

· 论著 · 系统性疾病 ·

非奈利酮对成人隐匿性自身免疫性糖尿病肾病(Ⅲ期)的临床疗效研究*

陈庆华* 孙秀琴 赵 平

上海市第一人民医院酒泉医院(酒泉市人民医院)老年医学科(甘肃 酒泉 735000)

【摘要】目的 浅析非奈利酮对成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)肾病(Ⅲ期)的临床疗效。方法 招募本院2023年1月至2025年7月收治的LADA肾病Ⅲ期患者作为研究样本,非盲法下以随机数字表法将80例患者分为对照组(常规治疗)、观察组(常规治疗基础上加用非奈利酮)各40例,比较两组血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿微量白蛋白(mALB)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、治疗有效率和不良反应差异。结果 治疗前,两组Scr、BUN、mALB、HbA1c、FPG、2hPG、IgA、IgG、IgM比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组Scr、BUN、mALB水平均低于对照组, HbA1c、FPG、2hPG水平亦均低于对照组, IgA、IgG、IgM水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。且观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 常规治疗基础上加用非奈利酮治疗LADA肾病Ⅲ期,能更好地改善患者糖尿病病情,提高肾功能,整体疗效显著,且用药安全性良好。

【关键词】非奈利酮;成人隐匿性自身免疫性糖尿病;糖尿病肾病

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】甘肃省酒泉市科技计划项目2024MB2018

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.6.058

Clinical Efficacy of Norelone in Adults with Occult Autoimmune Diabetic Nephropathy (Stage III)*

CHEN Qing-hua*, SUN Xiu-qin, ZHAO Ping

Department of Geriatrics, Jiuquan Hospital, Shanghai First People's Hospital (Jiuquan People's Hospital), Jiuquan 735000, Gansu Province, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Norelone in treating adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA) nephropathy (stage III). **Methods** A total of 80 patients with stage III LADA nephropathy admitted to our hospital between January 2023 and July 2025 were enrolled as study subjects. Using a randomized digital table without blinding, the patients were divided into two groups: the control group (standard treatment) and the observation group (standard treatment combined with Norelone), each consisting of 40 patients. The differences in serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), urinary microalbumin (mALB), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose (FPG), postprandial 2h glucose (2hPG), immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), treatment efficacy rates, and adverse reactions were compared. **Results** Pre-treatment analysis showed no statistically significant differences in Scr, BUN, mALB, HbA1c, FPG, 2hPG, IgA, IgG, or IgM between the groups ($P>0.05$). Post-treatment analysis revealed that the observation group had significantly lower Scr, BUN, and mALB levels than the control group, while HbA1c, FPG, and 2hPG were also reduced. Conversely, IgA, IgG, and IgM levels were higher in the observation group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The treatment efficacy rate was higher in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). No statistically significant differences were observed in adverse reactions between the groups ($P>0.05$). **Conclusion** The addition of nonanriton to conventional treatment for stage III LADA nephropathy can better improve the diabetic condition of patients, improve renal function, and achieve significant overall efficacy and good safety.

Keywords: Norelone; Adult Occult Autoimmune Diabetes; Diabetic Nephropathy

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)属于一种特殊类型的糖尿病,兼具1型糖尿病和2型糖尿病特征,早期容易误诊为2型糖尿病^[1]。病程进展下,部分LADA患者会合并糖尿病肾病,Ⅲ期LADA肾病患者病情较为严重,以持续性蛋白尿、肾功能轻度下降为典型特征^[2],该阶段做好疾病干预,是延缓病情进展的关键。

传统LADA肾病治疗以控制血糖、血压及使用肾素-血管紧张素系统抑制剂为主,但部分患者仍面临肾残余风险^[3]。研究表明^[4],盐皮质激素受体(MR)过度激活通过促炎、促纤维化途径,能够加速机体肾脏损伤,导致糖尿病肾病恶性进展。非奈利酮作为第三代非甾体类选择性MR拮抗剂,可以特异性阻断MR的过度活化,有效降低蛋白尿,延缓肾功能恶化,并有效减少心血管不良事件^[5]。

