

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0101-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.018



基于限制性立方样条的估算肾小球滤过率与西格列汀治疗2型糖尿病合并慢性肾脏病患者低血糖发生风险水平 - 反应关系分析*

李倩, 李娜, 王秀粉, 宋蓓

(河北省邯郸市第一医院, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 基于限制性立方样条(RCS)分析估算肾小球滤过率(eGFR)与西格列汀治疗(T2DM)合并慢性肾脏病(CKD)患者低血糖发生风险的水平 - 反应关系。方法 选取医院2023年5月至2025年1月收治的T2DM合并CKD患者203例,患者均予盐酸西格列汀片口服,根据治疗1个月内是否发生低血糖分为发生组与未发生组。比较两组患者的基线资料;采用多因素Logistic回归分析低血糖发生的独立影响因素;通过RCS分析eGFR与低血糖发生风险的水平 - 反应关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估治疗前eGFR预测低血糖发生风险的效能。结果 发生组36例(17.73%),未发生组167例(82.27%)。发生组患者既往多次低血糖史占比显著高于未发生组,eGFR显著低于未发生组($P < 0.05$);校正既往多次低血糖史前后,eGFR为低血糖发生风险的独立影响因素($P < 0.05$);eGFR与低血糖发生风险呈显著负向非线性相关($P_{趋势} < 0.05, P_{非线性} < 0.05$),且 $eGFR < 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为降低低血糖发生风险的关键临界范围;治疗前eGFR预测低血糖发生风险的曲线下面积(AUC)为0.769[95%CI(0.705, 0.826)],敏感度为72.22%,特异度为72.46%。结论 eGFR与西格列汀治疗T2DM合并CKD患者低血糖发生风险呈显著负向非线性关系,能有效评估相应患者低血糖发生风险。

关键词:限制性立方样条;估算肾小球滤过率;西格列汀;2型糖尿病;慢性肾脏病;低血糖;风险评估

Analysis of the Level - Response Relationship Between eGFR and Risk of Hypoglycemia Occurrence in Patients with T2DM Complicated with CKD Treated with Sitagliptin Based on RCS

LI Qian, LI Na, WANG Xiufen, SONG Bei

(Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China)

Abstract: Objective To analyze the level - response relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the risk of hypoglycemia occurrence in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with chronic kidney disease (CKD) treated with sitagliptin based on restricted cubic spline (RCS). **Methods** A total of 203 patients with T2DM complicated with CKD admitted to the hospital from May 2023 to January 2025 were selected. Patients were treated with Sitagliptin Phosphate Tablets orally. According to whether hypoglycemia occurred within one month of treatment, they were divided into the occurrence group and the non - occurrence group. Baseline data were compared between the two groups; independent influencing factors for hypoglycemia occurrence were analyzed by multivariate Logistic regression; the level - response relationship between eGFR and the risk of hypoglycemia occurrence was analyzed by RCS; the efficacy of pre - treatment eGFR in predicting the risk of hypoglycemia occurrence was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportion of patients with multiple previous hypoglycemia episodes in the occurrence group (36 cases, 17.73%) was significantly higher than that in the non - occurrence group (167 cases, 82.27%), and eGFR was significantly lower than that in the non - occurrence group ($P < 0.05$); before and after adjusting for multiple previous hypoglycemia episodes, eGFR was an independent influencing factor for the risk of hypoglycemia occurrence ($P < 0.05$); eGFR showed a significant negative nonlinear correlation with the risk of hypoglycemia occurrence ($P_{trend} < 0.05, P_{nonlinear} < 0.05$), and $eGFR < 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ was the key critical range for reducing the risk of hypoglycemia occurrence; the area under the curve (AUC) of pre - treatment eGFR for predicting the risk of hypoglycemia occurrence was 0.769 [95%CI (0.705, 0.826)], with a sensitivity of 72.22% and a specificity of 72.46%. **Conclusion** eGFR has a significant negative nonlinear relationship with the risk of hypoglycemia occurrence in patients with T2DM complicated with CKD treated with sitagliptin, and can effectively assess the risk of hypoglycemia occurrence in corresponding patients.

