非奈利酮联合达格列净治疗糖尿病肾病的效果分析

蒋莹辉[1a,2]，尚文英[3]，张晓娟[4]，张石磊[1b]，卢伟伟[1a]，李 铮[2]
（1. 石家庄医学高等专科学校附属医院 a. 肾内科，b. 肿瘤科，河北石家庄 050093；2. 河北中医肝病医院肾内科，河北石家庄 055550；3. 石家庄中宝门诊部检验科，河北石家庄 050011；4. 河北生殖妇产医院中医科，河北石家庄 050090）

摘要：目的 探究非奈利酮联合达格列净治疗糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的临床效果。**方法** 本研究为前瞻性的随机对照试验。选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月河北中医肝病医院肾内科住院部的 DN 患者 500 例，随机分为对照组和观察组，每组 250 例。对照组口服达格列净，观察组在对照组治疗基础上联合非奈利酮，两组均持续治疗 12 个月。主要研究终点为治疗 12 个月后肾脏复合硬终点（估算肾小球滤过率下降≥ 40%、进入终末期肾病）；次要终点包括治疗前和治疗 6、12 个月后的血糖指标、肾功能指标、炎症因子、微循环指标、氧化应激指标差异，以及安全性对比。**结果** 经 12 个月随访，观察组肾脏复合硬终点发生率低于对照组（$P < 0.05$）。6、12 个月后，观察组空腹血糖、糖化血红蛋白、血肌酐、24 h 尿微量蛋白排泄率、β2 微球蛋白、C 反应蛋白、白介素 -6、内皮素 -1、纤维蛋白原、全血低切黏度、丙二醛均低于对照组，超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶均高于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 非奈利酮联合达格列净能显著降低 DN 患者肾脏复合硬终点风险，展现出明确长期肾脏保护作用，可能通过协同调节血糖、保护肾功能、抑制机体炎症状态、改善微循环与减轻氧化应激损伤等多重途径协同实现，且未增加不良反应，安全性良好。

关键词：糖尿病肾病；非奈利酮；达格列净；炎症；微循环；氧化应激
中图分类号：R587.2；R692.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2026）05-0486-009
引用：蒋莹辉, 尚文英, 张晓娟, 等. 非奈利酮联合达格列净治疗糖尿病肾病的效果分析[J]. 世界临床药物, 2026, 47（5）: 486-494. DOI：10.13683/j.wph.2026.05.005

Analysis of the therapeutic effect of fenalnidone combined with dapagliflozin in the treatment of diabetic nephropathy

JIANG Yinghui[1a,2], SHANG Wenying[3], ZHANG Xiaojuan[4], ZHANG Shilei[1b], LU Weiwei[1a], LI Zheng[2]
（*1. a. Department of Nephrology, b. Department of Oncology, Shijiazhuang Medical College Hospital, Shijiazhuang 050093, Hebei Province, China; 2. Department of Nephrology, Hebei Hepatopathy Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 055550, Hebei Province, China; 3. Department of Laboratory, Shijiazhuang Zhongbao Outpatient Department, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, Hebei Maternity Hospital, Shijiazhuang 050090, Hebei Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the therapeutic effect of fenofibrate combined with dapagliflozin in the treatment of diabetic nephropathy（DN）. ***Methods*** This study was a prospective randomized controlled trial. 500 patients with DN who admitted to the department of nephrology, Hebei hepatopathy hospital of traditional Chinese medicine from January 2021 to January 2024 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 250 cases in each group. The control group was treated with dapagliflozin orally, while the observation group was treated with fenofibrate in addition to the treatment of the control group. Both groups were treated continuously for 12 months. The

