

· 论著 · 一次研究 ·

基于真实世界数据评价达格列净和恩格列净治疗糖尿病肾病患者的疗效与安全性



胡芮玟^{1,2}, 计成², 李俐^{1,2}

1. 中国药科大学南京鼓楼医院药学部 (南京 210008)
2. 南京大学医学院附属南京鼓楼医院药学部 (南京 210008)

【摘要】目的 比较真实世界中达格列净与恩格列净治疗糖尿病肾病患者的疗效与安全性及影响因素。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月—2024 年 12 月在南京鼓楼医院接受达格列净或恩格列净治疗的糖尿病肾病患者, 使用逆概率加权法 (IPTW) 平衡 2 组协变量, 比较基线时间及治疗 6 个月后 2 组患者糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、尿微量白蛋白 (mAlb)、尿微量白蛋白 / 肌酐比值 (UACR)、估算肾小球滤过率 (eGFR) 与尿酸 (UA) 水平, 随访记录病情进展及不良反应发生情况, 采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验进行疾病进展分析, Logistic 回归模型分析 2 组不良反应影响因素。**结果** 纳入 305 例患者, IPTW 处理后 2 组基线差异无统计学意义。2 组治疗后 HbA1c、FPG、2hPG、mAlb 及 UACR 水平均较前明显下降 ($P < 0.05$), 且达格列净组 2hPG、eGFR 及 UA 水平优于恩格列净组 ($P < 0.05$); 2 组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 达格列净组中位无进展生存时间 (47 个月) 显著高于恩格列净组 (35 个月) ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 糖尿病病程 ≥ 10 年、高尿酸血症、维生素 D 缺乏为达格列净组发生不良反应的危险因素, 联用降尿酸药是恩格列净组发生不良反应的危险因素。**结论** 与恩格列净相比, 达格列净在延缓糖尿病肾病进展方面更具优势, 可显著降低餐后 2hPG 及 UA 水平, 且两者安全性相当。

【关键词】 糖尿病肾病; 达格列净; 恩格列净; 真实世界研究; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R 977.1+5 **【文献标识码】** A

Evaluation of the efficacy and safety of dapagliflozin and empagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy based on real-world data

HU Ruiwen^{1,2}, JI Cheng², LI Li^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China

2. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: LI Li, Email: njglily@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy, safety and influencing factors of the dapagliflozin and empagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy (DN) in the real world. **Methods** The data of patients with DN who received dapagliflozin or empagliflozin

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503193

基金项目: 浙江长三角健康科研基金项目 (2023CSJ-2-A001); 南京药学会会企合作药物综合评价科研专项资助项目 (2023ZP07)

通信作者: 李俐, 硕士, 副主任中药师, Email: njglily@163.com

treatment at Nanjing Drum Tower Hospital from January 2020 to December 2024 were collected. Inverse probability of treatment weighting (IPTW) was used to balance the two groups of covariates, and the glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (2hPG), urine microalbumin (mAlb), urine microalbumin/creatinine ratio (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and uric acid (UA) level were compared between the two groups before and after 6 months of treatment, and the progress of the disease and the occurrence of adverse reactions were recorded in follow-up. The Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to analyze disease progression, and the Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of adverse reactions in each group. **Results** A total of 305 patients were included, there was no statistically significant difference in baseline between the two groups after IPTW. After treatment, the levels of HbA1c, FPG, 2hPG, mAlb and UACR of the two groups decreased significantly ($P<0.05$). And the 2hPG, eGFR and UA levels were better in the dapagliflozin group than in the empagliflozin group ($P<0.05$). There was no significant difference in the adverse reaction rate of the two groups ($P>0.05$). The median progression-free survival time of dapagliflozin group was 47 months, which was significantly higher than that of 35 months of empagliflozin treatment ($P<0.05$). Multivariate analysis results showed that diabetes course over 10 years, hyperuricemia, and vitamin D deficiency are risk factors for adverse reactions in the dapagliflozin group, and the combination of uric acid-lowering drugs was the risk factor for adverse reactions in the empagliflozin group. **Conclusion** Compared with empagliflozin, dapagliflozin demonstrates greater advantages in delaying the progression of DN, it can significantly reduce 2hPG and UA levels, and the safety of dapagliflozin is equivalent to empagliflozin.

