

## · 论著 · 系统性疾病 ·

## 钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2抑制剂对2型糖尿病患者认知功能的影响研究\*

韩 露 岳国荣 王会鑫 王俊鹤 刘德宽\*

鹤壁市人民医院内分泌科(河南 鹤壁 458030)

【摘要】目的 探究钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2(SGLT-2)抑制剂治疗2型糖尿病(T2DM)患者的临床效果及对患者认知功能的影响。方法 选取2023年5月至2024年4月本院收治的T2DM患者86例,按照随机数表法进行分组,对照组接受非SGLT-2类口服降糖药治疗,观察组加用SGLT-2抑制剂。比较两组的血糖指标、胰岛功能指标以及认知功能。结果 两组治疗前各指标差异均不显著( $P>0.05$ )。治疗后,与对照组相比,观察组FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR水平均明显降低( $P<0.05$ );FINS及HOMA- $\beta$ 水平、MMSE及MoCA评分均明显升高( $P<0.05$ )。结论 对于2型糖尿病患者,在常规口服降糖药的基础上加用钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2抑制剂,可显著改善患者的血糖、胰岛功能以及认知功能,值得临床推广。

【关键词】2型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2抑制剂;认知功能

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划(LHGJ20230868)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.9.045

## A Study of the Effect of Sodium-glucose Co-transporter Protein Receptor 2 Inhibitors on Cognitive Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus\*

HAN Lu, YUE Guo-rong, WANG Hui-xin, WANG Jun-he, LIU De-kuan\*.

Department of Endocrinology, The People's Hospital of Hebi, Hebi 458030, Henan Province, China

**Abstract:** *Objective* Investigating the clinical efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in treating patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their impact on patients' cognitive function. *Methods* A total of 86 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to our hospital between May 2023 and April 2024 were selected and randomly divided into two groups using a random number table. The control group received non-SGLT-2 oral hypoglycemic agents, while the observation group was additionally treated with SGLT-2 inhibitors. The two groups were compared in terms of blood glucose levels, pancreatic function indicators, and cognitive function. *Results* Prior to treatment, the two groups showed no notable statistical variance ( $P>0.05$ ). After treatment, compared with the control group, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, and HOMA-IR in the observation group were significantly lower ( $P<0.05$ ); the levels of FINS and HOMA- $\beta$ , as well as the MMSE and MoCA scores, were significantly higher ( $P<0.05$ ). *Conclusion* For patients with type 2 diabetes, the addition of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to conventional oral hypoglycemic agents can significantly improve blood glucose, pancreatic function, and cognitive function, making it worthy of clinical promotion.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus; Sodium-glucose Cotransporter Receptor 2 Inhibitor; Cognitive Function

糖尿病是一种可累及患者全身所有器官及系统的慢性疾病,并伴有多系统并发症,世界范围内,约有4.63亿20岁以上的人受到糖尿病的影响<sup>[1]</sup>。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是因胰岛素抵抗、胰岛素进行性分泌不足而发病,患者的典型症状为多饮、多食、多尿、体重下降,长期患病可导致大血管、微血管等并发症,如得不到及时有效的治疗,还可导致糖尿病足、糖尿病视网膜病变等并发症,使患者的生存质量急剧下降<sup>[2]</sup>。此外,由糖尿病引发的认知功能衰退主要表现为因高血糖引起的中枢免疫系统失调及中枢神经细胞凋亡,这会进一步引起慢性神经退行性变化,并且呈现出逐渐加剧的趋势,在T2DM患者中较为常见<sup>[3]</sup>。目前,临床上对于T2DM患者主要采用药物进行治疗,其中盐酸二甲双胍是最常见的一种,其可增加外周组织对葡萄糖的敏感度,进而实现降

