

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0075-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.023

# 达格列净对 2 型糖尿病性非增生型 视网膜病变的疗效研究

梁慰强 邓嘉进 罗海钊 舒毅

(佛山市南海区人民医院, 广东 佛山 528200)

**[摘要]** 目的: 研究达格列净治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非增生型糖尿病视网膜病变 (NPDR) 的临床效果。方法: 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月佛山市南海区人民医院收治的 120 例 T2DM 合并 NPDR 患者, 随机分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组给予利拉鲁肽降糖治疗, 观察组在对照组基础上联合达格列净治疗。比较两组患者眼底检查情况、炎症因子水平、血脂指标、不良反应发生情况、临床疗效。结果: 治疗后, 两组患者黄斑中心凹厚度 (CMT)、最佳矫正视力 (BCVA)、闪烁视网膜电图 (F-ERG) 均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组; 两组患者血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 达格列净辅助治疗 T2DM 合并 NPDR, 可有助减轻机体炎症反应, 降低血脂水平, 延缓 NPDR 病程, 促病情转归, 且安全性较好。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 非增生型糖尿病视网膜病变; 达格列净; 利拉鲁肽**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** B

据相关统计<sup>[1]</sup>, 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种慢性的微血管并发症, 具有 10 年以上病程的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者继发 DR 的概率可达 60%~90%, 其中早期 DR 多为非增生型糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR), 但若无及时有效干预, 随着病情进展, 可进一步进展为增生型 DR, 新生血管形成, 甚至导致玻璃体积血, 患者的视力会受到明显损害, 甚至致盲。相关研究指出<sup>[2]</sup>, 脂代谢异常是诱导 NPDR 发生和推动病情进展的重要环节, 因此临床防治 NPDR 中多应用他汀类药物, 以调节血脂和保护血管。近年来相关研究表明<sup>[3]</sup>, 糖尿病血糖控制不良, 会增强机体非酶糖的基化作用, 产生大量的自由基, 引起周围神经病变。达格列净为新型的钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂, 能有效阻碍机体吸收葡萄糖, 从而控制血糖波动, 通过控制病情进展可有助防治相关并发症。目前关于达格列净对 NPDR 的影响研究的临床报道还较少, 因此本研究探讨达格列净治疗 T2DM 合并 NPDR 的效果, 旨在为后续治疗提供依据, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月佛山市南海区人民医院收治的 120 例 T2DM 合并 NPDR 患者, 随机分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组男性 36 例, 女性 24 例; 年龄 22~59 岁, 平均 (39.24 ± 3.13) 岁; T2DM 病程 4~15 年, 平均 (9.35 ± 2.20) 年; NPDR 分级<sup>[4]</sup>为轻度 35 例, 中度 25 例。观察组男性 37 例, 女性 23 例; 年龄 20~60 岁, 平均 (41.43 ± 3.16) 岁; T2DM 病程 5~16 年, 平均 (9.44 ± 2.23) 年; NPDR 分级为轻度 33 例, 中度 27 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合 NPDR 的诊断标准<sup>[4]</sup>, 经眼底检查和荧光素眼底血管造影确诊, NPDR 分级为轻、中度; (2) T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[5]</sup>; (3) 单眼病变; (4) 年龄 18~60 岁; (5) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并白内障、青光眼、视网

**[收稿日期]** 2023-06-17**[基金项目]** 佛山市卫生健康局医学科研项目 (20220304)**[作者简介]** 梁慰强, 男, 主治医师, 主要从事内分泌科的工作。

膜脱落等眼科疾病；（2）合并心、肾功能不全，全身感染性疾病，酮症酸中毒等；（3）参与研究前1个月内曾使用过血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂；（4）糖尿病肾病IV期；（5）对本研究所用药物过敏；（6）认知功能障碍，精神异常。

### 1.3 方法

两组常规给予运动、饮食指导，阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，国药准字H20051408）降脂治疗，口服，20 mg·次<sup>-1</sup>，1次·d<sup>-1</sup>；甲钴胺片（江西青峰药业有限公司，国药准字H20051440）营养神经治疗，口服，0.5 mg·次<sup>-1</sup>，3次·d<sup>-1</sup>。对照组采用利拉鲁肽注射液[诺和诺德（中国）制药有限公司，国药准字J20160037]降糖治疗，在下腹部睡前皮下注射1次，1.2 mg·次<sup>-1</sup>。观察组在对照组基础上，加用达格列净片（阿斯利康制药有限公司，国药准字HJ20170119），口服，10 mg·次<sup>-1</sup>，1次·d<sup>-1</sup>。两组均连续治疗1个月。

