

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1708.016.html\(2022-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1708.016.html(2022-06-01))

## 达格列净对 2 型糖尿病患者 25(OH)D<sub>3</sub> 及炎症因子表达的影响\*

骆莹莹,黄若妃,李可

(浙江省永康市第一人民医院内分泌综合科 321300)

**[摘要]** **目的** 探讨达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)患者 25-羟基维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达的影响。**方法** 选取 2018 年 7 月至 2020 年 9 月在该院治疗的 138 例 T2DM 患者作为研究对象,采用前瞻性、单盲、随机对照设计原则,通过随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各 69 例。对照组行常规基础治疗,包括饮食指导、运动指导、甘精胰岛素及口服降糖药物,观察组在对照组治疗基础上加用达格列净治疗(起始剂量 5 mg/d,根据血糖控制情况可增加至 10 mg/d)。比较两组临床疗效、血糖水平,以及血清 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6、TNF-α 水平。观察两组不良反应发生情况。**结果** 治疗后观察组总有效率明显高于对照组(91.30% vs. 69.56%, $P<0.05$ )。两组治疗后空腹血糖(FPG)、2 h 餐后血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清 IL-6 及 TNF-α 水平均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),且观察组治疗后 FPG、2 h PBG、HbA1c、血清 IL-6 及 TNF-α 水平均明显低于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗后血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平均较治疗前明显升高( $P<0.05$ ),且观察组治疗后血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。观察组总不良反应发生率与对照组无明显差异(15.94% vs. 11.59%, $P>0.05$ )。**结论** 在常规治疗基础上加用达格列净可降低 T2DM 患者血糖水平,调节血清 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF-α 水平,改善临床疗效,且不增加不良反应的发生。

**[关键词]** 2 型糖尿病;达格列净;25 羟基维生素 D<sub>3</sub>;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子-α;临床疗效

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)12-2024-04

## Effect of dapagliflozin on the expression of 25(OH)D<sub>3</sub> and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes\*

LUO Yingying, HUANG Ruofei, LI Ke

(Department of Endocrinology, First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang, Zhejiang 321300, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of dapagliflozin on the expressions of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>], interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 138 T2DM patients treated in this hospital from July 2018 to September 2020 were selected as the research subjects. The prospective, single-blind, and randomized controlled design principles were adopted. The patients were divided into the observation group and the control group by random number table method, with 69 cases in each group. The control group was treated with routine basic treatment, including dietary guidance, exercise guidance, insulin glargine and oral hypoglycemic drugs. The observation group was treated with dapagliflozin on the basis of the control group, the initial dose was 5 mg/d, which could be increased to 10 mg/d according to the blood glucose control. The clinical efficacy, blood glucose level, and serum 25(OH)D<sub>3</sub>, IL-6, and TNF-α levels were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions in the two groups was observed. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group after treatment (91.30% vs. 69.56%, $P<0.05$ ). The levels of fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum IL-6 and TNF-α after treatment were significantly decreased compared with those before treatment in both groups ( $P<0.05$ ), and the levels of FPG, 2 h PBG, HbA1c, serum IL-6 and TNF-α in the

observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum 25(OH)D<sub>3</sub> levels in the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum 25(OH)D<sub>3</sub> level in the observation group after treatment was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the observation group and the control group (15.94% vs. 11.59%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Addition of dapagliflozin to conventional treatment can reduce the blood glucose level in patients with T2DM, regulate the serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub>, IL-6 and TNF- $\alpha$ , and improve the clinical efficacy without increasing the incidence of adverse reactions.

