激指标比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups($\overline{X} \pm s$)

组别	SOD(IU/L)		MDA(μmol/L)		GSH-Px(IU/L)		8-OHdG(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 63$)	169.53 ± 12.83	256.43 ± 14.67*	15.58 ± 2.64	6.33 ± 1.25*	158.24 ± 9.54	203.38 ± 11.24*	246.58 ± 13.37	101.37 ± 8.67*
对照组($n = 65$)	168.31 ± 13.86	247.38 ± 14.46*	15.43 ± 2.51	7.75 ± 1.57*	157.66 ± 9.33	194.61 ± 10.46*	244.68 ± 13.27	135.54 ± 9.97*
t值	0.516	3.515	0.330	5.650	0.348	4.572	0.807	20.664
P值	0.607	0.001	0.742	< 0.001	0.729	< 0.001	0.421	< 0.001

出，从而达到控制血糖的目的。同时能减轻机体炎性反应和氧化应激反应，并提升肾小球滤过率[13-14]。本研究结果显示，观察组总有效率显著高于对照组，FBG、2 hPG、HbA_{1C}水平显著低于对照组，提示三药联用能有效缓解老年 DN 患者的临床症状，降低血糖水平。其原因可能是达格列净降低血糖的途径与胰岛素不同，联用后可从多个途径改善患者的血糖水平。

氧化应激反应在 DN 的进展过程中发挥着重要作用，其会影响肾小球血流动力学，降低患者的肾功能，从而加重病情[15]。DN 患者由于长期处于高血糖水平状态，可刺激肾小管上皮细胞产生氧化自由基，升高 MDA、8-OHdG 水平，降低 GSH-Px、SOD 水平，形成氧化应激状态。DN 患者的肾功能呈进行性下降，引起 BUN、24 hUAE 上升，eGFR 下降[16]。本研究结果显示，观察组患者的 SOD、GSH-Px、eGFR 水平显著高于对照组，MDA、8-OHdG、BUN、24 hUAE 显著低于对照组，提示三药联用能有效缓解氧化应激反应，改善肾功能。其原因在于达格列净可清除机体内过多的氧自由基，增加体内抗氧化酶的表达，从而抑制氧化应激反应，且有利尿、抑制血管收缩、缓解肾小球压力和减轻足细胞损伤的作用，能有效改善微血管损伤[17-18]。

DN 的发病机制和血管内皮细胞损伤相关性较大。VEGF 是诱导血管生长的特异性生长因子；vWF 是由血管内皮细胞合成和分泌的糖蛋白，能改善血液循环[19]；ET-1 是血管内皮细胞分泌的多肽，具有收缩血管的作用，其高水平表达会导致血管受损，刺激血管内皮细胞增生，造成肾小球硬化[20]。本研究结果显示，观察组患者的 VEGF、vWF、ET-1 水平显著低于对照组，提示三药联用能有效改善患者的血管内皮细胞受损程度。其原因为产生了协同作用，显著改善了机体的血糖水平，减少了因高血糖水平对血管内皮细胞造成的损伤，从而能改善血管内皮功能。两组的不良反应发生率无显著差异，提示加用达格列净不会明显增加不良反应。

综上所述，达格列净联合甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗老年 DN，能有效降低患者血糖水平和氧化应激水平，改善肾脏功能，促进血管内皮细胞生长。

参考文献

[1] SAGOO MK, GNUDI L. Diabetic Nephropathy: An Overview[J]. Methods Mol Bio, 2020, 18(3): 3-7.
[2] 党 倩，朱咏梅. 达格列净联合百令胶囊对糖尿病肾病患者尿蛋白及外周血 NLRP3 炎症小体表达的影响[J]. 检验医学与临床，2022，19(19)：2687-2690.
[3] 李仁武，刘宝利，纪利梅，等. 肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素对糖尿病肾病患者肾功能、血糖及氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展，2021，21(14)：2726-2729.
[4] 田盼丽，尚 涛. 门冬胰岛素联合阿托伐他汀对糖尿病肾病患者的疗效及对氧化应激反应的影响[J]. 中国处方药，2022，20(1)：116-119.
[5] STEPHENS JW, BROWN KE, MIN T. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(Suppl 1): 32-45.
[6] 王 琴，沈 呈，廖 静，等. 达格列净干预改善糖尿病肾病模型大鼠的肾脏损伤[J]. 中国组织工程研究，2022，26(8)：1216-1222.
[7] 涂晶晶，唐建东，张 维，等. 达格列净联合甘精胰岛素及门冬胰岛素对 2 型糖尿病血糖控制不佳患者血糖波动的影响[J]. 中国老年学杂志，2020，40(10)：2044-2047.
[8] 薛建龙. 甘精胰岛素与门冬胰岛素对糖尿病患者血糖波动及并发症的影响[J]. 基层医学论坛，2020，24(28)：4132-4133.
[9] 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)[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(4)：315-409.
[10] 余凤娇，陈倩文. 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业，2023，32(13)：99-102.
[11] 陈泰起，龙尚丽，周健飞，等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业，2020，29(18)：65-67.
[12] 褚 敏，姚 瑶，赵 猛. 达格列净与甘精胰岛素对超重 2 型糖尿病患者临床疗效及其血糖、血脂控制情况的影响[J]. 糖尿病新世界，2023，26(10)：66-69.
[13] SHAH N, PERKOVIC V, KOTWAL S. Impact of SGLT2 inhibitors on the kidney in people with type 2 diabetes and severely increased albuminuria[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(7): 827-842.
[14] 伍 蕾，李国娟，范 滔，等. SGLT-2 抑制剂与糖尿病肾病的研究进展[J]. 湘南学院学报(医学版)，2020，22(3)：72-75.
[15] 黄秀丽，吴 艳，喻荷淋，等. 替米沙坦联合前列地尔对糖尿病肾病氧化应激、免疫炎性反应及肾功能的影响[J]. 疑难病杂志，2020，19(7)：705-708.
[16] 杨 暖，邹秋果，蒙绪标，等. 利拉鲁肽联合达格列净治疗糖尿病肾病患者的疗效及超声心动图参数变化分析[J]. 临床和实验医学杂志，2024，23(10)：1040-1044.
[17] XU B, LI S, KANG B, et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 83.
[18] 万 倩，周 华，惠 辉，等. 达格列净通过 mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠足细胞损伤[J]. 山西医科大学学报，2022，53(11)：1439-1445.
[19] 荣义华，郑坤杰，王雪静，等. 达格列净治疗老年 2 型糖尿病肾病临床疗效及对肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志，2023，43(22)：5504-5506.
[20] 彭亚军，胡淑娟，张伟宁，等. 2 型糖尿病肾病Ⅲ期患者气阴两虚、瘀毒互结证与内皮细胞功能障碍相关性分析[J]. 湖南中医药大学学报，2022，42(1)：129-133.

(收稿日期：2024-07-09；修回日期：2025-01-24)