·综 述·

非奈利酮治疗糖尿病肾病研究进展

张 玮[1,2]，范 瑛[3]，汪年松[1,3]*
（1. 澳门科技大学，澳门 999078；2. 上海市杨浦区中医医院肾病科，上海 200090；
3. 上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

摘要：盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor，MR）的过度激活会导致慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）进展。新型 MR 拮抗剂 —— 非奈利酮（finerenone）具有非甾体结构，能够以独特的机制与 MR 结合，抑制参与基因表达的转录辅因子的募集，可有效延缓糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）进展。现综述非奈利酮治疗 DN 的作用机制、循证证据、不良反应、与钠 - 葡萄糖耦联转运体 -2 抑制剂的联合应用及未来前景等，旨在为 DN 临床治疗提供新的策略。

关键词：新型盐皮质激素受体拮抗剂；非奈利酮；糖尿病肾病；作用机制
中图分类号：R587.1；R587.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2023）01-0015-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.003

Research progress in finerenone in the treatment of diabetic nephropathy

ZHANG Wei[1,2], FAN Ying[3], WANG Niansong[1,3]*
（*1. Macao University of Science and Technology, Macao 999078, China;*
2. Department of Nephrology, Yangpu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China;
3. Department of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China）

Abstract: Over activation of mineralocorticoid receptor（MR） can lead to the progression of chronic kidney disease（CKD）. Finerenone, a novel MR antagonist with a non-steroidal structure, which is able to bind to MR with a unique mechanism to inhibit the recruitment of transcriptional cofactors involved in gene expression. It can effectively delay the progression of diabetic nephropathy（DN）. This article reviewed the mechanism of action, evidence- based evidence, adverse reactions, combined application with sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor of the novel finerenone in the treatment of DN, and its future prospects. The aim is to provide a new strategy for clinical treatment of DN.

Key words: novel corticosteroid receptor antagonists; finerenone; diabetic nephropathy; mechanism of action

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是一种重要的糖尿病（diabetes mellitus，DM）微血管并发症，30% ～ 40% 的 DM 患者合并肾功能损害。2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）患病率的快速增长导致 DN 高发，亦是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）及后续需要肾脏替代治疗的主要原因[1]。DM 相关 CKD 已成为我国接受血液透析治疗患者的第 2 大病因，且所占比例逐年升高，不断加重我国医疗负担[2]。肾素 - 血管紧张素系统抑制剂（renin-angiotensin system inhibitor，RASi）和钠 - 葡萄糖耦联转运体 -2 抑制剂（sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor，SGLT-2i）可帮助延缓 DN 进展[3—4]，越来越多的证据表明，盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor，MR）的过度激活会导致

收稿日期：2022-11-28
作者简介：张玮，副主任医师，研究方向：糖尿病肾病、慢性肾脏病中西医结合诊治。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤的发病机制和防治。
基金项目：国家自然基金面上项目（81770741、81870504、82270761）；上海市领军人才（058）资助

CKD 进展[5]。最近的循证证据证实，使用 MR 拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）可有效延缓 T2DM 患者的 CKD 进展[6]。

MR 是一种在许多组织和细胞中表达的核受体，MR 过度激活可导致心肾炎症和纤维化[5]。阻断 MR 过度激活，是 DN 患者的重要治疗策略之一，MRA 正是一类以 MR 为治疗靶点的药物。既往传统甾体类 MRA 在肾病领域因缺乏长期治疗的临床获益，且存在较大安全风险，其临床应用十分受限。

1 新型 MRA—— 非奈利酮（finerenone）治疗 DN 的机制

非奈利酮是一种新型选择性非甾体 MRA，其非甾体结构使其能够以独特的机制与 MR 结合，抑制参与基因表达的转录辅因子的募集[7—8]。在临床前动物试验中，非奈利酮对肾脏益处表现为肾脏促炎和纤维化标志物表达减少，对肾小球、肾小管及肾血管损伤的保护，以及对蛋白尿的改善[9—11]。2022 年 6 月，我国正式批准非奈利酮上市，用于 T2DM 相关 CKD 成年患者的治疗。此前，在 2021 年非奈利酮已被提前列入我国 DN 诊疗指南，与 RASi 和 SGLT-2i 共称为 DN 治疗的“三驾马车”。