Key words: restricted cubic spline; estimated glomerular filtration rate; sitagliptin; type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; hypoglycemia; risk assessment

2型糖尿病(T2DM)已成为全球范围内严重的公共卫生问题。患者因血糖控制不佳或持续高血压,可导致全身血管损伤,累及心脏、眼、肾脏等器官,增加相关并发症的发生风险^[1]。慢性肾脏病(CKD)是T2DM的常见并发症,

*基金项目:河北省邯郸市科技专项计划项目(研发投入引导计划项目)[23422083280]。

第一作者:李倩,女,大学本科,主管药师,研究方向为降糖药临床应用效果,(电子信箱)1533870528@qq.com。

30% 以上的 T2DM 患者会进展为 CKD, 而 CKD 可进一步加重糖代谢紊乱, 增加心血管事件及终末期肾脏病的发生风险^[2]。目前, 临床对于 T2DM 合并 CKD 的主要治疗目标是延缓 CKD 进展、降低心血管疾病风险。控制血糖有助于减轻肾小球高滤过状态、改善肾脏代谢, 减少蛋白尿, 从而延缓 CKD 的疾病进展^[3]。西格列汀属二肽基肽酶 - 4 抑制剂, 是治疗 T2DM 的常用药物, 能促进胰岛素分泌、有效控制血糖水平。已有研究证实, 该药治疗 T2DM 合并 CKD 疗效良好, 但治疗过程中可能出现低血糖^[4]。估算肾小球滤过率 (eGFR) 是综合评价肾小球滤过功能的首选指标, 低 eGFR 是急性肾脏病的危险因素, 西格列汀主要经肾脏代谢, 肾功能不全患者使用时需调整剂量, 因为肾功能下降可增加低血糖等不良事件的发生风险^[5]。然而, 当前临床研究多集中于 eGFR 与低血糖发生的相关性研究^[6-7], 忽略了 eGFR 连续变化与低血糖关联强度的动态变化情况。限制性立方样条 (RCS) 通过拟合自变量与因变量之间的非线性关系, 将函数与广义线性模型相结合, 从而可描述变量之间的水平 - 效应关系。基于此, 本研究中采用 RCS 分析 eGFR 与西格列汀治疗 T2DM 合并 CKD 患者发生低血糖的水平 - 反应关系, 旨在为 T2DM 患者的临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[8] T2DM 诊断标准; 符合《2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识 (2019 年更新版)》^[9] CKD 诊断标准。本研究经医院医学伦理委员会审批 (批件号: 2023 - K - 034), 患者签署知情同意书。

排除标准: 1 型糖尿病; T2DM 其他急慢性并发症; 合并恶性肿瘤; 认知功能障碍, 无交流沟通能力; 其他原发性或继发性肾病; 自身免疫性疾病; 心肝肺肾等重要器官严重不全; 感染性疾病。

病例选择: 选取医院 2023 年 5 月至 2025 年 1 月收治的 T2DM 合并 CKD 患者 203 例。

1.2 方法

患者均予磷酸西格列汀片 [正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20203059, 规格为每片 100 mg (以西格列汀计)] 口服, 每天 1 片, 用药期间定期监测血糖 [如每 3 个月测定 1 次空腹血糖 (FBG)], 统计患者治疗 1 个月内低血糖发生情况 [评估标准为, 末梢 (指尖) 血糖 < 3.9 mmol/L 和 (或) 出现低血糖症状, 且供糖后症状迅速缓解], 每 3 个月测定 1 次糖化血红蛋白 (HbA_{1c}), 并定期监测肾功能, 根据患者肾脏损伤情况及时调整用药水平。

1.3 观察指标

采集患者空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min

后分离, 取上清液, 通过 AU5800 型全自动生化分析仪、采用免疫比浊法测定血清肌酐 (SCr) 水平, 计算 eGFR, 男性: eGFR = 186 × SCr - 1.154 × 年龄 - 0.203; 女性: eGFR = 186 × SCr - 1.154 × 年龄 - 0.203 × 0.742。根据患者是否发生低血糖将其分为发生组和未发生组, 纳入并比较两组患者的基线资料。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 28.0 统计学软件分析。计量资料符合正态分布且方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析患者发生低血糖的独立影响因素。采用 Python 软件, 通过 RCS 分析 eGFR 与 T2DM 合并 CKD 患者低血糖发生风险的水平 - 反应关系; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 评估 eGFR 治疗前预测低血糖风险的效能。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

治疗期间患者低血糖发生率为 17.73% (36/203)。除发生组患者既往多次低血糖史占比显著高于未发生组, eGFR 显著低于未发生组 (P < 0.05) 外, 两组患者其余基线指标均相当 (P > 0.05)。详见表 1 (BMI 为体质指数)。

