

非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂在糖尿病肾病治疗中的研究进展

韩昱成¹, 代丽娟^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肾病二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘要

糖尿病肾病(DKD)是终末期肾病的主要病因。现有治疗手段如肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASi)与钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂(SGLT2i)虽然能延缓疾病进展,但患者仍然存在比较高的心肾残余风险,这说明还有别的致病通路没有被充分干预。盐皮质激素受体(MR)过度激活在DKD发病过程中起着关键作用,它会直接推动炎症反应、纤维化进程以及心肾组织损伤。传统的甾体类MR拮抗剂(MRA)虽然有效,但由于存在性激素相关不良反应以及高钾血症的风险,在临床上使用起来限制比较多。以非奈利酮为代表的非甾体类MRA,凭借其独特的分子结构设计,对MR的选择性更高,组织分布也更均衡,脱靶效应明显减少。III期临床研究FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD以及它们的事后汇总分析FIDELITY的结果显示,在RASi ± SGLT2i治疗基础上加用非奈利酮,可以使肾脏复合终点风险降低18%到23%,心血管复合终点风险降低13%到14%,而且安全性方面是可以监测和管理的。本文对非甾体类MRA的药理学特点、现有的临床研究证据、安全性问题以及它在DKD综合治疗中的定位进行了系统梳理,同时对“RASi + SGLT2i + ns-MRA”三联疗法的循证依据和临床实施框架进行了讨论,也对未来的研究方向作了展望。

关键词

非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂, 非奈利酮, 糖尿病肾病, 心肾保护, 临床研究

Research Progress of Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Diabetic Kidney Disease

Yucheng Han¹, Lijuan Dai^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology II, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 韩昱成, 代丽娟. 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂在糖尿病肾病治疗中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 386-400. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54263

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 20, 2026

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is a leading cause of end-stage kidney disease. Although current therapeutic approaches, such as renin-angiotensin system inhibitors (RASi) and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i), can slow disease progression, patients still face a considerable residual cardiorenal risk, suggesting that other pathogenic pathways remain inadequately addressed. Excessive activation of the mineralocorticoid receptor (MR) plays a pivotal role in the pathogenesis of DKD by directly promoting inflammation, fibrosis, and cardiorenal tissue injury. Traditional steroidal MR antagonists (MRAs) are effective, but their clinical use is substantially limited by sex-hormone-related adverse effects and the risk of hyperkalemia. Non-steroidal MRAs, represented by finerenone, offer higher selectivity for MR and more balanced tissue distribution owing to their unique molecular design, with significantly reduced off-target effects. Results from the phase III clinical trials FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, as well as their prespecified pooled analysis FIDELITY, have shown that adding finerenone to background therapy with RASi ± SGLT2i reduces the risk of the renal composite endpoint by 18%~23% and the cardiovascular composite endpoint by 13%~14%, with a manageable and monitorable safety profile. This article systematically reviews the pharmacological characteristics of non-steroidal MRAs, the available clinical evidence, safety considerations, and their positioning in the comprehensive management of DKD. It also discusses the evidence base and clinical implementation framework for the triple therapy combination “RASi + SGLT2i + ns-MRA,” and outlines future research directions.

Keywords

Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Finerenone, Diabetic Kidney Disease, Cardiorenal Protection, Clinical Research

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病引起的微血管并发症里比较严重的一种, 现在全球范围内它已经是终末期肾病(ESRD)最主要的病因了。从流行病学数据来看, 全球大概有 30%到 40%的糖尿病患者同时合并慢性肾脏病(CKD), 而在中国成人 2 型糖尿病(T2D)患者当中, DKD 的患病率达到了 21.8%, 随着糖尿病患病人数不断增多, DKD 带来的疾病负担也越来越重[1]-[5]。虽然目前以肾素 - 血管紧张素系统抑制剂(RASi)和钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂(SGLT2i)为核心的标准治疗方案已经让 DKD 患者的预后有了明显改善, 但是即便接受了最优化治疗, 患者进展到 ESRD 以及发生心血管死亡的风险依然比较高, 这种心肾方面的剩余风险提示我们还有一些致病机制没有被充分干预[6]-[10]。

盐皮质激素受体(MR)过度激活正好就是这样一条重要的通路。MR 属于核受体超家族, 它广泛表达在肾脏的足细胞、系膜细胞、肾小管上皮细胞以及心肌细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞中。醛固酮是 MR 的经典配体, 但是在 DKD 这种病理状态下, 即使醛固酮水平处在正常范围, 高血糖、氧化应激以及 Rac1 信号异常激活这些因素也足以驱动 MR 发生过度活化[11]-[14]。MR 被激活以后, 会直接促进促炎因子(比如 NF- κ B、IL-6、MCP-1)和促纤维化因子(比如 TGF- β 、CTGF、PAI-1)的转录, 这样一来就会