【Keywords】 Diabetic nephropathy; Dapagliflozin; Empagliflozin; Real world study; Efficacy; Safety

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是一种糖尿病引起的慢性肾病, 为严重的糖尿病并发症之一, 已成为终末期肾病的主要原因^[1]。我国 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的 DN 患病率为 21.8%, 每年约超过 40% 的 DN 患者需要进行透析或移植等肾脏替代治疗^[2], 给家庭和社会带来沉重经济负担。在 DN 的治疗进程中, 随着对疾病研究的深入及临床需求的推动, 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 受体抑制剂 (sodium-glucose transporter 2 inhibitor, SGLT-2i) 逐渐成为治疗策略中的关键一环, 被认为具有独立于降糖的肾脏保护作用^[3]。其中达格列净 (dapagliflozin) 与恩格列净 (empagliflozin) 被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[4], 广泛应用于 DN 的治疗, 但尚无两种药物在该类人群中疗效及安全性比较的文献报道。本研究收集南京鼓楼医院达格列净或恩格列净治疗 DN 的真实世界数据, 采用回顾性队列研究方法评估两种药物治疗 DN 的有效性 & 安全性, 并探究不良反应的影响因素, 以期为 DN 治疗用药选择提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取 2020 年 1 月—2024 年 12 月于南京鼓楼医院内分泌科接受达格列净或恩格列净治疗及随访的 T2DM 合并 DN 患者, 数据均来自于病历系统中已归档的病历资料, 病历中缺失或不明确的信息通过电话咨询患者补充完善。纳入标准: ①符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[5] 中 T2DM 和 DN 的诊断标准; ②年龄 ≥ 18 岁; ③估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。排除标准: ①妊娠期或哺乳期女性; ②接受 SGLT-2i 治疗不足 6 个月者; ③未规律服药或失访者。本研究已获得南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会的批准 (批件号: 2021-403-02), 并豁免患者知情同意。

1.2 样本量计算

本研究中安全性需求显著高于有效性, 故优先选择安全性指标估算样本量。真实世界研究^[6]报道使用达格列净或恩格列净的患者分别有 10% 和 12% 发生不良反应, $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$, 根据

样本量公式:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times [p1(1 - p1) + p2(1 - p2)]}{(p1 - p2)^2}$$

计算出每组需要 31 例患者才能达到统计学意义。考虑预计失访率 20%，扩大样本至每组至少 39 例。

1.3 分组与治疗方案

纳入患者根据服用 SGLT-2i 不同品种分为达格列净组与恩格列净组。达格列净组每日口服达格列净片（阿斯利康制药有限公司，规格：每片 10 mg，批号：2104131）10 mg，恩格列净组每日口服恩格列净片（上海勃林格殷格翰药业有限公司，规格：每片 10 mg，批号：E87957）10 mg。所有患者接受合理膳食、规律运动的健康宣教，治疗时间均不少于 6 个月，可联合使用其他药物调整血糖。

1.4 观察指标

统计患者基线特征包括年龄、性别、糖尿病病程、身体质量指数（body mass index, BMI）、个人史、合并症及联合用药等信息，以具有临床意义或中位数为界分类。参照改善全球肾病预后组织（KDIGO）标准^[7]，根据基线时间的 eGFR 及尿白蛋白/肌酐比值（urine albumin to creatinine ratio, UACR）将肾病进展风险分为不同等级，见表 1。

表1 按eGFR和UACR分级的DN进展风险

Table 1. Risk of progression of DN classified by eGFR and UACR

eGFR[mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	UACR (mg · g ⁻¹)		
	<30	30~<300	≥300
≥90	低	中	高
60~<90	低	中	高
45~<60	中	高	极高
30~<45	高	极高	极高
15~<30	极高	极高	极高
<15	极高	极高	极高

患者首次接受 SGLT-2i 治疗前为基线时间，记录基线时间与治疗 6 个月后的糖化血红蛋白（glycated hemoglobin A1c, HbA1c）、空腹血糖（fasting blood glucose, FPG）、餐后 2 h 血糖（2 hours postprandial glucose, 2hPG）、尿微量白蛋白（microalbuminuria, mAlb）、UACR、eGFR 与尿酸（uric acid, UA）水平。

治疗 6 个月后通过患者已归档的每月复诊病历及电话咨询补充等方式收集随访数据，随访截

止日期为 2024 年 12 月 31 日。观察预后直至疾病进展或研究结束，疾病进展定义为某次随访的 UACR 分级或 eGFR 分级任意一项较基线水平升高，开始治疗直至疾病进展的时间即无进展生存期（progression free survival, PFS）。

