

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.003
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0013-06

肾脏疾病专题·论著

达格列净对早期2型糖尿病肾病患者肾小球和肾小管功能的影响*

连明珠, 赵莹, 康静, 陈琰

(吉林大学第二医院 内分泌科, 吉林 长春 130041)

摘要: 目的 通过钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂达格列净治疗早期2型糖尿病肾病患者的肾小球和肾小管功能相关指标及炎症标志物的变化, 探讨其改善肾功能的可能机制。**方法** 选取2017年12月—2018年12月就诊于吉林大学第二医院内分泌科的2型糖尿病肾脏疾病患者160例。将患者随机分为二甲双胍组(MET组)和达格列净组(DAP组)。患者均进行生活因素干预、调脂、降尿蛋白等基础治疗, MET组给予盐酸二甲双胍1500 mg/d, DAP组给予达格列净10 mg/d降糖治疗, 均治疗3个月。收集患者基线和治疗3个月后的临床资料及相关生化指标。ELISA法检测炎症标志物TNF- α 、IL-6及HMGB1的水平。**结果** 两组患者治疗前临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。达格列净组治疗前后BUN、Scr、ACR、CysC、尿 α 1-MG、TNF- α 、尿 β 2-MG、尿NAG、IL-6及HMGB1的差值较二甲双胍组低($P<0.05$), eGFR的差值较二甲双胍组高($P<0.05$)。两组患者均未发生低血糖事件。**结论** 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂达格列净可能通过抗炎作用改善早期2型糖尿病肾病患者肾小球和肾小管功能。

关键词: 糖尿病肾病; 糖尿病, 2型; 肾小球; 肾小管

中图分类号: R587.1; R692.9

文献标识码: A

Effects of dapagliflozin on glomerular and tubular function in patients with early type 2 diabetic nephropathy*

Ming-zhu Lian, Ying Zhao, Jing Kang, Yan Chen

(Department of Endocrinology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China)

Abstract: Objective To observe the effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin on glomerular and renal tubular function via the changes of related indicators and inflammatory markers in patients with early type 2 diabetic nephropathy, and to explore the possible mechanisms of dapagliflozin in improving renal function. **Methods** A total of 160 patients with type 2 diabetes who were admitted to our department were selected. The enrolled patients were randomly divided into the metformin group (MET group) and the dapagliflozin group (DAP group). All patients were given basic treatments such as intervening life factors, lowering the lipid, and reducing urinary protein. Besides, the MET group and the DAP group were treated with metformin hydrochloride tablets (1,500 mg per day) and dapagliflozin tablets (10 mg per day) respectively to control the blood glucose for 3 months. The clinical data and relevant biochemical indicators of patients at baseline and 3 months after treatment were collected. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and high mobility group box protein 1 (HMGB1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The data

收稿日期: 2020-07-18

* 基金项目: 吉林省科技厅优秀青年人才基金项目 (No: 20180520122JH); 吉林省卫生计生青年科技骨干培育计划 (No: 2017Q030)

[通信作者] 陈琰, E-mail: chen99@jlu.edu.cn; Tel: 0431-81136436

were statistically analyzed using SPSS 22.0 software. **Results** There was no statistical difference in the clinical data at baseline between the MET group and DAP group ($P > 0.05$). The differences in levels of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), albumin-to-creatinine ratio (ACR), cystatin C (CysC), urinary α 1-microglobulin (α 1-MG), urinary β 2-microglobulin (β 2-MG), urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), TNF- α , IL-6, and HMGB1 before and after the treatment in the DAP group were lower than those in the MET group ($P < 0.05$). However, the difference in estimated glomerular filtration rate (eGFR) before and after the treatment in the DAP group was higher than that in the MET group ($P < 0.05$). None of the patients in both groups developed hypoglycemia during the treatment. **Conclusions** The SGLT2 inhibitor dapagliflozin may improve the glomerular and tubular function of patients with early type 2 diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects.