收稿日期：2025-09-28；**修回日期：**2026-01-26
作者简介：蒋莹辉，副主任医师，研究方向：糖尿病肾脏疾病。
基金项目：河北省医学科学研究课题计划项目（20232408）

primary endpoint was the renal composite hard endpoint[defined as a declinein estimated glomerular filtration rate(eGFR) of ≥40% or progression to end-stage renal disease] at 12 months of treatment, and the secondary endpoints included differences in blood glucose indicators, renal function indicators, inflammatory factors, microcirculation indicators, oxidative stress indicators before treatment, at 6 and 12 months of treatment, as well as safety comparisons. ***Results*** After 12 months of follow-up, the incidence of the renal composite hard endpoint in the observation group was lower than that in the control group($P<0.05$). At 6 and 12 months, the fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, serum creatinine, 24-hour urinary microprotein excretion rate, β 2 microglobulin, C-reactive protein, interleukin-6, endothelin-1, fibrinogen, whole blood low shear viscosity, malondialdehyde in the observation group were lower than those in the control group, while the superoxide dismutase and glutathione peroxidase were higher than those in the control group($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). ***Conclusion*** Fenofibrate combined with dapagliflozin can significantly reduce the risk of the renal composite hard endpoint in patients with DN, demonstrating a clear long-term renal protective effect. It may achieve this through multiple pathways such as synergistically regulating blood glucose, protecting renal function, inhibiting the systemic inflammation, improving microcirculation, and reducing oxidative stress damage. Moreover, it does not increase adverse reactions, with good safety.

Key words: diabetic nephropathy; fenofibrate; dapagliflozin; inflammation; microcirculation; oxidative stress

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）的一种严重慢性微血管并发症，发病率逐年提高，极大威胁患者生命健康[1-2]。终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）首要发病因素为 DN，其病机涉及糖代谢紊乱、氧化应激及炎症反应等[3-4]。DN 患者常合并繁杂的代谢紊乱，且可随疾病进展至终末阶段，加大临床治疗难度，故尽早采取积极防范措施对延缓 DN 进程、改善预后至关重要[5]。

在现阶段 DN 治疗方案中，控制血糖是关键，调脂、减少尿蛋白、减缓肾损伤是重要手段[6]。钠 - 葡萄糖共转运体 2 抑制剂（sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor，SGLT-2i）和盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）可减缓肾功能衰退进展，降低肾功能衰竭风险，二者联用可显著减少蛋白尿[7]。达格列净作为典型 SGLT-2i 药物，可通过抑制葡萄糖吸收，促进尿糖排泄，降低血糖[8]。MRA 非奈利酮可靶向抑制炎症及肾脏纤维化，疗效与安全性均较高[9-10]。本文分析了非奈利酮联合达格列净治疗 DN 患者的临床效果，探究可能机制，以期指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心、前瞻性、随机对照试验。选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月河北中医肝病医院肾内科住院部收治的 DN 患者为研究对象，患者签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审批通过（20210111）。

样本量计算基于 12 个月后肾脏复合硬终点发生率。根据既往文献[11]及预试验数据，预计对照组硬终点发生率为 18%，观察组为 10%。设 α 错误为 0.05（双侧），β 错误为 0.20（检验效能 80%），利用 PASS15.0 软件进行两样本率比较样本量估算得每组最少 238 例。考虑 5% 脱落率，最终将样本量扩大至每组 250 例，总计 500 例。

纳入标准：①确诊Ⅰ～Ⅲ期 DN[12]，即估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）≥ 30 mL/(min·1.73 m^2) 且尿蛋白与肌酐比值≥ 30 mg/g。②存在 5 年以上 2 型 DM 病史或合并 DM 视网膜病变。③近 1 个月内无研究药物治疗史，且基线期使用的降糖、降压等基础治疗药物，已维持稳定剂量≥ 2 个月，无剂量调整或换药。④

配合度高。排除标准：①合并严重器质性疾病或恶性肿瘤。②合并急性肾损伤。③对研究药物过敏。④智力或精神失常。

1.2 分组过程

采用简单随机法分组，1 ∶ 1 等比例分组。由 1 名不参与临床结局评估的第三方统计人员，使用 Excel 软件生成 1 ～ 500 的随机数字序列，采用随机数字奇偶法进行分组，规定随机数字为奇数者纳入对照组，偶数者纳入观察组，每组 250 例。该随机分配序列被置于密封的不透明信封中保存，研究者招募符合入排标准的患者并获取知情同意后，按入组顺序依次开启信封获取分组信息，并予以相应干预。分配隐藏得以实现。

1.3 治疗方法

入组后，所有受试者均接受基础治疗，包括 DM 饮食（每日盐摄入量＜ 6 g，优质蛋白 0.8 g/kg）、运动疗法、降糖［空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）控制在 4.4 ～ 7.0 mmol/L］、调脂、抗血小板聚集及降压等。