记录患者从开始接受治疗至研究结束时出现的与 SGLT-2i 相关不良反应，由临床药师采用 Naranjo's 评估量表^[8]进行关联性评价，评分 > 5 分的不良反应定义为 SGLT-2i 相关不良反应，包括酮症酸中毒、低血糖、泌尿生殖系统感染及血容量不足等情况。

1.5 统计学分析

采用逆概率加权法（inverse probability of treatment weighting, IPTW）平衡 2 组协变量^[9]，将所有基线特征纳入二元 Logistic 回归模型得到各组对应的倾向得分，再利用倾向得分计算权重，以标准化均差（standardized mean difference, SMD）< 0.1 为平衡标准。所有结果均经加权处理，计量资料行正态性检验后，符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行加权 *t* 检验，效应估计采用组间均值差（mean difference, MD）及 95% 置信区间（confidence interval, CI），同组前后对比行配对 *t* 检验；不符合正态的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，行 Mann-Whitney *U* 检验，效应估计采用 Hodges-Lehmann 估计量（ θ ）及 95%CI，同组前后对比采用 Wilcoxon 符号秩检验；计数资料以 $n(\%)$ 表示，行加权 χ^2 检验，Logistic 回归计算组间比值比（odds ratio, OR）及 95%CI 进行效应估计。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，以 Log-rank 检验进行分析，多因素 Cox 比例风险模型计算风险比（hazard ratio, HR）及 95%CI，采用 Logistic 逐步回归法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

研究共纳入 305 例患者，达格列净组 166 例，恩格列净组 139 例，6 个月治疗过程中无病例脱落，2 组间基线资料不平衡，经过 IPTW 处理后，权重范围 0.538 1~2.240 2，均值 1.003 5 ± 0.341 6，无极端权重，加权后达格列净组有效样本量 165.9，恩格列净组有效样本量 138.9。2 组患者基线差异无统计学意义（SMD < 0.1），具有可比性，见表 2。

表2 IPTW加权前后2组患者基线特征[n (%)]

Table 2. Comparison of baseline characteristics between the two groups before and after IPTW [n (%)]

基本特征	IPTW处理前			IPTW处理后 ^a		
	达格列净组 (n=166)	恩格列净组 (n=139)	SMD	达格列净组 (n=165.9)	恩格列净组 (n=138.9)	SMD
性别						
女	47 (28.3)	33 (23.7)	0.104	43.3 (26.1)	36.7 (26.4)	0.006
男	119 (71.7)	106 (76.3)		122.6 (73.9)	102.2 (73.6)	
病程 (年)						
<10	52 (31.3)	56 (40.3)	0.131	58.7 (35.4)	49.4 (35.6)	0.003
≥10	114 (68.7)	83 (59.7)		107.2 (64.6)	89.5 (64.4)	
年龄 (岁)						
<60	91 (54.8)	76 (54.7)	0.003	88.8 (53.5)	76.5 (55.1)	0.033
≥60	75 (45.2)	63 (45.3)		77.1 (46.5)	62.4 (44.9)	
BMI (kg · m ⁻²)						
<24	39 (23.5)	30 (21.6)	0.046	34.2 (20.6)	27.8 (20.0)	0.016
≥24	127 (76.5)	109 (78.4)		131.7 (79.4)	111.1 (80.0)	
T2DM家族史	70 (42.2)	55 (39.6)	0.053	65.5 (39.5)	57.1 (41.1)	0.033
吸烟史	55 (33.1)	44 (31.7)	0.032	50.1 (30.2)	44.0 (31.7)	0.032
饮酒史	35 (21.1)	24 (17.3)	0.097	31.2 (18.8)	27.6 (19.9)	0.028
合并症						
高血压	131 (78.9)	100 (71.9)	0.163	123.1 (74.2)	104.6 (75.3)	0.023
高血脂	92 (55.4)	77 (55.4)	0.001	93.7 (56.5)	78.2 (56.3)	0.003
高尿酸血症	54 (32.5)	33 (23.7)	0.196	46.9 (28.3)	37.6 (27.1)	0.026
维生素D缺乏	70 (42.2)	76 (54.7)	0.252	81.0 (48.8)	68.2 (49.1)	0.007
合并用药						
AGi	34 (20.5)	26 (18.7)	0.045	33.5 (20.2)	26.9 (19.4)	0.021
二甲双胍	119 (71.7)	99 (71.2)	0.010	119.3 (71.9)	99.9 (71.9)	<0.001
胰岛素	75 (45.2)	72 (51.8)	0.133	77.6 (46.8)	65.0 (46.8)	0.001
GLP-1RA	57 (34.3)	35 (25.2)	0.201	50.6 (30.5)	44.0 (31.7)	0.025
DPP-4i	45 (27.1)	45 (32.4)	0.115	50.8 (30.6)	39.6 (28.5)	0.045
调脂药	144 (86.7)	126 (90.6)	0.123	146.7 (88.4)	122.2 (88.0)	0.013
降压药	131 (78.9)	96 (69.1)	0.226	120.3 (72.5)	102.2 (73.6)	0.025
降尿酸药	24 (14.5)	11 (7.9)	0.209	18.9 (11.4)	13.9 (10.0)	0.044
进展风险						
低	14 (9.0)	9 (6.5)	0.097	12.8 (7.7)	10.7 (7.7)	0.001
中	77 (46.4)	72 (51.8)	0.114	81.0 (48.8)	68.1 (49.0)	0.004
高	57 (34.3)	47 (33.8)	0.015	56.9 (34.3)	46.3 (33.3)	0.021
极高	18 (10.8)	11 (7.9)	0.082	15.3 (9.2)	13.9 (10.0)	0.027