表 1 两组患者基线资料比较 (n = 203)

指标	发生组 (n = 36)	未发生组 (n = 167)	χ^2 / <i>t</i> 值	P 值	
性别 [例 (%)]	男	19 (52.78)	93 (55.69)	0.101	0.750
	女	17 (47.22)	74 (44.31)		
年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	65.94 ± 9.64	63.59 ± 11.02	1.185	0.237	
BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	24.62 ± 1.30	24.49 ± 1.15	0.601	0.549	
合并症 [例 (%)]	高血压	8 (22.22)	28 (16.77)	0.604	0.437
	高脂血症	18 (50.00)	77 (46.11)	0.180	0.671
	冠心病	7 (19.44)	26 (15.57)	0.327	0.568
病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	9.96 ± 3.31	9.17 ± 3.00	1.407	0.161	
既往多次低血糖史 [例 (%)]	否	17 (47.22)	159 (95.21)	59.141	< 0.001
	是	19 (52.78)	8 (4.79)		
既往吸烟史 [例 (%)]	否	24 (66.67)	117 (70.06)	0.161	0.688
	是	12 (33.33)	50 (29.94)		
既往饮酒史 [例 (%)]	否	31 (86.11)	150 (89.92)	0.422	0.516
	是	5 (13.89)	17 (10.18)		
FBG ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	12.25 ± 1.83	11.99 ± 2.05	0.703	0.483	
HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$, %)	8.66 ± 1.79	8.27 ± 1.46	1.394	0.165	
使用其他降糖药 [例 (%)]	双胍类	27 (75.00)	127 (76.05)	0.069	0.945
	胰岛素类	7 (19.44)	29 (17.37)		
	双胍类 + 胰岛素类	2 (5.56)	11 (6.59)		
eGFR ($\bar{X} \pm s$, mL/(min · 1.73m ²))	45.29 ± 11.36	53.05 ± 14.73	2.974	0.004	

表2 低血糖发生风险的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis results of hypoglycemia occurrence risk

因素	B	SE	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	P
模型1					
eGFR水平	-0.451	0.115	15.397	0.637(0.497,0.816)	<0.001
常数项	2.074	0.085	24.668		<0.001
模型2					
eGFR水平	-0.498	0.107	21.659	0.608(0.460,0.803)	<0.001
常数项	1.925	0.096	18.302		<0.001

表3 不同节点 RCS模型的评价

Tab.3 Different knots RCS models evaluation

节点数(个)	AIC	BIC	节点数(个)	AIC	BIC
3	224.819	238.019	5	227.164	246.184
4	222.861	232.562	6	228.003	252.007

2.2 低血糖发生多因素 Logistic 回归分析

以低血糖是否发生为因变量(否 = 0, 是 = 1), eGFR 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 既往多次低血糖史校正前(模型1)及校正后(模型2), eGFR 均为低血糖发生风险的独立相关影响因素($P < 0.05$)。详见表2。

2.3 eGFR 与低血糖发生风险的水平 - 反应关系

RCS模型评价结果见表3。可见, 当节点数为4时, 赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)的值最低, 模型的拟合效果较好, 即可兼顾曲线的平滑程度及避免过拟合造成的精确度降低, 为最优模型。使用RCS分析显示, 校正既往多次低血糖史后, eGFR 与患者低血糖发生风险呈显著负向非线性相关, 当 $eGFR < 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, 随着 eGFR 升高, 低血糖发生风险逐渐降低; 当 $eGFR \geq 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时, 低血糖发生风险无显著波动。当 $eGFR = 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ 时, $OR = 2.341 [95\%CI(1.867, 2.935)]$ 。详见图1。

2.4 治疗前 eGFR 预测低血糖发生风险效能分析

治疗前 eGFR 预测患者低血糖发生风险的 AUC 为 $0.769 [95\%CI(0.705, 0.826)]$, 截断值为 49.92% , 敏感度为 72.22% , 特异度为 72.46% ($P < 0.05$)。详见图2。

