

中图分类号: R969.4; R587

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)22-0096-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.021



## 度拉糖肽联合二甲双胍治疗糖尿病肾病临床观察\*

马洁<sup>1</sup>, 付敬之<sup>2</sup>, 郭宁宁<sup>1</sup>, 刘忠超<sup>1</sup>

(1. 河北省沧州市中心医院, 河北 沧州 061001; 2. 沧州师范学院体育学院, 河北 沧州 061001)

**摘要:**目的 探讨度拉糖肽联合二甲双胍治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法 选取医院2022年1月至2023年12月收治的DN患者122例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各61例。两组患者均予常规治疗,口服盐酸二甲双胍片,观察组患者加予度拉糖肽注射液。两组均连续治疗12周。结果 观察组临床总有效率为90.16%,显著高于对照组的73.77%( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后的空腹血糖、糖化血红蛋白、血清肌酐、尿素氮、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1及层粘连蛋白、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原水平均显著降低,估算肾小球滤过率显著升高( $P < 0.05$ );观察组上述指标改善情况均显著优于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 度拉糖肽联合二甲双胍治疗DN,能有效降低血糖值,抑制炎症反应并延缓纤维化进程,对肾脏功能起到保护作用。

**关键词:**糖尿病肾病;度拉糖肽;二甲双胍;炎症反应;肾纤维化

### Clinical Observation of Dulaglutide Combined with Metformin in the Treatment of Diabetic Nephropathy

MA Jie<sup>1</sup>, FU Jingzhi<sup>2</sup>, GUO Ningning<sup>1</sup>, LIU Zhongchao<sup>1</sup>

(1. Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061001; 2. School of Physical Education, Cangzhou Normal University, Cangzhou, Hebei, China 061001)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of dulaglutide combined with metformin in the treatment of diabetic kidney disease (DN). **Methods** A total of 122 patients with DN admitted to the hospital from January 2022 to December 2023 were selected and divided into the observation group and the control group, with 61 cases in each group. The patients in both groups were treated with conventional treatment and oral Metformin Hydrochloride Tablets, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with Dulaglutide Injection. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** The total clinical effective rate in the observation group was 90.16%, which was significantly higher than 73.77% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), interleukin - 1 $\beta$  (IL - 1 $\beta$ ), monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1), laminin, type III procollagen (PCIII), and type IV collagen (IVC) in both groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The improvement of above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Dulaglutide combined with metformin in the treatment of DN can effectively reduce blood glucose levels, inhibit inflammatory response, delay the fibrosis process, and provide a protective effect on renal function.

**Key words:** diabetic kidney disease; diabetic nephropathy; dulaglutide; metformin; inflammatory response; renal fibrosis

糖尿病肾病(DN)是长期高血糖导致的一种微血管病变,临床主要表现为蛋白尿、水肿及肾功能损害等,部分患者可发展为肾衰竭甚至尿毒症<sup>[1]</sup>。肾脏炎症反应和纤维化是DN的基本病理特征,与疾病预后密切相关,临床上对于DN的治疗以强化血糖管理和肾脏保护为基础,以延缓疾病进展<sup>[2]</sup>。二甲双胍作为2型糖尿病(T2DM)的首选治疗药物,能提高机体对胰岛素敏感性,促进葡萄糖的吸收和利用,从而发挥降血糖作用<sup>[3]</sup>。有研究发现,部分T2DM患者服用二甲双胍后血糖控制效果欠佳,需配合其他药物提升降糖效果,且长期服用

二甲双胍易出现恶心、腹痛等胃肠道不适症状<sup>[4-5]</sup>。度拉糖肽属胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,通过促进胰岛素生成、降低胰高血糖素合成,最终提升降糖、控糖效果<sup>[6]</sup>。本研究中拟探讨度拉糖肽联合二甲双胍治疗早期DN的临床疗效,分析其对机体炎症反应和肾纤维化治疗的影响。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<sup>[7]</sup>;年龄30~75岁;病程超过3个月;临床资料完整;自愿参加研究。本研究经医

\*基金项目:河北省沧州市重点研发计划指导项目[213106001]。

第一作者:马洁,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症,甲状腺疾病的诊治,(电子信箱)maggie88miao@163.com。