注: AGi. α-葡萄糖苷酶抑制剂; GLP-1RA. 胰高血糖素样肽-1激动剂; DPP-4i. 二肽基肽酶-4抑制剂; a. $n_{IPTW} = \sum_{i=1}^N W_i$, 其中表示第i个受试者的权重, 因此IPTW处理后各项例数存在小数, 并非数据实体。

2.2 治疗前后血糖水平

治疗前 2 组 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组上述血糖指标均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$ 或

$P < 0.01$); 治疗后 2 组 FPG 与 HbA1c 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而达格列净组治疗后的 2hPG 水平低于恩格列净组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.3 治疗前后尿蛋白水平

治疗前2组 mAlb 及 UACR 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗后2组 mAlb 与 UACR 均较前显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

2.4 治疗前后肾功能水平

治疗前2组 eGFR 及 UA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗后达格列净组 eGFR 较前明显增加且 UA 较前明显下降 ($P < 0.05$)，恩格列净组上述指标治疗前后无明显变化

($P > 0.05$)；而2组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

2.5 进展分析

达格列净组与恩格列净组患者的 PFS 分别为 6.0~66.0 个月、6.0~70.0 个月。相较于恩格列净组，达格列净组中位 PFS 较长 [47 个月 vs. 35 个月，HR=1.804，95%CI (1.056, 3.083)， $P=0.031$]，2组患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图1所示，2组患者的 PFS 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.81$ ， $P=0.028$)。

表3 2组患者治疗前后血糖水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Changes in FPG, 2hPG and HbA1c levels before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol · L ⁻¹)		2hPG (mmol · L ⁻¹)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组	9.43 ± 3.57	7.75 ± 3.92 ^b	15.97 ± 4.93	13.54 ± 4.25 ^b	9.08 ± 2.14	8.23 ± 2.02 ^b
恩格列净组	9.45 ± 3.66	7.85 ± 3.29 ^b	16.91 ± 5.17	15.30 ± 4.29 ^a	9.38 ± 2.09	8.40 ± 2.01 ^b
MD	0.02	0.10	0.94	1.77	0.30	0.16
(95%CI)	(-0.84, 0.87)	(-0.70, 0.90)	(-0.33, 2.21)	(0.61, 2.93)	(-0.19, 0.79)	(-0.33, 0.66)
P	0.969	0.805	0.147	0.003	0.228	0.522

注：与同组治疗前相比，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ 。

表4 2组患者治疗前后尿蛋白水平的变化比较 [$M (P_{25}, P_{75})$]

Table 4. Changes in mAlb and UACR levels before and after treatment between two groups of patients [$M (P_{25}, P_{75})$]

