

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.013

论著·临床

利拉鲁肽与西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病患者肾脏血流动力学及 NLR、Cys-C、MCP-1 的影响

胡杨, 李利萍, 颜建军, 张楠, 程木子, 张丽莎, 张文静, 程玲



基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220486)

作者单位: 056002 河北省邯郸市第一医院内分泌一科

通信作者: 颜建军, E-mail: yanzhen9991@163.com

【摘要】目的 探究利拉鲁肽与西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者肾脏血流动力学及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血清胱抑素 C(CysC)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)的影响。**方法** 选取 2020 年 12 月—2022 年 12 月邯郸市第一医院内分泌一科收治的早期 T2DN 患者 110 例为研究对象。按随机数排秩法将患者分为对照组($n=55$)与观察组($n=55$)。对照组予以西格列汀治疗,观察组予以利拉鲁肽联合西格列汀治疗,2 组患者均治疗 12 周。比较 2 组疗效、血糖指标、双肾主动脉(MRA)和叶间动脉(IRA)的肾脏血流动力学指标、NLR、Cys-C、MCP-1 以及不良反应发生情况,分析尿蛋白排泄率(UAER)与血清 NLR、CysC、MCP-1 的关系。**结果** 观察组总有效率为 90.91%,高于对照组的 67.27%($\chi^2/P=9.290/0.002$)。治疗 12 周后,2 组 HbA_{1c}、FPG、2 h PG 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组($t/P=4.222/<0.001$ 、 $6.064/<0.001$ 、 $6.648/<0.001$);2 组 IRA、MRA 的 V_{dmin}、V_{smax} 较治疗前升高,且观察组较对照组升高更明显($t/P=3.733/<0.001$ 、 $6.800/<0.001$ 、 $2.598/0.011$ 、 $2.043/0.043$);2 组 IRA、MRA 的 PI、RI 较治疗前降低,且观察组较对照组降低更明显($t/P=4.194/<0.001$ 、 $3.933/<0.001$ 、 $3.265/0.001$ 、 $6.171/<0.001$);2 组 UAER、NLR、Cys-C、MCP-1 水平较治疗前明显降低,且观察组较对照组降低更明显($t/P=14.534/<0.001$ 、 $2.609/0.010$ 、 $9.795/<0.001$ 、 $6.618/<0.001$);Pearson 分析,NLR、Cys-C、MCP-1 与 UAER 均呈正相关($r=0.513$ 、 0.764 、 0.685 , P 均 <0.001)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.910/0.340$)。**结论** 利拉鲁肽联合西格列汀治疗早期 T2DN 具有良好疗效,可有效改善肾脏血流动力学,调节 NLR、Cys-C、MCP-1 水平,保护肾功能。

【关键词】 2 型糖尿病肾病;利拉鲁肽;西格列汀;肾功能;血流动力学;中性粒细胞/淋巴细胞比值;胱抑素 C;单核细胞趋化因子-1

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Effects of liraglutide and selegiline on renal hemodynamics and NLR, Cys-C, and MCP-1 in patients with early stage type 2 diabetic nephropathy Hu Yang, Li Liping, Yan Jianjun, Zhang Nan, Cheng Muzi, Zhang Lisha, Zhang Wenjing, Cheng Ling. Department of Endocrinology, Handan First Hospital, Hebei Province, Handan 056002, China

Funding program: 2022 Hebei Provincial Medical Science Research Project Program (20220486)

Corresponding author: Yan Jianjun, E-mail: yanzhen9991@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of liraglutide and selegiline on renal hemodynamics and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), serum cystatin C (CysC), and monocyte chemoattractant-1 (MCP-1) in patients with early-onset type 2 diabetic nephropathy (T2DN). The effects of NLR, serum cystatin C (CysC), and monocyte chemokine-1 (MCP-1). **Methods** One hundred and ten patients with early T2DN admitted to the Department of Endocrinology I of the First Hospital of Handan City from December 2020 to December 2022 were selected as study subjects. The patients were divided into observation group ($n=55$) and control group ($n=55$) according to random number ranking method. The control group was treated with selegiline and the observation group was treated with liraglutide combined with selegiline for 12 weeks. We compared the efficacy, glycemic indexes, renal hemodynamic indexes in both renal aorta (MRA) and interlobar artery (IRA), NLR, Cys-C, MCP-1, and the occurrence of adverse reactions between the two groups, and analyzed the relationship between urinary protein excretion rate (UAER) and serum NLR, CysC, and MCP-1. **Results** The total effective rate of the observation

