

基于双中心数据挖掘的 2 型糖尿病肾病患者 降糖药物应用现状及合理性分析

樊金梦 韩 笑 刘 沛 刘则坤 齐 昊

摘 要 **目的** 探讨两所三甲综合医院的 2 型糖尿病肾病患者降糖药物应用现状并分析用药是否合理。**方法** 利用医疗大数据平台检索两所医院 2018 年 1 月 1 日~2021 年 1 月 31 日于内分泌科与肾内科住院的 2 型糖尿病肾病患者,利用频数、频率、关联规则分析等数据挖掘方法对患者降糖药物应用现状及合理性进行分析。**结果** 根据临床资料,频率分析显示,2 型糖尿病肾病患者首选胰岛素治疗, α -糖苷酶抑制剂与双胍类次之;对联合用药分析显示,胰岛素与双胍类、 α -糖苷酶抑制剂关联性较强;根据患者 eGFR 水平,结合临床指南对用药情况评估显示部分患者的用药存在不合理,未合理使用的药物主要为二甲双胍与阿卡波糖。**结论** 两所三甲综合医院降糖药物使用频率较高的为传统降糖药物,用药存在少数不合理情况,呼吁临床遵循指南合理用药。

关键词 糖尿病肾病 降糖药物 合理用药 数据挖掘

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.019

Application Status and Rationality Analysis of Hypoglycemic Drugs in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy Based on Two-center Data Mining. FAN Jinmeng, HAN Xiao, LIU Pei, et al. Shanxi Medical University, Shanxi 030000, China

Abstract **Objective** To investigate the application status of antidiabetic drugs in type 2 diabetic nephropathy in two grade 3A general hospitals and evaluate the rationality of medication. **Methods** The data of the patients with type 2 diabetic nephropathy hospitalized in Department of Endocrinology and Nephrology of two grade 3A hospitals from January 1st, 2018 to January 31th, 2021 on the medical big data platform of the two hospitals and data mining methods such as frequency and association rule analysis were used to analyze the application status and rationality of antiglycemic drugs in the patients. **Results** According to the clinical data, frequency analysis showed that insulin was the first choice for patients with type 2 diabetic nephropathy, followed by α -glycosidase inhibitors and biguanides. Analysis of combination drugs showed that insulin had a strong correlation with biguanides and α -glycosidase inhibitors. Unreasonable drug uses were found in some patients according to their eGFR levels and the clinical guidelines, and the main drugs were metformin and acarbose. **Conclusion** Traditional antidiabetic drugs were frequently used in two grade 3A general hospitals, and there were a few unreasonable cases in them, which call for clinical rational drug use according to the guidelines.

Key words Diabetic nephropathy; Antidiabetic drugs; Rational medication; Data mining

近年来,随着糖尿病的发生率呈逐年增加趋势,作为糖尿病常见微血管并发症之一的糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的发生率也随之升高。2020 年一项 Meta 研究显示,中国 2 型糖尿病患者中 DKD 的患病率为 21.8%,其已超过肾小球肾炎等所致的慢性肾病,成为我国慢性肾脏病住院治疗的首要原因^[1,2]。除此之外,DKD 患者发生终末期肾脏疾病、心血管疾病及全因死亡的风险也会更高^[3,4]。因此,DKD 的防治迫切需要予以特别关注。当前,

DKD 的治疗主要以规律饮食、运动、控制血糖、血压等方式为主,且临床研究表明,强化控制血糖,尤其是选择合适的降糖药物,对于延缓 DKD 的进展、提高糖尿病患者的生活质量、改善预后至关重要^[5]。

根据《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》,DKD 的降糖药物主要包括双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)、胰岛素等传统药物及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)、二肽基肽酶-IV 抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RAs)等新型药物^[6]。目前,国内研究

基金项目:山西省重点研发计划项目(201803D31099)

作者单位:030000 太原,山西医科大学(樊金梦、韩笑、刘沛、刘则坤);030000 太原,山西医科大学第一医院内分泌科(齐昊)

