

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research非奈利酮联合达格列净治疗老年糖尿病肾病
患者的临床研究Clinical trial of finerenone combined with dapagliflozin in treating elderly diabetic
nephropathy patients

胡淑阳, 徐燕, 徐梁

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院
内分泌科, 江苏 无锡 214044)HU Shu-yang, XU Yan,
XU Liang*(Department of Endocrinology, The 904th
Hospital of the Joint Support Force of the
Chinese People's Liberation Army, Wuxi
214044, Jiangsu Province, China)*基金项目: 无锡市卫生健康委员会资助科研基
金资助项目(Q202248)作者简介: 胡淑阳(1984-), 女, 副主任医师, 主
要从事糖尿病肾病、糖尿病血管病变
方面的临床工作和研究

通信作者: 胡淑阳

MP: 15852756177

E-mail: yihuai84527@163.com

摘要:目的 观察非奈利酮片联合达格列净片治疗老年糖尿病肾病(DN)的临床疗效及安全性。方法 将本院的老年 DN 患者分为试验组和对照组, 对照组患者口服达格列净片治疗, 每日早晨服用 1 次, 每次剂量为 5 mg; 试验组患者在对照组的基础上联合非奈利酮片治疗, 剂量依据患者的肾小球滤过率(eGFR)水平进行调整。比较 2 组患者的血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-cRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和临床疗效, 并评价安全性。结果 共纳入 90 例患者, 试验组 45 例、对照组 45 例。治疗后, 试验组和对照组的 Scr 分别为 (127.63 ± 10.28) 和 $(140.27 \pm 11.95) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; BUN 分别为 (11.45 ± 3.57) 和 $(18.62 \pm 3.29) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 24 h 尿蛋白定量水平分别为 (99.28 ± 11.42) 和 $(117.92 \pm 12.00) \text{mg} \cdot 24 \text{h}^{-1}$; IL-6 水平分别为 (12.32 ± 2.15) 和 $(16.41 \pm 3.50) \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; TNF- α 水平分别为 (31.68 ± 10.52) 和 $(43.09 \pm 11.83) \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; hs-cRP 水平分别为 (6.08 ± 1.20) 和 $(9.56 \pm 1.57) \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; TC 水平分别为 (4.49 ± 0.55) 和 $(4.83 \pm 0.72) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; TG 水平分别为 (2.57 ± 0.63) 和 $(2.79 \pm 0.48) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; LDL-C 水平分别为 (2.71 ± 0.63) 和 $(3.06 \pm 0.45) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 试验组的上述指标均显著低于对照组, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的临床总有效率为 93.34% (42 例/45 例), 对照组为 75.56% (34 例/45 例), 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组的药物不良反应有低血压、低血糖、急性肾损伤、高钾血症和瘙痒; 对照组有低血糖、急性肾损伤和高钾血症, 试验组和对照组患者的药物不良反应总发生率分别为 22.22% (10 例/45 例) 和 8.89% (4 例/45 例), 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 与单用达格列净片相比, 联合使用非奈利酮片治疗老年 DN 能改善肾脏功能, 调节脂质代谢, 且安全性良好。

关键词: 非奈利酮片; 达格列净片; 糖尿病肾病; 脂质代谢; 肾纤维化

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.003

中图分类号: R979.9 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)16-2263-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of finerenone tablets combined with dapagliflozin tablets in the treatment of elderly diabetic nephropathy (DN). **Methods** Elderly patients with DN in hospital were divided into treatment group and control group. The patients in control group were treated with oral dapagliflozin tablets once a day in the morning, with a dose of 5 mg each time, while the patients in the treatment group were combined with finerenone tablets on the basis of control group, and adjusted according to the estimated glomerular

