·综 述·

非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病新进展

张忠银，胡廷婷，胡晨吉，蒋林珊，王欣怡*
（四川大学华西医院临床药学部药剂科，四川成都 610041）

摘要：糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是一种由糖尿病（diabetes mellitus）引发的肾脏疾病，严重影响患者生活质量，对全球卫生经济亦造成重大负担。非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）是一种 DKD 治疗新型药物，在降低心血管事件、延缓肾功能恶化方面具有潜力。较传统 DKD 治疗药物，非甾体类 MRA 可更有效地减缓炎症反应和组织纤维化过程，同时降低高钾血症（hyperpotassemia）发生率。现综述最新非甾体类 MRA 用于 DKD 疗效进展，旨在为 DKD 患者提供更安全、有效的治疗选择。

关键词：非甾体盐皮质激素受体拮抗剂；糖尿病肾病；非奈利酮
中图分类号：R587.2；R692.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)12-1309-005
引用：张忠银，胡廷婷，胡晨吉，等. 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病新进展[J]. 世界临床药物，2024，45(12)：1309-1313. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.016

New advances in the treatment of diabetic kidney disease with non-steroidal corticosteroid receptor antagonist

ZHANG Zhongyin, HU Tingting, HU Chenji, JIANG Linshan, WANG Xinyi*
(*Department of Pharmacy, Faculty of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China*)

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is a type of kidney disease caused by diabetes mellitus, which seriously affects the quality of life of patients and poses a major burden on the global health economy. Non-steroidal corticosteroid receptor antagonist (MRA) is a novel drug for the treatment of DKD, which has the potential to reduce cardiovascular events and delay the deterioration of renal function. Compared with traditional DKD agents, non-steroidal MRA can more effectively slow down the inflammatory reaction and fibrotic processes, and reduce the incidence of hyperkalemia. This article reviewed the recent progress of non-steroidal MRA's efficacy in DKD, aiming to provide safer and more effective treatment options for DKD patients.

Key words: non-steroidal corticosteroid receptor antagonist; diabetic kidney disease; finerenone

近年来，随着人们生活水平的提高和生活方式的变化，肥胖（obesity）发生风险逐年增加，糖尿病（diabetes mellitus，DM）发病率亦上升。肾素 - 血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）被用于延缓 DM 患者肾脏疾病进展，但临床仍有较高肾脏并发症发生率，提示单用 ACEI 治疗 DM 肾病（diabetic kidney disease，DKD）效果欠佳[1]。较传统甾体类盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA），非甾体类 MRA 展现出更高受体选择性，可有效降低与性激素相关的不良反应发生风险，安全性、耐受

收稿日期：2024-06-26；**修回日期：**2024-10-12
作者简介：张忠银，主管药师，研究方向：临床药学研究。
通信作者：王欣怡，主管药师，研究方向：临床药学研究。

性佳。现从临床实用角度探讨非甾体类 MRA 治疗 DKD 的机制，以及其有效性和安全性，为临床提供更多理论支持。

1 DKD 简介

1.1 DKD 流行病学

2021 年，全球约有 5.29 亿例 DM 患者，国际 DM 联合会预测，至 2045 年，DM 成年患者将增至 7.8 亿例。DM 是导致 CKD 的主要原因之一，约 40%DM 患者最终发展为 DKD，严重影响患者生活质量[2]。研究显示，DM 女性患者生活质量普遍低于男性；已婚 DM 患者生活质量较未婚者低；DM 病程较长尤其是患病超过 20 年者生活质量更差。DKD 给全球卫生经济带来重大负担[3]，故防止和延缓肾功能恶化至关重要。

1.2 DKD 常规疗法

既往多项研究中，联用 ACEI 和钠 - 葡萄糖协同转运蛋白（sodium-dependent glucose transporter，SGLT）-2 抑制剂可延缓肾脏疾病进展，但不良结局发生风险较高。DKD 发生发展与 MR 过度激活有关，其主要通过促进炎症反应和组织纤维化导致肾脏功能恶化[4]，但 ACEI 和 SGLT-2 抑制剂的联合方案主要针对血流动力学和代谢因素，并不能有效抑制炎症及纤维化发生[5]。