通信作者:齐昊,电子信箱:Qi-h@163.com

多聚焦于临床 DKD 中药用药规律及临床抗菌药物使用的合理性,鲜有研究 DKD 西药降糖药物用药现状及合理性。基于此,本研究拟采用数据挖掘的方法分析两所三甲综合医院 2 型糖尿病肾病患者降糖药物应用现状并分析用药合理性,为临床治疗工作提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:于医疗大数据平台检索山西医科大学第一医院与山西医科大学第二医院的患者资料。纳入标准:①年龄≥18 岁;②就诊类型:住院;③出院诊断:2 型糖尿病肾病;④住院时间:2018 年 1 月 1 日~2021 年 1 月 31 日;⑤住院科室:内分泌科、肾脏内科;⑥指标选取:患者年龄、性别、血肌酐、尿微量白蛋白比肌酐(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)、尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、用药情况。排除标准:临床数据及资料不完整者。本研究已通过笔者医院医学伦理学委员会审批[伦理学审批号:2021(K-K052)]。

2. 分期:依据 UACR 或 UAER 分为:DKD A1 期(UACR < 30mg/g 或 UAER < 30mg/24h),A2 期(UACR 30~299mg/g 或 UAER 30~299mg/24h),A3 期(UACR≥300mg/g 或 UAER≥300mg/24h)。

3. 合理用药判断:仅根据 eGFR,患者用药不合理指未按照住院当年适用的临床用药指南或专家共识推荐使用,包括推荐禁用、慎用、减量的情况。入院时间在 2019 年 2 月之后适用《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》,2019 年 2 月之前适用《2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版)》^[7,8]。

4. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。采用 Apriori 算法进行药物关联规则分析,设置支持度≥20%,置信度≥75%。

结 果

1. 一般资料:共检索出 2 型糖尿病肾病患者 735 例,患者平均年龄为 61.31±12.09 岁,其中男性 410 例,女性 325 例。A1 期患者 307 例,A2 期患者 289 例,A3 期患者 140 例。

2. 总体用药频数与频率分析:两所医院患者使用降糖药物共 10 类、31 种;最常用的降糖药物为胰岛素(门冬胰岛素、甘精胰岛素)、α-糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)、双胍类(二甲双胍)。各种药物频数>20 的频数与频率分析结果详见表 1,各类药物频数与频率分析结果详见表 2。

表 1 各种降糖药物(频数>20)用药分析

药物	频数(n)	频率(%)
门冬胰岛素	408	55.51
甘精胰岛素	292	39.73
阿卡波糖	287	39.05
二甲双胍	287	39.05
重组人胰岛素	163	22.18
地特胰岛素	111	15.10
西格列汀	110	14.97
胰岛素注射液	102	13.88
赖脯胰岛素	86	11.70
达格列净	82	11.16
瑞格列奈	73	9.93
利拉鲁肽	51	6.94
伏格列波糖	46	6.26
吡格列酮	27	3.67
格列美脲	26	3.54
利格列汀	21	2.86

表 2 各类降糖药物用药分析

药物	频数(n)	频率(%)
胰岛素	601	81.77
α-糖苷酶抑制剂	332	45.17
双胍类	284	38.64
DPP-4i	130	17.69
SGLT2i	89	12.11
格列奈类	76	10.34
GLP-1RAs	52	7.07
磺脲类	32	4.35
TZDs	26	3.54
中成药物	1	0.14

3. 不同分期用药频率分析:不同分期的患者胰岛素(门冬胰岛素与甘精胰岛素)用药频率均最高,口服降糖药物以 α-糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)与双胍类(二甲双胍)用药频率最高,详见图 1、图 2。

4. 药物关联规则分析:采用关联规则对联合用药规律分析,结果显示关联药物为 α-糖苷酶抑制剂、双胍类及胰岛素,详见表 3。

5. 降糖药物不合理性分析:根据指南及专家共识,对患者用药的合理性进行评估,结果显示,47 例患者的用药存在不合理,不合理使用的药物多为双胍类(二甲双胍)及 α-糖苷酶抑制剂(阿卡波糖),详见表 4~表 6。

讨 论

DKD 发病机制复杂,目前认为主要是多因素综合作用的结果。其中,高血糖引起的代谢紊乱是引起 DKD 的重要机制及病情进展的危险因素,因此,严格控制血糖对于防治 DKD 意义重大。美国临床内分泌