组别	mAlb (mg · L ⁻¹)		UACR (mg · g ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组	185.30 (54.85, 618.45)	113.95 (34.13, 457.40) ^b	215.05 (70.58, 577.65)	149.30 (44.98, 492.90) ^a
恩格列净组	166.70 (49.70, 609.7)	99.90 (32.20, 351.90) ^b	168.10 (71.35, 708.55)	133.40 (49.25, 404.40) ^b
θ	-18.60	-14.05	-46.95	-15.90
(95%CI)	(-81.74, 65.95)	(-80.19, 38.40)	(-115.83, 54.37)	(-92.47, 56.44)
P	0.650	0.871	0.713	0.996

注：与同组治疗前相比，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ 。

表5 2组患者治疗前后肾功能水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Changes in eGFR and UA levels before and after treatment between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	eGFR [mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]		UA (μmol · L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组	111.99 ± 48.25	112.52 ± 49.31 ^a	376.26 ± 108.99	371.51 ± 93.77 ^a
恩格列净组	117.94 ± 59.75	113.06 ± 64.57	385.23 ± 112.62	382.70 ± 118.78
MD	5.95	9.64	8.97	14.11
(95%CI)	(-8.93, 20.82)	(-8.68, 27.96)	(-18.49, 36.43)	(-15.16, 43.37)
P	0.432	0.301	0.521	0.344

注：与同组治疗前相比，^a $P < 0.05$ 。

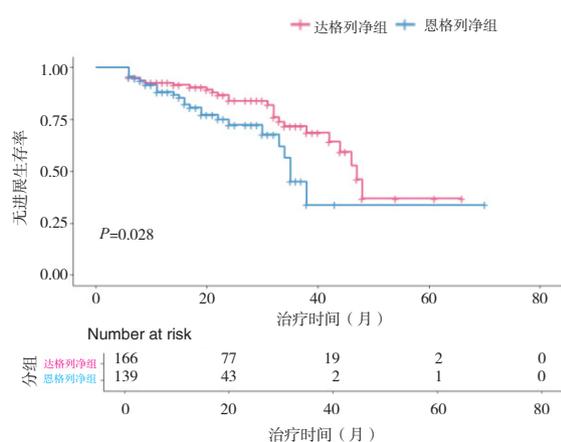


图1 2组患者PFS的Kaplan–Meier曲线
Figure 1. The Kaplan–Meier curves of PFS for patients in the two groups

2.6 不良反应发生率比较

2组总体及各类不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表6。

2.7 不良反应影响因素分析

以年龄、BMI、病程、疗效、患者个人史、合并症及联用药作为自变量, 是否发生不良反应作为因变量 (未发生=0, 发生=1), 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 病程超过10年、合并高尿酸血症、维生素D缺乏与联用调脂药是达格列净组发生不良反应的独立影响因素 ($P < 0.05$), 其中联用调脂药能降低达格列净组发生不良反应风险; 联用降尿酸药是恩格列净组发生不良反应的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表7、表8。

表6 2组不良反应比较[n (%)]

Table 6. Comparison of ADR between the two groups [n (%)]

不良反应	达格列净组	恩格列净组	OR (95%CI)	P
总体 ^a	22.9 (13.7)	23.1 (16.7)	1.327 (0.668, 2.636)	0.506
泌尿生殖系统感染	17.6 (10.6)	21.0 (15.2)	1.513 (0.719, 3.185)	0.274
低血糖	2.4 (1.4)	3.3 (2.4)	1.660 (0.250, 11.007)	0.596
血容量不足	1.8 (1.1)	1.0 (0.7)	0.659 (0.059, 7.401)	0.734
酮症酸中毒	1.0 (0.6)	1.0 (0.7)	1.148 (0.071, 18.644)	0.922

注: ^a部分患者同时发生几种不良反应, 故总例数小于各种不良反应的例数合计; IPTW处理后各项例数存在小数, 并非数据实体。

表7 影响达格列净组患者发生不良反应的多因素Logistic分析结果

Table 7. Logistic analysis results of multiple factors affecting the incidence of ADRs in dapagliflozin group

因素	b	S _b	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
BMI					
<24				1.000	
≥24	1.183	0.793	2.225	3.265 (0.808, 20.413)	0.136
病程					
<10				1.000	
≥10	1.948	0.756	6.643	7.016 (1.833, 37.459)	0.010
疗效					
无效				1.000	
应答	-1.146	0.675	2.888	0.318 (0.084, 1.239)	0.089
饮酒史					
否				1.000	
是	-1.613	0.891	3.277	0.199 (0.035, 1.143)	0.070
合并高尿酸血症					
否				1.000	
是	1.093	0.556	3.863	2.983 (1.003, 8.870)	0.049
合并维生素D缺乏					
否				1.000	
是	1.102	0.548	4.050	3.011 (1.066, 9.369)	0.044
联合使用调脂药物					
否				1.000	
是	-1.630	0.689	5.592	0.196 (0.049, 0.764)	0.018