MR 在肾脏中广泛表达，参与调节钠和水重吸收、钾排泄及血压和血容量调节。在 DKD 中，MR 的过度激活与炎症、纤维化和氧化应激等病理过程有关，而 MRA 通过抑制这些过程以减缓 DKD 进展。研究表明，新型选择性非甾体类 MRA 可有效治疗 DKD，减轻炎症反应和组织纤维化，维护肾脏生理功能，有效延缓肾脏病变进展[6]。

2 MRA 介绍

MRA 分为甾体类 MRA［如螺内酯（spironolactone）、依普利酮（eplerenone）］和非甾体类 MRA［如非奈利酮（finerenone）、艾沙利酮（esaxerenone）、阿帕瑞酮（apararenone）］，均在 DKD 临床治疗中显示出一定潜力。螺内酯对 MR 拮抗力强，被用于水肿、原发性醛固酮增多症（hyperaldosteronism）及原发性高血压（essential hypertension）的治疗，主要不良反应为高钾血症（hyperpotassemia）[7]。依普利酮对性激素受体亲和力较低，对 MR 拮抗力较弱[8]。非奈利酮可有效阻断 MR 激活，靶向抑制炎症及肾脏纤维化，选择性和安全性高。目前，有关艾沙利酮、阿帕瑞酮疗效和安全性研究尚少，故非甾体类 MRA 优选仍为非奈利酮[9]。

2.1 非甾体类 MRA

2.1.1 非甾体类 MRA 作用机制

MR 过度激活则直接通过 MR-Rac1 通路致肾脏损伤和高血压。研究显示，敲除心血管内皮细胞的 MR 基因能通过抑制促炎和促纤维化相关基因表达，以及减少巨噬细胞促炎分化，发挥抗炎、抗纤维化作用[10]。在动物模型中，通过敲除 T 细胞中 *MR* 基因，观察到心脏肥大症状缓解，提示阻断 MR 过度活化对心脏结构修复具有积极作用[11]。缺血 / 再灌注损伤是急性肾损伤（acute kidney injury）的常见原因，非甾体类 MRA 可通过改善肾脏血供，降低缺血再灌注诱导的肾小管损伤发生率，还可促进内皮损伤愈合，抑制血管损伤后的新内膜病变形成，通过恢复血管完整性和防止不良血管重塑以改善心血管和肾脏结局[12]。

2.1.2 非甾体类 MRA 改善心血管事件

非奈利酮在降低血浆脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平方面效果与螺内酯、依普利酮相似，引发高钾血症风险较低，故其为肾功能受损且不宜使用螺内酯、依普利酮的患者提供一种理想选择。与依普利酮相比，使用非奈利酮的患者心血管事件改善更明显[13]。研究证实，非奈利酮能有效减缓 CKD 进展，减少心血管事件发生，尤其可降低因心力衰竭（heart failure，HF）引发的住院率[14]。艾莎利酮对 Dahl 盐敏感型高血压大鼠有心脏保

护作用，能有效缓解左心室肥大（left ventricular hypertrophy）和心脏结构重塑，降低纤维化程度；此外，其还有助于降低血浆中 BNP 水平，对心脏功能改善具有积极影响。目前，临床关于艾莎利酮心脏保护效果的报道尚不多，非甾体类 MRA 在 HF 治疗领域仍有广阔前景。

2.1.3 非甾体类 MRA 在 DKD 中的应用

在多项动物试验中，非甾体类 MRA 表现出良好的肾脏保护作用。非奈利酮对 MR 具有高亲和力，可减少实验动物的炎症反应和组织纤维化[15—16]。2022 年，肾脏病国际指南组织首次推荐将非奈利酮用于 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）合并 CKD 的治疗，此指南依据包括 FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD 两项大型Ⅲ期临床试验，确认非奈利酮能显著降低 CKD 患者主要肾脏复合终点及心血管事件发生风险。