**[Key words]** type 2 diabetes; dapagliflozin; 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; clinical efficacy

2 型糖尿病(T2DM)是一种高发于中老年人群的内分泌代谢性疾病,以慢性高血糖、脂质代谢紊乱及胰岛细胞功能异常为主要临床特征,严重者可引发足、肾、眼相关并发症,影响患者的身体健康及生命安全<sup>[1]</sup>。目前现代医学常通过改善患者血糖水平的方式来治疗 T2DM,如合理饮食、运动指导、使用胰岛素及口服降糖药物等<sup>[2-3]</sup>。达格列净是近几年新研发的一种钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂,于肾脏发挥作用,通过抑制葡萄糖重吸收进而发挥降血糖的作用<sup>[4]</sup>。研究认为,25-羟基维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等血清因子水平变化与 T2DM 的发生、发展密切相关<sup>[5]</sup>,而既往关于达格列净能否降低 T2DM 患者上述因子水平的报道较少。基于此,本研究在常规 T2DM 治疗基础上加用达格列净,开展前瞻性、单盲、随机对照研究,初步观察达格列净对 T2DM 患者 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达的影响,为临床 T2DM 的治疗提供更多的参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 9 月在本院治疗的 138 例 T2DM 患者作为研究对象,采用前瞻性、单盲、随机对照设计原则,通过随机数字表法将全部患者分为观察组和对照组,各 69 例。观察组中男 38 例,女 31 例;年龄 42~76 岁,平均(51.75±8.20)岁;病程 10 个月至 11 年,平均(7.32±2.67)年;体重指数(BMI)23~31 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.13±2.09)kg/m<sup>2</sup>。对照组中男 36 例,女 33 例;年龄 44~78 岁,平均(52.30±9.14)岁;病程 7 个月至 9 年,平均(7.08±2.65)年;BMI 22~30 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.29±2.77)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄、病程、BMI 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。全部受试者或其亲属均签署知情同意书,且本研究已获得本院医学伦理委员会审批。

纳入标准:(1)符合 T2DM 的诊断标准<sup>[2]</sup>;(2)血糖稳定,糖化血红蛋白(HbA1c)在 7%~12%;(3)年龄 40~80 岁;(4)依从性良好。排除标准:(1)伴严重并发症及有关合并症者,如糖尿病肾病、糖尿病视网

膜病变及糖尿病足等;(2)其他内分泌代谢性疾病患者,如多囊卵巢综合征、甲状腺疾病等;(3)伴 T2DM 酮症、酸中毒、心/肝/肾/肺功能不全、重大手术、急性心肌梗死、严重感染及外伤,临床存在低血压及缺氧情况者;(4)酗酒、痢疾及营养不良者;(5)接受血管内注射碘化造影剂者;(6)其他疾病所致 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF- $\alpha$  异常者,如其他因素导致骨质疏松、炎症性疾病等;(7)恶性肿瘤患者;(8)本研究用药禁忌者。剔除标准:(1)治疗过程中连续两次空腹血糖(FPG)≥13.5 mmol,2 h 餐后血糖(2 h PBG)≥18 mmol 的高血糖患者;(2)中途退出或失访者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

对照组行常规基础治疗,包括饮食指导、运动指导、健康宣教、甘精胰岛素注射液[10~40 U/d,赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字:S20201001]、口服降糖药物(盐酸二甲双胍片,每次 0.5 g,每天 2 次,上海信谊天平药业有限公司,国药准字:H31020246)。观察组在对照组治疗基础上加用达格列净片(英国阿斯利康制药有限公司,国药准字:J20170040)早晨口服治疗,起始剂量 5 mg/d,根据血糖控制情况可增加至 10 mg/d。两组均治疗 3 个月。

#### 1.2.2 观察指标

采集两组患者治疗前、后静脉血,检测 FBG、2 h PBG、HbA1c、25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平。FBG、2 h PBG 水平检测采用己糖激酶法,试剂盒购自伯乐生命医学产品(上海)有限公司;HbA1c 水平检测采用西门子 Atellica CH930 全自动生化分析仪,仪器购自西门子医学诊断产品(上海)有限公司。血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平检测采用 API 3200 液相色谱串联质谱仪,仪器购自上海爱博才思分析仪器贸易有限公司;IL-6 水平检测采用化学发光微粒免疫检测法,仪器使用 Caris200 全自动化学发光免疫分析系统,仪器及配套试剂均购自北京万泰生物药业股份有限公司;TNF- $\alpha$  水平检测采用化学发光法,仪器使用西门子 Atellica IM 1600 全自动化学发光免疫分析仪,仪器及配套试剂均购自西门子医学诊断产品(上海)有限公司。

临床疗效判断参照文献[6]:(1)显效,FPG、2 h PBG 恢复正常水平或与治疗前比较降低 $\geq 40\%$ ,HbA1c 恢复正常水平或与治疗前比较降低 $\geq 30\%$ ;(2)有效,FPG 及 2 h PBG 水平与治疗前比较降低 $\geq 20\%$ ,HbA1c 水平与治疗前比较降低 $\geq 10\%$ ;(3)无效,未达到上述疗效标准,甚至病情加重。临床治疗总有效率=(显效+有效)/患者总数 $\times 100\%$ 。此外,观察两组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

