

金水宝片联合达格列净治疗糖尿病肾病的临床研究

李 玉¹, 徐 燕^{1*}, 吴 振¹, 刘 振²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 肾内科, 江苏 无锡 214000

2. 苏州大学附属第四医院 肾内科, 江苏 苏州 215000

摘要: **目的** 探析金水宝片联合达格列净治疗糖尿病肾病的效果。**方法** 收集 2022 年 1 月—2024 年 2 月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院接受治疗的 102 例糖尿病肾病患者资料, 按治疗方式将患者分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组患者口服达格列净片, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服金水宝片, 4 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。比较两组临床疗效、血糖指标、血管内皮指标和肾功能指标。**结果** 治疗组的总有效率 96.08% 高于对照组的总有效率 84.31% ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组空腹血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组各血糖指标水平较对照组均更低 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组患者血清一氧化氮 (NO) 水平升高, 血清内皮素-1 (ET-1) 水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组血清 NO 水平更高, 血清 ET-1 水平更低 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组患者血清血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组肾功能指标水平较对照组更低 ($P < 0.05$)。**结论** 金水宝片联合达格列净治疗糖尿病肾病可控制患者血糖, 改善肾功能, 保护血管内皮功能。

关键词: 金水宝片; 达格列净片; 糖尿病肾病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 一氧化氮; 内皮素-1; 血肌酐; 血尿素氮

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)05 - 1224 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.020

Clinical study on Jinshuibao Tablets combined with dapagliflozin in treatment of diabetes nephropathy

LI Yu¹, XU Yan¹, WU Zhen¹, LIU Zhen²

1. Department of Nephrology, the 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi 214000, China

2. Department of Nephrology, the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China

Abstract: Objective To explore the effect of Jinshuibao Tablets combined with dapagliflozin in treatment of diabetes nephropathy.

Methods The data of 102 patients with diabetes nephropathy who were treated in the 94th Hospital of the Joint Logistic Support Force of PLA from January 2022 to February 2024 were collected. The patients were divided into control and treatment group according to the treatment mode, with 51 cases in each group. The control group patients took Dapagliflozin tablets orally, 1 tablets/time, once daily. On the basis of the control group, the treatment group took Jinshuibao Tablets orally, 4 tablets/time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 12 weeks. The clinical efficacy, blood glucose indicators, vascular endothelial indicators, and renal function indicators between two groups were compared. **Results** The total effective rate (96.08%) of the treatment group was higher than 84.31% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, fasting blood glucose and HbA1c levels in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the various blood glucose indicators levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, both groups showed an increase in serum NO and a decrease in serum ET-1 levels ($P < 0.05$). And the treatment group had higher serum NO levels and lower serum ET-1 levels than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of Scr and BUN in both groups were decreased after treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of Scr and BUN in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinshuibao Tablets combined with dapagliflozin is effective in treatment of diabetes nephropathy, and can control blood sugar, improve renal function and protect vascular endothelial function.

Key words: Jinshuibao Tablets; Dapagliflozin Tablets; diabetes nephropathy; fasting blood glucose; HbA1c; NO; ET-1; Scr; BUN

收稿日期: 2024-11-01

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目 (KJXW2022086)

作者简介: 李 玉, 主治医师, 研究方向为肾脏相关疾病。E-mail: 13656191136@163.com

*通信作者: 徐 燕, 副主任医师, 研究方向为肾脏相关疾病。E-mail: 1161321506@qq.com

既往研究调查发现, 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病风险可达 29.05%^[1]。糖尿病肾病患者前期肾病病变可逆, 但若不及时治疗, 病情持续发展, 可进展至终末期肾脏病, 损伤肾脏, 出现严重肾衰竭^[2]。因此, 早期有效治疗糖尿病肾病尤为重要。降糖干预是糖尿病肾病综合防治的基础, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂是近年来备受关注的一类降糖新药, 能降低肾内葡萄糖的重吸收, 加速尿糖的排泄^[3]。达格列净作为 SGLT-2 抑制剂代表药物, 具有降糖、保护肾脏作用, 已被临床证实治疗糖尿病肾病有效^[4]。随着对糖尿病肾病治疗的不断深入, 现临床治疗已不再局限于单一用药, 为获得更理想的疗效, 与其他药物的联合用药成为研究热点、重点。金水宝片是以发酵虫草菌粉为主要组分, 具有补益肺肾的功效, 对于改善糖尿病肾病患者肾功能具有积极作用^[5]。因此, 本研究将金水宝片、达格列净片联合治疗糖尿病肾病, 观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2022 年 1 月—2024 年 2 月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院接受治疗的 102 例糖尿病肾病患者资料, 其中男性 57 例, 女性 45 例; 年龄 43~75 岁, 平均 (61.75±6.14) 岁; 糖尿病病程 5~14 年, 平均 (9.14±2.53) 年; 糖尿病肾病分期^[6]: I 期 34 例, II 期 41 例, III 期 27 例。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院伦理委员会审核批准 (批准号 IRB202203001RI), 患者签订研究知情同意书。