糖作用,但糖尿病需要长时间的用药,单一用药对血糖、体重等的总体控制作用有限,并且伴有一定的不良反应,因此需要与其它的治疗方法相结合<sup>[4]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2(sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂是一种具有特殊非胰岛素依赖作用的新型降糖药,可对肾脏近端小管SGLT-2重吸收葡萄糖过程进行抑制,从而产生降糖作用<sup>[5]</sup>。达格列净作为一种临床上常用的SGLT-2抑制剂,其不仅亲和力低,还具有较为突出的转运能力,可重吸收90%以上的葡萄糖,改善组织对葡萄糖的利用,从而实现更好的降血糖作用<sup>[6]</sup>。本研究将观察SGLT-2抑制剂对T2DM患者认知功能的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

【第一作者】韩 露,女,住院医师,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: yxshanlu@163.com

【通讯作者】刘德宽,男,主任医师,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: dekuanliu@163.com

**1.1 一般资料** 选取2023年5月至2024年4月于本院就诊的T2DM患者86例，按照随机数表法进行分组，对照组接受非SGLT-2类口服降糖药治疗，观察组加用SGLT-2抑制剂。

纳入标准：符合T2DM的诊断标准<sup>[7]</sup>；年龄在18~79岁之间；具备稳定的血流动力学；对此次研究知情同意；临床资料完整。排除标准：其他类型糖尿病患者；合并抑郁症、甲状腺功能减退、严重贫血等影响认知功能疾病者；合并其他代谢性疾病者；伴有严重肝肾功能障碍者<sup>[8]</sup>；伴有严重心脑血管疾病、原发免疫缺陷疾病或凝血功能异常者；意识障碍、意识不清、昏迷者；近1个月存在感染或急性代谢紊乱者；妊娠或哺乳期妇女。

**1.2 方法** 对照组采用非SGLT-2类口服降糖药物治疗，给予盐酸二甲双胍缓释片(天方药业有限公司，国药准字H20031225)口服，初始剂量为0.5g/次，1次/天，之后以患者具体情况为依据，用药剂量逐步递增，每日最高用药剂量不得超过2g；若患者血糖未得到良好控制，则于睡前辅助注射重组甘精胰岛素注射液(甘李药业股份有限公司，国药准字S20050051)，用药剂量为0.2U/(kg·d)，1次/天。观察组加用SGLT-2抑制剂，予以达格列净片(阿斯利康药业(中国)有限公司，国药准字H20234463)，经口服给药，10mg/次，1次/天。全部入组患者均接受为期28周的治疗。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 血糖指标** 采用血糖仪测定患者空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)和餐后2h血糖(2h postprandial blood glucose, 2hPG)水平，采用全自动糖化血红蛋白分析仪测定患者糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平<sup>[9]</sup>。

**1.3.2 胰岛功能指标** 以全自动化学发光免疫分析仪检测空

腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平，计算胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)及稳态模型胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment of islets in pre diabetes patients β cell function index, HOMA-β)<sup>[10]</sup>。

**1.3.3 认知功能** 以简易智能精神状态检查量表(mini mentalstateexamination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)进行评估，评分与认知功能呈正相关<sup>[11]</sup>。

**1.4 统计学方法** 数据处理应用SPSS 26.0统计学软件，服从正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示，计数资料用(%)表示，分别行t检验和 $\chi^2$ 检验。P<0.05，则差异显著。

**2 结 果**

**2.1 两组一般资料比较** 结果显示，两组一般资料存在可比性(P>0.05)。见表1。

**2.2 两组血糖指标比较** 结果显示，两组血糖指标在治疗前均无统计学差异(P>0.05)；治疗后，观察组较对照组，其FPG、2hPG、HbA1c水平均明显降低(P<0.05)。见表2。

**2.3 两组胰岛功能指标比较** 结果显示，两组治疗前胰岛功能差异均不显著(P>0.05)；治疗后，与对照组相比，观察组FINS、HOMA-β水平均明显升高(P<0.05)，HOMA-IR水平明显降低(P<0.05)。见表3。

**2.4 两组认知功能比较** 结果显示，两组治疗前认知功能差异不显著(P>0.05)；治疗后，观察组MMSE及MoCA评分较对照组均显著上升(P<0.05)。见表4。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	病程(年)
观察组(n=43)	56.768.42	24/19	8.251.38
对照组(n=43)	57.138.54	26/17	8.341.41
t/ $\chi^2$	0.202	0.191	0.299
P	0.840	0.662	0.766