所有患者均完成本研究。观察组临床治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.360$ ,

$P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组血糖指标比较

两组治疗后 FPG、2 h PBG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组治疗后 FPG、2 h PBG、HbA1c 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血清指标比较

两组治疗后血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显降低,25(OH)D<sub>3</sub> 水平均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ),且观察组治疗后血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平均明显低于对照组,25(OH)D<sub>3</sub> 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组临床疗效[n=69,n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	33(47.83)	30(43.48)	6(8.70)	63(91.30)
对照组	21(30.43)	27(39.13)	21(30.43)	48(69.56)

表 2 两组治疗前后血糖指标水平比较(n=69, $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG(mmol/L)		2 h PBG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	11.49 $\pm$ 2.52	6.24 $\pm$ 1.50 <sup>a</sup>	14.70 $\pm$ 3.18	7.85 $\pm$ 2.34 <sup>a</sup>	9.77 $\pm$ 2.20	6.05 $\pm$ 1.29 <sup>a</sup>
对照组	11.67 $\pm$ 2.18	7.18 $\pm$ 1.62 <sup>a</sup>	15.12 $\pm$ 3.37	11.24 $\pm$ 2.70 <sup>a</sup>	9.82 $\pm$ 2.56	6.93 $\pm$ 1.90 <sup>a</sup>
t	0.448	3.536	0.752	7.881	0.123	3.182
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

表 3 两组治疗前后血清指标水平比较(n=69, $\bar{x} \pm s$ )

组别	25(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)		IL-6(ng/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	11.05 $\pm$ 2.39	17.68 $\pm$ 2.51 <sup>a</sup>	52.77 $\pm$ 11.04	24.89 $\pm$ 6.74 <sup>a</sup>	41.82 $\pm$ 7.96	22.07 $\pm$ 4.19 <sup>a</sup>
对照组	10.94 $\pm$ 1.82	14.35 $\pm$ 2.20 <sup>a</sup>	53.19 $\pm$ 9.18	36.70 $\pm$ 7.32 <sup>a</sup>	42.03 $\pm$ 8.12	30.96 $\pm$ 6.28 <sup>a</sup>
t	0.304	8.287	0.242	9.859	0.153	9.782
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.4 两组不良反应发生情况比较

观察组总不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.549$ , $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况[n=69,n(%)]

组别	恶心呕吐	低血糖	腹胀	肝肾损伤	总不良反应发生率
观察组	3(4.35)	4(5.80)	2(2.90)	2(2.90)	11(15.94)
对照组	2(2.90)	2(2.90)	3(4.35)	1(1.45)	8(11.59)

## 3 讨论

近年来,T2DM 患病率呈逐年上升趋势,一旦患者病情得不到有效控制,将会严重影响其身体健康及家庭生活质量<sup>[7]</sup>。目前 T2DM 治疗采取生活方式干

预及药物治疗,其中生活方式干预包括饮食指导、合理运动及健康管理等,传统药物治疗包括使用胰岛素、二甲双胍等改善胰岛素抵抗,发挥降糖作用<sup>[2]</sup>。然而,随着 T2DM 疾病的发生、发展,仅通过传统降糖疗法难以满足部分 T2DM 患者血糖控制的要求<sup>[8]</sup>。达格列净是近年来全球首批上市的钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂,可特异性地作用于肾脏,与肾小球周围近端肾小管中功能性钠-葡萄糖转运蛋白 2 的外表面相结合,进而抑制钠-葡萄糖转运蛋白 2 与葡萄糖结合,促进多余葡萄糖排出体外,起到降糖的作用<sup>[9]</sup>。研究发现,达格列净联合其他口服降糖药,如二甲双胍、胰岛素、利拉鲁肽等,可有效改善 T2DM 及其并发症的临床疗效,起到较好的降糖效果<sup>[8,10-11]</sup>。