LADA合并肾病患者的免疫背景与代谢特征和其他糖尿病存在客观差异,非奈利酮在这类群体中的治疗效果和安全性还有待进一步验证。因此开展此次研究,探讨非奈利酮对LADA肾病Ⅲ期(临床多见Ⅲ期患者,取样便利)患者的治疗疗效,为未来治疗本病提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募本院2023年1月至2025年7月收治的LADA肾病Ⅲ期患者作为研究样本,非盲法下以随机数字表法将80例患者分为对照组和观察组各40例:(1)对照组男女比例21:19,年龄43~74岁,平均(59.87 ± 17.24)岁,病程1~3年,平均(2.09 ± 0.62)年;(2)观察组男女比例22:18,年龄45~73岁,平均(58.40 ± 16.71)岁,病程1~4年,平均(2.11 ± 0.67)年。上述资

【第一作者】陈庆华,女,主治医师,主要研究方向:老年医学。E-mail: zhangpengyuan85@yeah.net

【通讯作者】陈庆华

料对比 $P>0.05$ 。研究取得本院伦理批准。

纳入标准：患者经系统检查，诊断为LADA肾病Ⅲ期^[6]；患者对研究过程知情，且授权同意配合研究，签署相关文书；耐受治疗过程；全程参与研究。排除标准：合并其他代谢系统疾病；多器官功能障碍；认知障碍；严重感染；妊娠、哺乳期女性；相关药物过敏者。

1.2 方法 对照组采取常规治疗：(1)降糖治疗：三餐前皮下注射门冬胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司；国药准字S20153001；规格3mL：300单位/支]4U，睡前皮下注射甘精胰岛素注射液[珠海联邦制药股份有限公司；国药准字S20160009；规格3mL：300单位/支]0.2U/kg·d。口服盐酸二甲双胍缓释片(悦康药业集团股份有限公司；国药准字H20051289；规格0.5g/片)，0.5g/次，3次/d。(2)降脂治疗：口服阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司，国药准字H19990258，规格10mg/片)，20mg/次，1次/d。(3)肾脏保护：口服厄贝沙坦片(浙江京新药业股份有限公司；国药准字H20233681；规格0.15g/片)，0.15g/次，1次/d。(4)免疫调节治疗：口服维生素D2片(西南药业股份有限公司；国药准字H50021874；规格0.25mg/10000单位)，0.25mg/次，3次/d。(5)辅助治疗：进行健康锻炼指导；饮食上注意控糖控盐，禁食刺激性食物，注意摄入优质蛋白(动物蛋白)0.8g/kg/d，减轻肾脏负担；进行心理疏导；进行健康生活习惯指导(如注意保持卫生、保证充足睡眠、饮食规律等)。

观察组在常规治疗基础上加用非奈利酮：口服非奈利酮(拜耳医药保健有限公司；国药准字HJ20220057；规格10mg/片)，10mg/次，1次/d。两组患者均观察治疗2个月时的疗效。

1.3 观察指标 (1)肾功能指标：采集患者清晨空腹静脉血3mL，即刻送检；血样常规离心，经山东博科科学仪器有限公司BK-1200全自动生化分析仪检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)与尿微量

白蛋白(mALB)。(2)血糖指标：如上采血后即刻送检，经迈瑞公司BS800全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)与餐后2h血糖(2hPG)。(3)免疫指标：如上采血后即刻送检，经上海晶抗生物工程有限公司免疫比浊法试剂盒，依照说明书要求，规范检测免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM水平。(4)疗效：①经系统治疗，最终患者的LADA肾病相关症状消失，尿蛋白水平改善超50%或处于正常区间，FPG居于3.3~5.5mmol/L，2hPG居于4.4~6.6mmol/L，为显效；②经治疗，患者LADA肾病相关症状有所残留，尿蛋白水平改善30%~50%，FPG居于5.6~6.5mmol/L，2hPG居于6.7~11.1mmol/L，为有效；③其他为无效。治疗有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。(5)不良反应：观察患者用药期间有无头晕、恶心呕吐、腹泻、高钾血症出现^[8]。

1.4 统计学方法 经SPSS 27.0统计软件处理所得数据，计数资料用例(%)表示， χ^2 检验；计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，t检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肾功能指标比较 治疗前，两组Scr、BUN、mALB比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，观察组Scr、BUN、mALB水平均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组血糖指标比较 治疗前，两组HbA1c、FPG、2hPG比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，观察组HbA1c、FPG、2hPG水平均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组免疫指标比较 治疗前，两组IgA、IgG、IgM比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，观察组IgA、IgG、IgM水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组疗效比较 观察组治疗有效率高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较 两组不良反应比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表1 两组肾功能指标比较