表4 两组认知功能比较(分)

组别	MMSE评分		MoCA评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	22.262.27	28.192.68	20.061.94	25.643.52
对照组(n=43)	21.982.21	25.032.45	20.121.96	23.393.17
t	0.580	5.707	0.143	3.115
P	0.564	0.000	0.887	0.003

表2 两组血糖指标比较

组别	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	8.951.42	6.740.86	12.932.11	9.051.08	8.511.32	6.420.98
对照组(n=43)	9.121.50	7.271.03	12.742.04	9.731.56	8.691.42	7.061.22
t	0.540	2.590	0.425	2.350	0.609	2.682
P	0.591	0.011	0.672	0.021	0.544	0.009

表3 两组胰岛功能指标比较

组别	FINS(mIU/L)		HOMA-IR		HOMA-β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	8.042.17	11.751.52	3.150.70	2.180.41	53.728.85	71.169.68
对照组(n=43)	7.942.04	8.511.86	3.200.75	2.640.53	54.038.94	64.259.22
t	0.220	8.845	0.320	4.502	0.162	3.390
P	0.826	0.000	0.750	0.000	0.872	0.001

### 3 讨论

糖尿病是一种病因复杂、并发症多、治疗难度大的疾病，其作为一种慢性疾病，目前临床无法治愈<sup>[12]</sup>。T2DM是脑血管疾病及血管性认知功能障碍的高危因素，及早诊断、治疗对于控制T2DM并发认知障碍患者的血糖水平及降低认知损伤具有重要意义<sup>[13]</sup>。

本研究中，在治疗后，相较于对照组，观察组FPG、2hPG、HbA1c水平均显著降低( $P<0.05$ )，表明在常规口服降糖药的基础上加用SGLT-2抑制剂，对于T2DM患者的血糖指标改善效果更为显著。分析原因，达格列净为SGLT-2抑制剂，能够对肾脏近曲小管的SGLT-2产生抑制效用，下调SGLT-2的活性，进而促使病理性升高的肾糖阈值得以降低，肾小管对葡萄糖的重吸收得以减少，促进尿糖排出，从而达到降糖功效。本研究中，治疗后，观察组较对照组，其FINS、HOMA- $\beta$ 水平均显著升高( $P<0.05$ )，HOMA-IR水平显著降低( $P<0.05$ )，提示SGLT-2抑制剂有助于改善T2DM患者的胰岛功能。这是由于达格列净不仅具有降糖作用，还能够改善高糖毒性，其作用途径非但不依赖胰岛 $\beta$ 细胞功能，且能够通过刺激内质网应激反应降低糖脂毒性，这样可以有效地降低胰岛 $\beta$ 细胞的负担和毒性，对胰岛 $\beta$ 细胞功能恢复产生促进效果，从而增强肝脏及外周组织对胰岛素的响应能力。

