中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)14－0101－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.14.023

厄贝沙坦联合达格列净对糖尿病肾病患者肾纤维化及肾微循环的影响*

刘松涛[1]，郝　炎[2]

（1. 四川省内江市威远县人民医院，四川 内江　642450；2. 四川省自贡市第一人民医院，四川 自贡　643000）

摘要：目的　探讨厄贝沙坦联合达格列净对糖尿病肾病（DN）患者肾纤维化及肾微循环的影响。**方法**　选取威远县人民医院2022年1月至2023年12月收治的DN患者124例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各62例。两组患者均予厄贝沙坦片口服，观察组患者加服达格列净片。两组均持续治疗2个月，治疗结束后6个月内随访。**结果**　观察组总有效率为98.39%，显著高于对照组的87.10%（$P<0.05$）。两组患者治疗后的各血糖指标（糖化血红蛋白、空腹血糖及餐后2 h血糖）、肾纤维化指标（转化生长因子β_1、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、组织基质金属蛋白酶抑制剂－1）、肾功能指标（血清肌酐、β_2－微球蛋白、尿蛋白排泄率），以及肾微循环指标（内皮素－1、血栓素－2）均显著降低，一氧化氮水平显著升高，且观察组上述指标变化幅度均显著大于对照组（$P<0.05$）。观察组与对照组不良反应发生率相当（11.29% 比 4.84%，$P>0.05$）。**结论**　厄贝沙坦联合达格列净治疗DN，能改善患者的肾纤维化、肾微循环及肾功能，有效控制DN进展。

关键词：糖尿病肾病；肾纤维化；达格列净；厄贝沙坦；肾微循环；临床疗效；肾功能

*基金项目：四川省老年医学临床医学研究中心开放课题[24LNYXSSB03]。

第一作者：刘松涛，男，大学本科，副主任医师，研究方向为急慢性肾衰竭发病机制及防治策略，（电子信箱）152463088@qq.com。

[8] 陈军亮，樊志敏. 肠屏障功能常用血清学检测现状及进展[J]. 结直肠肛门外科，2009，15(3)：207－209.
[9] 宋泽军，张明君，任渝棠，等. 改良Mayo内镜评分对溃疡性结肠炎有较高的评估价值[J]. 南方医科大学学报，2022，42(7)：997－1005.
[10] 梁峻尉，白文筠，王晓燕，等. 基于“虚毒”理论观察中西医结合疗法对脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎活动期的临床疗效[J]. 时珍国医国药，2022，33(4)：902－906.
[11] 彭俊付，王　苑，彭继升，等. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析[J]. 中国中药杂志，2019，44(19)：4263－4271.
[12] 贺冰洁，刘志科，沈　鹏，等. 2011—2020年宁波市鄞州区炎症性肠病发病的流行病学研究[J]. 北京大学学报(医学版)，2022，54(3)：511－519.
[13] 庞　姝，宗　晔，吴咏冬. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的危险因素及化学预防[J]. 中华预防医学杂志，2022，56(11)：1657－1662.
[14] 盛红艳，张　薇. 地榆槐花汤保留灌肠联合美沙拉秦治疗脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者内镜表现、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2023，31(8)：577－582.
[15] 丁晓红，范从烟，许建勇，等. 自拟中药灌肠方联合美沙拉秦缓释颗粒治疗溃疡性直肠炎的效果及对患者中医证候积分的影响[J]. 川北医学院学报，2023，38(4)：530－533.
[16] 沈照峰，刘小娟，朱　磊，等. 基于复杂网络和隐结构模型的溃疡性结肠炎中医证候要素及辨证规律研究[J]. 中医杂志，2023，64(3)：280－287.
[17] 张效君，韩丽君，雷曙强. 参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 川北医学院学报，2023，38(7)：931－934.
[18] 麦尔哈巴·米吉提，王佳佳，迟　莉，等. 中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 时珍国医国药，2019，30(3)：669－671.
[19] 孙红涛，郭小雄. 参苓白术散加减结合自拟中药灌肠方治疗脾虚湿盛型溃疡性结肠炎的临床效果及对炎症因子水平的影响[J]. 临床医学研究与实践，2022，7(17)：151－154.
[20] 邹林焘，陈　鹏. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎临床疗效与机制研究[J]. 山东中医杂志，2022，41(10)：1071－1076.
[21] 吴玉竹，李敏瑶，邱建国，等. 黄芩汤治疗慢性复发型溃疡性结肠炎大肠湿热证小鼠的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理，2023，34(8)：1083－1094.
[22] 刘　春，康英杰，李圣强. 奥沙拉秦钠联合全结直肠切除回肠储袋肛管吻合术治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中国药业，2023，32(7)：94－97.
[23] 马旭园，代志峰，王慧超，等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与IL－23/IL－17轴的关系[J]. 中国病理生理杂志，2018，34(5)：884－892.
[24] 苏晓兰，张格知，张　涛，等. 清热化湿调枢方对溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42(8)：973－978.
[25] 奉周晔，孟玉鑫，曾一鸣，等. 丹参川芎嗪对LPS诱导的急性肺损伤大鼠TNF－α、IL－10分泌的影响[J]. 湘南学院学报(医学版)，2020，22(1)：6－8.