院医学伦理委员会批准[批件号 2021-280-01(z)]。

排除标准:原发性肾脏疾病或其他因素引起的肾功能损伤;合并其他糖尿病并发症;心、肝、肺、脑等脏器功能障碍;伴有营养不良、血液疾病、免疫性疾病、精神疾病、认知障碍等;合并消化系统、呼吸系统及循环系统疾病;妊娠期或哺乳期女性;不配合研究或中途退出研究;治疗期间服用其他影响疗效的药物或出现严重并发症。

病例选择与分组:选取医院 2022 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 DN 患者 122 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 61 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( $n = 61$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 61$ )

| 组别           | 性别(男/女,例) | 年龄( $\bar{X} \pm s$ , 岁) | 病程( $\bar{X} \pm s$ , 年) | 体质量指数( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------|-----------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| 观察组          | 32/29     | 65.02 ± 8.13             | 5.72 ± 1.02              | 23.94 ± 3.16                                 |
| 对照组          | 35/26     | 63.87 ± 7.05             | 5.54 ± 1.09              | 23.26 ± 3.08                                 |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.298     | 0.834                    | 0.789                    | 1.227                                        |
| $P$ 值        | 0.585     | 0.406                    | 0.432                    | 0.222                                        |

1.2 方法

两组患者在研究期间均行低脂、低糖、低盐饮食,适度运动,控制血压及血脂等常规治疗,并予盐酸二甲双胍片(迪沙药业集团有限公司,国药准字 H20103615,规格为每片 0.25 g)口服,每次 0.5 g,每日 3 次;观察组患者加予度拉糖肽注射液(Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG,国药准字 SJ20190022,规格为每支预填充注射笔 1.5 mg:0.5 mL)皮下注射,每次 1.5 mg,每周 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:采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL, 2 500 r/min 离心 10 min,取上清液。采用全自动生化分析仪测定血糖指标,包括空腹血糖(FBG)及糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>);肾功能指标,包括血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),估算肾小球滤过率(eGFR)。采用酶联免疫吸附法测定血清中炎症指标,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。采用放射性免疫法测定肾纤维化指标水平,包括层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC Ⅲ)和Ⅳ型胶原(ⅣC)。

疗效判定<sup>[8]</sup>:显效,临床症状明显改善,血糖指标基本正常,尿白蛋白排泄率(UAER)降低 > 50%;有效,临床症状及血糖指标改善,UAER 降低 20%~50%;无效,临床症状无改善,UAER 降低 < 20%。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计治疗期间患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,行  $\chi^2$  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。

3 讨论

DN 是 T2DM 的常见并发症之一,早期症状隐匿不易发现,但随着病情进展可引起肾小球肥大、血管内皮损

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 61$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%),  $n = 61$ ]

| 组别         | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 23(37.70) | 32(52.46) | 6(9.84)   | 55(90.16) |
| 对照组        | 16(26.23) | 29(47.54) | 16(26.23) | 45(73.77) |
| $\chi^2$ 值 |           |           |           | 5.545     |
| $P$ 值      |           |           |           | 0.019     |

表 3 两组患者血糖指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

Tab. 3 Comparison of blood glucose indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

| 组别    | FBG(mmol/L) |                          | HbA <sub>1c</sub> (%) |                          |
|-------|-------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
|       | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前                   | 治疗后                      |
| 观察组   | 9.41 ± 1.27 | 7.18 ± 1.21 <sup>#</sup> | 9.24 ± 1.78           | 6.08 ± 1.27 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 9.59 ± 1.35 | 8.04 ± 1.09 <sup>#</sup> | 9.47 ± 1.74           | 6.67 ± 1.19 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 0.813       | 3.996                    | 0.696                 | 2.540                    |
| $P$ 值 | 0.418       | 0.000                    | 0.488                 | 0.012                    |

注:与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。表 4 至表 6 同。

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

表 4 两组患者肾功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

Tab. 4 Comparison of renal function indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

| 组别    | SCr( $\mu$ mol/L) |                            | BUN(mmol/L) |                          | eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )] |                           |
|-------|-------------------|----------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|       | 治疗前               | 治疗后                        | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前                                 | 治疗后                       |
| 观察组   | 105.87 ± 13.14    | 87.12 ± 10.54 <sup>#</sup> | 9.20 ± 1.49 | 7.34 ± 1.19 <sup>#</sup> | 83.54 ± 6.07                        | 94.61 ± 8.83 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 107.58 ± 13.47    | 91.84 ± 11.06 <sup>#</sup> | 9.51 ± 1.64 | 8.16 ± 1.13 <sup>#</sup> | 84.31 ± 6.32                        | 90.76 ± 7.56 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 0.710             | 2.411                      | 1.116       | 3.818                    | 0.689                               | 2.575                     |
| $P$ 值 | 0.479             | 0.017                      | 0.267       | 0.000                    | 0.492                               | 0.011                     |