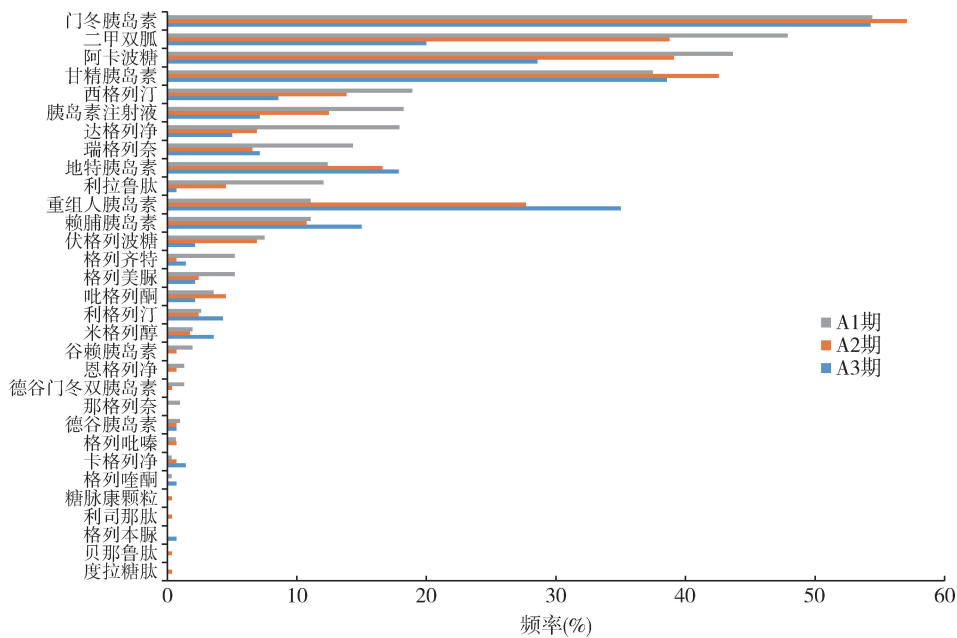


图 1 不同分期 DKD 患者各种降糖药物用药分析

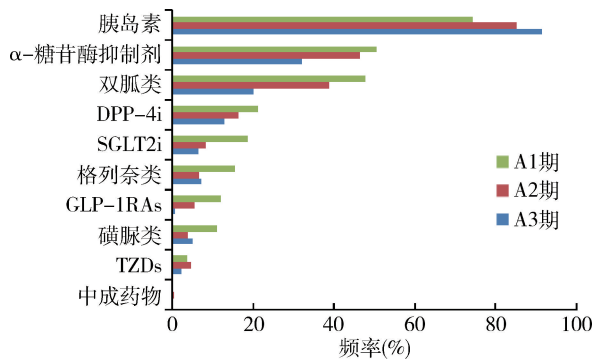


图 2 不同分期 DKD 患者各类降糖药物用药分析

表 3 不同药物关联规则分析 (%)

药物关联	支持度	置信度
α-糖苷酶抑制剂→胰岛素	36.33	80.42
双胍类→胰岛素	29.25	75.70

医师学会推荐院内高血糖的治疗首选胰岛素^[9]。谢丹^[10]研究发现,胰岛素强化治疗可使 DKD 患者血糖水平尽快控制平稳,同时可降低患者的 UACR 水平,对于延缓疾病进展有很重要的作用。本研究中,两所医院 DKD 患者降糖药物首选胰岛素,可能与入院原

表 4 降糖药物使用情况分析 (n)

项目	eGFR 范围 [ml/(min · 1.73m ²)]					总数	比例 (%)
	≥60	45 ~ 60	30 ~ 45	15 ~ 30	< 15		
合理	535	53	27	19	54	688	93.61
不合理	0	7	10	21	9	47	6.39
总数	535	60	37	40	63	735	100.00

因为高血糖伴血糖控制不佳或感染,因此需尽快控制血糖有关。二甲双胍为指南中推荐的一线降糖药物,主要降糖机制是增加外周摄取与利用葡萄糖、减少肝糖输出及改善胰岛素抵抗。除了降糖作用之外,二甲双胍可通过降低 DKD 患者 UAER、抑制炎症反应、抗氧化应激及纤维化等机制减轻糖尿病肾损伤,从而降低 DKD 患者的全因病死率^[11,12]。