（收稿日期：2024－02－23；修回日期：2025－01－27）

Effects of Irbesartan Combined with Dapagliflozin on Renal Fibrosis and Renal Microcirculation in Patients with Diabetic Nephropathy

LIU Songtao[1], HAO Yan[2]

(1. The People's Hospital of Weiyuan, Neijiang, Sichuan, China 642450; 2. Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643000)

Abstract: Objective To investigate the effect of irbesartan combined with dapagliflozin on renal fibrosis and renal microcirculation in patients with diabetes nephropathy (DN). **Methods** A total of 124 cases of patients with DN admitted to the People's Hospital of Weiyuan from January 2022 to December 2023 were selected and randomly divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 62 cases in each group. The patients in the two groups were given Irbesartan Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Dapagliflozin Tablets. Both groups were treated continuously for 2 months and were followed up at 6 months after the end of treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 98.39%, which was significantly higher than 87.10% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood glucose indicators (glycated hemoglobin, fasting blood glucose, and 2 - hour postprandial blood glucose), renal fibrosis indicators (transforming growth factor beta 1, type Ⅲ procollagen, type Ⅳ collagen, tissue matrix metalloproteinase inhibitor - 1), renal function indicators (serum creatinine, β_2 - microglobulin, Urinary albumin excretion rate), as well as renal microcirculation indicators (endothelin - 1 and thromboxane 2) levels were significantly reduced, and nitric oxide levels were significantly increased in both groups, and the changes of the above indicators in the observation group were significantly greater than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was comparable (11.29% *vs.* 4.84%, $P > 0.05$). **Conclusion** Irbesartan combined with dapagliflozin can improve renal fibrosis, microcirculation, and renal function in patients with DN, and control the progression of DN effectively.

Key words: diabetic nephropathy; renal fibrosis; dapagliflozin; irbesartan; renal microcirculation; clinical efficacy; renal function

