

· 论著 ·

利拉鲁肽联合达格列净方案 在糖尿病肾脏疾病中的治疗效果分析

何黎 郑世玲 庄小军
广汉市人民医院 四川 广汉 618300

【摘要】目的：探讨利拉鲁肽+达格列净方案在糖尿病肾脏疾病（DKD）中的治疗效果分析。**方法：**选取2019年1月~2021年1月我院收治的58例DKD患者为研究对象，按数字随机表法分组，各29例。对照组接受利拉鲁肽治疗，观察组接受利拉鲁肽+达格列净治疗，对比两组疗效、血糖指标、胰岛素抵抗指数、肾功能及尿微量蛋白指标变化。**结果：**共有56例患者完成24周随访，两组各有1例患者因个人反应中断研究，并进行针对性治疗；观察组疗效高于对照组而治疗后血糖指标HbA1c、2hPBG、FPG、肾功能指标24hUP、UAER、BUN、SCr以及尿微量蛋白指标即尿微量白蛋白（MA）、尿转铁蛋白（TRF）水平低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论：**利拉鲁肽联合达格列净治疗DKD，可有效控制患者血糖指标，降低尿蛋白，相比较单一使用利拉鲁肽疗效较好。

【关键词】糖尿病肾病；利拉鲁肽；达格列净；血糖

糖尿病肾脏疾病（Diabetic Kidney Disease, DKD）属于临床较常见的慢性疾病，是由长时间高血糖导致尿蛋白以及肾小球滤过率进行性降低所致^[1]。疾病早期表现为运动后尿白蛋白排泄率增加，后期释放大量尿蛋白、血压升高，导致机体出现尿毒症、心肌病变。利拉鲁肽是一种胰高糖素样肽-1类似物，能够刺激胰岛素分泌，同时抑制胰高糖素的分泌，延缓胃排空，从而降低血糖。单一使用利拉鲁肽对减少糖尿病肾病患者尿蛋白效果不佳^[2]。而达格列净能够在不依赖胰岛素的情况下直接作用于肾小管和近曲小管，抑制肾脏重吸收葡萄糖，并最终通过尿液排出葡萄糖的方式有效降糖。为了解两种用药联合治疗DKD的效果，研究选择58例糖尿病肾病患者并对其展开调查，内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院内分泌科收治的58例DKD患者按数字随机表法分组。对照组29例，男18例，女11例，年龄23~69岁，平均年龄（ 46.00 ± 2.30 ）岁，DKD分期：II期10例，III期19例，病程5个月~5年，平均病程（ 2.75 ± 0.13 ）年；观察组29例，男16例，女13例，年龄21~68岁，平均年龄（ 44.50 ± 2.22 ）岁，DKD分期：II期7例，III期22例，病程9个月~4年，平均病程（ 2.81 ± 0.22 ）年，两组一般资料差异比较无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

（1）纳入标准：①临床检查符合《糖尿病肾病指南》^[3]中关于DKD的相关诊断标准；②患者及家属均签署知情同意书；③无其他糖尿病并发症者；④生命体征稳定。（2）排除标准：①原发性肾功能不全者；②对本研究涉及用药过敏者；③患有恶性肿瘤疾病；④继发性糖尿病者；⑤应用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEi）、血管紧张素II受体拮

抗剂（ARB）类药物及1个月内使用过SGLT2i和GLP1-RA类药物者不入选。本研究已获我院伦理委员会同意。

1.2 方法

两组患者均进行适度运动并节制饮食，并给予常规治疗的基础上，对照组接受利拉鲁肽注射液治疗[Novo Nordisk A/S，批准文号S20160004，规格：3ml:18mg]。起始用量为：0.6mg/次，1次/d，此后根据病情调整剂量，1周后增加至1.2mg/次，1次/d，最大剂量不超过1.8mg。在对照组的基础上，观察组均采用口服达格列净片[AstraZeneca AB，国药准字J20170040，规格：10mg]，2次/d，5mg/次，两组疗程均为24周。入组的58例患者中，观察组有一例患者因生殖道感染停用药物，对照组中有一例患者因严重胃肠道反应停止用药，这两例患者均退出实验，并在接受针对性治疗后不良反应症状得到好转。