filtration rate (eGFR) levels of patients. Serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24 h urine protein quantification, interleukin - 6 (IL - 6), tumor necrosis factor - α (TNF - α), high - sensitivity C - reactive protein (hs - cRP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL - C) and clinical efficacy were compared between groups of patients, and the safety was evaluated. **Results** A total 90 patients were enrolled; 45 in treatment group and 45 in control group. After treatment, the SCr levels in treatment group and control group were (127.63 ± 10.28) and (140.27 ± 11.95) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, BUN levels were (11.45 ± 3.57) and (18.62 ± 3.29) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h urine protein quantification levels were (99.28 ± 11.42) and (117.92 ± 12.00) $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$, IL - 6 levels were (12.32 ± 2.15) and (16.41 ± 3.50) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, TNF - α levels were (31.68 ± 10.52) and (43.09 ± 11.83) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, hs - cRP levels were (6.08 ± 1.20) and (9.56 ± 1.57) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, TC levels were (4.49 ± 0.55) and (4.83 ± 0.72) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG levels were (2.57 ± 0.63) and (2.79 ± 0.48) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL - C levels were (2.71 ± 0.63) and (3.06 ± 0.45) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively, and the above indicators in treatment group were significantly lower than those in control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The total clinical effective rate in treatment group was 93.34% (42 cases/45 cases), and that in control group was 75.56% (34 cases/45 cases), with statistically significant difference ($P < 0.05$). The adverse drug reactions in treatment group were hypotension, hypoglycemia, acute kidney injury, hyperkalemia and pruritus, and the adverse drug reactions in control group included hypoglycemia, acute kidney injury and hyperkalemia. The total incidence rates of adverse drug reactions in treatment group and control group were 22.22% (10 cases/45 cases) and 8.89% (4 cases /45 cases) respectively, without statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with dapagliflozin tablets, the combined use of finerenone tablets for elderly DN can better improve the renal function, and regulate the lipid metabolism, with good safety.

Key words: finerenone tablets; dapagliflozin tablets; diabetic nephropathy; lipid metabolism; renal fibrosis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,随着糖尿病人口的老齡化,老年 DN 的患病率也随之增加^[1-3]。DN 的治疗方法通常包括饮食治疗、控制血糖等,但由于老年患者生理机能衰退,药物代谢和排泄能力减弱,药物不良反应发生率更高^[4]。非奈利酮是一种非甾体类、高选择性的盐皮质激素受体阻断剂,其通过直接抑制盐皮质激素受体的异常激活过程而发挥作用,具有抗炎、抗纤维化作用,可以减缓慢性肾病的进展,并通过降低蛋白尿水平,减轻肾脏负担^[5]。目前,非奈利酮已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 DN 的治疗^[6]。但由于该药物在国内上市时间较短,关于其在 DN 患者治疗中的临床疗效尚缺乏充足的临床数据作为支撑。本研究旨在探讨非奈利酮片联合常规治疗药物合达格列净片治疗老年 DN 的临床疗效和安全性,以期老年 DN 的治疗提供新的思路和方法。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 1 月至 2024 年 1 月以本院进行治疗的老年

DN 患者纳入为研究对象。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院伦理委员会批准(伦理批号:20250220)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[7]中 DN 疾病的诊断标准,年龄 ≥ 65 岁,尿白蛋白/肌酐酞比值(urine albumin - to - creatinine ratio, UACR) $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

排除标准 其他病因导致的蛋白尿和肾功能减退者,如原发性肾小球肾炎、肾病综合征;合并不稳定型心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等严重心血管疾病者;合并脑出血、脑梗死等严重脑血管疾病者;合并恶性肿瘤者;存在非奈利酮或其成分过敏史者,合并高钾血症者;合并精神疾病者;合并肝脏纤维化等相关疾病者。

2 药品与仪器

厄贝沙坦分散片,规格:每片 0.15 g,批号:20220602,批准文号:国药准字 H20100170,华润双鹤利民药业(济南)有限公司产品;达格列净片,规格:(以 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$ 计)每片 5 mg,批号:20210619,批准文号:国药准字 H20213815,山东鲁抗医药股份有限公司产品;非奈利酮片,规格:每片 10 mg,批号:2021120,注册证号:国药准字 HJ20220057,拜尔医药保健有限公司产品。