糖尿病肾病(DN)典型症状包括早期肾小球高滤过率、蛋白尿及进行性肾功能下降[1],高血糖诱导的血管功能障碍,炎性细胞浸润、氧化应激及纤维化等机制均会影响其发生、发展[2]。DN可进展至肾纤维化,是肾病的最终病理改变,其机制复杂,涉及上皮间质转化、炎性反应及多种信号通路的激活[3]。目前临床常规治疗主要通过严格控制血糖和高血压以预防DN的发生,但缺乏有效的治疗策略来抵消和治疗DN的进展。达格列净常用于治疗2型糖尿病(T2DM),其能促进糖代谢,抑制其重吸收,从而降低血糖水平[4]。研究表明,达格列净治疗能明显降低慢性肾脏病患者肾脏疾病及心血管疾病发生率,有效改善生存结局,延长生存期,且无严重药品不良反应[5]。厄贝沙坦可用于治疗T2DM并高血压的DN患者,能改善血清肌酐(SCr)和蛋白尿水平[6]。两药联用可显著降低DN患者蛋白尿、SCr及炎性指标,抑制氧化应激,保护肾脏,对DN伴大量蛋白尿具有较好疗效[7],但目前相关研究较少,为此,本研究中进行了探讨,尤其关注患者肾纤维化及肾微循环的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合DN诊断标准[8];近期未接受拮抗剂类药物治疗;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:2021 1105号),患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:原发性或其他继发性肾脏疾病;肝损伤等其他器质性病变;糖尿病酮症酸中毒等其他糖尿病严重并发症;对本研究拟用药物过敏;认知功能障碍;感染性疾病;中途退出。

病例选择与分组:收集威远县人民医院2022年1月至2023年12月收治的DN患者124例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各62例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 62$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 62$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\overline{X} \pm s$,岁)	病程($\overline{X} \pm s$,年)
对照组	32/30	52.32 ± 5.65	3.61 ± 0.82
观察组	33/29	51.73 ± 5.41	3.65 ± 0.79
χ^2/t值	0.032	0.594	0.277
P值	0.857	0.554	0.783

1.2 治疗方法

两组患者均予常规对症支持治疗,并口服厄贝沙坦片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字J20130049,规格为每片0.15 g),每次0.15 g,每天1次。观察组患者加服达格列净片(南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20234191,规格为每片10 mg),每次10 mg,每天1次。两组患者均持续治疗2个月,治疗结束后6个月随访。

1.3 观察指标及疗效判定标准

1）血糖指标：采集患者治疗前及治疗后6个月空腹静脉血及餐后2 h静脉血5 mL，采用全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白（HbA_{1C}）、空腹血糖（FBG）及餐后2 h血糖（2 hPG）水平。2）肾纤维化指标：采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测转化生长因子β_1（TGF－β_1）、Ⅲ型前胶原（PCⅢ）、Ⅳ型胶原（CⅣ）、组织基质金属蛋白酶抑制剂－1（TIMP－1）。3）肾功能指标：采用ELISA法检测SCr、β_2微球蛋白（β_2－MG）水平。4）肾微循环指标：采用ELISA法检测血清内皮素－1（ET－1）、血栓素－2（TXB_2）水平，采用硝酸还原酶法检测血清内皮型一氧化氮（NO）水平。

疗效判定：显效，肾功能基本恢复，尿蛋白排泄率（UAER）结果正常或下降超过50%，24 h尿蛋白定量减少超过50%，HbA_{1C}、FBG水平正常或下降1/3；有效，肾功能指标基本正常，24 h尿蛋白定量、UAER、FBG等均下降，但低于显效标准；无效，DN症状无变化，或恶化，UAER、FBG等无变化，或升高[9]。总有效＝显效＋有效。

安全性：观察患者治疗及随访期间眩晕、恶心、呕吐、疲劳、骨骼肌疼痛、直立性低血压、尿路感染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。计数资料以率（%）表示，行χ^2检验；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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 62$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n = 62$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	33（53.23）	21（33.87）	8（12.90）	54（87.10）
观察组	42（67.74）	19（30.65）	1（1.61）	61（98.39）
χ^2值				4.313
P值				0.038

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例（%），$n = 62$]

Tab. 3 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case（%），$n = 62$]

组别	眩晕	恶心/呕吐	疲劳	骨骼肌疼痛	直立性低血压	尿路感染	合计
对照组	1（1.61）	1（1.61）	1（1.61）	1（1.61）	2（3.23）	1（1.61）	7（11.29）
观察组	0（0）	1（1.61）	1（1.61）	0（0）	0（0）	1（1.61）	3（4.84）
χ^2值							0.979
P值							0.322