Keywords: dapagliflozin; diabetic nephropathy; glomerulus; renal tubule; inflammatory factor

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是难以控制的糖尿病并发症, 通常表现为持续蛋白尿、肾小球滤过率持续下降、心血管事件及相关病死率增加^[1]。从2011年起, 我国住院患者DN的患病率开始超过肾小球肾炎相关慢性肾病, 且两者之间的差距不断增大^[2]。代谢及血流动力学异常触发大量炎症因子释放, 炎症信号通路的激活, 可导致2型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 患者肾脏功能损伤^[3-4]。有研究显示, 肾小管间质病变是DN的重要特征, 针对近端肾小管损害因素引起的炎症反应能够造成肾小管间质纤维化、肾小管萎缩, 甚至可引起肾小球硬化^[5-7]。已报道达格列净具有肾脏保护作用, 但管球反馈机制之外的机制未明^[8]。高迁移率族蛋白1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 作为促炎因子可激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等信号通路, 从而使炎症因子表达^[9]。基于以上结果, 本研究观察达格列净对早期T2DM肾病患者肾小球和肾小管相关指标、炎症因子及HMGB1的影响, 探讨其可能的肾脏保护机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年12月—2018年12月就诊于吉林大学第二医院内分泌科的T2DM肾病患者160例。其中男性82例, 女性78例。将入选患者随机分为二甲双胍组80例和达格列净组80例。纳入标准: ①依据中

国T2DM防治指南 (2017年版)^[10]和2014年美国肾脏病协会的《糖尿病肾脏疾病诊断标准》^[11]; ②年龄30~65岁; ③病史 ≥ 1 年; ④糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) $> 7.0\% \sim < 10.5\%$; ⑤尿白蛋白/肌酐比值 (ACR) 30~300 mg/g (半年内复查, 3次中至少满足2次); ⑥肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 60 ml/(min \cdot 1.73 m²); ⑦眼底照相证实为糖尿病视网膜病变; ⑧既往仅生活因素干预血糖控制; ⑨服用1种ACEI/ARB类药物 ≥ 3 个月, 且剂量稳定, 或未服用ACEI/ARB类药物。排除标准: ①1型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病; ②合并糖尿病各种急性并发症 (感染、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗综合征等); ③合并心肺功能不全、伴随其他泌尿系统疾病及未控制高血压等。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

患者均进行生活因素干预、调脂、降尿蛋白等基础治疗。二甲双胍组患者均口服盐酸二甲双胍 (规格: 0.5 g/片, 中美上海施贵宝制药有限公司) 500 mg/次, 3次/d, 达格列净组患者均给予达格列净 (规格: 10 mg/片, 英国阿斯利康制药有限公司) 10 mg/次, 1次/d, 两组均治疗3个月。统计最终纳入数。比较两组治疗前和治疗后3个月各指标的变化。

1.2.1 临床资料收集 包括患者性别、年龄、病程、身高、体重、BMI、SBP、DBP等。于治疗前后抽取患者空腹静脉血, 采用美国BECKMAN公司的CX8型全自动生化分析仪检测FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Scr、UA、BUN及Cys C。采用美国BIO-RAD公司的糖化血红蛋白检测仪测定HbA1c,

采用美国雅培公司的AXSYM全自动免疫分析仪测定FINS, 计算稳态胰岛素评价指数(homeostasis modeall assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = FINS × FPG/22.5。计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR) = $186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742)$, 如果是女性)。留取晨尿液采用免疫投射比浊法测得尿微量白蛋白、尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、尿N-乙酰- β -葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -glucosaminidase, NAG)及尿微量白蛋白/尿肌酐。

1.2.2 血清HMGB1及其他炎症指标检测 嘱患者禁食8 h, 抽取外周静脉血, 在室温下静置1h, 放入离心机以3000 r/min离心10~15 min, 分离上层血清置于-70℃冰箱中备用。采用长沙达尔锋生物科技有限公司的博瑞克ELISA试剂盒(ELISA法)测得HMGB1、TNF- α 及IL-6。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验, 计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗安全性比较

二甲双胍组6例患者因胃肠道副作用未完成随访, 4例改变治疗方案剔除, 最终完成70例。达格列净组2例患者因尿路感染退出, 2例因全身乏力退出, 最终完成76例。两组患者均未发生低血糖事件。

2.2 两组患者治疗前临床资料比较

两组患者治疗前临床资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 两组患者治疗前后各指标的差值比较

两组患者治疗前后BUN、Scr、ACR、Cys C、尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、尿NAG、IL-6、TNF- α 、HMGB1及eGFR的差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 达格列净组的BUN、Scr、ACR、Cys C、尿 α_1 -MG、TNF- α 、尿 β_2 -MG、尿NAG、IL-6、HMGB1较二甲双胍组低, eGFR较二甲双胍组高。见表2。