group was 90.91%, higher than that of the control group, which was 67.27% ($\chi^2/P=9.290/0.002$). After 12 weeks of treatment, the levels of HbA_{1c}, FPG, and 2 h PG in the 2 groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($t/P=4.222/<0.001$, 6.064/<0.001, 6.648/<0.001); V_{min} and V_{max} of IRA and MRA in the 2 groups were elevated compared with those before treatment, and the elevation was more obvious in the observation group than the control group ($t/P=3.733/<0.001$, 6.800/0.001, 2.598/0.011, 2.043/0.043); the PI and RI of IRA and MRA of group 2 were reduced compared with those before treatment, and the reduction was more obvious in the observation group than in the control group ($t/P=4.194/<0.001$, 3.933/<0.001, 3.265/0.001, 6.171/<0.001); 2 group's UAER, NLR, Cys-C, and MCP-1 levels were reduced compared with those before treatment, and the reduction was more obvious in the observation group than the control group ($t/P=14.534/<0.001$, 2.609/0.010, 9.795/<0.001, 6.618/<0.001); Pearson's analysis, NLR, Cys-C, and MCP-1 were positively correlated with UAER ($r=0.513$, 20.764, 0.685, all $P<0.001$). The difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups was not statistically significant when compared ($\chi^2/P=0.910/0.340$).

Conclusions Liraglutide combined with selegiline has good efficacy in the treatment of early T2DN, which can effectively improve renal hemodynamics, regulate the levels of NLR, Cys-C and MCP-1, and protect renal function.

【Key words】 Type 2 diabetic nephropathy; Liraglutide; Selegiline; Renal function; Hemodynamics; Neutrophil/lymphocyte ratio; Cystatin C; Monocyte chemokine-1

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者由于长期处于高血糖状态,会出现多种微血管的损伤,其中包括肾小球毛细血管^[1]。如果不能在疾病早期及时控制血糖水平,会导致肾小球滤过膜的一系列损伤,进而引发早期 2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN)^[2]。目前,针对 T2DN 发生机制可采用西格列汀提高体内胰岛素的敏感性,降低血糖水平^[3]。但对于已经出现肾功能损伤的早期 T2DN 患者,仅采取胰岛素增敏治疗的疗效有限。有研究发现,从胃肠吸收角度选择新型胰岛素增敏剂利拉鲁肽也可以刺激胰岛素的分泌,并延缓胃肠道的葡萄糖吸收^[4]。但目前尚没有研究从这两种不同作用机制联合角度分析该方案的作用效果。本研究将利拉鲁肽与西格列汀进行联合给药,通过分析其疗效和肾功能变化,判断该联合方案的优势,从而提高早期 T2DN 临床疗效提供新的研究思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 12 月—2022 年 12 月邯郸市第一医院内分泌一科收治的早期 2 型糖尿病肾病患者 110 例为研究对象。按随机数排秩法分为观察组 55 例与对照组 55 例。观察组:男 29 例、女 26 例,年龄 25~70 (55.22±6.45) 岁;糖尿病病程 2.4~8.6 (5.32±2.45) 年;BMI 23~28 (26.33±1.25) kg/m²;病因:遗传 20 例,血糖控制不佳 33 例,环境因素 2 例;合并症:糖尿病视网膜病变 8 例,糖尿病心肌病 10 例,糖尿病足 15 例,高血压 18 例,其他 4 例;吸烟 17 例,饮酒 23 例。对照组:男 30 例、女 25 例,年龄 26~70 (55.34±6.52) 岁;糖尿病病程 2.2~8.6 (5.17±

2.36) 年;BMI 24~28 (26.58±1.47) kg/m²;病因:遗传 18 例,血糖控制不佳 35 例,环境因素 2 例;合并症:糖尿病视网膜病变 6 例,糖尿病心肌病 11 例,糖尿病足 12 例,高血压 19 例,其他 7 例;吸烟 12 例,饮酒 22 例。2 组临床资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已取得医院伦理委员会批准 (HDYY—2020013),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南》(2020 年版)^[5]中有关 2 型糖尿病诊断标准,且符合 Mogensen 中有关糖尿病肾病诊断标准;②年龄 > 18 岁;③尿蛋白排泄率 (UAER) > 200 μg/min 或 24 h 尿蛋白定量大于 0.5 g;④糖化血红蛋白 7%~9%;⑤近期 3 个月内未用药物治疗,且未使用肾毒性药物。(2) 排除标准:①重要脏器功能严重不全者;②对研究药物过敏者;③合并恶性肿瘤者;④严重感染性疾病、内分泌、出血性疾病者;⑤免疫功能疾病者;⑥不遵从医嘱者;⑦认知障碍不能配合本研究者。