最后，治疗后，观察组较对照组，其MMSE及MoCA评分均明显升高( $P<0.05$ )，表明SGLT-2抑制剂可显著改善T2DM患者的认知功能，与丁景成<sup>[14]</sup>的研究结果一致，于美玲等<sup>[15]</sup>也证明了在T2DM伴缺血性脑卒中患者中应用达格列净，可以提高其认知功能。这是因为患者若长时间处于高血糖状态，则会导致神经突触可塑性改变，进一步导致认知功能受损。葡萄糖是为大脑提供能量的主要来源，当处于低血糖情况下，脑内的能量供应不足，同样也会损伤患者的认知能力。SGLT-2抑制剂发挥药效时，当过滤后的葡萄糖阈值下降到80 g/d左右时，其便不会再发挥降糖作用；同时，SGLT-2抑制剂还可使T2DM患者机体胰高血糖素含量升高，肝脏糖异生增加，因此SGLT-2抑制剂不仅具有降血糖作用，避免高血糖出现，还可预防低血糖的发生，进而对患者的脑细胞功能发挥保护作用，从而可改善T2DM患者的认知功能。此外，达格列净对于胰岛细胞功能具有改善作用，这可促进胰岛素发挥营养中枢神经的效用，并能增强海马区的敏感性及可塑性，减少血糖的波动，进而可有效缓解炎症及氧化应激反应，继而对于脑血管及脑神经可起到保护作用，从而可有利于改善T2DM患者的认知功能<sup>[16]</sup>。

综上所述，对于2型糖尿病患者，在常规口服降糖药的基础上加用钠-葡萄糖协同转运蛋白受体2抑制剂，不仅可明显改善患者的血糖水平及胰岛功能，还能显著提升患者的认知功能，为2型糖尿病患者的综合治疗提供了新的有效策略，具有重要的临床推广价值，有望在临床实践中广泛应用，为更多患者带来临床获益。

### 参考文献

- [1] 贺程成, 屈兆宇, 袁若涵, 等. 2型糖尿病肺损害容积变化的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(7): 46-48.
- [2] 李晨, 朱小莹, 姜明燕, 等. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂与钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂治疗2型糖尿病疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(16): 1697-1702.
- [3] 白敏, 梁永林, 段永强, 等. 基于生信技术从AGE/RAGE通路探讨参七糖络丸"清中通络"改善2型糖尿病认知功能障碍的分子机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2430-2436.
- [4] 吴敏, 林宏忠. 消渴丸与盐酸二甲双胍联合治疗2型糖尿病的临床疗效及对糖代谢的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(12): 143-145.
- [5] 崔敏, 赵倩, 陈还珍. SGLT-2抑制剂对2型糖尿病患者心功能及左室质量影响的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(2): 143-146.
- [6] 蔡月娣, 梁碧, 黄彩英. 达格列净治疗老年2型糖尿病患者的疗效及对患者胰岛 $\beta$ 细胞功能、心功能的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(2): 190-193.
- [7] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [8] 江中文. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂用于肥胖2型糖尿病胰岛素治疗的临床疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(25): 77-79.
- [9] 郭慧. 自拟益气养阴、化浊活血方对2型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者胰岛功能、血脂、认知功能及氧化应激反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(22): 3138-3142, 3159.
- [10] 王振强, 吕树泉, 陈晶晶, 等. 参黄降糖胶囊联合穴位贴敷对2型糖尿病病人胰岛功能及脂联素水平的影响[J]. 安徽医药, 2024, 28(12): 2434-2437.
- [11] 张楠. 达格列净、西格列汀联合个体化有氧运动治疗老年2型糖尿病合并轻度认知障碍的疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2024, 31(12): 41-43.
- [12] 彭莉婧. 达格列净联合系统康复运动对2型糖尿病的效果及对血脂、体重的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(9): 139-141.
- [13] 陈娟, 皮银珍. 口服维生素D辅助银杏叶片对老年2型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(3): 191-195.
- [14] 丁景成. SGLT-2抑制剂达格列净对中老年2型糖尿病患者认知功能的影响及相关因素探讨[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2023.
- [15] 于美玲, 张肖, 李萍. 达格列净对2型糖尿病伴缺血性脑卒中患者血糖和认知功能的影响[J]. 中国药师, 2024, 28(10): 192-199.
- [16] 张楠. 达格列净、西格列汀联合个体化有氧运动治疗老年2型糖尿病合并轻度认知障碍的疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2024, 31(12): 41-43.

(收稿日期: 2025-03-06)

(校对编辑: 姚丽娜、韩敏求)