组别	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		mALB(mg/mmol)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	143.14 $\pm$ 20.83	76.77 $\pm$ 17.72	37.37 $\pm$ 7.65	6.83 $\pm$ 1.19	119.27 $\pm$ 33.14	21.80 $\pm$ 1.15
对照组(n=40)	145.82 $\pm$ 22.49	103.92 $\pm$ 21.82	36.28 $\pm$ 8.50	10.92 $\pm$ 1.38	122.87 $\pm$ 36.29	40.66 $\pm$ 6.82
t	0.553	6.109	0.603	14.196	0.463	17.246
P	0.582	<0.001	0.548	<0.001	0.644	<0.001

表2 两组血糖指标比较

组别	HbA1c(%)		FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	8.74 $\pm$ 1.23	6.16 $\pm$ 0.44	10.20 $\pm$ 1.67	5.68 $\pm$ 0.55	13.57 $\pm$ 2.61	8.04 $\pm$ 0.63
对照组(n=40)	8.68 $\pm$ 1.22	7.03 $\pm$ 0.59	10.31 $\pm$ 1.73	6.74 $\pm$ 0.70	13.78 $\pm$ 2.55	9.54 $\pm$ 0.70
t	0.219	7.476	0.289	7.531	0.364	10.074
P	0.827	<0.001	0.773	<0.001	0.717	<0.001

表3 两组免疫指标比较(g/L)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	0.66 $\pm$ 0.21	2.02 $\pm$ 0.22	4.74 $\pm$ 0.67	9.07 $\pm$ 1.16	0.73 $\pm$ 0.23	1.51 $\pm$ 0.34
对照组(n=40)	0.70 $\pm$ 0.24	1.65 $\pm$ 0.25	4.82 $\pm$ 0.70	8.11 $\pm$ 1.23	0.76 $\pm$ 0.30	1.27 $\pm$ 0.35
t	0.793	7.027	0.522	3.591	0.502	3.111
P	0.430	<0.001	0.603	<0.001	0.617	0.003

表4 两组疗效比较 n(%)

组别	显效	有效	无效	有效率
观察组(n=40)	15	25	0	40(100.00)
对照组(n=40)	10	22	8	32(80.00)
χ^2	-	-	-	6.806
P	-	-	-	0.009

表5 两组不良反应比较例(%)

组别	头晕	恶心呕吐	腹泻	高钾血症	发生率
观察组(n=40)	1	1	0	1	3(7.50)
对照组(n=40)	1	0	1	0	2(5.00)
χ^2	-	-	-	-	0.001
P	-	-	-	-	1.000

3 讨论

LADA是1型糖尿病亚型，起病隐匿，早期类似2型糖尿病，但胰岛 β 细胞受自身免疫系统攻击导致受损，最终需胰岛素治疗^[9]。LADA未加科学干预，有进展为糖尿病肾病的风险，此时肾功能进行性下降，情节严重下可能引发尿毒症，且心血管风险亦显著升高，患者预后不良^[10]。因LADA起病隐匿，临床发现时，多数患者已进展至III期甚至更晚期，本次结合临床实际、控制变量需求和采样便利性，选择观察LADA肾病III期患者的治疗效果，为未来临床治疗此类患者提供循证依据。

LADA肾病较为复杂，治疗主张系统性，常规治疗有降糖、降脂、肾脏保护、免疫调节及以生活方式干预等为主的辅助治疗^[11]。近年来有学者发现，非奈利酮可有效改善糖尿病肾病患者的肾功能^[12]，而关于非奈利酮治疗LADA肾病的研究比较少见。本次研究结果显示：科学使用非奈利酮可有效改善LADA肾病III期患者的肾功能[治疗后观察组的Scr、BUN、mALB水平均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)]、血糖水平[治疗后观察组的HbA1c、FPG、2hPG水平均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)]和免疫功能[治疗后观察组的IgA、IgG、IgM水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)]，此次研究发现，拓宽了该药在糖尿病肾病领域的应用边界，且目前尚未见同类型研究，因此本结论有一定的前瞻性，可供临床参考。分析非奈利酮可有效改善LADA肾病III期患者肾功能、血糖水平和免疫功能的机制：(1)肾功能：非奈利酮是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)，能够特异性阻断MR过度激活，抑制下游炎症因子和纤维化因子表达，有助于减少肾小球内压，抑制肾间质纤维化，延缓“肾小球滤过率下降”的问题，因此有助于降低患者Scr与BUN水平^[13]。该药还可直接作用于肾小球足细胞，修复裂孔隔膜结构，减少蛋白漏出，因此缓解mALB^[14]。另外非奈利酮能够进一步抑制醛固酮介导的肾小管上皮细胞损伤，与厄贝沙坦发挥协同护肾功效，保护患者肾功能^[15]。(2)血糖：非奈利酮通过抑制MR过度激活导致的氧化应激和炎症反应，减轻肌肉和脂肪组织的胰岛素抵抗，有效促进血糖代谢^[16]。另外非奈利酮能够有效阻断肝脏糖异生关键酶(PEPCK、G6Pase)表达通路，限制糖异生过程，降低空腹血糖，与基础用药中的二甲双胍等互补，有助于更好地控糖^[17]。(3)免疫功能：非奈利酮经由抑制MR介导的B细胞活化信号(如NF- κ B通路)，减少病理性免疫球蛋白产生，同时促进保护性抗体(如IgG)合成，加之非奈利酮可通过阻断MR过度激