α-糖苷酶抑制剂如阿卡波糖主要在肠道发挥

作用,通过抑制碳水化合物在小肠上段的吸收而降低餐后高血糖。此外,阿卡波糖可通过抑制细胞内信号转导通路及组蛋白乙酰化、减少炎性细胞因子、抗氧化应激及血管功能障碍、改善肠道微生物菌群等机制降低尿微量白蛋白,延缓 DKD 的进展^[13-17]。本研究中两所医院的 DKD 患者口服降糖药物以二甲双胍与阿卡波糖为主,符合指南推荐及药物适应证,用药频率高可能与此两种药物投入临床时间早、疗效明确有

表 5 各种降糖药物未合理使用的情况分析

原因	药物	例数 (n)
未禁用	阿卡波糖	19
	二甲双胍	12
	达格列净	3
	格列齐特	1
	格列美脲	1
	卡格列净	1
未慎用	伏格列波糖	3
	格列齐特	1
	格列喹酮	1
未减量	二甲双胍	5
	瑞格列奈	3
	西格列汀	2

表 6 各类降糖药物未合理使用的情况分析

原因	药物	例数 (n)
未禁用、慎用	α -糖苷酶抑制剂	22
未禁用、减量	双胍类	17
未禁用、慎用	TZDs	4
未禁用	SGLT2i	4
未减量	格列奈类	3
未减量	DPP-4i	2

关。新型降糖药物如 GLP-1RAs 与 SGLT2i 在两所医院中用药频率均较低,但由于它们已被多项大型研究证明具有肾脏保护作用,指南中也推荐 DKD 患者首选具有肾脏获益证据的此两种药物,未来应提高它们在临床上的用药频率^[18]。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》提出,若患者仅使用口服降糖药物不能将血糖控制在正常范围时,可联合胰岛素治疗^[18]。本研究中两所医院使用频率最高的联合用药为二甲双胍或阿卡波糖与胰岛素。二甲双胍与胰岛素合用可通过改善胰岛素抵抗减少胰岛素用量,也可减轻胰岛素所导致的体重增加;但单独使用二甲双胍不会导致低血糖,与胰岛素合用后会增加低血糖的风险。刘伟国^[19]通过研究得出二甲双胍联合甘精胰岛素降低 2 型糖尿病患者空腹血糖、糖化血红蛋白的临床总有效率为 91.67%,显著高于仅使用甘精胰岛素的患者。梁义丽^[20]和刘江等^[21]研究发现,胰岛素联合二甲双胍与仅使用胰岛素比较,控制血糖的效果相近,但前者不良反应发生率较低。阿卡波糖因降糖作用较弱,常需联合其他降糖药物使用。Li 等^[22]研究表明,甘精胰岛素联合阿卡波糖较仅使用甘精胰岛素降糖起效快、效果显著、胰岛素用量少,且不良反应发生率比较差异无统计学

意义。目前,降糖药物联合用药广泛用于临床,但应遵守治疗原则,注意药物之间的相互作用,充分发挥联合用药的优势。

本研究中仅依据患者 eGFR 分析得出两所医院降糖药物的使用存在不合理情况,主要包括未禁用、未慎用和未减量。肾脏是机体排泄部分药物及代谢产物的重要器官,肾小球滤过及肾小管分泌与重吸收是药物从体内消除的重要途径。DKD 患者的高血糖会引起脂质代谢紊乱、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,造成肾小球高灌注、高滤过状态从而损伤内皮细胞,导致肾小球硬化和肾间质的纤维化,改变了肾脏排泄率。《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》和《2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版)》提出,口服降糖药物使用时应考虑药物的药代动力学特征及患者的肾功能水平,及时调整用药方案^[6,8]。若用药不合理可能会造成低血糖、药物蓄积、肾衰竭等不良后果,严重时危及患者生命。本研究中不合理使用的药物多为二甲双胍及阿卡波糖,可能与两种药物的临床使用频率高有关。

