

非奈利酮联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究

刘成功, 马海丽, 李巍, 陈书培

驻马店市中心医院 老年医学科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨非奈利酮联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾脏病的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 6 月—2023 年 8 月驻马店市中心医院收治的 150 例糖尿病肾病患者, 依据用药差异情况分为对照组和治疗组, 每组各 75 例。对照组患者口服厄贝沙坦片, 150 mg/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组患者口服非奈利酮片, 20 mg/次, 1 次/d。两组均用药 30 d。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善情况, 血清肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、血清糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、分泌型卷曲蛋白-4 (SFRP-4)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 86.67%、96.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的肢体水肿、蛋白尿、乏力、面色苍白等症状好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肾功能指标 SCr、BUN 和血清 TGF- β 1、SFRP-4、GSK-3 β 、ICAM-1 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 SCr、BUN、TGF- β 1、SFRP-4、GSK-3 β 、ICAM-1 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 非奈利酮联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾脏病对糖尿病肾病患者临床症状有效改善, 并能缓解肾功能状态, 促进机体炎症反应减弱。

关键词: 厄贝沙坦片; 非奈利酮片; 糖尿病肾脏病; 肌酐; 尿素氮; 糖原合酶激酶-3 β ; 分泌型卷曲蛋白-4; 转化生长因子- β 1; 细胞间黏附分子-1

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)08-2062-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.021

Clinical study of finerenone combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy

LIU Chenggong, MA Haili, LI Wei, CHEN Shupe

Department of Geriatrics, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of finerenone combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy. **Methods** Patients (150 cases) with diabetes nephropathy in Zhumadian Central Hospital from June 2021 to August 2023 were selected and were divided into control and treatment group based on different treatments. Each group had 75 cases. Patients in the control group were *po* administered with Irbesartan Tablets, 150 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Finerenone Tablets on the basis of the control group, 20 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the improvement of clinical symptoms, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and serum glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), secretory curly protein-4 (SFRP-4) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates in the control group and the treatment group were 86.67% and 96.00% respectively, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms such as limb edema, proteinuria, fatigue and pale complexion was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of renal function indexes SCr and BUN and serum TGF- β 1, SFRP-4, GSK-3 β and ICAM-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the SCr, BUN, TGF- β 1, SFRP-4, GSK-3 β and ICAM-1 in the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Finerenone combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy can effectively improve the clinical symptoms of patients with diabetes nephropathy, can also alleviate renal function and promote the weakening of inflammatory response.

Key words: Irbesartan Tablets; Finerenone Tablets; diabetes nephropathy; SCr; BUN; TGF- β 1; SFRP-4; GSK-3 β ; ICAM-1

收稿日期: 2024-01-08

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20210413)

作者简介: 刘成功, 副主任医师, 研究方向是内分泌代谢病、老年医学。E-mail: 15039638786@163.com

糖尿病肾病是糖尿病的微血管并发症,而该病已成为终末期肾脏病的最主要原因,其发病率约占糖尿病患者的40%^[1]。目前糖尿病所导致的慢性肾脏疾病的发病率已经高于肾小球肾炎导致的慢性肾脏病,该病的发病机制与长期高血糖所触发的多种复杂分子机制关系密切^[2]。在糖尿病状态下,肾脏的代谢紊乱会加重炎症反应、胰岛素抵抗,促进活性氧的产生、氧化应激和内质网应激,最终导致肾功能衰竭,因其发病隐匿,多数患者早期并无明显相应症状,发现时已不可逆转,给患者带来沉重的负担^[3]。研究证实,糖尿病肾病病理变化多由机体微血管的病变,病变过程出现的蛋白尿是由肾小球细胞增大、基底膜增厚、足细胞丢失造成^[4]。厄贝沙坦可有效延缓其肾脏纤维化速度,引起肾小球出球小动脉收缩的作用,并能降低心血管事件发生率^[5]。非奈利酮片能有效保护肾小球、肾小管及肾血管损伤,以及改善蛋白尿,具备长期肾保护作用且安全性良好^[6]。为此,本研究探讨采用非奈利酮片联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾脏病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床情况

回顾性分析2021年6月—2023年8月驻马店市中心医院收治的150例糖尿病肾脏病患者,其中男81例,女69例;年龄42~79岁,平均年龄(58.43±13.08)岁;病程4.3~16.7年,平均病程(9.53±2.87)年;合并症高血压病93例,冠心病57例。本研究经过驻马店市中心医院医学伦理委员会批准(2023-11-KY001)。

纳入标准:(1)符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[7]诊断标准;(2)无严重肝功能损害及其他类型肾脏疾病者;(3)签订知情同意书。

排除标准:(1)合并其他类型肾脏疾病者;(2)对本研究药物或其中成分过敏者;(3)近1个月内应用过其他影响尿蛋白排泄或输注过白蛋白药物者;(4)患有免疫性疾病者;(5)精神类疾病或其他认知功能障碍无法配合者。