### 1.4 观察指标

（1）眼底检查：采用光学相干断层扫描仪（蔡司RetiView OCT5000）测量治疗前后的患眼黄斑中心凹厚度（central macular thickness, CMT）；采用1980年美国国家科学院制成的新视力表检查治疗前后的患者的最佳矫正视力（best corrected visual acuity, BCVA）；以最小分辨角对数（logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR）表示BCVA结果值；采用佳能CR-2眼底照相机采集治疗前后的眼底全视野闪烁视网膜电图（flicker electroretinogram, F-ERG）。（2）炎症因子：治疗前后，采用全自动生化分析仪（贝克曼库尔特

AU5800型），以酶联免疫吸附法检测血清中超敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）；采用BD Canto II流式细胞仪，以流式微球阵列法检测白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factorα, TNF-α）。（3）血脂指标：治疗前后，采用全自动生化分析仪，以酶联免疫吸附法检测血清总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（three triacylglycerol, TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C）。（4）不良反应：记录治疗期间不良反应（恶心呕吐、泌尿系统感染）发生情况。（5）临床疗效。参照《糖尿病眼病诊断与治疗》<sup>[6]</sup>评定疗效，显效：治疗后视网膜水肿及出血症状显著改善，视力表检查提升幅度≥3行；有效：治疗后视网膜水肿及部分出血症状有好转，视力表检查提升幅度≥2行且<3行；无效：治疗后视网膜症状及视力表检查结果查无好转，甚至加重。总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后眼底检查情况比较

治疗后，两组患者CMT、BCVA、F-ERG均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组患者治疗前后眼底检查情况比较 (n = 60,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CMT/ $\mu\text{m}$	BCVA/logMAR	F-ERG/ $\text{U} \cdot \mu\text{V}^{-1}$	
				$\alpha$ 波	$\beta$ 波
对照组	治疗前	355.18 ± 30.78	0.52 ± 0.14	139.82 ± 52.67	330.21 ± 73.15
	治疗后	268.13 ± 29.18 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.07 <sup>a</sup>	120.68 ± 42.73 <sup>a</sup>	245.83 ± 66.78 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	354.68 ± 29.65	0.51 ± 0.15	139.06 ± 52.59	329.77 ± 72.53
	治疗后	243.59 ± 28.73 <sup>ab</sup>	0.29 ± 0.06 <sup>ab</sup>	101.94 ± 37.69 <sup>ab</sup>	204.64 ± 64.51 <sup>ab</sup>

注：CMT—黄斑中心凹厚度；BCVA—最佳矫正视力；logMAR—最小分辨角对数；F-ERG—闪烁视网膜电图。与同组治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗后，两组患者血清hs-CRP、IL-6、TNF-α水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

### 2.3 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗后，两组患者血清TC、TG、LDL-C水平均低于治疗前，且观察组低于对照组；两组患者血清HDL-C水平高于治疗前，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

(n = 60,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	5.75 ± 0.77	14.47 ± 1.63	35.83 ± 6.93
	治疗后	2.46 ± 0.33 <sup>c</sup>	12.38 ± 1.08 <sup>c</sup>	25.86 ± 5.52 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	5.69 ± 0.71	14.28 ± 1.59	35.78 ± 6.89
	治疗后	2.14 ± 0.23 <sup>cd</sup>	11.13 ± 1.02 <sup>cd</sup>	19.40 ± 4.21 <sup>cd</sup>

注：hs-CRP—超敏C反应蛋白；IL-6—白细胞介素-6；TNF-α—肿瘤坏死因子α。与同组治疗前比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血脂水平比较

( $n = 60, \bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	治疗前	6.73±0.35	1.93±0.24	1.16±0.13	3.54±0.75
	治疗后	5.51±0.31 <sup>e</sup>	1.63±0.13 <sup>e</sup>	1.29±0.15 <sup>e</sup>	2.79±0.53 <sup>e</sup>
观察组	治疗前	6.47±0.32	1.88±0.22	1.13±0.14	3.46±0.73
	治疗后	3.75±0.20 <sup>ef</sup>	1.03±0.08 <sup>ef</sup>	2.35±0.18 <sup>ef</sup>	1.89±0.45 <sup>ef</sup>

注：TC—总胆固醇；TG—三酰甘油；HDL-C—高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C—低密度脂蛋白胆固醇。