综上所述,本研究通过对两所省三甲综合医院的 2 型糖尿病肾病患者降糖药物用药现状及合理性进行分析,发现 DKD 患者降糖药物以胰岛素、 α -糖苷酶抑制剂、双胍类为主,联合用药也以此 3 种药物为主,部分患者存在不合理用药情况。本研究基于双中心数据挖掘,较单中心样本量更大,结论更具有适用性,但未来可继续整合多中心数据进行深入挖掘,提高研究结论的普遍适用性。此外,本研究中的用药是否合理仅依据 eGFR 评判,而用药是否经济可行、联合用药是否存在不安全、肝功能对药物代谢是否改变、患者用药后预后如何等尚不可知,未来可加入上述方面综合评判药物使用的合理性,以更精准地指导临床医生合理用药。

参考文献

- 1 Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a Meta-analysis of observational studies [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 2315607
- 2 Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906
- 3 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843
- 4 Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, et al. Diabetic kidney disease

- [J]. Prim Care, 2020, 47(4): 645–659
- 5 Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, *et al.* Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 694–700
 - 6 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
 - 7 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15–28
 - 8 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 455–460
 - 9 Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan[J]. Endocr Pract, 2011, 17(Suppl 2): 1–53
 - 10 谢丹. 胰岛素泵强化治疗老年早期糖尿病肾脏病的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(11): 782–783
 - 11 Chowdhury TA, Srirathan D, Abraham G, *et al.* Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease? [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2): 156–161
 - 12 Wu C, Qin N, Ren H, *et al.* Metformin regulating miR-34a pathway to inhibit Egr1 in rat mesangial cells cultured with high glucose [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 6462793
 - 13 Lin YC, Chen YC, Hsiao HP, *et al.* The effects of acarbose on chemokine and cytokine production in human monocytic THP-1 cells [J]. Hormones (Athens), 2019, 18(2): 179–187
 - 14 Su B, Liu H, Li J, *et al.* Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2015, 7(5): 729–739
 - 15 Rösen P, Osmers A. Oxidative stress in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is diminished by acarbose[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(9): 575–586
 - 16 Gu Y, Wang X, Li J, *et al.* Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1785
 - 17 Song L, Kong X, Yang Z, *et al.* Acarbose reduces low-grade albuminuria compared to metformin in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 4451–4458
 - 18 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311–398
 - 19 刘伟国. 2型糖尿病应用甘精胰岛素联合口服降糖药治疗的效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(5): 876–877
 - 20 梁义丽. 初诊老年2型糖尿病患者使用门冬胰岛素30联合二甲双胍治疗的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(2): 92–94
 - 21 刘江, 郑桂梅, 王晓聪. 甘精胰岛素联合二甲双胍与门冬胰岛素30治疗2型糖尿病的效果对比[J]. 中国实用医药, 2017, 12(34): 93–94
 - 22 Li J, Ji J, Liu F, *et al.* Insulin Glargine and Acarbose in the treatment of elderly patients with diabetes[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(3): 609–613

(收稿日期: 2022-04-26)

(修回日期: 2022-11-08)

(上接第40页)

- 24 Baek K, Hwang HR, Park HJ, *et al.* TNF- α upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet[J]. Journal of Cellular Physiology, 2014, 229(5): 640–650
- 25 Taha HA, Hozayen WG, Okasha AM, *et al.* Investigating the balance between Th17/Treg cells in rheumatoid arthritis and its association with disease activity[J]. Journal of Child Science, 2019, 9(1): e75–e83
- 26 Bang SY, Lee KH, Cho SK, *et al.* Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status[J]. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2010, 62(2): 369–377
- 27 Singwe-Ngandeu M, Finckh A, Bas S, *et al.* Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptides and association with HLA-DRB1 shared epitope alleles in African rheumatoid arthritis patients [J]. Arthritis Research & Therapy, 2010, 12(2): 1–7
- 28 Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, *et al.* High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19: 194
- 29 Alten R, Mischkewitz M. 2021 ACR guideline reflects changes in RA treatment[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2021, 17(9): 513–514
- 30 Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 301–307
- 31 Bălănescu AR, Bojincă VC, Bojincă M, *et al.* Cardiovascular effects of methotrexate in immunemediated inflammatory diseases[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, 17(2): 1024–1029
- 32 Choi HK, Hernán MA, Seeger J D, *et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study[J]. The Lancet, 2002, 359(9313): 1173–1177
- 33 Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D, *et al.* Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs[J]. Clinical Rheumatology, 2013, 32(12): 1735–1742

(收稿日期: 2022-04-30)

(修回日期: 2022-05-16)