1.2 药物

厄贝沙坦片由扬子江药业集团江苏紫龙药业有限公司生产,规格75 mg/片,产品批号202104017、202305019。非奈利酮片由Bayer AG生产,规格20 mg/片,产品批号202103028、202307027。

1.3 分组及治疗方法

依据用药情况分为对照组和治疗组,每组各75

例。其中对照组男41例,女34例;年龄42~74岁,平均年龄(58.61±10.35)岁;病程4.3~15.8年,平均病程(9.41±1.74)年;合并症高血压病46例,冠心病29例。治疗组男性40例,女性35例;年龄46~79岁,平均年龄(58.72±12.42)岁;病程6.7~16.7年,平均病程(9.27±0.82)年;合并症高血压病47例,冠心病28例。两组患者性别、年龄、病程、合并症等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服厄贝沙坦片,150 mg/次,1次/d。在对照组的基础上,治疗组患者口服非奈利酮片,20 mg/次,1次/d。两组用药30 d观察治疗情况。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:糖尿病肾脏病患者症状(肢体水肿、蛋白尿等)显著改善,肾功能指标趋向正常。有效:患者症状(乏力、面色苍白等)有所缓解,肾功能稍有改变。无效:症状及体征未见变化,有甚者病情恶化。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 治疗期间,记录并分析患者出现的肢体水肿、蛋白尿、乏力、面色苍白等临床症状改善情况。

1.5.2 肾功能指标 治疗前后,采集患者外周静脉血5 mL,使用德国西门子XPT3600型全自动血液生化分析仪检测血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)指标,同时严格执行试剂盒说明操作。

1.5.3 血清学指标 空腹状态下抽取糖尿病肾脏病患者静脉血5 mL,10 min离心机分出血清,-45℃冰箱;采用酶联免疫吸附法检测血清糖原合酶激酶-3β(GSK-3β)、分泌型卷曲蛋白-4(SFRP-4)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,由检验科专业人员按照试剂标准执行。

1.6 不良反应观察

药物干预过程中,记录分析比较眩晕、头痛、消化不良等不良反应症状。

1.7 统计学分析

采用SPSS 23.0对数据进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,选择百分比描述;计量资料用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组临床总有效率为96.00%,明显

高于对照组 (86.67%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后, 治疗组肢体水肿、蛋白尿、乏力、面色苍白等症状好转时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 SCr、BUN 指标均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 SCr、BUN 指标均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组患者血清 TGF- β 1、SFRP-4、GSK-

3 β 、ICAM-1 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 TGF- β 1、SFRP-4、GSK-3 β 、ICAM-1 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组患者眩晕 2 例, 头痛 1 例, 消化不良 2 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 9.33%; 治疗组患者眩晕 1 例, 头痛 0 例, 消化不良 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 5.33%, 两组不良反应率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

糖尿病肾病发病机制错综复杂, 随着对糖尿病

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	30	35	10	86.67
治疗	75	52	20	3	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肢体水肿改善时间/d	蛋白尿改善时间/d	乏力改善时间/d	面色苍白改善时间/d
对照	75	26.71 $\pm$ 8.07	27.84 $\pm$ 8.28	25.15 $\pm$ 6.87	26.59 $\pm$ 7.65
治疗	75	24.09 $\pm$ 7.13*	25.31 $\pm$ 6.36*	23.42 $\pm$ 4.93*	23.74 $\pm$ 6.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	145.48 $\pm$ 21.34	125.74 $\pm$ 18.56*	9.18 $\pm$ 2.76	7.35 $\pm$ 1.95*
治疗	75	145.57 $\pm$ 20.46	97.58 $\pm$ 15.39* [▲]	9.25 $\pm$ 2.68	5.79 $\pm$ 0.88* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TGF- β 1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SFRP-4/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	GSK-3 β /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ICAM-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	75	治疗前	312.46 $\pm$ 24.57	181.43 $\pm$ 42.36	47.18 $\pm$ 15.07	441.52 $\pm$ 61.17
		治疗后	281.82 $\pm$ 19.34*	126.12 $\pm$ 32.49*	36.82 $\pm$ 11.27*	384.28 $\pm$ 49.05*
治疗	75	治疗前	312.53 $\pm$ 23.61	181.35 $\pm$ 41.52	47.26 $\pm$ 15.11	441.61 $\pm$ 60.09
		治疗后	193.75 $\pm$ 11.09* [▲]	90.37 $\pm$ 12.08* [▲]	29.37 $\pm$ 8.16* [▲]	261.52 $\pm$ 37.11* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较
Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	眩晕/例	头痛/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	75	2	1	2	2	9.33
治疗	75	1	0	2	1	5.33