1.3 治疗方法 2 组患者入组后,先予常规降糖饮食 (低盐、低脂、低胆固醇、低蛋白)、运动和调节血脂治疗,有高血压者给予降压药 (除 ACEI/ARB 等药物,避免影响本研究所用药物药效),血压控制至 ≤140/90 mmHg。对照组仅加用西格列汀 (MerckSharp&DohmeItaliaSPA 公司,批准文号 H20140152) 100 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上加用利拉鲁肽 (Novo Nordisk A/S 公司,批准文号 J20160037) 治疗,第 1 周起始剂量为 0.6 mg/d,第 2 周根据临床反馈结果增加剂量至

1.2 mg/d 肌内注射, 耐受者可在第 3 周增至 1.8 mg/d。4 周为 1 疗程, 2 组患者均治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血糖检测: 治疗前、治疗 12 周后抽取患者清晨空腹肘静脉血 3 ml, 使用糖化血红蛋白测定仪(Beckman DCA2000) 检测糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 水平, 全自动生化分析仪(Beckman DXC800) 检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG) 水平。

1.4.2 肾脏血流动力学检测: 治疗前、治疗 12 周后, 采用彩色超声仪(迈瑞医疗器械有限公司, 型号 DC-26, 探头频率 3.5 MHz, 血流声束夹角 ≤ 30°, 脉冲范围直径 2 mm) 在腹主动脉两侧测量肾脏血流动力学指标。根据彩色血流信号, 在肾门处肾动脉(MRA)、叶间动脉(IRA) 测量两侧 3~5 个心动周期的平均值, 包括舒张期最小血流速度(minimum diastolic blood flow velocity, V_{dmin})、收缩期最大血流速度(maximal systolic flow velocity, V_{smax})、搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resist index, RI) [6]。

1.4.3 血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、胱抑素 C(Cys-C)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1) 水平检测: 治疗前、治疗 12 周后, 分别抽取患者清晨时的空腹肘静脉血 3 ml, 离心留取上层血清备用。采用 SYS-MEX pocH-100i 全自动血液分析仪(北京平利洋医疗设备有限公司) 检测血液中粒细胞、淋巴细胞水平 [7]; 2 h 内利用日立 7600 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司) 以双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 Cys-C、MCP-1 水平。试剂盒均购自美国 R&D 公司。

1.4.4 尿液白蛋白水平、UAER 检测: 治疗前、治疗 12 周后, 收集 24 h 内尿液样本, 免疫比浊法检测尿白蛋白水平, 计算 UAER = 尿白蛋白(mg/ml) × 尿量(ml/24 h)。

1.4.5 不良反应: 记录 2 组治疗期间不良反应发生情况。

1.5 疗效判断标准 治疗 4 个疗程后, 参考中华中医药学会肾病分会制定的标准 [8], 从炎症反应、血糖水平、肾功能角度评估疗效, 各指标 [血糖指标(FPG、2 h PG、HbA_{1c})、肾功能指标(UAER)] 降低值 > 50% 为显效, 降低值 20% ~ 50% 为有效, < 20% 为无效。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%) 表示, 比较行 χ^2 检验, 等级资料行秩和检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配

对 *t* 检验; 相关性采用 Pearson 相关性分析。 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 治疗 12 周后观察组总有效率为 90.91%, 高于对照组的 67.27%, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 对照组与观察组疗效比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of total effective rate between the control group and the observation group

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	55	13(23.64)	24(43.64)	18(32.73)	67.27
观察组	55	20(36.36)	30(54.55)	5(9.09)	90.91
Z/ χ^2 值			Z = 2.617		$\chi^2 = 9.290$
<i>P</i> 值			0.010		0.002

2.2 2 组治疗前后血糖指标比较 治疗 12 周后, 2 组 HbA_{1c}、FPG、2 hPG 水平较治疗前降低(*P* < 0.01), 且观察组低于对照组(*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 对照组与观察组治疗前后血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood glucose indexes before and after treatment between the control group and the observation group