对照组口服达格列净片（阿斯利康制药，HJ20170119，每片 10 mg），一日 1 次，每次 10 mg。观察组在对照组治疗基础上联合非奈利酮片（Bayer AG，HJ20220057，每片 10 mg）口服，eGFR ≥ 60 mL/（min·1.73 m^2）者初始剂量为一日 20 mg，eGFR 为 30 ～ 59 mL/（min·1.73 m^2）者初始剂量为 10 mg，治疗 4 周后测血钾水平，随后适当调整剂量，维持至研究结束。每月通过电话随访监测所有患者用药依从性。两组均持续用药 12 个月，前 6 个月为集中治疗期，后 6 个月为维持治疗随访期。

1.4 观察指标

主要研究终点为“治疗 12 个月后肾脏复合硬终点发生率”，包括 eGFR 下降≥ 40% 和进入 ESRD 的发生率。依据文献 [13] 制定评判依据，eGFR 下降≥ 40% 定义为 12 个月后 eGFR 较治疗前下降幅度≥ 40%；进入 ESRD 指患者开始长期维持性透析、接受肾移植或 eGFR 持续＜ 15 mL/（min·1.73 m^2），所有 ESRD 事件均由不知分组情况的终点事件裁定委员会审核确认。患者在随访期内发生上述任一事件，即计为 1 次复合终点事件。公式为：$R = (n_x + n_y)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为治疗 12 个月后肾脏复合硬终点发生率，n_x 为 eGFR 下降≥ 40% 例数，n_y 为进入 ESRD 例数，n_{tot} 为总例数。

次要观察指标如下。①血糖：治疗前和治疗 6、12 个月后，采集患者清晨空腹肘静脉血 3 mL，使用己糖激酶法以全自动生化分析仪（Beckman Coulter 公司，AU5800 型）检测 FPG，高效液相色谱法检测糖化血红蛋白（hemoglobin，Hb）A1c。②肾功能：治疗前、随访 12 个月后，采集患者清晨空腹肘静脉血 5 mL 及留取 24 h 尿液，使用全自动生化分析仪（中生北控肌酐测定试剂盒，20242400289）以肌氨酸氧化酶法检测血肌酐（serum creatinine，Scr）；采用免疫比浊法（中生北控微量白蛋白测定试剂盒，20242400068）检测 24 h 尿微量蛋白排泄率（urine microalbumin excretion，UAER）；采用胶乳免疫比浊法（中生北控 β2 微球蛋白测定试剂盒，20242400147）检测 β2 微球蛋白（β2-microglobulin，β2-MG）；采用慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算 eGFR。③炎症因子：治疗前和治疗 6、12 个月后，采集清晨空腹肘静脉血 3 mL，采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）［碧云天 Human CRP ELISA Kit（PC198）试剂盒］检测 C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）；采用 ELISA［欣博盛 QuantiCyto® Human IL-6 ELISA kit（EHC007）试剂盒］检测白介素（interleukin，IL）-6 水平。④微循环功能：治疗前、治疗 12 个月后，采集清晨空腹肘静脉血 5、3 mL，以放射免疫法［北方生物技术研究所内皮素（endothelin，ET）放射免疫分析试剂盒］测定 ET-1；采用凝血酶法［全自动凝血分析仪（希森美康 CS5100）］检测纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）水平；采用旋转法［全自动血液流变分析仪（赛科希德 SA-9000 型）］检测全血低切黏度；采用放射免疫法［北方生物技术研究所血

栓素（thromboxane，TX）-B2 放射免疫分析试剂盒］检测 TX-B2。⑤氧化应激：治疗前、治疗 12 个月后，采集清晨空腹肘静脉血 3 mL，采用黄嘌呤氧化酶法［南京建成超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）测定试剂盒（A001）］测定 SOD；采用化学比色法［南京建成丙二醛（malondialdehyde，MDA）测定试剂盒（A003）］测定 MDA；ELISA［南京建成谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）测定试剂盒（A005）］测定 GSH-Px。⑥安全性：记录患者用药不良反应情况，包括高钾血症、头晕、低血压、尿路感染或胃肠道不适等。