表1 两组患者治疗前临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
二甲双胍组	70	36/34	52.38 \pm 8.21	24.54 \pm 2.07	3.16 \pm 1.25	132.35 \pm 7.48	85.16 \pm 6.36
达格列净组	76	41/35	50.25 \pm 10.01	24.36 \pm 1.89	3.43 \pm 1.12	132.75 \pm 6.02	83.89 \pm 6.22
χ^2/t 值		0.400	1.468	0.563	-1.438	-0.372	1.282
P 值		0.527	0.144	0.574	0.152	0.710	0.202

组别	FPG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	FINS/ (mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR/ ($\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HLD-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
二甲双胍组	10.25 \pm 1.94	8.58 \pm 3.04	16.22 \pm 6.77	8.58 \pm 3.04	2.86 \pm 1.30	5.63 \pm 1.22	1.16 \pm 1.00
达格列净组	9.91 \pm 2.15	8.27 \pm 2.58	16.16 \pm 5.85	8.27 \pm 2.58	2.97 \pm 1.05	5.59 \pm 1.67	1.14 \pm 0.12
χ^2/t 值	1.056	0.163	0.057	0.685	-0.553	0.241	0.989
P 值	0.292	0.871	0.955	0.495	0.581	0.810	0.324

组别	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/ ($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	ACR/ (mg/g, $\bar{x} \pm s$)	eGFR/[ml/(min· 1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	Cys C/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
二甲双胍组	2.60 \pm 0.61	7.09 \pm 1.06	85.45 \pm 11.94	184.73 \pm 23.68	76.81 \pm 7.50	1.81 \pm 0.60
达格列净组	2.52 \pm 0.64	7.11 \pm 1.01	87.13 \pm 13.05	186.17 \pm 19.49	75.19 \pm 8.40	1.80 \pm 0.54
χ^2/t 值	0.796	-0.077	-0.851	-0.419	1.287	0.012
P 值	0.427	0.939	0.396	0.676	0.200	0.990

续表 1

组别	UA/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	尿 α 1-MG/ (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	尿 β 2-MG/ (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	尿NAG/(u/L , $\bar{x} \pm s$)	IL-6/(pg/ml , $\bar{x} \pm s$)	TNF- α /(pg/ml , $\bar{x} \pm s$)	HMGB-1/(g/ml , $\bar{x} \pm s$)
二甲双胍组	335.59 \pm 42.08	15.27 \pm 4.89	1.47 \pm 0.49	6.29 \pm 2.00	75.77 \pm 18.24	73.86 \pm 26.44	14 204.65 \pm 3 803.94
达格列净组	337.30 \pm 44.63	15.88 \pm 4.48	1.63 \pm 0.62	6.77 \pm 1.71	73.18 \pm 17.02	70.84 \pm 24.25	15 331.80 \pm 3 989.45
χ^2/t 值	-0.249	-0.813	-1.768	-1.624	0.930	0.755	-1.829
P 值	0.803	0.417	0.079	0.106	0.354	0.451	0.069

表 2 两组患者治疗前后临床资料的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI/(kg/m^2)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/(mmol/L)	HbA1c/%	HOMA-IR	TG/(mmol/L)
二甲双胍组	70	-0.74 \pm 0.68	-4.43 \pm 3.16	-3.13 \pm 2.38	-0.55 \pm 0.46	0.22 \pm 0.20	0.29 \pm 0.18	0.25 \pm 0.17
达格列净组	76	-0.94 \pm 0.69	-4.73 \pm 2.96	-2.54 \pm 2.51	-0.67 \pm 0.50	0.30 \pm 0.31	0.36 \pm 0.28	0.22 \pm 0.15
t 值		1.792	0.620	-1.521	1.609	1.882	1.782	-1.143
P 值		0.075	0.536	0.130	0.110	0.062	0.077	0.255