组别	时间	HbA _{1c} (%)	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
对照组 (<i>n</i> = 55)	治疗前	10.23 ± 1.72	7.34 ± 1.2	14.20 ± 2.14
	治疗后	8.25 ± 1.52	6.19 ± 0.74	11.33 ± 1.71
观察组 (<i>n</i> = 55)	治疗前	10.19 ± 1.70	7.33 ± 1.23	14.27 ± 2.22
	治疗后	7.05 ± 1.46	5.34 ± 0.73	9.32 ± 1.45
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		11.928 / < 0.001	7.939 / < 0.001	13.007 / < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		18.082 / < 0.001	11.815 / < 0.001	21.097 / < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.222 / < 0.001	6.064 / < 0.001	6.648 / < 0.001

2.3 2 组治疗前后肾脏血流动力学指标比较 治疗 12 周后, 2 组 IRA、MRA 的 V_{dmin}、V_{smax} 较治疗前明显升高, IRA、MRA 的 PI、RI 较治疗前明显降低(*P* < 0.01 或 0.05), 且观察组高于/低于对照组(*P* < 0.01 或 0.05), 见表 3。

2.4 2 组治疗前后 UAER、NLR、Cys-C、MCP-1 水平比较 治疗 12 周后, 2 组 UAER、NLR、Cys-C、MCP-1 水平较治疗前降低(*P* < 0.01), 且观察组低于对照组(*P* < 0.01), 见表 4。

2.5 NLR、Cys-C、MCP-1 与 UAER 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, NLR、Cys-C、MCP-1 与 UAER 均呈正相关(*r* = 0.513、0.764、0.685, *P* 均 < 0.001)。

表 3 对照组与观察组治疗前后肾脏血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of renal hemodynamic indexes before and after treatment in the control group and the observation group

组别	时间	IRA				MRA			
		Vdmin(cm/s)	Vsmax(cm/s)	PI	RI	Vdmin(cm/s)	Vsmax(cm/s)	PI	RI
对照组 (n=55)	治疗前	7.55 ± 1.63	20.20 ± 3.8	1.27 ± 0.31	0.64 ± 0.03	11.42 ± 2.70	45.87 ± 4.83	1.38 ± 0.28	0.70 ± 0.06
	治疗后	9.26 ± 2.18	23.16 ± 3.18	1.16 ± 0.23	0.53 ± 0.04	14.65 ± 4.14	47.95 ± 5.16	1.27 ± 0.26	0.65 ± 0.04
观察组 (n=55)	治疗前	7.80 ± 1.55	20.20 ± 3.47	1.24 ± 0.28	0.63 ± 0.04	11.28 ± 2.52	44.51 ± 4.70	1.37 ± 0.24	0.71 ± 0.05
	治疗后	11.37 ± 3.58	27.76 ± 3.88	0.98 ± 0.22	0.50 ± 0.04	16.80 ± 4.53	49.97 ± 5.21	1.14 ± 0.14	0.59 ± 0.06
t/P 对照组内值		4.659/ <0.001	4.430/ <0.001	2.113/ 0.037	16.316/ <0.001	4.846/ <0.001	2.183/ 0.031	2.135/ 0.035	5.142/ <0.001
t/P 观察组内值		6.787/ <0.001	10.771/ <0.001	5.415/ <0.001	17.043/ <0.001	7.897/ <0.001	5.771/ <0.001	6.139/ <0.001	11.395/ <0.001
t/P 治疗后组间值		3.733/ <0.001	6.800/ <0.001	4.194/ <0.001	3.933/ <0.001	2.598/ 0.011	2.043/ 0.043	3.265/ 0.001	6.171/ <0.001

表 4 对照组与观察组 UAER、NLR、Cys-C、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of UAER, NLR, Cys-C, and MCP-1 levels between the control group and the observation group

组别	时间	UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)	NLR	Cys-C(mg/L)	MCP-1(ng/L)
对照组 (n=55)	治疗前	240.81 ± 30.87	2.20 ± 0.42	1.37 ± 0.36	154.04 ± 30.08
	治疗后	183.77 ± 17.35	1.71 ± 0.38	1.23 ± 0.24	94.60 ± 20.28
观察组 (n=55)	治疗前	234.94 ± 28.42	2.19 ± 0.41	1.26 ± 0.42	156.24 ± 27.52
	治疗后	137.45 ± 16.05	1.55 ± 0.25	0.80 ± 0.22	69.25 ± 19.89
t/P 对照组内值		11.946/ <0.001	6.416/ <0.001	2.400/ 0.018	12.151/ <0.001
t/P 观察组内值		22.152/ <0.001	9.884/ <0.001	7.195/ <0.001	19.000/ <0.001
t/P 治疗后组间值		14.534/ <0.001	2.609/ 0.010	9.795/ <0.001	6.618/ <0.001