1.5 随访方法

随访期间维持原治疗方案，包括非奈利酮、达格列净及基础治疗药物。研究通过门诊复查（治疗后第 9、12 个月）与电话随访（治疗后第 1、3、6、8、10 个月）相结合的方式进行，门诊复查时复核用药剂量及安全性，电话随访时确认用药依从性，记录漏服、停药情况。

1.6 统计学处理

使用 SPSS22.0 软件分析数据。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间行独立样本 t 检验，组内行配对样本 t 检验，多时段行重复测量方差分析；计数资料以 n（%）表示，行 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者用药耐受性良好，无因不良反应导致的自行停药等脱落情况。两组患者基线资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），基线期使用降糖、降压药物比例无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 肾脏复合硬终点

经过 12 个月随访，观察组肾脏复合硬终点的发生率低于对照组（$P<0.05$），见表 2。

2.3 血糖指标

治疗前，两组 FPG、HbA1c 差异均无统计学意义（$P>0.05$）；6、12 个月后，两组 FPG、HbA1c 均较治疗前下降（$P<0.05$），且 6、12 个月后观察组 FPG、HbA1c 水平均低于同期对照组（$P<0.05$），见表 3。

2.4 肾功能情况

治疗前，两组 Scr、β2-MG、UAER、eGFR 比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；6、12 个月

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		观察组（n=250）	对照组（n=250）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）		150（60.00）/100（40.00）	165（66.00）/85（34.00）	1.931	0.165
年龄/岁		58.90±5.67	58.75±5.92	0.289	0.773
DM病程/年		7.23±1.25	7.41±1.10	1.709	0.088
DN病程/年		4.24±0.58	4.30±0.49	1.249	0.212
DN分期/n（%）	Ⅰ期	94（37.60）	98（39.20）	0.736	0.692
	Ⅱ期	96（38.40）	100（40.00）		
	Ⅲ期	60（24.00）	52（20.80）		
既往用药/n（%）	胰高糖素样肽-1受体激动剂	64（25.60）	68（27.20）	0.165	0.685
	血管紧张素转化酶抑制剂	78（31.20）	81（32.40）	0.083	0.773
	ARB	90（36.00）	93（37.20）	0.078	0.781
	SGLT-2i	35（14.00）	40（16.00）	0.392	0.531
	胰岛素	138（55.20）	142（56.80）	0.130	0.719
	其他	170（68.00）	175（70.00）	0.234	0.629

后，两组 Scr、β2-MG、UAER 均下降，eGFR 升高（$P < 0.05$），且 6、12 个月后观察组在降低 Scr、UAER、β2-MG 以及提升 eGFR 方面均优于同期对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 炎症因子

治疗前，两组 CRP、IL-6 差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；6、12 个月后，两组 CRP、IL-6 均较治疗前下降（$P < 0.05$），且 6、12 个月后观察组

表 2 两组肾脏复合硬终点比较［n(%)］

Table 2 Comparison of composite kidneys hard endpoints between the two groups［n(%)］

组别	eGFR下降≥40%	进入ESRD	肾脏复合硬终点
观察组(n=250)	12(4.80)	3(1.20)	15(6.00)
对照组(n=250)	24(9.60)	8(3.20)	32(12.80)
χ^2值	4.310	2.324	6.787
P值	0.038	0.127	0.009

表 3 两组血糖水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of blood glucose levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	FPG/mmol·L^{-1}			HbA1c/%		
	治疗前	6个月后	12个月后	治疗前	6个月后	12个月后
观察组(n=250)	9.45±0.21	6.75±0.15*#	7.00±0.63*#	8.61±0.85	6.89±0.63*#	7.05±0.70*#
对照组(n=250)	9.48±0.20	7.40±0.18*	7.85±0.43*	8.64±0.80	7.41±0.72*	7.70±0.75*
$F_{组间}/P_{组间}$值		811.900/＜0.001			108.100/＜0.001	
$F_{时间}/P_{时间}$值		6 934.000/＜0.001			568.800/＜0.001	
$F_{交互}/P_{交互}$值		190.200/＜0.001			24.070/＜0.001	

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. the control group, #P<0.05.