与同组治疗前比较，<sup>e</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>f</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为 95.00%，高于对照组的 76.67%，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 ( $n = 60, \text{例}$ )

组别	显效	有效	无效	总有效 $n$ (%)
对照组	22	24	14	46(76.67)
观察组	31	26	3	57(95.00) <sup>g</sup>

注：与对照组比较，<sup>g</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组患者不良反应发生率比较

对照组患者有 2 例恶心呕吐，不良反应发生率为 3.33% (2/60)；观察组患者有 2 例泌尿系统感染，3 例恶心呕吐，不良反应发生率为 8.33% (5/60)。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

DR 是糖尿病疾病进展的主要并发症之一，早期多为 NPDR，此类患者以眼底出现出血斑或小出血点，微动脉瘤形成，棉绒斑及硬性渗出为主要表现，尚未有视网膜新生血管形成，若未得到及时和有效的干预，会进一步发展至增生型，导致眼底出血、眼底新生血管破裂、视网膜周围细胞坏死、视网膜前玻璃体出血等严重并发症，甚至导致死亡<sup>[7]</sup>。相关研究指出<sup>[8]</sup>，糖尿病患者血糖控制不良，血糖持续处于高水平，是诱导 DR 发生的主要因素之一，其次，脂代谢紊乱、氧化应激反应、炎症反应等也是诱导 NPDR 发生和推动 NPDR 进程的重要影响因素。因此，临床认为积极纠正脂代谢失调，减轻炎症状态，维持血糖稳定，抑制氧化应激等，在治疗 NPDR 中有着重要的意义<sup>[9]</sup>。

本研究两组患者在常规胰岛素降糖、他汀类降脂治疗基础上，观察组联用达格列净，治疗后，两组患者 CMT、BCVA、F-ERG 均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，其疗效更理想，且两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；观察组患者临床有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示加用达格列净后更

利于 T2DM 合并 NPDR 疾病转归，提升整体疗效和患者的视力，且与常规降糖药物联合使用，不会明显增加副作用，安全性较好。达格列净为新型降糖制剂，其同时有降糖、降压、降脂的作用。相关动物实验结果显示<sup>[10]</sup>，达格列净能通过修复糖尿病心肌缺血大鼠的受损心肌及血管，从而增强其心功能。以往研究表明<sup>[11]</sup>，糖尿病并发症与叉头框蛋白 04 (human forkhead box 04, FOXO4) 的表达异常间存在密切相关，在 DR 患者中往往存在 FOXO4 高表达的情况。而相关研究证实<sup>[12]</sup>，达格列净可通过下调转录因子 FOXO4 的表达，对高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞氧化应激和凋亡机制进行抑制，从而可有效控制细胞氧化损伤。但目前对于达格列净通过调节 FOXO4 表达，对 T2DM 合并 NPDR 的防治作用相关研究仍较少，需进一步深入探讨研究。

本研究结果显示，治疗后，两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示达格列净能够通过减轻机体炎症反应，延缓 NPDR 进程。相关研究指出<sup>[13]</sup>，T2DM 合并 NPDR 时，属于一种慢性炎症状态，因为患者机体长期处于高血糖、低氧状态，可引起体内的炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  等表达增多，诱导大量血管内皮生长因子释放出，聚于眼部，从而损害视网膜系统。研究发现<sup>[14]</sup>，达格列净可能通过减轻氧化应激，减少相关炎症标志物的释放，从而使眼部的结缔组织生长因子表达水平下调，抑制眼部血管形成。但目前对于达格列净对相关炎症标志物释放机制的影响研究仍较少，有待继续深入探讨。

血脂异常是糖尿病视网膜微血管病变的危险因素。有相关研究证实<sup>[15]</sup>，通过降脂治疗，可有效抑制糖尿病引起的视网膜血管细胞间黏附分子-1 的表达，阻碍因其破坏内管内皮细胞屏障的作用，从而改善视网膜的微循环，防控 NPDR 进展。本研究还显示，治疗后，两组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组；两组患者 HDL-C 水平高于治疗前，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；提示达格列净有一定降脂的作用，可协同他汀类药物纠正血脂紊乱，阻碍糖尿病并发症的发生及发展。

综上所述，达格列净辅助治疗 T2DM 合并 NPDR，可有助减轻机体炎症反应，降低血脂水平，延缓 NPDR 病程，促病情转归，且安全性较好。

### [参考文献]

[1] BHARDWAJ C, JAIN S, SOOD M. Hierarchical severity grade classification of nonproliferative diabetic retinopathy