表 5 两组患者炎症指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

Tab. 5 Comparison of inflammatory indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 61$ )

| 组别    | TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L) |                          | IL-1 $\beta$ (ng/L) |                           | MCP-1(pg/mL)   |                            |
|-------|----------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|
|       | 治疗前                        | 治疗后                      | 治疗前                 | 治疗后                       | 治疗前            | 治疗后                        |
| 观察组   | 13.44 ± 2.56               | 5.03 ± 1.28 <sup>#</sup> | 81.67 ± 15.11       | 38.02 ± 6.34 <sup>#</sup> | 134.59 ± 21.97 | 63.87 ± 14.41 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 13.59 ± 2.83               | 7.29 ± 1.31 <sup>#</sup> | 85.27 ± 13.95       | 46.63 ± 7.19 <sup>#</sup> | 130.72 ± 23.12 | 85.49 ± 16.38 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 0.320                      | 8.273                    | 1.411               | 7.018                     | 0.947          | 6.978                      |
| $P$ 值 | 0.750                      | 0.000                    | 0.161               | 0.000                     | 0.346          | 0.000                      |

表 6 两组患者肾纤维化指标比较( $\bar{X} \pm s, \text{ng / mL}, n = 61$ )  
Tab. 6 Comparison of renal fibrosis indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s, \text{ng / mL}, n = 61$ )

| 组别  | LN             |                             | PC Ⅲ           |                             | Ⅳ C            |                            |
|-----|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|
|     | 治疗前            | 治疗后                         | 治疗前            | 治疗后                         | 治疗前            | 治疗后                        |
| 观察组 | 144.93 ± 21.87 | 93.79 ± 14.73 <sup>#</sup>  | 162.46 ± 28.81 | 100.29 ± 25.23 <sup>#</sup> | 98.39 ± 21.52  | 62.18 ± 10.84 <sup>#</sup> |
| 对照组 | 147.09 ± 23.94 | 118.44 ± 16.91 <sup>#</sup> | 157.51 ± 29.42 | 124.63 ± 27.36 <sup>#</sup> | 101.43 ± 22.98 | 78.42 ± 12.92 <sup>#</sup> |
| t 值 | 0.522          | 8.586                       | 0.939          | 5.106                       | 0.754          | 7.520                      |
| P 值 | 0.603          | 0.000                       | 0.349          | 0.000                       | 0.453          | 0.000                      |

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 61$ ]  
Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%),  $n = 61$ ]

| 组别         | 腹部不适    | 恶心      | 呕吐      | 低血糖     | 皮疹      | 合计       |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组        | 3(4.92) | 2(3.28) | 1(1.64) | 2(3.28) | 1(1.64) | 9(14.75) |
| 对照组        | 1(1.64) | 2(3.28) | 2(3.28) | 0(0.00) | 1(1.64) | 6(9.84)  |
| $\chi^2$ 值 |         |         |         |         |         | 0.684    |
| P 值        |         |         |         |         |         | 0.408    |

伤等,可能发展为终末期肾病,严重威胁患者身心健康<sup>[9-10]</sup>。DN 发病初期,肾脏尚未严重损害,采取及时有效的治疗措施有助于挽救肾功能和延缓病情进展。有报道称,血糖状况与 T2DM 并发症风险密切相关,HbA<sub>1c</sub> 降低 1%,微血管并发症发生率会随之降低约 37%<sup>[11]</sup>。因此,严格控制血糖对早期 DN 的治疗尤为关键。