表 4 两组肾功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of renal function indicators between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	观察组(n=250)	对照组(n=250)	$F_{组间}/P_{组间}$值	$F_{时间}/P_{时间}$值	$F_{交互}/P_{交互}$值
Scr/μmol·L^{-1}	治疗前	100.00±5.67	100.34±5.50	796.800/＜0.001	2 644.00/＜0.001	181.200/＜0.001
	6个月后	74.23±4.00*#	85.14±4.58*			
	12个月后	75.26±5.23*#	86.00±5.00*			
UAER/μg·minL^{-1}	治疗前	145.05±20.23	145.21±20.10	368.100/＜0.001	5 561.000/＜0.001	89.680/＜0.001
	6个月后	63.45±2.58*#	81.90±6.37*			
	12个月后	66.23±3.55*#	84.26±6.21*			
β2-MG/mg·L^{-1}	治疗前	4.20±0.83	4.27±0.80	848.500/＜0.001	750.900/＜0.001	176.400/＜0.001
	6个月后	2.63±0.21*#	3.80±0.37*#			
	12个月后	2.48±0.15*#	3.61±0.35*#			
eGFR/mL(min·1.73 m^2)$^{-1}$	治疗前	75.80±8.55	75.68±8.73	115.900/＜0.001	100.300/＜0.001	30.180/＜0.001
	6个月后	85.20±7.00*#	80.00±6.58*#			
	12个月后	83.51±7.21*#	76.00±7.85			

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. the control group, #P<0.05.

CRP、IL-6 均低于同期对照组（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 微循环功能

治疗前，两组 ET-1、FIB、全血低切黏度、TX-B2 差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；6、12 个月后两组 ET-1、FIB、全血低切黏度、TX-B2 均较治疗前降低（$P < 0.05$），且观察组数值均低于同期对照组（$P < 0.05$），见表 6。

2.7 氧化应激

治疗前，两组 SOD、MDA、GSH-Px 差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；6、12 个月后两组 SOD、GSH-Px 均较治疗前升高，MDA 较治疗前降低（$P < 0.05$），且观察组在升高 SOD、GSH-Px 以及降低 MDA 方面均优于同期对照组（$P < 0.05$），见表 7。

2.8 安全性评价

治疗期间，观察组发生高钾血症 10 例（4.00%），头晕 9 例（3.60%），低血压 15 例（6.00%），尿路感染 10 例（4.00%），胃肠道不适 8 例（3.20%），总不良反应 52 例（20.80%）；对照组发生高钾血症 8 例（3.20%），头晕 8 例（3.20%），低血压 14 例（5.60%），

表 5 两组炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	CRP/mg·L^{-1}			IL-6/ng·L^{-1}		
	治疗前	6个月后	12个月后	治疗前	6个月后	12个月后
观察组（n=250）	8.65±1.02	5.04±0.45*#	5.00±0.31*#	22.48±3.13	12.78±1.32*#	12.00±1.25*#
对照组（n=250）	8.70±1.00	6.23±0.51*	6.18±0.28*	22.51±3.10	16.50±1.11*	16.05±1.40*
$F_{组间}/P_{组间}$值		546.800/<0.001			587.200/<0.001	
$F_{时间}/P_{时间}$值		3 503.000/<0.001			2 583.000/<0.001	
$F_{交互}/P_{交互}$值		120.300/<0.001			144.200/<0.001	

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. the control group, #P<0.05.

表 6 两组微循环功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of microcirculation function indicators between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	观察组（n=250）	对照组（n=250）	$F_{组间}/P_{组间}$值	$F_{时间}/P_{时间}$值	$F_{交互}/P_{交互}$值
ET-1/ng·L^{-1}	治疗前	106.00±13.14	106.21±13.10	244.600/<0.001	432.500/<0.001	58.370/<0.001
	6个月后	84.23±8.83*#	96.23±9.00*			
	12个月后	82.25±8.00*#	95.15±8.78*			
FIB/g·L^{-1}	治疗前	4.35±0.23	4.40±0.20	5 619.000/<0.001	15 958.000/<0.001	1 188.000/<0.001
	6个月后	2.45±0.11*#	3.31±0.14*			
	12个月后	2.33±0.10*#	3.25±0.12*			
全血低切黏度/mPa·s^{-1}	治疗前	10.83±1.04	10.90±1.00	378.200/<0.001	1 178.000/<0.001	76.650/<0.001
	6个月后	8.5±0.45*#	9.56±0.51*			
	12个月后	8.48±0.41*#	9.48±0.45*			
TX-B2/ng·L^{-1}	治疗前	81.40±7.23	81.51±7.10	1 290.000/<0.001	2 315.000/<0.001	316.300/<0.001
	6个月后	52.00±4.18*#	68.19±6.00*			
	12个月后	50.26±4.00*#	67.00±5.00*			

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. the control group, #P<0.05.