非奈利酮获美国食品药品监督管理局批准用于减少 T2DM 引起的 DKD 患者的治疗[17]。在 T2DM 引起的 DKD 的患者治疗中，非奈利酮组肾脏疾病复合不良结局［肾衰竭（renal failure，RF）时间、肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）和肾脏相关死亡］下降 23%[18]。DKD 标准治疗用药为或血管紧张素受体阻断剂（angiotensin receptor blocker，ARB）或 SGLT-2 抑制剂[19]。对不能使用 SGLT-2 抑制剂或接受标准治疗后尿白蛋白水平持续升高的 DKD 患者，非奈利酮被认为是良好选择，但用量需结合 GFR、血清钾水平考虑[20]。

在非 DM 慢性肾病患者中，非奈利酮能显著降低蛋白尿水平，疗效明确且耐受性良好[21]。此外，非奈利酮组 DKD 患者药物相关不良事件发生率与安慰剂组相近；与螺内酯相比，非奈利酮引发高钾血症风险更低[22]。非奈利酮降低 BNP 水平的作用与甾体类 MRA 相似，但高钾血症发生风险显著更低，且 GFR 改善更明显；非奈利酮可减缓 DKD 患者肾功能进一步恶化，降低 RF 发生风险[23]。在已接受最大耐受量 ACE 抑制剂或 ARB 治疗的 T2DM 和 CKD 患者中，非奈利酮表现出良好心脏和肾脏保护作用[24]；在接受最大耐受剂量肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）阻断治疗的 T2DM 和 CKD 患者中，非奈利酮可有效降低心血管事件发生率。

3 MRA 的安全及耐受性

非奈利酮（BAY 94-8862）是一种高选择性、强效非甾体类矿物质 MRA，通过高度选择性地拮抗 MR，显著降低传统甾体类 MRA 常见的高钾血症和激素相关不良反应发生风险[25]。在一项纳入 HF 和轻中度 CKD 患者的Ⅱ期临床试验中，BAY94-8862 表现出良好安全性、耐受性[26]。BAY 94-8862 较螺内酯能显著降低平均血清钾浓度，降低高钾血症发生风险。在伴 HF 和 CKD 的患者中，BAY 94-8862（一日 5 ～ 10 mg）与螺内酯（25/50 mg）疗效相当，但其高钾血症和肾功能恶化发生风险更低。与螺内酯等甾体类 MRA 相比，非奈利酮对血压的影响更小，对利钠作用的影响较有限[27—28]。甾体类 MRA 可有效降血压，是治疗高血压的首选药物；在治疗 DKD，则非甾体类 MRA 较甾体类 MRA 在 DKD 的治疗中更具有优势、更安全。

4 应用前景

非奈利酮获我国药品监管部门批准用于治疗 DKD，为保护肾脏健康提供新的治疗方案。ACEI、SGLT-2 抑制剂和非奈利酮可通过互补机制保护肾脏健康[29]。

4.1 非奈利酮与 SGLT-2 抑制剂联合使用

在 DKD 治疗中，非奈利酮直接作用于心肾靶器官，SGLT-2 抑制剂则通过改善血流动力学和代谢异常发挥作用，两者联用可实现协同效应，从而提供更强肾脏保护作用，进一步降低 DKD 患者心脏和肾脏疾病进展风险，减少伴 CKD 的 T2DM 蛋白尿方面优于单独用药[30—31]。研究显示，非奈利酮在减缓 DKD 进展和预防心血管事件方面效果较佳，

在降低因 HF 导致的 DKD 患者住院率方面亦显示积极效果。

4.2 非奈利酮与 RAAS 抑制剂联合使用

RAAS 抑制剂可通过抑制 RAAS 减少血管紧张素Ⅱ的生成，帮助降低血压，减少蛋白尿，并延缓肾脏疾病进展，已成为治疗 HF 和 CKD 的标准方案。RAAS 抑制剂主要通过抑制血管紧张素Ⅱ的作用来发挥效果，而非奈利酮则直接靶向心肾器官组织，这种作用机制或可实现协同效应，进一步增强肾脏保护作用[14]。研究表明，非奈利酮联用 RAAS 抑制剂治疗伴 T2DM 的 CKD 患者可不引起血清钾水平大幅改变，显著降低心肾事件发生风险，安全性较佳[32]。

5 结论

终末期肾病是 DM 主要死亡原因之一，尽管 ACEI 是目前临床治疗 DKD 的基本药物，但单独使用时患者可有高钾血症、肾功能不全等不良事件发生。新型选择性非甾体 MRA 作为一种新型药物，其安全性、有效性均已被广泛证实，可有效延缓肾脏疾病恶化，且对血压影响较小，是 DKD 治疗的新选择。

参考文献：

[1] Li H, Lu W, Wang A, *et al*. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease 2017[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(3): 346-356.