活，改变受体构象，抑制下游促炎性反应，从而减少促炎因子释放，发挥抗炎、抗纤维化作用，最终有效促进免疫稳态，与维生素D2的免疫调节形成协同，增强机体对病原体的防御能力，最终促进患者整体康复^[18]。最终，观察组整体疗效表现更佳。且安全性方面，未见加用非奈利酮引发的严重不良反应，因此认为非奈利酮治疗LADA肾病较为安全可靠。

综上所述，常规治疗基础上加用非奈利酮治疗LADA肾病III期，能更好地改善患者糖尿病病情，提高肾功能，整体疗效显著，且用药安全性良好。本次研究也有一些局限，主要是研究样本量较集中，且可能存在样本总量不足的问题，未来可以通过开展多中心联合研究的方式，丰富样本来源和数量，以进一步降低研究样本偏倚问题，让研究数据和结果的客观性进一步提升，更好地为临床治疗LADA肾病合理用药提供参考。

参考文献

- [1] 毕亚红, 郑颖, 金峰永, 等. 非奈利酮治疗糖尿病肾病的临床综合评价[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(5): 561-571.
- [2] 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.
- [3] 何升林, 李辉, 杨雀. 非奈利酮联合缬沙坦治疗1~3a期慢性肾病伴糖尿病肾病的疗效和安全性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(6): 784-788.
- [4] 彭湾湾, 宋泽响, 钟雯, 等. 不同剂量非奈利酮治疗早期2型糖尿病肾病的疗效及对血清IGF-1、IL-6水平的影响[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(3): 485-488, 492.
- [5] 李雯静, 杨小娟. 非奈利酮在糖尿病肾病中的应用进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 127-130.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 曲晓蕾, 白寿军, 姬婷婷, 等. 非奈利酮联合恩格列净治疗早中期糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(10): 2645-2650.
- [9] 俞肆茹, 陈樱花, 高鸥, 等. 非奈利酮联合达格列净改善2型糖尿病肾病患者肾脏损伤的疗效与安全性[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2025, 34(3): 232-239.
- [10] 王丽晖, 黄旭东, 秦云龙, 等. 非奈利酮对糖尿病大鼠肾脏细胞外基质蛋白分泌的影响及作用机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(12): 1050-1054, 后插4.
- [11] 陈宇, 王德琴, 高健, 等. 非奈利酮联合金水宝胶囊对糖尿病肾病老年患者炎症因子、氧化应激因子和疗效的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(2): 206-210.
- [12] 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.
- [13] 张伟, 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.
- [14] 钟建雄, 林莉, 邓涛. 非奈利酮治疗2型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(6): 717-720.
- [15] 董娟, 杨连凯, 雍朝英. 非奈利酮治疗糖尿病肾病的效果及对肾功能、炎症因子、心血管疾病发生率的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(9): 815-817.
- [16] 李素梅, 马晓涛, 许毅. 沙库巴曲缬沙坦钠、达格列净联合非奈利酮治疗2型糖尿病肾病合并高血压的临床疗效观察[J]. 大理大学学报, 2025, 10(2): 32-36.
- [17] 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肾脏保护作用机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(7): 608-613.
- [18] 《非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)》专家组. 非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(10): 907-916.

(收稿日期: 2025-10-12)

(校对编辑: 姚丽娜)

(排版编辑: 刘潍嘉)