表 7 两组氧化应激指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 7 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	SOD/IU·mL^{-1}			MDA/μmol·L^{-1}			GSH-Px/IU·mL^{-1}		
	治疗前	6个月后	12个月后	治疗前	6个月后	12个月后	治疗前	6个月后	12个月后
观察组（n=250）	53.00±5.45	128.45±8.90*#	127.00±8.55*#	7.58±1.01	3.10±0.45*#	3.05±0.31*#	85.98±6.66	145.25±18.23*#	144.26±17.00*#
对照组（n=250）	53.10±5.23	85.90±6.49*	87.23±7.00*	7.63±1.00	5.00±0.61*	4.82±0.49*	86.00±6.45	131.58±10.13*	130.25±10.00*
$F_{组间}/P_{组间}$值	5 624.000/<0.001			1 180.000/<0.001			210.200/<0.001		
$F_{时间}/P_{时间}$值	9 738.000/<0.001			4 456.000/<0.001			2 955.000/<0.001		
$F_{交互}/P_{交互}$值	1 421.000/<0.001			272.900/<0.001			52.800/<0.001		

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. the control group, #P<0.05.

尿路感染 8 例（3.20%），胃肠道不适 10 例（4.00%），总不良反应 48 例（19.20%）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（χ^2 = 0.200，P = 0.655）。

3 讨论

DN 为一种 DM 微血管病变所致的肾脏合并症，主要病理表现为足细胞融合或消失、肾小管上皮细胞坏死、间质炎症和纤维化等[14]，患者常伴随氧化应激损伤、机体微炎症状态及胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）等。DN 严重时可引发多器官功能障碍，极大降低患者生存率[15]。20% ～ 30% 的 DN 患者会发生 ESRD，其心脑血管疾病和全因死亡率随之增加[16]。目前，临床治疗 DN 以综合手段为主，包括血糖、血压、血脂以及生活管理[17]。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）抑制剂能降低尿蛋白和血压水平，有效减缓 DN 进展，但长期用药易引发高钾血症、低血压，降低 GFR 及肾血流量[18-19]。因此，挖掘有效且安全的 DN 治疗方案对于延缓 DN 患者疾病进展和改善预后至关重要。

达格列净是一种 SGLT-2i，主要是通过抑制 SGLT-2，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排泄，帮助降低血糖水平[20]。达格列净较其他降糖药具有较高安全性和耐受性，可有效改善 DN 患者肾脏功能[21]。达格列净的降糖机制不依赖于胰岛 β 细胞功能，临床上为增强疗效，常与其他药物联合应用[22]。研究[23]证实，DN 患者体内 MR 过度激活，可诱发肾脏、心脏不良结局，故阻断 MR 过度激活是 DN 治疗关键。非奈利酮是一种非甾体类 MRA，可高效阻断 MR 激活，靶向抑制炎症及肾脏纤维化，延缓肾功能损伤[24-26]。

本研究中，观察组 12 个月后的肾脏复合硬终点发生率低于对照组。这提示在达格列净标准治疗基础上联合非奈利酮能为 DN 患者提供更强大的长期肾脏保护作用，显著延缓疾病向 ERSD 进展。推测因达格列净可减少尿糖排泄，同时缓解肾脏高滤过状态，减轻肾小球内压力，减少蛋白尿生成，延缓肾小球硬化进展，直接保护肾脏结构与功能；非奈利酮作为高选择性 MRA，能抑制肾脏组织炎症反应，减轻氧化应激与纤维化，改善肾脏微循环，阻断 DN 进展中关键的病理损伤通路。达格列净聚焦改善肾脏血流动力学、减少代谢负荷，非奈利酮侧重抑制肾脏炎症与纤维化，二者协同阻断 DN 进展的多重关键环节，长期使用可显著降低 ERSD、肾功能急剧下降等硬终点发生风险。

