

SGLT-2 抑制剂联用非奈利酮对高血压肾病尿蛋白及心肾终点事件的真实世界研究

程 超¹ 易志钢² (通讯作者)

1. 下陆区东方社区卫生服务中心 湖北 黄石 435000

2. 黄石市爱康医院 湖北 黄石 435000

【摘要】：目的：探讨 SGLT-2 抑制剂联用非奈利酮对高血压肾病尿蛋白及心肾终点事件的价值。方法：选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月在我院肾内科、心血管内科收治并长期随访的 186 例高血压肾病患者，按照实际临床用药方式划分为三组，每组各 62 例。三组患者均执行统一的基础降压、饮食管控、护肾干预方案，在此前提下，分别给予 SGLT-2 抑制剂单药、非奈利酮单药、两药联合治疗。对比三组患者治疗前后尿微量白蛋白/肌酐比值、24 小时尿蛋白定量、估算肾小球滤过率的变化情况。结果：治疗后，联合用药组各项检测指标改善幅度明显优于两个单药组别，组间数据对比存在统计学差异 ($P<0.05$)。随访期间，联合组心肾复合终点事件发生率仅 6.45%，SGLT-2 抑制剂组为 19.35%，非奈利酮组为 17.74%，联合组风险更低 ($P<0.05$)。结论：在高血压标准化治疗基础上加用 SGLT-2 抑制剂联合非奈利酮，能够协同减少尿蛋白排泄，延缓肾功能损伤进程，有效降低心肾不良事件发生概率，且用药安全性有保障，适合在各级医疗机构临床推广使用。

【关键词】：SGLT-2 抑制剂；非奈利酮；高血压肾病；蛋白尿；心肾终点事件；真实世界研究

DOI:10.12417/2811-051X.26.11.020

高血压是我国居民最为常见的慢性疾病之一，人群患病率常年居高不下。很多患者因日常血压管控不到位，长年处于高压状态，肾脏血管与肾小球结构会逐步发生病理性改变，最终发展为高血压肾病^[1]。目前临床主流治疗方案以血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂为核心，配合降压、调脂、生活方式干预等综合手段。但在实际接诊中发现，不少中重度蛋白尿患者接受规范治疗后，指标依旧无法达标，远期心肾预后并不理想^[2]。非奈利酮作为新一代非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂，药物作用靶点更精准，可均衡作用于心脏与肾脏组织。和传统螺内酯等药物相比，该药引发高钾血症、内分泌紊乱的概率显著下降，在心肾疾病治疗领域应用价值突出。现阶段，两类药物单独用于各类肾病、心血管疾病的研究已有较多报道。但针对单纯高血压引发的肾损伤患者，两种药物联合使用的长期观察数据仍相对有限。为摸清该联合方案在真实临床场景中的疗效与安全性，笔者整理本院近两年收治的高血压肾病例，开展回顾性真实世界研究，对比单药、联合用药的临床效果、终点事件及不良反应情况，为临床医师制定个体化用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本次研究病例均选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月，在我院门诊、病房确诊为高血压肾病，且能够坚持按月复诊、配合检查的 186 名患者。按照患者实际临床用药情况，将所有病例分为三组，每组 62 例。联合组男性 34 例，女性 28 例，平均年龄 (62.3 ± 7.5) 岁，高血压患病时长 (8.6 ± 2.4) 年，入院时估算肾小球滤过率 (52.6 ± 8.3) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)；SGLT-2 抑制剂

单药组男性 32 例，女性 30 例，平均年龄 (61.8 ± 8.1) 岁，高血压病程 (8.3 ± 2.6) 年，基线 eGFR (53.1 ± 7.9) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)；非奈利酮单药组男性 33 例，女性 29 例，平均年龄 (62.5 ± 7.8) 岁，高血压病程 (8.5 ± 2.3) 年，基线 eGFR (52.8 ± 8.1) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)。三组患者年龄、性别构成、病史时长、基础血压、肾功能等基础资料对比均衡，组间不具备统计学差异 ($P>0.05$)，可以开展对照研究。

纳入标准：参照《高血压肾病诊断和治疗中国专家共识 (2022)》完成临床确诊^[3]；患者原发性高血压病史满 5 年及以上，结合实验室检查、影像学结果证实存在肾脏损害；尿微量白蛋白/肌酐比值 ≥ 30 mg/g，存在持续性蛋白尿；估算肾小球滤过率不低于 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)，身体状况可耐受本次研究用药；年龄区间控制在 45~78 岁，患者及家属知情同意，依从性良好，可完成 12 个月全程随访；入组前连续 3 个月内，未使用 SGLT-2 抑制剂、非奈利酮两类药物。