2 非奈利酮治疗 DN 的循证证据

2.1 FIDELIO-DN

FIDELIO-DN 是一项在 48 个国家开展的随机、双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期临床试验，用以评价非奈利酮治疗 T2DM 合并 CKD 的效果，对延缓 CKD 进展的效果，及降低心血管事件发生率的作用[12]。排除有心力衰竭（heart failure，HF）或射血分数降低病史的受试者，主要终点为肾脏复合终点，关键次要终点为心血管复合终点，包括心血管相关死亡、非致死性心肌梗死（myocardial infarction，MI）、非致死性卒中（stroke）或因 HF 住院。

该试验最终纳入 5 674 例受试者，其中包含中国 372 例，平均年龄约 66 岁。非奈利酮组肾脏复合终点显著低于安慰剂组［风险比（hazard ratio，HR）＝0.82，95% 置信区间（confidence interval，CI）：0.73 ～ 0.93，P ＝ 0.001］。非奈利酮组关键次要终点事件的发生风险亦显著降低，非奈利酮组 13.0%、安慰剂组 14.8% 的患者发生此类事件（HR ＝ 0.86，95%CI：0.75 ～ 0.99，P ＝ 0.03）。

两组在治疗期间不良事件发生率相似。非奈利酮组 31.9% 和安慰剂组 34.3% 的患者发生严重不良事件，组间无显著差异。非奈利酮组总体高钾血症（hyperpotassaemia）相关不良事件发生率是安慰剂组的两倍，分别为 18.3% 和 9.0%，导致试验方案中止的高钾血症发生率亦较高，分别为 2.3% 和 0.9%。非奈利酮组患者平均血清钾水平高于安慰剂组患者。非奈利酮组较安慰剂组低钾血症发生率较低，分别为 1.0% 和 2.2%。非奈利酮对血压影响不大，两组糖化血红蛋白水平和体质量相似。

2.2 FIGARO-DN

FIGARO-DN 是随机、双盲、安慰剂对照、多中心的Ⅲ期临床试验，旨在研究非奈利酮在 T2DM 合并 CKD 患者心血管事件方面的长期安全性和有效性[13]。主要心血管事件复合终点包括心血管相关死亡、非致死性 MI、非致死性卒中或因 HF 住院，主要次要终点是首次发生肾衰竭（renal failure）的时间、至少 4 周肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）较基线持续下降，或肾脏原因死亡的复合终点。

该试验纳入 7 437 例患者，在使用常规治疗剂量 RASi 的基础上，非奈利酮组在主要心血管事件复合终点方面优于安慰剂组，分别为 12.4% 和 14.2%。非奈利酮组和安慰剂组严重不良事件发生率无显著差异。然而，非奈利酮组高钾血症发生率是安慰剂组的 1 倍，分别为 10.8% 和 5.3%，非奈利酮组与高钾血症相关的试验方案中止发生率也高于安慰剂组，分别为 1.2% 和 0.4%。

2.3 FIDELITY

FIDELITY 是 FIDELIO-DN 和 FIGARO-DN 的大型汇总分析，对于这项预先设定的分析，将两项涉及 CKD 和 T2DM 患者的多中心、双盲Ⅲ期试验以 1 ∶ 1 的比例随机分配到非奈利酮或安慰剂组。所有

患者在可耐受最大剂量 RASi 基础上随机接受非奈利酮或安慰剂治疗，旨在评估非奈利酮治疗不同严重程度 CKD 伴 T2DM 患者的心肾终点[14]。主要终点是心血管相关死亡、非致死性 MI、非致死性卒中或因 HF 住院的复合终点，以及肾衰竭的复合终点。

研究共纳入 13 026 例患者。12.7% 接受非奈利酮和 14.4% 接受安慰剂的患者发生复合心血管终点，非奈利酮可将复合心血管事件风险降低 14%（HR ＝ 0.86，95%CI：0.78 ～ 0.95，P ＝ 0.001 8）。5.5% 接受非奈利酮和 7.1% 接受安慰剂的患者发生复合肾脏终点，非奈利酮可将复合肾脏事件风险降低 23%（HR ＝ 0.77，95%CI：0.67 ～ 0.88，P ＝ 0.000 2），终末期肾衰竭风险降低 20%（HR ＝ 0.80，95%CI：0.64 ～ 0.99，P ＝ 0.040）。组间总体安全结果大致相似。非奈利酮组及安慰剂组高钾血症发生率分别为 1.7% 和 0.6%。