此外，观察组 6、12 个月后的 FPG、HbA1c 均低于对照组，表明研究方案的调节血糖水平作用更佳。分析因达格列净通过抑制肾脏近曲小管 SGLT-2，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排泄并改善胰岛素敏感性；非奈利酮可改善 DN 患者肾脏微循环、减轻肾脏炎症与纤维化，减少肾脏损伤对血

糖调节的干扰。达格列净直接降糖，非奈利酮优化机体代谢环境，二者协同增强降糖效果，长期使用可维持血糖稳定。治疗 12 个月后，观察组 eGFR 显著提升，可能因达格列净通过管球反馈缓解肾小球内高压和高滤过状态，可致 eGFR 下降后进入稳定平台期。在药物保护下，观察组的 eGFR 稳定在更优水平。此外，本研究的受试者为Ⅰ～Ⅲ期 DN 患者，肾脏损伤可能具有更强的可逆性潜力，达格列净改善血流动力学和代谢负荷，非奈利酮抑制炎症与纤维化，联合用药可进一步帮助肾功能修复。

研究 [27] 显示，DM 患者机体多伴肠道菌群失调，微生物有害代谢产物在肠腔内释放与累积，随后入血并入侵机体各器官，诱发炎症，影响肾功能。DN 患者长期处于微炎症状态，免疫系统受损，炎症反应加剧 [28]。在 DN 早期，机体肾脏血流变化使血液呈高凝、高聚性，阻滞血管内物质交换，损害机体微循环。有学者发现，肾脏微循环与纤维化改善能延缓 DN 进展 [29]，故抑制炎症、改善微循环亦可成为临床治疗 DN 的靶点之一。本研究中，观察组 6 个月后各炎症因子、微循环功能指标水平均低于对照组，提示联合方案可抑制 DN 患者炎症反应，改善其微循环。分析因达格列净能直接削弱 IL-6、CRP 等炎症因子表达，同时还通过调节 RAAS 活性、减轻机体氧化应激反应以缓解炎性反应 [30]；非奈利酮则可特异性抑制 MR 过度激活，发挥抗炎、抗纤维化作用，降低尿蛋白水平及心血管 - 肾脏复合终点发生风险，改善疾病进展与预后 [31]。

高血糖、高血脂可使机体产生过多活性氧，造成氧化应激失衡，加剧 DN 疾病进展 [32]。DM 患者存在的 IR 会削弱机体抗氧化能力，进一步影响恢复与预后 [33]。本研究中，观察组 6 个月后各氧化应激反应指标改善情况均优于对照组，提示联合用药可缓解 DN 患者机体氧化应激反应。达格列净可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α，改善肾脏胰岛素引起的氧化应激；非奈利酮则通过抗炎、抗纤维化作用，减少持续高血糖对肾脏造成的氧化应激反应。此外，两组用药不良反应无明显差异，提示研究方案并未增加安全风险。分析因非奈利酮能减少肾脏损伤与心血管风险，达格列净同时具有保护心脏与肾脏的作用，二者联用可协同保护心肾，降低药物不良反应发生风险。

4 结论

综上，达格列净联合非奈利酮可为 DN 患者提供更优肾脏长期预后，显著延缓疾病进展。该联合方案通过多靶点作用，同步改善糖代谢、肾功能、微循环及氧化应激等多个关键病理环节，展现出协同增效潜力，具有良好安全性。

参考文献：

[1] 孙琦, 王昭昆, 刘元涛. 糖尿病肾病中足突细胞自噬机制的研究进展[J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(3): 376-378.

[2] 张宇, 元荣荣, 薛磊, 等. 黄葵胶囊联合羟苯磺酸钙治疗 2 型糖尿病早期肾病的临床研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2016, 35(4): 264-266.

[3] 李延玲, 朱莹莹, 李莉, 等. 不同分期糖尿病肾病患者血浆 Elabela 水平的变化及意义[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(10): 1505-1507.

[4] 姬冬林, 张亚琼. 左卡尼汀联合前列地尔治疗对糖尿病肾病患者肾功能、氧化应激及炎症反应的影响[J]. 医学临床研究, 2022, 39(5): 644-647.

[5] 陈效, 袁峰, 何志红, 等. 碳酸钙联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者炎症和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5280-5283.