1.3 观察指标

（1）治疗前后1d分别测试糖化血红蛋白（Glycated hemoglobin, HbA1c）、餐后2h血糖（2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG）、空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）等指标。（2）肾功能以及尿微量蛋白：收集两组患者24h尿液，使用乳胶增强免疫透射比浊法测试尿蛋白排泄率（Urinary albumin excretion rate, UAER），蛋白分析法测试24h尿蛋白定量（24h urine protein quantification, 24hUP），即尿微量白蛋白（MA）、尿转铁蛋白（TRF）水平。抽取两组患者治疗前后1d空腹静脉血，使用离心机分离并取血清，测定血清尿素氮（Blood urea nitrogen, BUN）、血清肌酐（Serum Creatinine, Scr）水平。（3）胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）：通过空腹胰岛素（FINS）与空腹血糖（FPG）进行计算得出的一种数学模型，即：

HOMA-IR=FINS×FPG/22.5。

1.4 疗效评定标准

所有患者均在疗程结束后第1d评定治疗效果，参考《糖从肝，脾，肾浅谈糖尿病肾病的病机演变》^[4]。对比治疗后两组UAER、24h尿蛋白定量（Alb）以及血糖水平，显著：UAER、Alb减少≥50%，血糖水平减少≥30%；有效：UAER、Alb减少≥20%且<50%，血糖水平减少≥10%且<30%；无效：UAER、Alb减少小于<20%或增加，血糖水平减少<10%。

1.5 统计学

结果以SPSS 22.0软件分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，*t*检验；计数资料用(%)表示， χ^2 检验，*P* < 0.05有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组治疗效果总有效率高于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，见表1。

表1 两组治疗效果比较

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	28	12 (42.86%)	12 (42.86%)	4 (14.29%)	24 (85.71%)
对照组	28	8 (28.57%)	9 (32.14%)	11 (39.29%)	17 (60.71%)
χ^2	-				4.462
<i>P</i>	-				0.035

2.2 两组各血糖指标数据对比

治疗前，两组血糖指标数据差异无统计学意义(*P* > 0.05)；治疗后，观察组的HbA1c和2hPBG指标低于对照

组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，FPG无显著差异(*P* > 0.05)，见表2。

表2 两组治疗前后血糖指标 HbA1c、2hPBG、FPG 对比

组别	时间	HbA1c (%)	2hPBG (mmol/L)	FPG (mmol/L)
观察组 (<i>n</i> =28)	治疗前	9.34±1.23	11.46±1.32	6.13±1.01
	治疗后	6.58±1.21	6.27±1.13	5.23±0.83
对照组 (<i>n</i> =28)	治疗前	9.36±1.21	11.42±1.44	6.12±1.03
	治疗后	7.56±1.34	9.46±1.21	5.44±0.78
<i>t</i> 值 _{两组治疗前}	-	0.061	0.108	0.037
<i>p</i> 值 _{两组治疗前}	-	> 0.05	> 0.05	> 0.05
<i>t</i> 值 _{两组治疗后}	-	2.872	10.196	0.976
<i>p</i> 值 _{两组治疗后}	-	< 0.01	< 0.001	> 0.05

2.3 治疗前后尿微量蛋白指标比较

治疗前，两组尿微量蛋白指标MA、TRF差异无统计

学意义(*P* > 0.05)，治疗后，两组以上指标均明显下降，观察组低于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，见表3。

表3 治疗前后两组 MA、TRF 比较

组别	<i>n</i>	MA (mg/L)		TRF (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28	34.15±5.35	15.45±3.21	432.34±20.23	322.35±13.34
对照组	28	34.21±5.14	20.12±3.45	433.12±20.05	393.21±17.35
<i>t</i>	-	0.043	5.244	0.145	17.133
<i>P</i>	-	> 0.05	< 0.001	> 0.05	< 0.001

2.4 治疗前后两组肾功能指标比较

治疗前，两组UAER、24hUP、BUN、SCr差异无统计

学意义(*P* > 0.05)；治疗后，两组以上指标均显著下降，观察组低于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，见表4。

表4 治疗前后两组 UAER、24hUP、BUN、SCr 对比

组别	时间	UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	24hUP (gl/L)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
观察组 ($n=28$)	治疗前	192.34 \pm 19.23	1.32 \pm 0.31	6.65 \pm 0.72	89.32 \pm 8.65
	治疗后	163.21 \pm 15.12	1.01 \pm 0.13	4.13 \pm 0.64	60.45 \pm 6.03
对照组 ($n=28$)	治疗前	193.14 \pm 19.42	1.33 \pm 0.30	6.64 \pm 0.73	89.51 \pm 8.67
	治疗后	172.56 \pm 17.35	1.12 \pm 0.15	5.46 \pm 0.70	68.34 \pm 6.72
$t_{\text{两组治疗前}}$	-	0.155	0.123	0.052	0.082
$P_{\text{两组治疗前}}$	-	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
$t_{\text{两组治疗后}}$	-	2.150	2.932	7.420	4.624
$P_{\text{两组治疗后}}$	-	< 0.05	< 0.01	< 0.001	< 0.001