3 讨论

T2DM 合并 CKD 是多因素相互作用的结果, 其发生机制尚未明确。当前临床治疗主要围绕控制血糖、减少肾脏损伤展开, 但随着患者肾功能减退, 低血糖发生风险显著升高^[10-11]。本研究中患者治疗期间低血糖发生率, 略高于白媛媛等^[12]的报道, 可能与本研究纳入的患者合并 CKD、既往有多次低血糖史及同时服用其他降糖药物等因素有关。有研究表明, 西格列汀治疗 T2DM 合并 CKD 患者低血糖发生风险增加可能与以下机制相关: 肾脏降解胰岛素能力下降、肾糖异生功能受损、慢性营

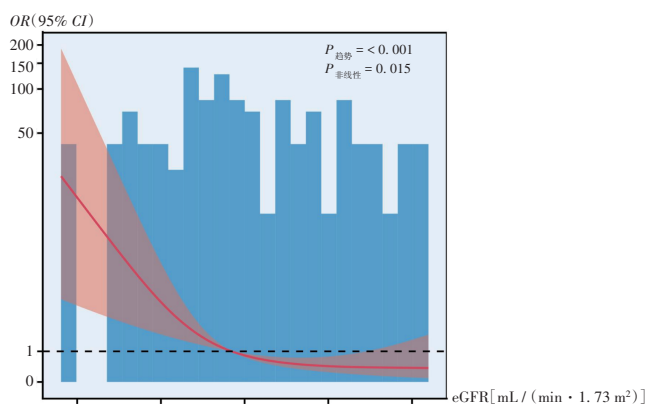


图1 eGFR 低血糖发生风险的水平 - 反应关系 RCS 分析结果

Fig.1 RCS analysis results of level-response relationship of hypoglycemia occurrence risk

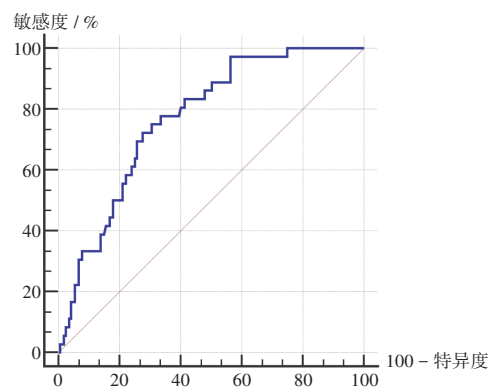


图2 治疗前 eGFR 预测低血糖发生风险的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of pre-treatment eGFR predicting hypoglycemia occurrence risk

养不良及口服降糖药物代谢障碍等^[13-14]。肾脏功能不全可延缓口服降糖药物的清除, 导致某些药物或其活性代谢产物浓度异常升高, 药物在体内蓄积, 从而增加低血糖风险^[15-16]。因此, 治疗前评估患者肾脏功能对后续治疗方案的调整意义重大。

临床评估肾脏损伤的常用指标包括 SCr、血尿素氮 (BUN) 等, 但两者出现异常时, 患者往往已经出现肾脏功能损害, 即指标异常具有一定的滞后性, 且易受肌肉量、年龄、饮食及性别等因素影响^[17]。eGFR 是临床评估肾功能的主要指标, 虽无法直接测定, 但可通过 SCr、年龄、性别和种族等参数计算得出, 不仅能直接反映整体肾脏滤过功能, 还可用于 CKD 分期的评估^[18]。有研究表明, 相较于单纯 SCr, eGFR 评估肾功能更准确, 能及时发现早期肾功能下降, 敏感性较高^[19]。对于 T2DM 合并 CKD 患者, 治疗时应根据 eGFR 值选择降糖药物。已有指南明确指出, 对于 $eGFR \geq 30 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ 的患者, 无论血糖水平是否达标, 均可联用二甲双胍及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂, 可降低低血糖发生风险^[20]。本研究结果显示, 发生组患者的 eGFR 水平显著低于未发生组, 在校正既往多次低血糖史前后,

eGFR均为低血糖的独立相关影响因素。eGFR降低提示患者长期血糖控制不佳,导致糖基化产物蓄积,直接损伤肾小球基底膜结构,引起滤过屏障功能障碍,同时,糖脂代谢紊乱可进一步激活抗氧化酶,加速肾小球内皮细胞与足细胞损伤程度,加剧CKD进程^[21]。西格列汀主要经肾脏排泄,70%~80%以原型经尿液排出,若患者肾功能下降,药物清除减少,体内血药浓度升高,可导致胰岛素分泌过多或外源性胰岛素浓度过高^[22-24],部分T2DM合并CKD患者予西格列汀治疗后肾功能损伤仍较严重,若同时使用其他经肾脏代谢的降糖药物,eGFR降低的患者发生低血糖风险更高。