表8 影响恩格列净组患者发生不良反应的多因素Logistic分析结果

Table 8. Logistic analysis results of multiple factors affecting the incidence of ADRs in empagliflozin group

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR (95%CI)	<i>P</i>
年龄				1.000	
<60				1.000	
≥60	0.928	0.489	3.599	2.529 (0.989, 6.868)	0.058
合并糖尿病周围血管病变				1.000	
否				1.000	
是	-1.098	0.767	2.050	0.334 (0.054, 1.258)	0.152
联合使用降尿酸药				1.000	
否				1.000	
是	1.447	0.636	5.185	4.251 (1.173, 14.831)	0.023

3 讨论

DN 早期表现为持续微量白蛋白尿，若无干预，肾小球滤过率将持续降低，患者蛋白尿症状加重直至进入终末期肾病，进而影响患者生活质量与预期寿命，SGLT-2i 被证明具有保护肾脏的作用，国内外指南均推荐其用于治疗 DN^[3, 7]。国外研究^[10]指出达格列净与恩格列净可显著降低患者 FPG 及 HbA1c 水平，且恩格列净在降低 FPG、HbA1c 方面作用更强。而本研究基于真实世界临床数据发现，虽然达格列净与恩格列净均能显著降低 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平，但达格列净在降低 2hPG 方面更优，这一差异可能与真实世界中患者实际服用恩格列净的剂量有关。两项关于恩格列净剂量的研究^[11-12]证实，加大恩格列净剂量能够增强其降低患者 FPG、HbA1c 水平的作用，这提示在真实临床应用中药物剂量可能对治疗效果产生关键影响。

本研究发现达格列净与恩格列净显著降低 DN 患者 mAlb 与 UACR 水平，与 DAPA-CKD^[13] 及 EMPA-KIDNEY^[14] 研究结论一致。与恩格列净相比，达格列净治疗后 eGFR 水平略微升高，UA 水平显著降低，与既往研究结果^[15-16] 一致，且 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线显示，达格列净在延缓 DN 进展方面效果更显著。高尿酸血症是 DN 进展的危险因素^[17]，高 UA 水平通过炎症反应、促进纤维化等机制损伤肾脏，肾病使 UA 排泄减少从而进一步升高 UA 水平，形成恶性循环。达格列净则可通过降低 UA 水平延缓疾病进展^[18-19]，表明达格列净对 DN 患者具有更强的肾脏保护作用，其机制为通过减少葡萄糖重吸收，减轻炎症，促进 UA 排泄并改善肾小管间质纤维化^[20]，延缓肾

脏病情恶化，有利于患者长期预后。有效性研究表明达格列净的疗效更具优势，能降低患者血糖水平，改善肾功能，延缓疾病进展，因其较恩格列净具有更强的降低 2hPG 作用，故对餐后血糖水平高的患者更为合适。

安全性研究发现达格列净不良反应的危险因素为病程超过 10 年、合并高尿酸血症及合并维生素 D 缺乏症，联用调脂药物能降低不良反应发生风险。随着糖尿病病程延长，患者胰岛素分泌能力减弱^[21-22]，故病程超 10 年的患者使用达格列净时不良反应发生风险显著增加，提示达格列净早期干预 DN 的安全性更佳；达格列净虽能促进 UA 经肾排泄，但长期高 UA 水平会导致其沉积于泌尿系统，增加泌尿生殖系统感染的风险；Duan 等^[23-24] 发现表明维生素 D 水平低的 T2DM 患者肾功能明显恶化，减少达格列净的清除率，使药物在体内蓄积，增加不良反应发生风险，故服用达格列净治疗 DN 时应同时维持维生素 D 水平；以他汀类为代表药的调脂药物有效减轻肾小球肥大程度、改善肾纤维化，且 Thongnak 等^[25] 的研究表明达格列净与阿托伐他汀联合可减少肾脏脂质堆积，发挥保护肾脏作用，提示两者联合治疗 DN 有较好的安全性。恩格列净不良反应的危险因素为联用降尿酸药，可能与 UA 排泄增多有关^[26]，为有效规避 UA 对达格列净与恩格列净安全性的影响，治疗期间保证足量饮水以及低嘌呤饮食十分必要。