AU5800 全自动生化分析仪检测,美国贝克曼库尔特有限公司产品;Multiskan SkyHigh 全自动酶联免疫分析仪,烟台艾德康生物科技有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将入组的患者分为试验组和对照组。所有患者均实施严谨的饮食管理措施,确保每日盐分摄入量不超过 6 g,并维持 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的优质蛋白质摄入。此外,所有患者均使用 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 厄贝沙坦片治疗。

对照组患者给予常规治疗,根据个体化血糖情况,给予胰岛素或口服降糖药物降糖治疗,再予以口服达格列净片每日早晨服用 1 次,每次剂量为 $5 \text{ mg}^{[8]}$ 。试验组在对照组治疗方案的基础上,加用非奈利酮片进行治疗。非奈利酮片的起始剂量依据患者的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 水平进行调整,对于 eGFR 在 $25 \sim 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,起始剂量为每次 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,对于 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,起始剂量则为 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,前 4 周,需对患者的血清钾水平进行监测,并根据需要进行剂量调整,若血清钾水平升高或 eGFR 下降,可能需要降低剂量或停药。2 组患者均治疗 6 个月。

4 观察指标与疗效判定

肾功能指标 治疗前及治疗 6 个月后,2 组患者清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,用苦味酸法测定血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 和血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平。收集患者治疗前及治疗 6 个月后 24 h 尿液,用双缩脲法测定这些样本中的 24 h 尿蛋白定量。

微炎症状态相关指标 治疗前及治疗 6 个月后,

用酶联免疫吸附试验法测定血清白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 和超敏 C 反应蛋白 (high - sensitivity C - reactive protein, hs - cRP) 水平。

脂质代谢指标 治疗前及治疗 6 个月后,用全自动生化分析仪检测患者总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low - density lipoprotein cholesterol, LDL - C) 水平。

临床疗效评估^[9] 显效为 24 h 尿蛋白定量恢复正常或降低 $\geq 50\%$,肾功能正常,UAER 正常或下降 $\geq 50\%$;有效为 24 h 尿蛋白定量、血糖、UAER 降低,但不满足显效要求,肾功能指标正常;无效为 24 h 尿蛋白定量、血糖、UAER 和肾功能无明显变化,甚至加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 治疗期间,观察 2 组患者药物不良反应的发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;计数资料用率 (%) 表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

共纳入 90 例,其中试验组 45 例、对照组 45 例。2 组患者的性别、年龄、糖尿病病程、DN 病程、DN 分期、体重、eGFR 水平和合并症指标等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control (n = 45)	Treatment (n = 45)	Item	Control (n = 45)	Treatment (n = 45)
Gender (male/female)	25/20	23/22	Body weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	62.10 \pm 5.31	61.57 \pm 4.89
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	69.37 \pm 2.11	68.66 \pm 2.63	eGFR level (n, %)		
Course of diabetes mellitus (years, $\bar{x} \pm s$)	9.21 \pm 2.87	9.72 \pm 2.94	Grade I	23 (51.11%)	26 (57.78%)
Course of DN (years, $\bar{x} \pm s$)	2.59 \pm 0.48	2.71 \pm 0.56	Grade II	22 (48.89%)	19 (42.22%)
DN staging (n, %)			Concurrent hypertension (n, %)	24 (53.33%)	22 (48.89%)
I	6 (13.34%)	7 (15.56%)	Concurrent coronary heart disease (n, %)	13 (28.89%)	15 (33.33%)
II	9 (20.00%)	7 (15.56%)	Heart rate (beats/min)	83.10 \pm 9.21	82.39 \pm 8.49
III	15 (33.33%)	15 (33.33%)	Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	137.81 \pm 12.73	136.85 \pm 10.58
VI	15 (33.33%)	16 (35.56%)	Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.69 \pm 5.12	83.32 \pm 4.83

DN: Diabetic nephropathy; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Grade I: eGFR between 25 and $60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; Grade II: $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; Control group: Oral dapagliflozin tablets once a day in the morning, 5 mg each time; Treatment group: Finerenone tablets on the basis of treatment regimen in control group, initial dose of $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ each time for patients with $\text{eGFR} \text{ of } 25 \sim 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, initial dose of $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for patients with $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$.