- [J]. J Ambient Intell Humaniz Comput, 2021, 12 (2): 2649-2670.
- [2] WANG S Y, LIU D Z, ZHANG X Y, et al. Rapid progression of high-risk proliferative diabetic retinopathy induced by insulin intensive therapy: a case report [J]. Medicine, 2021, 100 (7): e24379.
- [3] 周向华. 达格列净联合胰岛素泵短期强化治疗 2 型糖尿病患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2023, 35 (10): 48-50.
- [4] 全国防盲技术指导组. 糖尿病视网膜病变分级诊疗服务技术方案 [J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16 (8): 589-593.
- [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.
- [6] 张素玲. 糖尿病眼病的诊断与治疗 [J]. 基层医学论坛, 2002, 7 (12): 1210.
- [7] 崔华秀. 中西医药物配合激光光凝术治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变临床效果分析 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22 (4): 194-195, 198.
- [8] 宾蓉, 夏仁春. 不同波长激光光凝联合康柏西普治疗非增生型糖尿病视网膜病变的临床疗效比较分析 [J]. 中国社区医师, 2018, 34 (14): 38-39, 41.
- [9] 杨毅, 韩晨阳, 张晓玲, 等. 达格列净联合甲钴胺对 2 型糖尿病周围神经病变的治疗效果 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25 (11): 872-874.
- [10] 武卫党, 石磊, 张丹凤, 等. 达格列净对糖尿病心肌缺血大鼠心肌功能改善作用的实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49 (7): 778-780.
- [11] 陆骏, 秦瑜, 肖文玮, 等. FOXO4 对高糖环境下视网膜血管内皮细胞氧化应激和凋亡的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18 (12): 2146-2150.
- [12] 汪洋, 王可, 刘宝兰. 达格列净对高糖诱导人视网膜血管内皮细胞凋亡及氧化应激的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2022, 22 (3): 378-382.
- [13] 段海霞, 王班伟, 段素静, 等. 他汀类药物治疗高血脂非增生型糖尿病视网膜病变的效果观察 [J]. 广东医学院学报, 2016, 34 (2): 214-217.
- [14] 李江雁, 随华, 吴苏豫, 等. 达格列净对糖尿病视网膜病变患者结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (23): 3971-3974.
- [15] 张敏, 邹林海, 杨丽丽, 等. 长期服用达格列净对糖尿病患者交感神经活性的影响及其机制 [J]. 精准医学杂志, 2023, 38 (3): 223-227.

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0078-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.024

## 三种不同方式治疗剖宫产术后子宫 瘢痕憩室所致经期延长疗效分析

王雅贤 赖术坤

(厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361001)

**[摘要]** 目的: 探讨宫腔镜子宫瘢痕憩室电切术、宫腹腔镜联合子宫瘢痕憩室折叠缝合修补术及左炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG-IUS) 治疗剖宫产术后子宫瘢痕憩室 (CSD) 所致经期延长的疗效。方法: 选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在厦门大学附属第一医院诊治的 105 例 CSD 所致经期延长患者, 根据不同的治疗方式分为 47 例宫腔镜子宫瘢痕憩室电切术组 (宫腔镜组), 35 例宫腹腔镜联合子宫瘢痕憩室折叠缝合修补术组 (宫腹腔镜组), 23 例 LNG-IUS 治疗组 (LNG-IUS 组), 比较三组患者治疗后月经改善情况及治疗有效率。结果: 治疗后 12 个月, LNG-IUS 组患者经期持续时间短于宫腔镜组、宫腹腔镜组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 宫腔镜组患者手术时间、住院天数短于宫腹腔镜组, 术中出血量、住院费用少于宫腹腔镜组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); LNG-IUS 组患者直接医疗费用低于宫腔镜组、宫腹腔镜组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 三种方式均能有效改善 CSD 所致经期延长症状, LNG-IUS 治疗简单、经济、安全, 可作为无生育需求患者的优先治疗方式。

**[关键词]** 剖宫产; 子宫瘢痕憩室; 经期延长; 宫腹腔镜联合修补术; 宫腔镜电切术; 左炔诺孕酮宫内缓释系统

**[中图分类号]** R 719.8 **[文献标识码]** B

**[收稿日期]** 2023-06-13

**[作者简介]** 王雅贤, 女, 副主任医师, 主要研究方向是妇科生育力保护。