目前缺少达格列净与恩格列净在 T2DM 合并 DN 患者中疗效及安全性比较，尚无指南明确推荐具体 SGLT-2i 品种。一项针对 T2DM 人群的 SGLT-2i 快速评价表明达格列净有效性及安全性评分略高于恩格列净，优势体现在适应证相对宽

泛且不良反应轻微^[27]。针对 T2DM 患者的 SGLT-2i 真实世界研究显示达格列净与恩格列净均能有效降低 FPG, 但达格列净在降低 BMI 方面具有显著优势, 故其有效性优于恩格列净, 而两者安全性相仿^[6]。现有研究与本研究结果近乎一致, 说明达格列净作为我国首个上市的 SGLT-2i 在长期临床应用中验证具有良好的有效性与安全性。

本研究存在以下局限性: 单中心样本量有限, 可能导致结果存在选择性偏倚; 研究时限较短, 难以捕捉药物对患者长期预后的影响。未来可通过开展多中心前瞻性临床研究, 扩大样本覆盖范围, 增强结论普适性; 重点关注终末期肾病发生率、死亡率等长期指标, 全面评估药物的临床价值。

综上所述, 达格列净与恩格列净安全性相当, 且达格列净在降低餐后血糖及尿酸、延缓 DN 患者的病情进展效果更佳, 具有相对更优的有效性, 故推荐 T2DM 合并 DN 患者优先选用达格列净。在临床实践中为 DN 患者选择 SGLT2-2i 时应综合考量患者是否存在不良反应的危险因素, 使用达格列净与恩格列净的 DN 患者应减少嘌呤摄入并饮用足量水分, 特别注意使用达格列净者补充维生素 D 同时可联用他汀类药物。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Luk AO, Li X, Zhang Y, et al. Quality of care in patients with diabetic kidney disease in Asia: the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) registry[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(9): 1230-1239. DOI: 10.1111/dme.13014.
- 2 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304. [Expert Group of Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2021, 37(3): 255-304.] DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- 3 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. [Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Society. Clinical guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in China (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13(8): 762-784.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- 4 国家医疗保障局, 人力资源和社会保障部. 国家基本医疗保
- 险、工伤保险和生育保险药品目录 2024 年 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 15.
- 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. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4): 315-409.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 6 林航羽, 尹文洁, 刘梅青, 等. 基于真实世界研究的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂临床综合评价 [J]. *中国药业*, 2025, 34(1): 110-115. [Lin HY, Yin WJ, Liu MQ, et al. Clinical comprehensive evaluation of SGLT-2 inhibitors based on the real-world study[J]. *China Pharmaceuticals*, 2025, 34(1): 110-115.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.023.
- 7 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4s): s117-s314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- 8 戚留英. 药师利用诺氏评估量表会诊药物不良反应与思考 [J]. *中医药管理杂志*, 2022, 30(24): 86-88. [Qi LY. Pharmacists' consultation on adverse drug reactions using the Naranjo's Scale and reflections[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine Management*, 2022, 30(24): 86-88.] DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2022.24.089.
- 9 Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies[J]. *Stat Med*, 2015, 34(28): 3661-3679. DOI: 10.1002/sim.6607.
- 10 Hussain M, Elahi A, Iqbal J, et al. Comparison of efficacy and safety profile of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14268. DOI: 10.7759/cureus.14268.
- 11 苏娜, 刘敏, 徐珽. 不同剂量恩格列净治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的系统评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14): 1520-1525. [Su N, Liu M, Xu T. Efficacy and safety of different doses of empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2018, 38(14): 1520-1525.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.14.17.
- 12 张敏, 季中秋. 恩格列净使用剂量对 2 型糖尿病治疗效果和不良反应的影响研究 [J]. *糖尿病新世界*, 2023, 26(7): 76-79. [Zhang M, Ji ZQ. Effect of empagliflozin dosage on treatment effect and adverse reactions of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes New World*, 2023, 26(7): 76-79.] DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.07.076.
- 13 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- 14 Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.