2 2组患者肾功能指标的比较

治疗6个月后,2组患者的SCr、BUN和24h尿蛋白定量水平均显著降低,且试验组患者各项指标较对照组均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

3 2组患者微炎症状态相关指标的比较

治疗6个月后,2组患者的IL-6、TNF- α 和hs-cRP水平均显著降低,且试验组患者的IL-6、TNF- α 和hs-cRP水平较对照组均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者脂质代谢指标的比较

治疗6个月后,2组患者的TC、TG和LDL-C水平均显著降低,且试验组患者的TC、TG和LDL-C水

平较对照组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表4。

5 临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率显著高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

6 安全性评价

试验组发生的药物不良反应有低血压3例、急性肾损伤1例、低血糖3例、高钾血症2例、瘙痒1例;对照组发生的药物不良反应有急性肾损伤1例、低血糖2例、高钾血症1例。试验组和对照组患者的药物不良反应总发生率分别为22.22%(10例/45例)和8.89%(4例/45例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组患者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 45$)		Treatment ($n = 45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SCr($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	183.26 \pm 11.09	140.27 \pm 11.95 [*]	185.62 \pm 12.19	127.63 \pm 10.28 ^{*#}
BUN($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	25.41 \pm 6.35	18.62 \pm 3.29 [*]	26.74 \pm 6.18	11.45 \pm 3.57 ^{*#}
24 h UPQ($\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$)	187.39 \pm 14.88	117.92 \pm 12.00 [*]	185.63 \pm 13.27	99.28 \pm 11.42 ^{*#}

SCr: Serum creatinine; BUN: Blood urea nitrogen; 24 h UPQ: 24-hour urine protein quantification; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表3 2组患者微炎症状态相关指标的比较($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of microinflammatory state-related indicators between two groups ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 45$)		Treatment ($n = 45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-6	21.05 \pm 4.10	16.41 \pm 3.50 [*]	20.19 \pm 3.55	12.32 \pm 2.15 ^{*#}
TNF- α	60.03 \pm 10.50	43.09 \pm 11.83 [*]	61.11 \pm 12.54	31.68 \pm 10.52 ^{*#}
hs-cRP	12.67 \pm 4.20	9.56 \pm 1.57 [*]	13.25 \pm 2.36	6.08 \pm 1.20 ^{*#}

IL-6: Interleukin-6; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; hs-cRP: High-sensitivity C-reactive protein; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表4 2组患者脂质代谢指标的比较($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of lipid metabolism indicators between two groups ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 45$)		Treatment ($n = 45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TC	8.46 \pm 0.81	4.83 \pm 0.72 [*]	8.52 \pm 0.73	4.49 \pm 0.55 ^{*#}
TG	3.27 \pm 0.56	2.79 \pm 0.48 [*]	3.39 \pm 0.41	2.57 \pm 0.63 ^{*#}
LDL-C	3.75 \pm 0.53	3.06 \pm 0.45 [*]	3.86 \pm 0.41	2.71 \pm 0.63 ^{*#}

TC: Total cholesterol; TG: Triglycerides; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表5 2组患者临床疗效的比较(n,%)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups (n, %)

Item	Control (n = 45)	Treatment (n = 45)
Markedly effective	18 (40.00)	21 (46.67)
Effective	16 (35.56)	21 (46.67)
Ineffective	11 (24.44)	3 (6.66)
Total effective rate	34 (75.56)	42 (93.34) [#]