2.6 不良反应比较 治疗期间对照组发生低血糖 10 例,腹胀 5 例,食欲减退 3 例,恶心呕吐 6 例,腹泻 2 例,不良反应发生率为 47.27% (26/55); 观察组发生低血糖 12 例,腹胀 4 例,食欲减退 3 例,恶心呕吐 7 例,腹泻 4 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 56.36% (31/55), 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.910/0.340$)。

3 讨论

长期高血糖状态下, T2DM 患者的肾小球毛细血管会发生微细损伤, 滤过屏障逐渐通透, 导致大分子物质(如蛋白质)通过滤过屏障而进入尿液中^[9]。此外, 肾小管上皮细胞的代谢功能受到影响, 导致尿酸等代谢产物无法及时排出体外, 从而进一步加重了肾脏损伤。在肾小球滤过膜受损严重的情况下, 肾小球逐渐硬化和纤维化, 形成慢性肾脏病。因此, 控制早期 T2DM 的血糖水平非常重要, 以预防或延缓肾病的发生。

本研究中, 治疗 12 周后, 观察组的总有效率为 90.91%, 高于对照组的 67.27%, 且前者的 HbA_{1c}、FPG、2 h PG 水平较对照组明显降低。分析与两药发挥协同作用, 共同抑制葡萄糖的生成和吸收, 降低血糖水平相关。西格列汀是目前常规使用的胰岛素增敏剂, 可通过下调肝脏中异生糖表达从而抑制体内葡萄糖的合成, 在肝脏中降低了糖原的分解和减少了新陈代谢的产生^[10]。但 T2DN 的发生与发展涉及多种病

理生理机制, 包括炎症反应、氧化应激、蛋白质代谢异常等, 在已经出现肾损伤的 T2DN 群体中, 仅从肝脏渠道调节血糖无法理想控制肾病进展^[11]。国外一项研究发现, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂可以通过激活 GLP-1 受体增加胰岛素的分泌, 抑制葡萄糖的生成和吸收, 从而降低血糖水平^[12]。利拉鲁肽作为一种 GLP-1 受体激动剂在国内研究中也有所运用。如张哲等^[13] 研究结果表明, 利拉鲁肽可以通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号调节 T2DM 大鼠的心肌炎症反应、氧化应激、心肌细胞凋亡因子等相关蛋白表达, 进一步改善大鼠的高血糖、高血脂状态。而张晓飞等^[14] 则发现, GLP-1 受体激动剂在治疗 T2DM 的同时, 还可以改善肾功能和肾脏微循环, 在一定程度上抑制肾小球硬化、积液及纤维化。这表明, 利拉鲁肽在保护肾脏功能角度具有一定优势。

血流动力学检查结果表明, 2 组患者治疗后肾脏血流动力学指标 IRA、MRA 的 Vdmin、Vsmax 均升高, 且观察组各项指标改善程度明显高于对照组。究其原因, 西格列汀是一种二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂, 能够抑制 DPP-4 酶的活性并提高内源性 GLP-1 的浓度, 从而降低血糖水平, 但对肾脏血流动力学指标没有明显影响。而利拉鲁肽直接作用于 GLP-1 刺激胰岛素的分泌, 并延缓胃肠道的葡萄糖吸收^[15]。利拉鲁肽和西格列汀分别从不同渠道相互协同, 使血糖水平更加稳定, 降低低血糖的风险。

从炎症反应角度看,长期高血糖状态导致局部炎症反应明显,免疫功能降低^[16]。本结果表明,2 组治疗后 NLR 及炎症介质因子 Cys-C、MCP-1 水平较治疗前明显降低,且观察组炎症反应水平更低,表明利拉鲁肽和西格列汀协同作用可以加快缓解局部炎症反应状态。为了分析炎症因子对肾脏的影响,本研究纳入 UAER 进行分析,发现 NLR、Cys-C、MCP-1 均与 UAER 呈正相关,且观察组治疗后 UAER 水平低于对照组,表明利拉鲁肽和西格列汀在降低局部炎症因子水平后可以进一步缓解高血糖对肾脏的负担。另外,在 T2DN 发生的早期阶段,Cys-C、MCP-1 水平已经升高,提示 Cys-C、MCP-1 可能是较为敏感的早期肾病指标,且与 UAER 存在密切联系,可能作为早期肾病的一个潜在指标^[17-19]。本结果显示,观察组的治疗总有效率高于对照组,联合用药的整体效果优于单项用药,分析与上述患者血糖水平降低、炎症反应缓解、肾功能改善相关;且本研究 2 组不良反应比较差异无统计学意义,提示联合用药具有较好的安全性。