度拉糖肽与体内 GLP-1 同源,可与 GLP-1 受体特异性结合,刺激胰岛素的合成与分泌,降低血糖水平;同时度拉糖肽还能抑制胰高血糖素分泌,降低肝糖原分解,增加饱腹感,减少热量摄入,最终提高降糖和控糖效果<sup>[12-14]</sup>。本研究中,两组患者治疗后的 FPG 和 HbA<sub>1c</sub> 水平均明显降低,且观察组血糖指标降低幅度大于对照组,这与朱峰等<sup>[15]</sup>研究结果一致。提示联合用药能进一步降低患者 FBG 并控制血糖波动。

DN 发病机制复杂,过度炎症反应和肾间质纤维化是该病的基本病理特征,与疾病预后密切相关<sup>[16]</sup>。有研究显示,炎症因子的大量释放会引起肾微血管损伤,促进巨噬细胞浸润,导致肾小球基底膜增厚,引起肾纤维化改变<sup>[17]</sup>。同时,高糖环境下,多种胶原在肾小球聚集,诱导成纤维细胞增殖和转化,也会介导肾脏纤维化改变,造成肾脏组织结构破坏和功能丧失<sup>[18]</sup>。因此,抑制炎症反应、逆转肾脏纤维化,是减缓 DN 疾病进程和改善患者预后的关键。肾纤维化是 DN 病理过程中出现的炎症介质浸润、纤维化指标堆积等一系列病理反应,涉及多个病理改变,监测相关指标水平变化有助于评估治疗的有效性。

本研究中,观察组临床疗效显著优于对照组,观察组患者治疗后的 SCr、BUN 水平显著低于对照组,eGFR 显著高于对照组,提示联合用药有助于改善患者肾功

能。另外,观察组患者治疗后的炎症指标(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1)和肾纤维化指标(LN、PC Ⅲ、Ⅳ C)水平均显著低于对照组,说明联合用药能进一步抑制机体炎症反应,减缓肾纤维化进展,对肾脏起到保护作用。

另外,在安全性方面,两组不良反应发生率相当,提示在二甲双胍基础上加用度拉糖肽治疗 DN 不会明显增加不良反应。度拉糖肽的副作用包括肠胃不适、低血糖等,但多数可通过饮食调理、运动及减少药物剂量等方式控制。因此,临床需密切关注患者个体情况,遵循医嘱用药,避免引起患者不适。

综上所述,度拉糖肽联合二甲双胍治疗 DN,能有效降低血糖指标,抑制炎症反应并延缓肾纤维化进程,对肾脏功能起到保护作用。

参考文献

[1] 李江雁,孔亚坤,赵建林,等. 白细胞介素-36 在糖尿病肾病患者中的表达及其对单核细胞功能的调控作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2024,40(1):30-36.

[2] 王秀茹,曹楚瑾,姚颖,等. 间隙连接蛋白 43 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志,2024,40(6):491-498.

[3] 赵厚宇,柴三葆,孙烨祥,等. 二甲双胍与 2 型糖尿病患者痴呆症发病风险相关性的回顾性队列研究[J]. 中国糖尿病杂志,2024,32(8):567-575.

[4] 饶肿,余洁,崔丽梅,等. 二甲双胍缓释片(Ⅳ)对比其他二甲双胍缓释片治疗 2 型糖尿病患者疗效与安全性的网状 Meta 分析[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(8):881-888.

[5] 章鸿雁,姜冬梅,杨婷,等. 度拉糖肽对二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动和微炎症状态的影响[J]. 中国医药导报,2023,20(30):89-92.

[6] 张海超,王小菊,王迪,等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝效果及对患者氧化应激的影响[J]. 中华保健医学杂志,2023,25(4):391-394.

[7] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(5):522-527.

[8] 中华中医学会儿科分会. 糖尿病肾病诊断、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.

[9] 方雍乔,汪文俊,刘欢欢,等. 2 型糖尿病患者体重变异性与糖尿病肾病发病风险的相关性[J]. 中华医学杂志,2024,104(10):742-750.

[10] 王磊,张慧荣,邱明宪. 度拉糖肽联合运动疗法对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. 西北药学杂志,2024,39(5):190-194.

[11] 李晓燕,韩士彬,常丽,等. 格列美脲联合达格列净治疗 2 型糖尿病肾病的疗效及对 BUN、CREA、ACR 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志,2024,16(7):1259-1262.

[12] 刘永莉,李瑞,郝娜娜,等. 司美格鲁肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(10):1400-1404.

[13] 纪汶君,门鹏,李娜,等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病快