本研究发现,治疗后观察组临床治疗总有效率明

显高于对照组(91.30% vs. 69.56%),提示达格列净可有效改善 T2DM 患者的临床疗效。这一结果与孙晓菲等<sup>[11]</sup>报道相符。分析原因可能与其稳定的血药浓度及维持血糖波动有关。此外,本研究中两组患者治疗后 FPG、2 h PBG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低,且观察组治疗后 FPG、2 h PBG、HbA1c 水平均明显低于对照组,提示达格列净可有效降低患者血糖水平。这一结果与李萌曦等<sup>[8]</sup>报道相符。分析原因可能与达格列净的降糖机制有关,其可通过降低肾小管对葡萄糖的重新吸收作用,促使尿糖排出,无需通过胰岛素依赖机制即可发挥降糖作用。

目前研究已证实慢性炎症反应是 T2DM 的病理生理基础<sup>[12-13]</sup>。董美娟等<sup>[5]</sup>研究发现,血清维生素 D 缺乏可通过影响 IL-6、TNF- $\alpha$  等血清炎症因子水平而加重 T2DM 患者胰岛素抵抗,进而参与 T2DM 的发生、发展。1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]属于维生素 D 的活性形式,但其稳定性差、代谢快,因此临床上多检测 25-(OH)D<sub>3</sub> 来反映维生素 D<sub>3</sub> 的表达水平<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-6 为典型的促炎因子,正常生理条件下在体内保持平衡状态,当胰岛素抵抗发生时,可通过影响胰岛素信号转导及诱发血管内皮功能障碍,进一步加重胰岛素抵抗<sup>[15-16]</sup>。本研究发现,两组患者治疗后血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显降低,25(OH)D<sub>3</sub> 水平均较治疗前明显升高,且观察组治疗后血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平均明显低于对照组,25(OH)D<sub>3</sub> 水平明显高于对照组。这提示达格列净可调节患者血清 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平,降低慢性炎症反应,对控制病情的发展具有积极意义。

综上所述,在常规治疗基础上加用达格列净治疗 T2DM,可改善患者临床疗效,降低血糖水平,调节血清 25(OH)D<sub>3</sub>、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平,并且不增加不良反应的发生。

## 参考文献

- [1] ZHANG L, WANG M, ZHANG R, et al. Hemoglobin glycation index in relationship to the risk of cardiovascular complication in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(10): 107673.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] LARA-MORALES A, GANDARILLAS-GRANDE A, DÍAZ-HOLGADO A, et al. Psychosocial factors in adherence to pharmacological treatment and diabetes mellitus control in patients over 65[J]. *Aten Prim*, 2022, 54(5): 102302.
- [4] SCHEEN A J. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(5): 647-663.
- [5] 董美娟, 刘媛媛, 姚迪, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清维生素 D 及胰岛素抵抗与炎症因子关系[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(10): 1057-1060.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] GU S, WANG X, SHI L, et al. Health-related quality of Life of type 2 diabetes patients hospitalized for a diabetes-related complication[J]. *Qual Life Res*, 2020, 29(10): 2695-2704.
- [8] 李萌曦, 孟凡东, 李伟. 短期内达格列净片联合胰岛素强化方案对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响研究[J]. *世界临床药物*, 2020, 41(11): 880-885, 890.
- [9] AROW M, WALDMAN M, YADIN D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 7.
- [10] 王晓曦, 王昌明, 王沛坚. 达格列净对糖尿病足患者临床疗效及外周血 NLRP3 炎性小体表达的影响[J]. *四川医学*, 2020, 41(11): 1113-1117.
- [11] 孙晓菲, 范慧洁, 田勇. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(12): 2378-2382.
- [12] 连明珠, 陈琰, 彭静静, 等. 初诊 2 型糖尿病患者 TLR4 水平与糖脂代谢及慢性炎症的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 887-892.
- [13] 刘晓妮, 王颖, 李桃桃, 等. 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛素抵抗指数与慢性炎症指标相关性研究[J]. *检验医学*, 2019, 34(9): 826-830.
- [14] 徐宏建, 李昕, 王丽华, 等. 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 的生理功能及其在动物生产中的应用[J]. *动物营养学报*, 2020, 32(4): 1491-1498.
- [15] 王翠娟, 陆强, 尹福在, 等. 糖耐量正常的腹型肥胖男性 TNF- $\alpha$ 、IL-6、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平及与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 81-85.
- [16] 杨琴, 王学惠. 2 型糖尿病合并冠心病患者血管紧张素 II 水平与其心功能和胰岛素抵抗的相关性[J]. *安徽医学*, 2019, 40(3): 233-236.