Compared with control group, [#]P < 0.05

讨 论

DN 作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,给老年患者带来沉重的健康负担^[10]。DN 不仅影响患者的肾功能,多伴随着脂质代谢紊乱和肾纤维化等病理改变^[11]。最新研究表明,盐皮质激素受体拮抗剂在延缓 DN 进展方面展现出显著价值,非奈利酮作为非甾体类盐皮质激素受体阻断剂,在治疗 DN 方面展现出显著的疗效和独特的优势^[12]。

DN 患者由于肾功能受损,导致肾小球滤过率下降,造成 SCr 和 BUN 水平上升,血浆白蛋白易于漏出而形成蛋白尿^[13]。本研究显示,治疗 6 个月后,试验组患者变化更显著,提示相比于单用达格列净,联合非奈利酮能够更有效的改善老年 DN 患者的肾功能,与刘成功等^[14]研究相似。达格列净是一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂,通过抑制 SGLT2,降低对葡萄糖和钠的重吸收,促进尿糖和尿钠的排泄。而非奈利酮是一种非甾体类盐皮质激素受体拮抗药 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA),可以拮抗醛固酮的药物不良反应,减轻肾炎症反应和纤维化,降低肾小球内压,改善肾脏血流动力学^[15]。2 种药品联合使用能够从不同环节降低钠的重吸收,协同降低肾脏的高滤过状态,减轻肾负担。

目前, DN 的具体发病机制尚不明确。有研究者提出,在糖尿病的发生及发展进程中,氧化应激系统与免疫系统的相互作用推动细胞结构及功能障碍的逐步发展,胰岛素抵抗引发微血管病变,最终造成肾功能损伤^[16]。本研究显示,治疗 6 个月后,试验组患者的 IL-6、TNF- α 和 hs-cRP 水平较对照组显著降低,提示非奈利酮能够改善老年

DN 患者的微炎症状态。非奈利酮作为 MRA,在糖尿病肾病进程中,可以拮抗盐皮质激素受体,减少促炎因子上调,抑制炎症通路,减少炎症细胞浸润与炎症介质释放,降低肾炎症反应^[17],进而使 hs-CRP 等炎症标志物水平下降^[18]。2 者联合用药,通过不同机制发挥协同抗炎作用,而非奈利酮能够从源头抑制促炎因子上调。

对于 DN 患者,高 LDL-C 水平会促使脂质在血管壁上沉积,逐渐形成动脉粥样硬化斑块,不断累积并阻塞血管,影响肾脏的血液供应,对患者的肾功能造成损害^[19]。本研究发现,试验组患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平较对照组显著降低,提示非奈利酮能够降低老年 DN 患者的脂质代谢水平。非奈利酮通过拮抗盐皮质激素受体,可能对胰岛素敏感性产生积极影响,盐皮质激素受体过度激活会引发炎症和氧化应激,从而加剧胰岛素抵抗,而非奈利酮的抗炎和抗氧化特性可能有助于改善胰岛素信号通路,增强胰岛素敏感性。胰岛素敏感性提高后,肝脂质合成减少,脂肪组织对脂肪酸的摄取和储存能力增强,从而减少脂质的合成^[20]。本研究显示,试验组的总有效率显著高于对照组,且试验组和不良反应总发生率与对照组比较,在统计学上差异无统计学意义,提示非奈利酮应用于老年 DN 患者时,疗效及用药安全性良好。

本研究提示:与单用达格列净片相比,达格列净片联合非奈利酮片治疗老年 DN 能改善肾功能,调节脂质代谢,且用药安全性良好。

参考文献:

- [1] 连欢,胡纯,邓旋,等. 达格列净联合依那普利对糖尿病肾病患者肾功能、尿足细胞相关蛋白和炎症因子的影响[J]. 川北医学院学报, 2025, 40(6): 719—722.
- [2] 李琼芬. 口服降糖药血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者转换为德谷门冬双胰岛素治疗 1 例[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(1): 1—3.
- [3] 李雨涵,李达,吴桓宇. 黄葵胶囊联合司美格鲁肽治疗老年糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 实用老年医学, 2024, 38(10): 1007—1010, 1015.
- [4] 赵辽辽,曹丽,常露元,等. 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年糖尿病肾病患者肾脏损伤及预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 934—939.
- [5] 王丽华,曹嘉,宋洁妮,等. 非奈利酮对 2 型糖尿病心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3266—3270.
- [6] 周明双,郑绍莹,张雯,等. 非奈利酮、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂及两者联合应用对心肾保护作用的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(5): 416—421.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762—784.
- [8] 严同, 钟晓卫, 傅徐泉, 等. 起始剂量达格列净单药治疗对2型糖尿病患者血压影响的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(5): 457—464.
- [9] 杨雀, 陈伟国, 高海燕, 等. 非奈利酮联合达格列净治疗糖尿病肾病患者效果及其对临床症状、免疫功能的效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(17): 1826—1830.
- [10] 范慧, 任直亲, 张海杰. 老年糖尿病肾病患者透析相关肌少症的危险因素分析与预后观察[J]. 老年医学与保健, 2024, 30(4): 1084—1088, 1093.
- [11] 赵丽珍, 李卫民, 姜瑞霞. 系统免疫炎症指数对社区老年2型糖尿病患者并发糖尿病肾病的临床诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2227—2231.
- [12] 刘离香, 刘永铭. 非奈利酮减少糖尿病肾病新发心房颤动的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(6): 505—510.
- [13] 朱栋良, 田晓玲, 陈莉, 等. 肾康栓联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效及对24 h尿蛋白定量、SCr、BUN水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 254—258.
- [14] 刘成功, 马海丽, 李巍, 等. 非奈利酮联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(8): 2062—2066.
- [15] BARRERA - CHIMAL J, LIMA - POSADA I, BAKRIS G L, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(1): 56—70.
- [16] CATURANO A, D'ANGELO M, MORMONE A, *et al.* Oxidative stress in type 2 diabetes: Impacts from pathogenesis to lifestyle modifications [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(8): 6651—6666.
- [17] LERMA E, WHITE W B, BAKRIS G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(3): 224—233.
- [18] XU B, LI S, KANG B, ZHOU J. The current role of sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 83—87.
- [19] 何卫士, 李梦茜, 张帆, 等. 红曲制剂对高脂血症患者血清APOB、LDL - C及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2073—2076, 2081.
- [20] VENETI S, TZIOMALOS K. The role of finerenone in the management of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(7): 1791—1797. (收稿日期 2025 - 04 - 30)

· 科学文摘 ·

万古霉素耐药的肠球菌利用抗生素富集营养进行肠道定植

引自: KING O G, *et al.* Vancomycin - resistant enterococci utilise antibiotic - enriched nutrients for intestinal colonisation. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6376.

抗生素治疗会显著破坏肠道微生物组, 并促进耐万古霉素肠球菌(vancomycin - resistant enterococci, VRE)的肠道定植。这种破坏使肠道成为VRE的储存库, 进而引发难以治疗的感染。研究表明: 促进VRE肠道定植的抗生素会提高多种营养物质的浓度, 同时降低多种微生物代谢物的浓度。虽然单一短链脂肪酸(在抗生素处理的粪便微生物组中含量降低)对VRE生长的抑制效果显著但不完全, 但短链脂肪酸混合物能完全或近乎完全抑制VRE生长。研究发现VRE能以抗生素处理粪便微生物组中增加的多数营养物质作为碳源或氮源来维持生长, 其中屎肠球菌和粪肠球菌对这些特定营养物质既有共同偏好也存在不同利用倾向。最后本研究证明: 这两种肠球菌占据重叠但具有差异化的营养生态位, 不仅在与彼此共培养时, 而且在与耐碳青霉烯类肠杆菌共培养时均能实现高生长度。在抗生素处理的肠道中, VRE通过利用特定富集营养物质的能力以及在抑制性微生物代谢物浓度降低环境中的生长能力, 占据了差异化的肠道生态位。