纳入标准: 符合糖尿病肾病的诊断标准^[7]; 糖尿病肾病分期为 I~III 期; 年龄 18~75 岁; 入院时收缩压 < 140 mmHg (1 mmHg = 133 Pa)、舒张压 < 90 mmHg; 临床资料完整。

排除标准: 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病; 合并恶性肿瘤; 伴有心脑血管疾病和严重肝病; 合并出血性疾病; 伴有其他糖尿病并发症; 糖尿病肾病以外的其他继发性肾病、原发性肾疾病; 入组前 3 个月内接受激素药物治疗和近半年内有服用肾脏毒性药物的药物史; 存在精神疾病、认知或沟通障碍; 妊娠期、哺乳期女性; 对本研究用药存在禁忌证。

1.2 药物

达格列净片由 AstraZeneca Pharmaceuticals LP

生产, 规格 10 mg/片, 批号 20211206、20230108; 金水宝片由江西济民可信药业有限公司生产, 规格 0.42 g (含发酵虫草菌粉 0.25 g)/片, 批号 20211205、20230212。

1.3 分组和治疗方法

按治疗方式将患者分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组男性 30 例, 女性 21 例; 年龄 43~75 岁, 平均 (61.35±7.08) 岁; 糖尿病病程 5~14 年, 平均 (9.10±2.67) 年; 疾病分期: I 期 18 例, II 期 21 例, III 期 12 例。治疗组男性 27 例, 女性 24 例; 年龄 50~74 岁, 平均 (62.16±5.08) 岁; 糖尿病病程 5~14 年, 平均 (9.18±2.40) 年; 疾病分期: I 期 16 例, II 期 20 例, III 期 15 例。两组一般资料比较无显著差异, 有可比性。

所有患者入院后均予常规治疗, 主要包括健康宣教、营养 (根据患者体质量、活动量、年龄等方面计算患者每日需摄入的热量, 指导蛋白质、钠、钾摄入)、生活方式 (提醒患者戒烟或减少吸烟, 并为患者制定个体化的运动处方, 要求患者运动时间需 ≥ 150 min/周) 指导以及对症 (降糖、调脂) 治疗。对照组患者口服达格列净片, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服金水宝片, 4 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效: 临床症状消失, 尿白蛋白排泄率降至正常或下降 1/2 以上, 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 下降 1/3 或恢复正常, 24 h 尿白蛋白定量下降 1/2 以上; 肾功能正常。有效: 临床症状较治疗前好转; 尿白蛋白排泄率、血糖、HbA1c 有所下降, 但不足显效标准, 24 h 尿白蛋白定量较治疗前下降不到 1/2; 肾指标正常。无效: 症状未改善或恶化; 实验室指标无变化或升高。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标 检测样本为患者治疗前后的空腹静脉血 5 mL, 其中 3 mL 血液标本以 3 500 r/min 速率、5 cm 离心半径离心 5 min 处理后, 取血清, 使用 JPS-5 型医用血糖仪 (购自北京怡成生物电子技术股份有限公司) 检测空腹血糖, 另外 2 mL 置于抗凝管中, 使用 H600 型全自动糖化血红蛋白分析仪 (购自深圳市希莱恒医用电子有限公司) 检测 HbA1c。

1.5.2 血管内皮指标和肾功能指标 检测样本为

患者治疗前后的空腹静脉血 5 mL, 所有血液标本以 3 000 r/min 转速、10 cm 离心半径离心 10 min 处理后, 取血清, 使用 COBAS c311 型全自动生化仪(购自瑞士 Roche 公司), 通过硝酸还原法检测一氧化氮(NO)水平, 放射免疫法检测内皮素-1(ET-1)水平, 通过酶联免疫法检测血肌酐(Scr), 通过尿酸紫外速率法检测尿素氮(BUN)。试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