既往虽有研究报道eGFR与糖尿病低血糖发生风险相关,但多基于Logistic回归进行分析,难以处理复杂的非线性关系,导致分类精度不足^[25]。本研究中采用RCS进行分析,对连续变量进行拟合和建模,将数据范围分割成若干个区间,每个区间内经多项式拟合,从而获取一个平滑曲线,能捕捉非线性关系,并能避免过度拟合现象,提高结果准确性^[26]。本研究结果显示,当节点数为4时模型的拟合效果最佳,eGFR与西格列汀治疗T2DM合并CKD患者低血糖发生风险呈显著负相关,且 $eGFR < 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为降低低血糖风险的关键临界范围,建议对此类患者群体,予以重点关注并及时制订合理的干预计划。本研究揭示了eGFR与西格列汀治疗T2DM合并CKD患者低血糖发生风险的非线性关系,患者 $eGFR < 36 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,肾功能有所改善,与低血糖风险降低,呈水平-反应关系,该临界值可能反映了肾脏胰对胰岛素的清除能力与糖异生功能之间的协同效应,从而降低了低血糖发生风险。在上述研究基础上,本研究中初步绘制通过eGFR水平预测患者低血糖风险的ROC曲线,结果显示,eGFR能有效评估西格列汀治疗T2DM合并CKD患者低血糖发生风险。但本研究中尚未在临床实际中验证该阈值的预测效能,且纳入样本量较小,导致结果存在一定偏倚,后续将开展多中心、大样本研究,以进一步验证本研究结论。

综上所述,eGFR与西格列汀治疗T2DM合并CKD患者发生低血糖的风险呈显著负向非线性关系,能有效评估相应患者低血糖发生风险。

参考文献

- [1] 吴慧,秦旻,卞海林,等. 某院老年2型糖尿病患者潜在不适当用药及其影响因素分析[J]. 中国药业,2023,32(19): 141-145.
- [2] ROSSING P, BAERES FMM, BAKRIS G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2023,38(9): 2041-2051.
- [3] NEUEN BL, HEERSPINK HJL, VART P, et al. Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal mra compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria [J]. Circulation,2024,149(6):450-462.
- [4] JANG HY, KIM IW, OH JM. Comparative safety analysis of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease versus normal kidney function: a nationwide cohort study in Korea[J]. Pharmaceutics,2023,15(10):2394.
- [5] WEXLER DJ, DE BOER IH, GHOSH A, et al. Comparative effects of glucose-lowering medications on kidney outcomes in type 2 diabetes: The GRADE randomized clinical trial [J]. JAMA Intern Med,2023,183(7):705-714.
- [6] NATALE P, TUNNICLIFFE DJ, TOYAMA T, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes [J]. Cochrane Database Syst Rev,2024,5(5):CD015588.
- [7] ZHANG YR, LUO JH, LI BX, et al. Cardio-renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for chronic kidney disease patients with $eGFR < 60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Nephrol,2024,25(1):392.
- [8] 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.
- [9] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(6):447-454.
- [10] STEVENS SR, SEGAR MW, PANDEY A, et al. Development and validation of a model to predict cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):166.
- [11] TAKAKURA A, HIRAI T, HAMAGUCHI N, et al. Reduced blood glucose levels by the combination of vadaustat in an elderly patient with chronic kidney disease who was receiving mitiglinide and sitagliptin: a case report [J]. J Pharm Health Care Sci,2023,9(1):46.
- [12] 白媛媛,霍丽丽,李伟,等. 围手术期2型糖尿病患者胰岛素泵治疗期间低血糖发生情况及其危险因素分析[J]. 内科理论与实践,2024,19(2):126-129.
- [13] 周雨婷,蔡小霞,林亚妹,等. 糖尿病肾病维持性血液透析患者低血糖发生机制及预防研究进展[J]. 医学综述,2020,26(6):1183-1187.
- [14] SARATHI V, TIRUPATI S, SABINKAR G, et al. Hyperamylasemia is not associated with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in south indian adults with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Appl Basic Med Res,2023,13(2):113-116.
- [15] FATIMA Z, ATAL S, JOSHI R, et al. Implications and economic impact of applying international guidelines and recommendations to the management of high-risk group of