组别	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	BUN/(mmol/L)	Scr/($\mu\text{mol/L}$)	ACR/(mg/g)	Cys C/(mg/L)	尿 α 1-MG/(mg/L)
二甲双胍组	-0.30 \pm 0.15	-0.23 \pm 0.12	-0.42 \pm 0.18	-2.20 \pm 0.75	-2.49 \pm 0.87	-0.20 \pm 0.10	-1.67 \pm 0.58
达格列净组	-0.28 \pm 0.15	-0.27 \pm 0.14	-0.49 \pm 0.23	-3.07 \pm 1.70	-4.27 \pm 2.11	-0.48 \pm 0.28	-2.49 \pm 1.21
t 值	-0.514	1.839	2.130	4.218	6.987	8.529	5.456
P 值	0.608	0.068	0.035	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	尿 β 2-MG/(mg/L)	尿NAG/(u/L)	IL-6/(pg/ml)	TNF- α /(pg/ml)	HMGB-1/(pg/ml)	eGFR/[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
二甲双胍组	-0.19 \pm 0.08	-0.66 \pm 0.17	-1.37 \pm 0.42	-1.40 \pm 0.19	-21.46 \pm 0.55	2.23 \pm 0.82
达格列净组	-0.31 \pm 0.13	-0.92 \pm 0.44	-2.37 \pm 0.48	-2.83 \pm 0.60	-26.56 \pm 0.92	3.84 \pm 2.06
t 值	7.340	4.956	14.046	20.390	42.646	-6.531
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

DN 是常见的糖尿病微血管并发症，同时也是导致终末期肾病最常见的疾病之一，DN 患者极易患心血管疾病，导致发病率和病死率上升，因此有必要对 DN 进行有效的治疗^[12]。然而 DN 中强化血糖控制可以延缓但不能显著地阻止终末期肾病的发展，故需要寻找新的 DN 防治药物。

达格列净属于新型降糖药物，是钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂^[13]。MOSENZON 等^[14]研究表明，达格列净的肾脏保护作用更胜于血管紧张素 II 受体拮抗剂，降低肾脏事件风险比例最高。同时 POLLOCK 等^[15]研究结果示，达格列净单用或者联合沙格列汀使用，即使在使用了肾素血管紧张素系统抑制剂基础上，依然显著降低尿白

蛋白、尿肌酐 21% 和 38%。SGLT2 抑制剂可以降低 T2DM 发生蛋白尿的风险，而蛋白尿是一种肾小球损伤的标志^[16]。一项 T2DM 合并中度肾损伤患者的长期研究结果提示，与对照组相比，接受达格列净治疗的患者更降低蛋白尿的排泄^[17]。本研究中达格列净组患者治疗 3 个月后 Scr、BUN、ACR 及 Cys C 均较基线下降，eGFR 升高。显著降低的 ACR，与上述研究结果基本一致。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂，循环中的 Cys C 经肾小球过滤清除，是能反映肾小球滤过率变化的内源性标志物之一。尿液中 β 2-MG、 α 1-MG 及 NAG 是近端小管损害的临床评估标志物^[18]。本研究还发现，达格列净组患者治疗 3 个月后尿 α 1-MG、尿 β 2-MG 及尿 NAG 较基线时下降。因此推测达格列净具有保护肾小管的作用。国内学者张德园等^[19]的研究表明，达格列净可降低血

糖控制不佳的T2DM患者的尿NAG,与之相比,本研究同时观察了尿 α 1-MG、尿 β ₂-MG的变化,对是否具有保护肾小管作用更有一定的说服力。

DN的发病机制复杂,传统的DN发病机制是血液动力学改变和严重持续高血糖的双重作用。近年来研究表明, DN是一种慢性低度炎症状态,炎症相关分子和途径在早期DN进程中起重要作用,因此靶向性炎症可能是治疗DN的方法之一^[20]。HMGB1是一种普遍存在的核蛋白,在树突细胞和单核细胞/巨噬细胞的炎症因子刺激下可主动或被动地释放出来,一旦被释放至细胞外,通过与其受体结合诱导NF- κ B移位,导致促炎细胞因子的分泌,包括TNF- α 、IL-6及IL-1^[21]。CHEN等^[22]研究表明, HMGB1与DN的发生、发展密切相关,并且与TNF- α 、IL-6呈正相关。在DN中, HMGB1可能通过激活Toll样受体2或晚期糖基化终末产物受体中的部分或全部来介导炎症反应。同时动物实验表明,阻断HMGB1与其受体结合可以抑制链脲佐菌素糖尿病小鼠DN的发展^[23]。国外学者指出,达格列净可能具有额外的抗炎作用来保护肾脏,该抗炎作用独立于血糖、血压之外^[24]。另有研究表明,经达格列净治疗后的T2DM患者的尿中肾小管损伤标志物及炎症标志物(如IL-6)的排泄减少^[25]。有研究指出,在体外实验中,将人肾脏近端小管的SGLT2基因去除后,会抑制糖尿病肾脏炎症的出现^[26]。此外,本研究显示达格列净组治疗3个月后,炎症指标(TNF- α 、IL-6)及HMGB1较基线显著降低,与上述研究结果基本一致。本研究以盐酸二甲双胍作为对照,治疗3个月后虽然两组患者指标均有改善,但以达格列净组患者变化更显著。因此,达格列净具有独立于降低血糖、血压及体重之外的肾脏保护功能,表现为改善早期DN患者的肾小球及肾小管功能,可能的机制是达格列净下调HMGB1的表达,减少其与晚期糖基化受体结合,使MAPK、NF- κ B、PKC等信号通路激活途径受限,同时降低TNF- α 、IL-6炎症因子的释放,通过抗慢性炎症作用改善肾脏功能。既往有研究表明,达格列净具有升高LDL-C的作用^[27]。本研究经过3个月的治疗,达格列净组患者LDL-C无显著变化,可能与纳入病例数及观察时间有关。