[6] 申丽华, 吴海艳. 非奈利酮联合达格列净治疗对 DN 患者血清微炎症状态和肾功能的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(30): 102-105.

[7] PROVENZANO M, PUCHADES MJ, GAROFALO C, *et al*. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(8): 1569-1580.

[8] 贾琳, 李健, 王爱萍, 等. 达格列净对糖尿病肾病患者肾脏功能的改善作用及机制分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(18): 2747-2750.

[9] AGARWAL R, KOLKHOF P, BAKRIS G, *et al*. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in

cardiorenal medicine[J]. Eur Heart J, 2021, 42(2): 152-161.
[10] ZHANG MZ, BAO W, ZHENG QY, *et al*. Efficacy and safety of finerenone in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 819327.
[11] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, *et al*. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2219-2229.
[12] 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.
[13] THOMPSON A. Rethinking end points in clinical trials of renoprotective medication[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(10): 1561-1562.
[14] 郑晓春, 邢瀚文, 印艳萍, 等. 两种糖尿病肾病大鼠模型的特点及差异研究[J]. 中南药学, 2024, 22(11): 2943-2949.
[15] 张祥芳. 血液灌流联合序贯透析治疗老年终末期糖尿病肾病对患者血清sTNFERⅠ、sTNFERⅡ水平及胰岛素抵抗的影响[J]. 药物生物技术, 2022, 29(5): 489-493.
[16] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(8): 771-784.
[17] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(11): 1497-1509.
[18] ZHANG P, ZHU L, CAI J, *et al*. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin Ⅱ receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19[J]. Circ Res, 2020, 126(12): 1671-1681.
[19] 史小飞, 陈弋, 向科发, 等. 以抗炎为潜在靶点的治疗糖尿病肾病的新药研究进展[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(10): 581-585.
[20] 李文亚, 高颖, 汤颖, 等. 达格列净联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者尿ACR、肾小球滤过率、CysC水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(8): 904-908.
[21] 秦刚新, 刘金响, 杨锦欣, 等. 达格列净辅助治疗糖尿病肾病的meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(5): 419-423.
[22] EL-ROUS MA, SABER S, RAAFAT EM, *et al*. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, ameliorates acetic acid-induced colitis in rats by targeting NFκB/AMPK/NLRP3 axis[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(4): 1169-1185.
[23] BARRERA-CHIMAL J, JAISSER F, ANDERS HJ. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(13): 3152-3164.
[24] 司马亮, 俞曼殊, 盛梅笑. 服用非奈利酮对糖尿病肾病患者血清钾水平影响的系统评价[J]. 山东医药, 2024, 64(15): 41-44.
[25] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, *et al*. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2219-2229.
[26] 翟葳葳, 余巧玲, 刘平, 等. 非奈利酮在2型糖尿病合并慢性肾病治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(9): 1067-1074.
[27] ZHANG J, CHEN Y, ZOU L, *et al*. Prognostic nutritional index as a risk factor for diabetic kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(2): 235-245.
[28] 李建军, 闫俊慧, 孙迎春, 等. 益肾化湿颗粒联合司美格鲁肽治疗糖尿病肾病的临床效果及对患者微炎症状态的影响[J]. 中国医药, 2024, 19(10): 1536-1540.
[29] 王臣廷, 刘婷, 吕翠君, 等. 己酮可可碱联合缬沙坦治疗糖尿病肾病疗效及对患者肾功能、血管内皮生长因子的影响[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7): 966-969.
[30] 苏建培, 王永丽, 王志敏, 等. 达格列净对老年射血分数保留型心力衰竭合并2型糖尿病患者炎症细胞因子及心功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(7): 85-89.
[31] 吕若琳, 徐丽丽, 王韵阳, 等. 盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮在2型糖尿病肾病中的作用: 从分子结构到心肾保护作用机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(7): 608-613.
[32] 尹大鹏, 郭志新. Nrf2调节氧化应激在糖尿病肾病中的作用机制[J]. 中国临床研究, 2023, 36(5): 646-650.
[33] 谢周妮, 李卓峻, 王会娟, 等. 2型糖尿病患者达格列净治疗效果与氧化应激反应指标关系研究[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(10): 1081-1084.

（编辑：虞 瑛）