2.5 治疗前后两组胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 比较
治疗后, 两组胰岛素抵抗指数低于治疗前, 且观察组
低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表5 两组治疗前后 HOMA-IR 对比

组别	n	HOMA-IR	
		治疗前	治疗后
观察组	28	9.85 \pm 1.52	6.42 \pm 0.67
对照组	28	9.81 \pm 1.54	7.41 \pm 0.72
t	-	0.098	5.326
P	-	> 0.05	< 0.001

3 讨论

作为 DKD 降糖常见药物之一的利拉鲁肽, 能够促进胰腺 β 细胞葡萄糖浓度依赖性地分泌胰岛素, 血浆半衰期较长, 可通过轻微延长胃排空时间降低机体饥饿感, 控糖效果佳^[5]。但是部分研究结果发现^[6], 单一使用利拉鲁肽治疗 DKD, 疗效仍有很大的提升空间, 达格列净同样作为 DKD 常见降糖用药较为适合与其联合用药。区别于利拉鲁肽, 达格列净作为一种钠-葡萄糖协同转运蛋白质 2 (SGLT2) 抑制剂, 能够直接作用于肾脏, 阻断肾脏重吸收葡萄糖, 在不促进胰岛素分泌的状态下控制血糖, 保护肾脏^[7]。基于此本次研究对照组接受利拉鲁肽注射液, 观察组联合口服达格列净治疗, 发现观察组治疗总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$); 另外, 由于糖化血红蛋白生成的增加会减少氧合血红蛋白, 那么肾脏组织就会缺氧, 血管内皮细胞会被损伤, 增加血管通透性, 使得糖化血红蛋白易通过肾小球滤膜, 加剧损伤微血管, 形成白尿蛋白^[8]。因此血糖指标是判断治疗 DKD 的关键指标, 本研究发现观察组血糖指标低于对照组 ($P < 0.05$), 表明利拉鲁肽联合达格列净对 DKD 治疗效果显著。分析原因发现达格列净能够抑制 SGLT2, 阻断对葡萄糖的重吸收, 促进尿液排泄葡萄糖, 使其能够在胰岛功能尚可的状态下, 加强治疗 DKD 的效果。另外, 出现尿蛋白说明肾脏肾小球滤过膜通透性提高, 肾脏功能受损。本研究发现, 观察组肾功能指标 UAER、Alb、BUN、SCr 明显低于单独应用利拉鲁肽的对照组 (P

< 0.05), 分析原因在于达格列净直接作用于肾脏的特性, 降低肾脏对葡萄糖的重吸收, 防止肾组织缺氧从而保护肾脏。此外, 韩娥^[9]曾在研究中发现, 血糖的上升会导致增加炎症因子的分泌, 加剧损坏肾小管与肾小球, 增加尿蛋白排泄率, 加快肾脏纤维化的进程, 因此肾脏纤维化指标也是判断疗效的重要指标。对此, 本研究发现观察组尿微量蛋白指标 MA、TRF1 明显低于单一应用利拉鲁肽注射液的患者 ($P < 0.05$), 分析原因在于达格列净联合利拉鲁肽降低肾脏血糖水平, 减轻肾脏炎症反应, 保证肾脏氧充足, 影响尿微量蛋白指标。另外本次研究发现, 治疗后两组胰岛素抵抗指数均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 在利拉鲁肽注射治疗降糖的基础上, 联合达格列净稳定控制血糖水平, 增加胰岛素敏感性, 进而改善胰岛功能, 显著降低患者血糖水平。

综上所述, 利拉鲁肽和达格列净联合方案, 治疗 DKD 在降低血糖指标、保护肾功能、改善胰岛功能方面效果相较于单用利拉鲁肽更显著, 值得应用。

参考文献:

- [1] 张晴霄, 朱斌. 新型降糖药对糖尿病肾病的作用进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 927-930.
- [2] 孙明慧, 王坤. 利拉鲁肽与达格列净联用治疗肥胖 2 型糖尿病的疗效及对机体胰岛功能的影响 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(20): 91-95.
- [3] 糖尿病肾病指南 [J]. 临床肾脏病杂志, 2006, 6(4): 190-191.
- [4] 李爽, 段姝伟, 董哲毅, 等. 从肝, 脾, 肾浅谈糖尿病肾病的病机演变 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(8): 741-742.
- [5] 杜婉笛, 杨晓蕾, 刘玉萍, 等. 达格列净联合用药治疗糖尿病的临床研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(19): 2026-2030.
- [6] 张志勇, 李明旭, 于海等. 达格列净治疗糖尿病肾病 84 例临床疗效观察 [J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(9): 1062-1066.