综上所述,利拉鲁肽联合西格列汀治疗早期 T2DN 具有良好疗效,可有效改善肾脏血流动力学,调节 NLR、Cys-C、MCP-1 水平,保护肾功能。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

胡杨、李利萍、颜建军:设计研究方案,实施研究过程、论文撰写、统计学分析;张楠、程木子、张丽莎、张文静、程玲:病例收集整理、论文审核、提出建议

参考文献

[1] Chikoti S, Mahwish UN, Raju SB, et al. Gender bias in the genetic vulnerability towards type 2 diabetes and diabetic nephropathy: Role of forkhead box protein3 transcription factor gene variants [J]. *Gene*, 2021, 774(1): 145426. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145426.

[2] Elkazzaz SK, Khodeer DM, El Fayoumi HM, et al. Role of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors dapagliflozin on diabetic nephropathy in rats; Inflammation, angiogenesis and apoptosis [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119018. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119018.

[3] Wang RR, Lv ZM, Dan YP, et al. Effects of acarbose and siglitine on blood glucose fluctuation and islet β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2): 365-374.

[4] Mali N, Su F, Ge J, et al. Efficacy of liraglutide in patients with diabetic nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Endocr Disord* 2022, 22(1): 93. DOI: 10.1186/s12902-022-01006-6.

[5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[6] 金倩倩,王元松,王晓蕴,等. 中医清热利湿,活血化痰法治疗痰湿瘀热型糖尿病肾病的疗效观察及对肾功能、肾脏血流动力学指标及炎症状态的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(2): 155-157. DOI: 0.3969/j.issn.1009-587X.2021.02.018.

[7] 阮毅,李菁,黄肖容. 利拉鲁肽治疗老年早期 2 型糖尿病肾病的临床分析 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35(6): 568-571. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.06.008.

[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. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4334.2007.07.003.

[9] Younis RL, Allam AA, Hagag RY. Diagnostic efficacy of serum and urinary netrin-1 in the early detection of diabetic nephropathy [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(6): 1189-1195. DOI: 10.1136/jim-2021-001785.

[10] 刘相,康文燕,商玲玲,等. 西格列汀通过阻断核因子- κ B 信号通路抑制脂多糖诱导的人牙齦成纤维细胞炎症反应 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2021, 39(2): 153-163. DOI: 10.7518/hxkq.2021.02.005.

[11] Wang Y, Niu A, Pan Y, et al. Profile of podocyte translome during development of type 2 and type 1 diabetic nephropathy using podocyte-specific TRAP mRNA RNA-seq [J]. *Diabetes*, 2021, 70(10): 2377-2390. DOI: 10.2337/db21-0110.

[12] Habib HA, Heeba GH, Khalifa M. Effect of combined therapy of mesenchymal stem cells with GLP-1 receptor agonist, exenatide, on early-onset nephropathy induced in diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 892: 173721. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173721.

[13] 张哲,王杏,杨林泉,等. 利拉鲁肽通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号减轻糖尿病大鼠心肌炎症和氧化应激损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9): 1308-1314.

[14] 张晓飞,杨丽,杨光. GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽在糖尿病肾病治疗中的疗效观察 [J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(11): 995-998. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202111007.

[15] 王露,韩梅,白桦,等. 前列地尔联合利拉鲁肽对 T2DM 患者肾功能、血管功能及血脂代谢水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(6): 559-562, 567. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.005.

[16] 张彤,凌宏威,应长江,等. 沙格列汀联合缬沙坦对早期 2 型糖尿病肾病患者炎症指标与肾功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(4): 353-357. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.007.

[17] 来利红,杨兰,汪晓东,等. 血清 TGF- β 1, MCP-1 在慢性心力衰竭患者合并早期肾功能衰竭中的诊断价值 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(2): 194-196, 201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.02.16.

[18] 黄秀丽,吴艳,喻荷淋,等. 替米沙坦联合前列地尔对糖尿病肾病氧化应激、免疫炎症反应及肾功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7): 705-708, 713. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.07.014.

[19] 易雪琳,欧阳亮,虞玲. 血清 CysC, UmAlb, Scr 在脓毒症合并急性肾损伤患者中的表达及疾病预测价值 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2022, 42(1): 72-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20210115-00018.

(收稿日期: 2023-09-11)