统计治疗期间两组患者腹部不适、反酸、口干、干燥、尿路感染等事件发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析数据, 以率表示计数资料, 等级资料用秩和检验, 组间比较用 χ^2 检验; 以 $\bar{x} \pm s$ 表示血糖、血管内皮以及肾功能实验室指标等计量资料, 组间用独立样本 t 检验, 组内用配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组的总有效率 96.08% 高于对照组的总有效率 84.31% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

与治疗前相比, 两组空腹血糖、HbA1c 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组各血糖指标水平较对照组均更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血管内皮指标比较

与治疗前相比, 两组血清 NO 水平升高, 血清 ET-1 水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组血清 NO 水平更高, 血清 ET-1 水平更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肾功能指标比较

与治疗前相比, 两组患者血清 Scr、BUN 均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组肾功能指标水平较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two group

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	19	24	8	84.31
治疗	51	29	20	2	96.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood glucose indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	51	治疗前	8.50 ± 0.82	8.28 ± 1.08
		治疗后	7.04 ± 1.00*	7.30 ± 1.13*
治疗	51	治疗前	8.33 ± 0.76	8.16 ± 1.20
		治疗后	6.26 ± 1.09*▲	6.45 ± 1.10*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组血管内皮指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on vascular endothelial indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ET-1/(ng·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	44.25 ± 4.69	67.46 ± 5.60
		治疗后	56.50 ± 6.59*	61.90 ± 7.21*
治疗	51	治疗前	43.60 ± 4.35	66.59 ± 5.28
		治疗后	61.66 ± 6.28*▲	55.88 ± 7.98*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on renal function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	51	治疗前	184.44 \pm 22.74	25.20 \pm 5.10
		治疗后	138.64 \pm 10.25*	20.20 \pm 2.10*
治疗	51	治疗前	183.32 \pm 22.33	24.80 \pm 5.11
		治疗后	127.56 \pm 11.66*▲	18.50 \pm 2.44*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.5 两组不良反应比较

治疗组的不良反应发生率为 5.88%，高于对照

组的不良反应发生率 3.92%，组间比较无显著差异，见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse effects between two groups

组别	n/例	腹部不适/例	反酸/例	口咽干燥/例	尿路感染/例	发生率/%
对照	51	1	0	1	0	3.92
治疗	51	2	0	1	0	5.88

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的微血管并发症之一。糖尿病肾病的发病机制复杂，主要涉及高血糖、血流动力学紊乱等因素，致肾小球滤过屏障受损而促使蛋白尿的发生、发展^[9]。尽管暂无有效方法完全治愈糖尿病肾病，但规范诊断和治疗对遏制患者疾病进展、改善患者肾功能具有重要意义。

目前，临床治疗糖尿病肾病的主要方法是干预其生活方式，通过健康教育使患者具备自我管理的能力，并对血糖、血脂、蛋白尿等因素加以控制的综合管理措施^[10]。传统降糖药物治疗糖尿病肾病主要依赖胰岛素发挥疗效，随着糖尿病病程延长，进行性胰岛细胞功能衰竭，胰岛素抵抗增强，降糖药物的降糖效果会逐渐减弱，致使糖尿病肾病患者血糖控制不佳。达格列净片作为新型降糖药和 SGLT-2 抑制剂，于 2017 年 3 月在国内上市，可直接作用于肾，促进尿葡萄糖排泄，以控制血糖水平^[11]。故达格列净片可在不依赖胰岛素作用下发挥降糖功效，有利于糖尿病肾病患者血糖的控制。既往研究发现，达格列净片单用于糖尿病肾病治疗时，总有效率为 78.95%^[12]。金水宝片属于中药制剂，其组分发酵虫草菌粉由冬虫夏草加工而成，含有核苷、多糖、虫草酸等^[13]。金水宝片单一应用于老年糖尿病治疗，可通过发挥平补阴阳、补虚扶弱之功，改善患者肾功能^[14]。对 2 型糖尿病肾病患者，将达格列

净、金水宝胶囊联合应用可发挥协助作用，弥补单一治疗的不足，提升临床疗效^[15]。本研究结果显示，治疗后，治疗组的总有效率更高，且治疗组血糖指标水平更低，进一步证明金水宝片联合达格列净片治疗糖尿病肾病时，可通过不同作用机制发挥协同增效，提高整体疗效，最大程度控制患者血糖。