(下转 8 页)

差异 ($P < 0.05$), 目标达成率 75.69% 具体情况见表 3。

表 2 改善前后住院新生儿体位摆放不良率比较 $n(\%)$

组别	调查人次	不良人次 (%)
改善前	60	40(66.67)
改善后	60	8(13.33)
χ^2 值		35.556
P 值		0.000

表 3 改善前后低出生体重儿头颅变形发生率比较 $n(\%)$

组别	调查人数	头颅变形人数
改善前	65	25(38.46)
改善后	65	11(16.92)
χ^2 值		7.530
P 值		0.006

2.8.2 无形成果。通过本次品管圈活动, 圈员能力得到进一步提升, 特别是在品管手法及解决问题的能力方面得到显著提升。

2.9 标准化。本次品管圈活动在降低新生儿体位摆放不良率、减少低出生体重儿头颅变形发生率取得较好效果, 得到医院质量管理委员会及护理部的认可, 将新生儿体位更换规范指引标准化, 形成规范, 运用于新生儿病房体位管理中。

2.10 检讨与改进。本次品管圈活动按计划顺利完成, 但活动时间短暂, 新生儿体位管理对低出生体重儿生长发育的影响及头颅变形等并发症的影响需要更长时间的观察及更多指标的监测。我们将继续对体位相关并发症颅内出血、头颅变形、皮肤压力性损伤等, 以及体位管理对新生儿特别是早产儿的各项生长发育指标, 如神经行为评分、体重增长等数据进行进一步收集分析, 不断改进新生儿病房护理质量。

3 讨论

通过品管圈活动, 护理人员新生儿体位管理相关知识得到了加强和提升, 全体护理人员能够掌握各种体位的摆放技巧、全面认识各种体位的优缺点及体位更换注意事项。同时为了支撑保持新生儿体位, 定制水床保证了床面的平整, 改进了“鸟巢”结构, 改进后的鸟巢可根据新生儿的身长、体重、体位等灵活调整鸟巢大小, 达到包裹新生儿并支撑新生儿体位的作用。床旁钟表式翻身卡的使用能提示责任护士当前时间对应的体位, 而且有婴儿体位评估工具 (IPAT) 指引体位摆放及判定体位是否规范^[7]。同时钟表式翻身卡便于质控成员随机对新生儿体位更换进行监管, 保证轮换频率。通过以上各项有效措施, 新生儿体位摆放不良率从 66.67% 下降到 13.33%, 低出生体重儿头颅变形发生率由 38.46% 下降至 16.92%, 说明通过本次品管圈活动使新生儿体位管理工作真正落到实处, 保证了新生儿病房体位管理工作的高质量完成, 有效促进了新生儿的生长发育。

参考文献:

- [1] 赵学佳. 体位更换在新生儿高胆红素血症光疗治疗中的应用效果 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3558-3661.
- [2] 汪丽蓉. 变换体位护理对新生儿肺炎治疗效果探讨 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(22): 93-95.
- [3] 汤晓丽, 顾莺. 体位干预对早产儿神经发育影响的研究进展 [J]. 护理学杂志, 2019, 34(15): 111-113.
- [4] 谭瑞贞, 高平明, 黄倩怡, 黄朝梅. 早产儿医用头部固定软枕在预防早产儿扁头综合征中的效果 [J]. 中国临床护理, 2019, 11(4): 307-309.
- [5] 李蕊, 王晶, 韩志英, 等. IPAT 在 NICU 低出生体重早产儿发育支持中的应用效果 [J]. 护理研究, 2020, 34(5): 875-877.

第一作者: 赵玉兰, 大学本科, 学士学位, 毕业于北京中医药大学, 主管护师, 新生儿专科护士, 于新生儿监护室工作 10 余年。

广元市指导性科技计划项目, 立项编号: 20ZDYF0004

(上接 3 页)

- [7] 曾怡, 廖云娟, 李颖, 等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血清 MCP-1, IL-6 水平的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(12): 41-46.
- [8] 郭明辉, 张冬, 汤力, 等. 尿蛋白糖链谱在糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(3): 263-267.

- [9] 程方. 胰岛素抵抗与心血管病理生理机制分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(9): 16-17.
- [10] 孙明慧, 王坤. 利拉鲁肽与达格列净联用治疗肥胖 2 型糖尿病的疗效及对机体胰岛功能的影响 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(20): 91-95.