2.4 与 SGLT-2i 联用的获益

FIDELIO 研究还进一步评估非奈利酮与 SGLT-2i 联用的获益[15]。在 5 674 例患者中，4.6% 接受 SGLT-2i 治疗。结果显示，无论是否使用 SGLT-2i，非奈利酮均能降低尿蛋白 - 肌酐比值（urinary protein-creatinine ratio，UACR），两组最小二乘均值之比分别为 0.69 和 0.75。与安慰剂组相比，非奈利酮能显著降低肾脏和关键次要心血管终点，在基线期或试验期间使用 SGLT-2i，结果均无明显差异。联合组高钾事件少于安慰剂组，分别为 8.1% 和 18.7%。结果表明，对于不同程度的 CKD 伴 T2DM 患者，无论是否联用 SGLT2i，非奈利酮均表现出一致的心肾双重获益，且整体耐受性良好。

3 非奈利酮治疗肾病其他进行中的试验

CONFIDENCE 研究是一项随机、双盲、多中心、前瞻性 II 期临床试验，拟纳入 13 个国家、125 个中心的 807 例 CKD 伴 T2DM 患者，患者在接受最大耐受剂量的血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂治疗基础上，随机接受恩格列净（empagliflozin）单药、非奈利酮单药或恩格列净联合非奈利酮治疗，旨在评估非奈利酮单药、SGLT-2i 抑制剂单药或两者联合治疗 CKD 伴 T2DM 的有效性及安全性。研究的主要疗效终点为 180 d 时的 UACR 自基线变化值。

非奈利酮另一项正在进行中的 FIND-CKD 研究则纳入包括中国在内的 19 个国家、270 个中心的非 DM 的 CKD 患者。该研究已于 2021 年 9 月正式启动，主要疗效终点为 GFR 估算值的平均变化率。

4 非奈利酮的不良反应

MRA 最常见的不良反应是高钾血症。以上研究中，非奈利酮的高钾血症发生率较安慰剂组虽有升高，但总体发生率仍较低。然而，在筛选受试者时可能排除了一些易受高钾血症影响的受试者，尚待进一步研究确认。

5 前景展望及结语

非奈利酮是全球首个获批用于 CKD 伴 T2DM 治疗的非甾体选择性 MRA，其心肾双重获益已在多项临床试验中得以证实。目前，非奈利酮已在美国、欧盟等多个国家及地区获批，并已在 2022 年 6 月 29 日获我国国家药品监督管理局批准上市。

非奈利酮对血钾水平的影响较经典 MRA 更小，且与 SGLT-2i 在治疗 T2DM 合并 CKD 时具有不同的不良反应。因此，将 RASi、SGLT-2i 和非奈利酮“三驾马车”相结合，可通过解决疾病进展中的几个关键因素，如血流动力学功能障碍、代谢异常、炎症和纤维化，以治疗 T2DM 合并 CKD。

同时，还需进一步研究证实 SGLT-2i 存在的情况下非奈利酮是否有效，并确定实施疗法的最佳顺序，及特定患者如何从特定疗法中获益等。另一方面，期待通过研究明确非奈利酮对不伴有 T2DM 的 CKD 患者是否有效，从而寻求更多的治疗手段。

参考文献：

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin

Pract, 2019, 157: 107843.

[2] 于天宇, 李文歌. 糖尿病慢性肾脏病5期患者的血液透析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 512-514.

[3] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, *et al*. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. a consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2020, 43(2): 487-493.

[4] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al*. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.

[5] 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.

[6] Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, *et al*. Finerenone: third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(8): 1123-1135.

[7] Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, *et al*. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1[J]. J Biol Chem, 2015, 290(36): 21876-21889.

[8] Grune J, Beyhoff N, Smeir E, *et al*. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity[J]. Hypertension, 2018, 71(4): 599-608.

[9] Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, *et al*. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(1): 69-78.

[10] Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, *et al*. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury–mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress[J]. Hypertension, 2017, 69(5): 870-878.

[11] Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, *et al*. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling[J]. Kidney Int, 2018, 93(6): 1344-1355.

[12] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, *et al*. FIDELIO-DKD investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2219-2229.

[13] Liuzzo G, Volpe M. FIGARO-DKD adds new evidence to the cardiovascular benefits of finerenone across the spectrum of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4789-4790.

[14] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, *et al*. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. Eur Heart J, 2022, 43(6): 474-484.

[15] Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, *et al*. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy[J]. Kidney Int Rep, 2021, 7(1): 36-45.

（编辑：虞　瑛）