肾脏存在不同种类的内皮细胞，既往研究指出，肾小球内皮细胞可直接与血液循环接触，易受到血糖、炎症介质等因素影响，而该细胞正常生理功能受损，随着病程进展，会对肾脏造成更大的损害^[16]。NO、ET-1 均是血管活性物质，2 型糖尿病患者的 ET 水平升高、NO 水平下降，可促进病情的发展^[17]。本研究对两组血清 NO、ET-1 水平变化进行了比较，较对照组，治疗组血清 NO 更高、血清 ET-1 更低，表明金水宝片联合达格列净片治疗糖尿病肾病可更有效地保护血管内皮功能。原因是达格列净片可通过抑制血管内氧化应激反应避免血管内皮损伤^[18]，而在达格列净片治疗基础上联合金水宝片的清除氧自由基、抗氧化作用可进一步保护血管内皮功能。

研究显示，Scr、BUN 水平会随糖尿病肾病患者尿蛋白水平的升高而升高，表明 Scr、BUN 水平变化亦可反映患者肾脏功能情况^[19]。本研究发现，治疗后，治疗组的血清 Scr、BUN 水平较对照组低，说明金水宝片联合达格列净片治疗糖尿病肾病可

更好地改善患者肾功能。原因是金水宝片联合达格列净片可更好地控制患者血糖、保护血管内皮功能,为肾功能的恢复创造有利条件。此外,金水宝片能调节细胞因子,抑制巨噬细胞的活化,从而进一步保护肾脏免遭损害^[20]。

综上所述,金水宝片联合达格列净片治疗糖尿病肾病可控制患者血糖,改善肾功能,保护血管内皮功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李涛,张曼.基于Cox回归分析筛选2型糖尿病肾病发生的危险因素[J].标记免疫分析与临床,2023,30(10):1649-1653.
- [2] 靳敬伟,张丽敏,蒋祖娟,等.腹膜透析、血液透析治疗终末期糖尿病肾病的效果分析[J].临床误诊误治,2020,33(10):72.
- [3] 徐琪,付佳,韩睿.SGLT-2抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J].中国医药导报,2020,17(8):21-24.
- [4] 王丽,苏钢,洪娟,等.达格列净对早期糖尿病肾病的疗效观察[J].中国医师进修杂志,2023,46(10):930-933.
- [5] 行延霞,张军锋.金水宝片联合肾康注射液治疗III~IV期糖尿病肾脏疾病48例临床观察[J].中国药物与临床,2020,20(14):2335-2336.
- [6] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:482-484.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784.
- [8] 中华中医药学会肾病分会.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] 康文武,唐倩,严江天,等.糖尿病肾病中足细胞损伤机制的研究进展[J].华中科技大学学报:医学版,2023,52(2):270-275.
- [10] 王莹,周静威,王珍,等.糖尿病肾病中西医治疗进展[J].中国全科医学,2022,25(12):1411-1417.
- [11] 王薇,张婷婷,贾冰,等.达格列净片对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J].中国临床药理学杂志,2019,35(10):946-949.
- [12] 陈芳,杨巍,李园园,等.参芪降糖片联合达格列净治疗糖尿病肾病的疗效及对血清S1P、SFRP-4和血液流变学的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(15):1586-1590.
- [13] 王学珍,王军涛,魏晓颖.金水宝胶囊联合依帕司他治疗糖尿病肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(1):143-148.
- [14] 钟娟,钟庆荣,石宏斌,等.金水宝片对老年糖尿病肾病患者营养状况和肾功能的影响[J].广西医学,2020,42(14):1824-1826.
- [15] 方科,张魁星,赖小航.达格列净联合金水宝胶囊对2型糖尿病肾病患者内分泌代谢及肾功能的影响[J].基层医学论坛,2021,25(20):2823-2825.
- [16] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军.内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J].中国糖尿病杂志,2016,24(2):169-172.
- [17] 李旭光,郭宏林,李世梅.II型糖尿病肾病患者血清IL-6、NO与ET水平的检测[J].细胞与分子免疫学杂志,2007,23(1):63.
- [18] 崔向勇.达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病肾病疗效观察[J].新乡医学院学报,2022,39(4):362-366.
- [19] 沈宁阳,郭红伟,赵萍.血清IGF-1、VEGF、MCP-1水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(6):614-617.
- [20] 刘畅,郭明星.金水宝联合氯沙坦对老年糖尿病肾病患者氧化应激反应及肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3846-3849.

【责任编辑 解学星】