肾病的广泛研究，目前认为氧化应激、炎症及纤维化等在糖尿病肾病的发生和进展中均发挥作用^[9]。糖尿病肾病患者长期处于高糖环境下，体内的晚期糖基化终末产物逐渐增多，并在细胞内不断积累，致使机体将处于氧化应激及炎症状态^[10]。炎症分子（SFRP-4、GSK-3 β ）通过血管通透性改变、血管扩张、收缩机制、细胞外基质动力学以及肾小球系膜、内皮和血管平滑肌的增殖影响肾小球功能，并产生细胞毒性，诱导细胞凋亡和坏死，进一步引起肾内多种结构组织功能损害^[11]。随着糖尿病肾病进展，肾功能受损加重时，肌酐的代谢出现障碍，导致血清肌酐升高，同时伴随炎症、高血脂和慢性高血糖情况，直接反映微量白蛋白尿和肾小球滤过功能受损加重^[12]。另有研究证实，高糖条件下，机体内过量的活性氧可直接攻击肾小球足细胞，并刺激足细胞生成更多的活性氧，造成机体氧化系统和抗氧化系统的失衡，由于机体内血糖过高引发的代谢异常，这更加重了肾脏的代谢负担^[13]。此外，研究发现细胞因子 TGF- β 1、ICAM-1 在糖尿病肾脏中上调，与内皮细胞通透性、系膜细胞增殖和基质合成增加，以及继发于前列腺素生成的改变，肾小球内血液动力学异常有关^[14]。厄贝沙坦是非肽类选择性血管紧张素 II 受体拮抗剂，能扩张肾小球出入球小动脉，降低肾小球内高滤过率，改善肾小球内血液高凝状态，从而增加肾血流量^[15]。非奈利酮片是非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂，能减少肾小管间质，肾小球胶原沉积、纤维化，并能减少蛋白尿，从而发挥对肾脏有益的作用^[16]。

本研究结果显示，干预后与对照组比较，治疗组的肢体水肿、蛋白尿、乏力、面色苍白等症状好转均较快；治疗组干预后的 SCr、BUN 指标均低于对照组。说明同时应用非奈利酮片与厄贝沙坦治疗，对相应症状好转明显，并能达到调节机体血糖及肾功能指标，促使整体机能恢复较好。本研究结果显示，与对照组比较，治疗组干预后的 TGF- β 1、SFRP-4、GSK-3 β 、ICAM-1 水平均低于对照组。说明非奈利酮片与厄贝沙坦联合治疗，能够显著抑制高糖诱

导的系膜细胞、肾小管上皮细胞的细胞增殖，减弱机体内炎性因子聚集，使患者全身机能恢复加快。其中 TGF- β 1 是肾脏促纤维化因子，其水平升高可直接促进肾小球固有肥大，促使细胞外基质积聚，诱导肾间质纤维化进程。SFRP-4 属脂肪细胞因子，其水平增加可促进肾组织炎症反应，加重肾小球硬化病变^[17]。GSK-3 β 是参与糖代谢中的关键酶，其水平升高可参与胰岛素信号转导及内糖原合成，从而加重病情。ICAM-1 是一种单链跨膜糖蛋白，其水平升高能参与细胞间及细胞与细胞外基质间黏附，同时在炎症反应重发挥重要作用^[18]。

综上所述，厄贝沙坦与非奈利酮片协同治疗，对糖尿病肾病患者临床症状有效改善；并能缓解肾功能状态，促进机体炎性反应减弱，且安全有效，值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] 林善钺. 糖尿病肾病 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3): 229-231.
- [2] 姚建, 陈名道. 糖尿病肾病及其早期防治 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 330-333.
- [3] 刘志红, 黎磊石. 糖尿病肾病发病机理 [J]. 中华肾脏病杂志, 1999(2): 120-129.
- [4] 陆菊明, 潘长玉. 糖尿病肾病的流行病学和诊断标准 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(3): 163-165.
- [5] 梁斌, 黄斌. 大剂量厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 四川医学, 2011, 32(7): 1081-1082.
- [6] 张玮, 范瑛, 汪年松. 非奈利酮治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. 世界临床药物, 2023, 44(1): 15-18.
- [7] 李洪梅, 朱海清. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版) 解读 [J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 133-138.
- [8] 叶任高, 李幼姬, 刘冠贤. 临床肾脏病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [9] 谢席胜, 艾娜, 王宝福, 等. 糖尿病肾病流行病学研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 937-940.
- [10] 刘必成, 刘怡然. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 现代实用医学, 2014, 26(8): 921-923.
- [11] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研

- 究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 344-349.
- [12] Rodby R A, Rohde R D, Clarke W R, *et al.* The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: Study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(4): 487-497.
- [13] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2545-2547.
- [14] Parving H H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 870-878.
- [15] 沈淑琼, 李娟, 许树根, 等. 肾炎康复片联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(9): 817-818.
- [16] 李雯静, 杨小娟. 非奈利酮在糖尿病肾病中的应用进展 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2023, 31(7): 127-130.
- [17] 郑绍同, 付启云, 杨士军, 等. 糖尿病患者炎症及免疫学指标水平与其肾脏病变的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 44-46.
- [18] 郭文荣, 李兴. 糖尿病肾病与 ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 关系的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(6): 170-173.

[责任编辑 金玉洁]