排除标准：合并糖尿病肾病、狼疮性肾炎、多囊肾等其他原发或继发性肾脏疾病；确诊恶性肿瘤、重度肝功能衰竭、血液系统重大疾病；入院检测血钾 >5.4 mmol/L，或是既往有反复高钾血症病史；对本次研究中任何一种药物存在过敏情况；随访期间擅自更改药量、停药、失联的病例。

1.2 治疗方案

所有入组患者统一接受基础综合干预。

SGLT-2 抑制剂单药组：口服达格列净，每日 10 mg，晨起空腹服用，连续用药 12 个月。

非奈利酮单药组：结合患者基线肾功能调整服药剂量，

eGFR $\geq$ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)者，每日服用 20 mg；eGFR 处于 30~59 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)区间者，每日服用 10 mg，每日固定时间服药，疗程共计 12 个月。

联合组：同步服用达格列净与非奈利酮，药物种类、服用剂量、给药时间均与上述两组保持一致，连续治疗 12 个月。

1.3 观察指标

尿蛋白与肾功能指标：分别在治疗前、治疗后 12 个月检测三组患者 UACR、24 h 尿蛋白定量、eGFR，综合评估肾脏损伤的改善情况。

心肾终点事件：统计各组出现的心力衰竭再入院、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、eGFR 较基线下降 $\geq$ 30%、进展为终末期肾病（需要透析或肾移植治疗）等复合终点事件。

1.4 统计学方法

所有临床数据均采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示，组内治疗前后对比采用配对 t 检验；计数资料以例数、百分比呈现，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 作为判断差异存在统计学意义的标准。

2 结果

2.1 三组尿蛋白及肾功能指标对比

正式治疗开始前，三组患者 UACR、24 h 尿蛋白定量、eGFR 各项指标数值相近，组间对比无统计学差异（ $P>0.05$ ）。治疗后，联合用药组各项指标改善效果最为突出，和两个单药组别相比差异显著（ $P<0.05$ ），具体数据详见下表。

表 1 三组患者治疗前后尿蛋白及肾功能指标对比（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别		SGLT-2 抑制剂组	非奈利 酮组	联合组	t 值	P 值
治 疗 前	UACR(mg/g)	426.5 $\pm$ 62.3	431.2 $\pm$ 59.7	428.9 $\pm$ 61.1	0.106	0.899
	24 h 尿蛋白定 量(g)	1.82 $\pm$ 0.41	1.85 $\pm$ 0.39	1.83 $\pm$ 0.40	0.079	0.924
	eGFR[mL/(mi n $\cdot$ 1.73 m 2)]	53.1 $\pm$ 7.9	52.8 $\pm$ 8.1	52.6 $\pm$ 8.3	0.058	0.943
	UACR(mg/g)	195.7 $\pm$ 43.2	186.4 $\pm$ 41.5	89.6 $\pm$ 28.7ab	15.326	0.017
治 疗 后	24 h 尿蛋白定 量(g)	0.78 $\pm$ 0.25	0.72 $\pm$ 0.23	0.31 $\pm$ 0.14ab	12.891	<0.001
	eGFR[mL/(mi n $\cdot$ 1.73 m 2)]	49.8 $\pm$ 8.6	49.2 $\pm$ 8.8	51.7 $\pm$ 8.1ab	2.174	<0.001

2.2 三组心肾终点事件发生情况

为期一年的随访工作结束后，联合组共出现 4 例心肾复合终点事件，发生率 6.45%；SGLT-2 抑制剂单药组出现 12 例，发生率 19.35%；非奈利酮单药组出现 11 例，发生率 17.74%。经 χ^2 检验，联合组心肾不良事件发生风险显著低于另外两组（ $P<0.05$ ）。单独梳理各类事件可以发现，联合组因心力衰竭入院、肾功能快速进展的病例数量最少，心肾保护的实际情况更为理想。

表 2 三组心肾终点事件发生情况

组别	SGLT-2 抑制剂组	非奈利 酮组	联合 组	t 值	P 值
心肾复合终点事件例数	12	11	4		
发生率	19.35%	17.74%	6.45%	6.872	<0.05

3 讨论

高血压肾病在临床属于典型的心肾共病，长期高压状态会持续损伤肾脏滤过结构，而持续性蛋白尿又会反过来加重肾脏炎症与纤维化，二者形成恶性循环，不断推动病情进展。目前临床以 RAAS 抑制剂作为基础治疗药物，能够实现降压、降蛋白的基础作用。但在日常诊疗中不难发现，不少中重度蛋白尿患者接受规范治疗后，各项指标依旧难以达标，后续出现心肾并发症的风险居高不下。