综上所述,达格列净对肾脏具有一定的潜在

保护作用,其机制可能是通过下调HMGB1,降低TNF- α 、IL-6等炎症因子释放从而改善肾小球及肾小管功能,为早期T2DM肾病患者降糖治疗的选择提供有力的临床证据。

参 考 文 献 :

- [1] LIN Y C, CHANG Y H, YANG S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease[J]. Formos Med Assoc, 2018, 117(8): 662-675.
- [2] ZHANG L, LONG J, IANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): DOI: 10.3390/ijms20143393.
- [4] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 20(116): 50-63.
- [5] TANG S C, LEUNG J C, LAI K N. Diabetic tubulopathy: an emerging entity[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 124-134.
- [6] HOJS R, EKART R, BEVC S, et al. Biomarkers of renal disease and progression in patients with diabetes[J]. J Clin Med, 2015, 4(5): 1010-1024.
- [7] GRGIC I, CAMPANHOLLE G, BIJOL V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 2012, 82(2): 172-183.
- [8] MIMA A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease[J]. Diabetes Complications. 2018, 32(7): 720-725.
- [9] WU H, CHEN Z, XIE J, et al. High mobility group box-1: a missing link between diabetes and its complications[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2: 1-11.
- [10] 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.
- [11] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [12] BESSHO R, TAKIYAMA Y, TAKIYAMA T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-12.
- [13] 雷梓曦, 王建平. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂与糖尿病肾病[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(5): 449-451.
- [14] MOSENZON O, WIVIOTT S D, CAHN A, et al. Effects of DAP agliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(8): 606-617.
- [15] POLLOCK C, STEFÁNSSON B, REYNER D, et al. A effects of DAP agliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(6): 429-441.

- [16] DAVIDSON J A. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(4): 251-260.
- [17] KOHAN D E, FIORETTO P, TANG W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that DAP agliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4): 962-971.
- [18] SHEIRA G, NORELDIN N, TAMER A, et al. Urinary biomarker N-acetyl- β -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14: 4.
- [19] 张德园, 钟兴, 潘天荣. 达格列净对血糖控制不佳的2型糖尿病患者肾脏保护作用的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(11): 806-811.
- [20] WADA J, MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139-152.
- [21] CHEN Q J, GUAN X F, ZUO X C, et al. The role of high mobility group box 1(HMGB1) in the pathogenesis of kidney diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(3): 183-188.
- [22] CHEN X C, MA J, KWAN T, et al. Blockade of HMGB1 attenuates diabetic nephropathy in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): DOI: 10.1038/s41598-018-26637-5.
- [23] ZHANG H, ZHANG R, CHEN J, et al. High mobility group box1 inhibitor glycyrrhizic acid attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(5): 894-904.
- [24] PATEL D K, STRONG J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycemic benefit[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(5): 1771-1792.
- [25] ALICIC R Z, NEUMILLER J J, JOHNSON E J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 248-257.
- [26] HATANAKA T, OGAWA D, TACHIBANA H, et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(4): e00239.
- [27] 姜立娟, 刘福强, 蒋子允, 等. 达格列净改善超重及肥胖2型糖尿病患者脂代谢及内脏脂肪含量[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(6): 87-93.

(李科 编辑)

本文引用格式: 连明珠, 赵莹, 康静, 等. 达格列净对早期2型糖尿病肾病患者肾小球和肾小管功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 13-18.

Cite this article as: LIAN M Z, ZHAO Y, KANG J, et al. Effects of dapagliflozin on glomerular and tubular function in patients with early type 2 diabetic nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 13-18.