[2] Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, *et al*. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 2052-2090.

[3] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4): 689-705.

[4] Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from hans selye to the present[J]. Am J Nephrol, 2021, 52(3): 209-216.

[5] 阎丽影. SGLT-2抑制剂联合ACEI/ARB类药物治疗糖尿病肾病的有效性和安全性的Meta分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.

[6] 张瀹曦, 汪依明, 杨进. 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂在糖尿病肾脏疾病治疗中的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(8): 620-626.

[7] Dupont JJ, Jaffe IZ. 30 years of the mineralocorticoid receptor: the role of the mineralocorticoid receptor in the vasculature[J].J Endocrinol, 2017, 234(1): T67-T82.

[8] Lian M, Hewitson TD, Wigg B, *et al*. Long-term mineralocorticoid receptor blockade ameliorates progression of experimental diabetic renal disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 906-912.

[9] 张宇, 郭正勇. 非奈利酮联合替米沙坦对早期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 现代养生, 2024, 24(4): 251-253.

[10] 宋其雪. 内皮细胞代谢记忆导致糖尿病心血管功能障碍的分子机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.

[11] Zhu H, Li Y, Wang MX, *et al*. Analysis of cardiovascular disease-related NF-κB-regulated genes and microRNAs in TNFα-treated primary mouse vascular endothelial cells[J]. J Zhejiang Univ-Sci B, 2019, 20(10): 803-815.

[12] 袁思思. 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂治疗糖尿病肾脏疾病疗效与安全性的Meta分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[13] Filippatos G, Anker S D, Bohm M, *et al*. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2105-2114.

[14] Palanisamy S, Funes hernandez M, Chang TI, *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with finerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist[J]. Cardiol Ther, 2022, 11(3): 337-354.

[15] 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.

[16] Lattenist L, Lechner S M, 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.

[17] 张建忠. 2021年7 — 9月FDA批准新药概况[J]. 上海医药, 2022, 43(15): 78-79.

[18] 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.

[19] 孙丽雅, 孙林. 《糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识(2023年版)》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(9): 725-729.

[20] 潘琦, 郭立新. 《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)》解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(12): 12-18.

[21] Zhou L, Li W. Effectiveness and safety of finerenone in Chinese CKD patients without diabetes: a retrospective, real-world study[J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56(12): 3877-3885.

[22] Bakris G L, Agarwal R, Chan J C, *et al*. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2015, 314(9): 884-894.

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

[24] Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, *et al*. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes[J]. Nat Med, 2024, doi: 10.1038/s41591-024-03264-4.

[25] Georgianos PI, Agarwal R. The nonsteroidal mineralo corticoid-receptor-antagonist finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the-art review of the literature[J]. Am J Hypertens, 2023, 36(3): 135-143.

[26] Xu Y, Yang Q, Fu C, *et al*. Efficacy and safety of different dosing regimens of rituximab in primary membranous nephropathy: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med J Open, 2023, 13(1): e064220.

[27] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, *et al*. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(24): 2252-2263.

[28] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, *et al*. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial[J]. Eur Heart J, 2013, 34(31): 2453-2463.

[29] Davis KN, Hines AE, Schaefer MC, *et al*. Protecting the kidneys: update on therapies to treat diabetic nephropathy[J]. Clin Diabetes, 2022, 40(3): 305-311.

[30] Neuen BL, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors and finerenone: one or the other or both?[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(7): 1209-1211.

[31] Defronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(10): 1353-1362.

[32] Chen X, Li X, Zhang K, *et al*. The role of a novel mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in chronic kidney disease: mechanisms and clinical advances[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(2): 125-135.

(编辑：虞 瑛)