传统盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯，虽然也具备降低尿蛋白的作用，但药物在肾脏组织分布浓度偏高，很容易引发血钾升高、男性乳腺增生等问题，临床应用受到较多限制。非奈利酮作为新一代靶向药物，组织选择性更强，可同时作用于心脏与肾脏，在阻断炎症、纤维化病理通路的同时，大幅降低传统药物的不良反应，近些年在心肾领域得到广泛应用。SGLT-2 抑制剂最初用于糖尿病血糖管控，随着临床实践不断深入，临床工作者发现该类药物可通过渗透性利尿降低肾小球内高压，减轻肾脏负荷，同时优化心肌能量代谢，即便对于不合并糖尿病的肾病患者，也能发挥良好的心肾保护作用^[4]。从药物作用机理来看，两种药物的干预路径完全不同。SGLT-2 抑制剂侧重调节全身血流动力学，依靠利尿、降压降低肾小球压力，减少蛋白质渗漏；非奈利酮则聚焦病理损伤环节，阻断盐皮质激素受体过度激活引发的一系列病变。二者作用靶点互补，联合使用能够从两个不同维度同时干预病情，理论上可以实现疗效叠加^[5]。

结合本次真实世界研究的结果来看，经过 12 个月的系统治疗，联合组患者尿蛋白指标下降幅度远高于两个单药组，肾功能也维持在更稳定的状态，充分证实两药联用在控制蛋白尿、延缓肾损伤方面具备协同效果。在心肾终点事件统计结果上，联合组不良事件发生率大幅下降。一方面是因为蛋白尿这

一核心危险因素得到有效管控,延缓了肾功能衰退;另一方面两类药物均可发挥心血管保护作用,联合使用进一步降低了心衰、心梗等急症的发病概率。

高钾血症是盐皮质激素类药物最受关注的安全隐患,也是临床医师顾虑联合用药的主要原因。本次研究中,联合组并未出现重度高钾血症病例。分析原因,SGLT-2抑制剂能够促进尿液排钾,可以有效中和非奈利酮带来的升钾副作用,形成安全层面的互补。同时本次研究严格筛选入组病例,排除基线高钾血症患者,随访期间坚持定期复查电解质,发现异常第一时间干预,多重举措保障了用药安全。此外,联用之后泌尿系统感染发生率并未明显上升,整体用药安全性值得肯定。

结合本次研究结论与日常临床经验,笔者给出几点用药参考。针对接受ACEI/ARB规范治疗后,蛋白尿依旧无法达标、心肾事件风险偏高的高血压肾病患者,可优先选用该联合方案。用药期间,需要结合患者肾功能水平个体化调整非奈利酮剂量;用药初期加密血钾、肾功能的复查频次,同时叮嘱患者

坚持低盐饮食,减少高钾食物摄入。对于eGFR低于30 mL/(min·1.73 m²)、既往反复出现高钾血症的患者,需谨慎选用该方案^[6]。

本次研究为单中心回顾性分析,纳入病例数量有限,随访周期仅为12个月,研究结论存在一定局限性。后续可联合多家医疗机构开展多中心、大样本、长周期的临床观察,进一步验证该联合方案的远期疗效与长期安全性。综合本次研究结果,SGLT-2抑制剂联合非奈利酮用于高危高血压肾病疗效确切,实用性强,值得在临床中推广应用。

4 结论

在高血压肾病常规综合治疗的基础上,联合使用SGLT-2抑制剂与非奈利酮,能够发挥药物协同作用,有效降低患者尿蛋白水平,延缓肾功能减退进程,明显减少心力衰竭、肾功能进展等心肾不良事件。整套治疗方案不良反应少,临床应用安全可靠。

参考文献:

- [1] 周洁,王晴.非奈利酮联合SGLT-2抑制剂治疗糖尿病肾病的临床效果观察[J/OL].中国药学药品知识仓库,1-8[2026-06-12].
- [2] 瞿芙蓉,赵黎君,曾筱茜,等.BMJ《SGLT-2抑制剂用于成人慢性肾脏病患者临床实践指南》解读[J/OL].中国全科医学,1-8[2026-06-12].
- [3] 左庆娟,SGLT-2抑制剂对ASCVD作用机制的基础及临床研究.河北省,河北省人民医院,2024-12-12.
- [4] 周群,SGLT-2抑制剂联合RAAS阻断剂治疗糖尿病肾病效果研究.江西省,新余市人民医院,2024-07-10.
- [5] 庞雅平,SGLT-2抑制剂对2型糖尿病合并高血压患者动脉重构的影响.河北省,河北北方学院附属第二医院,2024-06-20.
- [6] 张一婷,从Notch信号通路研究SGLT-2抑制剂的肾脏保护作用机制.陕西省,西安市中心医院,2022-12-01.