- 15 成莉, 朱桂花, 王凯. 达格列净对伴肾功能不全的糖尿病患者血糖控制、脂代谢及肾功能水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(1): 38–42. [Cheng L, Zhu GH, Wang K. Effect of dapagliflozin on glycaemic control, lipid metabolism and renal function levels in diabetic patients with renal insufficiency[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2025, 24(1): 38–42.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2025.01.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2025.01.010).
- 16 周国艳, 周灿, 李青, 等. 达格列净对大量白蛋白尿的 2 型糖尿病合并心衰患者预后的影响 [J]. 湘南学院学报 (医学版), 2024, 26(1): 17–20, 41. [Zhou GY, Zhou C, Li Q, et al. The impact of dapagliflozin on the prognosis of type 2 diabetic patients with heart failure and massive albuminuria[J]. *Journal of Xiangnan University(Medical Sciences)*, 2024, 26(1): 17–20, 41.] DOI: [10.16500/j.cnki.1673-498x.2024.01.004](https://doi.org/10.16500/j.cnki.1673-498x.2024.01.004).
- 17 Liu L, Gao B, Wang J, et al. Time-averaged serum uric acid and 10-year incident diabetic kidney disease: a prospective study from China[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(2): 169–178. DOI: [10.1111/1753-0407.12983](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12983).
- 18 安斌斌, 王金羊. 达格列净对 2 型糖尿病肾病合并高尿酸血症患者肾功能的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(22): 5415–5417. [An BB, Wang JY. The protective effect of dapagliflozin on the renal function of patients with type 2 diabetic nephropathy complicated by hyperuricemia[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2024, 44(22): 5415–5417.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2024.22.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2024.22.011).
- 19 Wang S, Yuan T, Song S, et al. Medium- and long-term effects of dapagliflozin on serum uric acid level in patients with type 2 diabetes: a real-world study[J]. *J Pers Med*, 2022, 13(1): 21. DOI: [10.3390/jpm13010021](https://doi.org/10.3390/jpm13010021).
- 20 Dhillon S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1135–1146. DOI: [10.1007/s40265-019-01148-3](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01148-3).
- 21 Gao Z, Yan W, Fang Z, et al. Annual decline in β -cell function in patients with type 2 diabetes in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(2): e3364. DOI: [10.1002/dmrr.3364](https://doi.org/10.1002/dmrr.3364).
- 22 谢磊, 徐嘉璐, 范荣萍, 等. 胰腺和脑 β 淀粉样蛋白表达在小鼠 2 型糖尿病进程中同步变化的研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(5): 527–534. [Xie L, Xu JL, Fan RP, et al. Synchronization of β -amyloid protein expression in pancreas and brain during progression of type 2 diabetes mellitus in mice[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2024, 16(5): 527–534.] DOI: [10.3760/ema.j.cn115791-20240221-00077](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn115791-20240221-00077).
- 23 Duan S, Lu F, Wu B, et al. Association of serum 25 (OH) vitamin D with chronic kidney disease progression in type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 929598. DOI: [10.3389/fendo.2022.929598](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.929598).
- 24 Wang H, Yu X, Liu D, et al. VDR activation attenuates renal tubular epithelial cell ferroptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(10): e2305563. DOI: [10.1002/advs.202305563](https://doi.org/10.1002/advs.202305563).
- 25 Thongnak L, Chatsudthipong V, Kongkaew A, et al. Effects of dapagliflozin and statins attenuate renal injury and liver steatosis in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistant rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 396: 114997. DOI: [10.1016/j.taap.2020.114997](https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114997).
- 26 Lu YH, Chang YP, Li T, et al. Empagliflozin attenuates hyperuricemia by upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB signaling pathway in type 2 diabetic mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3): 529–542. DOI: [10.7150/ijbs.33007](https://doi.org/10.7150/ijbs.33007).
- 27 计成, 周兵, 朱鹏里, 等. 基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版)》的原研钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂综合评价 [J]. 医药导报, 2025, 44(2): 251–258. [Ji C, Zhou B, Zhu PL, et al. Comprehensive evaluation of riginal research sodium-glucose transporters 2 inhibitors based on a quick guideline for drug evaluation and selection in chinese medical institutions (the second edition)[J]. *Herald of Medicine*, 2025, 44(2): 251–258.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2025.02.013](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2025.02.013).

收稿日期: 2025 年 03 月 27 日 修回日期: 2025 年 07 月 01 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