表4 两组患者血糖指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

Tab. 4 Comparison of blood glucose indicators between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

组别	HbA_{1C}（%）		FBG（mmol/L）		2 hPG（mmol/L）	
	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照组	8.35±1.02	6.37±0.65*	9.85±1.09	6.57±0.72*	14.28±1.56	9.05±1.11*
观察组	8.39±1.06	6.02±0.63*	9.82±1.07	6.04±0.66*	14.31±1.62	8.26±0.93*
t值	0.214	3.044	0.155	4.273	0.105	4.296
P值	0.831	0.003	0.877	<0.001	0.917	<0.001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表5至表7同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 4－7).

表5 两组患者肾功能指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

Tab. 5 Comparison of renal function indicaters between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

组别	SCr（μmol/L）		β_2－MG（mg/L）		UAER（μg/min）	
	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照组	177.85±18.43	138.24±15.26*	5.04±0.67	2.56±0.49*	203.24±23.56	152.18±17.11*
观察组	177.91±18.52	112.10±12.15*	5.02±0.58	1.57±0.27*	200.79±22.83	102.55±13.42*
t值	0.018	10.552	0.178	13.933	0.588	17.971
P值	0.986	<0.001	0.859	<0.001	0.558	<0.001

表6 两组患者肾微循环指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

Tab. 6 Comparison of renal microcirculation indicators between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

组别	ET－1（pg/L）		TXB_2（ng/L）		NO（μmol/L）	
	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照组	95.85±9.93	83.76±8.66*	81.24±8.35	67.13±7.04*	44.35±4.61	55.07±5.73*
观察组	96.01±9.72	72.53±7.95*	81.35±8.43	52.14±5.91*	44.46±4.67	63.29±6.56*
t值	0.091	7.522	0.073	12.841	0.132	7.431
P值	0.928	<0.001	0.942	<0.001	0.895	<0.001

表7 两组患者肾纤维化指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

Tab. 7 Comparison of renal fibrosis indicators between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 62$）

组别	TGF－β_1（ng/mL）		PCⅢ（μg/L）		CⅣ（μg/L）		TIMP－1（μg/mL）	
	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照组	180.02±20.47	148.73±16.59*	213.02±22.47	170.73±16.59*	108.56±11.09	82.35±8.73*	2.20±0.24	1.42±0.15*
观察组	180.25±20.75	123.65±14.17*	213.25±22.75	143.65±14.17*	109.03±11.40	71.22±7.46*	2.21±0.25	0.95±0.10*
t值	0.062	9.051	0.057	9.780	0.233	7.632	0.227	20.528
P值	0.951	<0.001	0.955	<0.001	0.816	<0.001	0.821	<0.001

3 讨论

糖尿病属异质性疾病，与多器官损伤和功能衰竭有关，其微血管并发症可导致肾脏损害。DN为T2DM患者常见并发症，也是导致终末期肾病的主要原因，发病率和死亡率均较高[10]。DN发病基础为微循环障碍，其可诱导氧化应激，引发血管内皮损伤，导致组织缺血缺氧[11]。DN的发生和发展机制复杂，涉及多个介质和通路，包括代谢紊乱、血流动力学异常、激素合成等，各通路及介质间相互作用，参与氧化应激和炎性反应，在DN进展中起重要作用[12]。肾纤维化是肾组织细胞外基质过度沉积，导致功能性实质的破坏及取代，是持续的组织损伤和炎症导致的肾脏修复能力的丧失；且为DN常见病理过程，可能导致器官衰竭[13]。

达格列净有心肾保护作用，可用于慢性肾脏疾病的治疗，能有效改善患者结局[14]。研究表明，蛋白尿减少与慢性肾病患者肾衰竭风险降低有关，而达格列净能显著降低慢性肾病伴T2DM患者的蛋白尿水平，使其正常或接近正常水平[15]。MOSENZON等[16]的研究表明，达格列净能有效延缓T2DM患者慢性肾病的发生和发展，改善肾功能，在DN的早期预防中作用显著。孙杰辉等[17]的研究表明，达格列净能降低DN患者血糖、血脂水平，延缓肾病进展，减轻肾损伤，改善临床结局，且安全性良好。徐璐璐等[18]发现，达格列净能改善DN患者的血糖、炎症水平及肾功能。本研究结果显示，达格列净可能通过抑制肾脏炎性反应和氧化应激反应，改善肾脏微循环和肾功能，有效延缓肾纤维化，对肾脏有一定保护作用，推测其可能是通过调控Yes相关蛋白（YAP）/含PDZ结合基序的转录共激活因子（TAZ）参与肾纤维化进而在DN治疗中发挥作用[19]。

厄贝沙坦常用于高血压及DN的治疗，其能通过抑制炎症来预防DN，并有一定的心血管保护作用[20]。既往报道显示，厄贝沙坦联合阿魏酸哌嗪能有效控制DN患者的血糖水平，抑制炎症，改善肾脏血流动力学，有效保护肾脏，从而延缓DN进展[21]。FANG等[22]的研究表明，厄贝沙坦能通过调节血管生成素样蛋白2的表达来抑制炎性反应，其有助于减少糖尿病引起的肾损害，在DN的发病机制中起重要作用。陈丽等[23]报道，厄贝沙坦联合达格列净治疗DN，能有效降低血糖水平，改善肾功能指标，疗效较前者单用更好。李文亚等[24]的研究表明，厄贝沙坦联合达格列净能显著降低胱抑素C（Cys-C）水平，调节血脂，保护肾脏，并减少不良反应。本研究结果与上述文献相似，同时发现，两药联用可调节血糖水平及肾功能，有效改善患者肾微循环、肾纤维化及肾功能指标。此外，两组不良反应发生率相当，说明增加达格列净不会明显增加不良反应。

综上所述，达格列净联合厄贝沙坦治疗DN，能明显改善患者肾纤维化及肾脏微循环，保护肾脏，有效控制DN进展。

参考文献

[1] SAGOO MK, GNUDI L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2067: 3-7.
[2] CALLE P, HOTTER G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 1-14.
[3] 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(1): 49-79.
[4] DHILLON S. Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes[J]. Drugs, 2019, 79(10): 1135-1146.
[5] CHERTOW GM, VART P, JONGS N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(9): 2352-2361.
[6] DARWISH IA, DARWISH HW, BAKHEIT AH, et al. Irbesartan (a comprehensive profile)[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2021, 46(1): 185-272.
[7] 朱吟冰，周 燕，喻 敏，等. 厄贝沙坦联合达格列净治疗糖尿病肾病伴大量蛋白尿的临床效果[J]. 江苏医药，2023，49(7)：689-692.
[8] 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.
[9] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾脏病诊断，辨证分型及疗效评定标准（试行方案）[J]. 上海中医药杂志，2007，41(7)：7-8.
[10] 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): 1-9.
[11] ZHONG M, SONG X, ZHANG X, et al. Treatment of microcirculation dysfunction in type 2 diabetic mellitus with Shenqi compound prescription: A protocol of systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(41): e22347-22353.
[12] SAMSU N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 1(1): 1-17.
[13] DJUDJAJ S, BOOR P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65(1): 16-36.
[14] KURATA Y, NANGAKU M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2022, 17(4): 275-291.
[15] JONGS N, GREENE T, CHERTOW GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(11): 755-766.
[16] MOSENZON O, RAZ I, WIVIOTT SD, et al. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial[J]. Diabetes Care, 2022, 45(10): 2350-2359.