引起肾脏的炎症反应、足细胞损伤、肾小管间质纤维化以及心血管重构[15]-[19]。已经有动物实验反复证实, MR 过度激活可以不依赖血流动力学的改变而直接推动心肾损伤, 反过来阻断 MR 则能够显著减轻肾脏纤维化和蛋白尿[20]-[22]。所以 MR 被看作是一个独立于血流动力学和代谢调节之外的、能够直接发挥心肾保护作用的靶点。

传统的甾体类 MRA 比如螺内酯和依普利酮, 虽然在心力衰竭和高血压患者中显示出了生存方面的获益, 但是在 DKD 患者尤其合并中重度 CKD 的人群中使用起来限制很多[23]-[25]。螺内酯会跟雄激素受体和孕激素受体发生交叉反应, 从而引起男性乳房发育和性功能障碍, 而这两个药物又都因为高钾血症的风险使得很多临床医生不太敢给肾功能不好的患者处方[26]-[28]。临床研究显示, CKD 患者使用螺内酯之后高钾血症的发生率可以高达 30%到 50% [29] [30]。正是由于这种没有被满足的临床需求, 新型的非甾体类 MRA 才被开发出来。以非奈利酮(finerenone)为代表的这类药物通过结构上的创新实现了药理学层面的突破: 它对 MR 有很高的选择性, 没有性激素相关的不良反应, 高钾血症的风险在理论上也更加可控[31]-[33]。这篇文章要做的就是系统梳理非甾体类 MRA 从分子机制到临床研究的完整证据, 说明它在 DKD 治疗格局里处于什么位置, 并对未来联合治疗和个体化用药方向进行展望。

2. 盐皮质激素受体拮抗剂的药理学迭代

2.1. 传统甾体类 MRA 的临床贡献与固有局限

螺内酯是最早用于临床的 MRA, 它的甾体结构跟醛固酮比较相似, 通过竞争性结合 MR 来发挥作用。随机螺内酯评估研究(RALES)证实螺内酯可以使重症心衰患者的死亡率降低 30%, 这就确立了 MRA 在心衰治疗中的重要地位[24]。依普利酮作为第二代甾体类 MRA, 它对 MR 的选择性比螺内酯有所提高, 跟雄激素受体和孕激素受体的交叉反应也减少了, 但是仍然有大约 1%到 2%的男性乳房发育发生率[23] [25]。EMPHASIS-HF 研究进一步证实依普利酮可以减少轻症心衰患者的心血管死亡和住院风险[34]。

然而传统甾体类 MRA 在 DKD 领域的应用始终不太顺利, 原因主要有三个方面。第一是性激素相关不良反应的问题, 螺内酯的甾体结构让它容易跟雄激素受体和孕激素受体结合, 从而引起男性乳房发育(发生率大概在 10%到 13%)、勃起功能障碍还有女性月经紊乱, 这些都会严重影响患者服药的依从性[27] [28]。第二是高钾血症的风险, 甾体类 MRA 会抑制肾脏远曲小管和集合管的 K^+ 分泌, 特别是在 CKD 患者中, 随着肾小球滤过率(eGFR)下降, 高钾血症的发生率会明显升高, 结果就是患者频繁停药[26] [29] [30]。第三是组织选择性不够理想, 螺内酯和依普利酮在心脏的分布浓度比肾脏要高, 对于以肾脏损伤为主的 DKD 患者来说, 它们的肾脏保护效果可能没有达到最优[32]。有不少小型研究和荟萃分析提示甾体类 MRA 可以降低 DKD 患者的蛋白尿, 但是高钾血症这个风险始终是临床推广过程中最大的障碍[35]-[37]。

2.2. 非甾体类 MRA 的分子设计与药理学突破

非奈利酮(BAY 94-8862)是第一个被系统研发的非甾体类 MRA, 它的化学结构用的是二氢吡啶环这种非甾体骨架, 取代了传统的甾体结构, 这个设计带来了一系列关键的药理学革新[31]-[33]。它在结合 MR 的时候有独特的模式, 非奈利酮的大块侧链在跟 MR 结合后会诱导受体形成一个“被动拮抗”的构象, 这跟螺内酯和依普利酮诱导的“主动构象”是不一样的。这种构象使得 MR 没有办法有效地募集辅调节因子(比如 SRC-1), 所以在基因转录的起始阶段就能够更强力地抑制促炎和促纤维化基因的表达。分子生物学研究证实非奈利酮可以完全阻断醛固酮诱导的 MR 核转位和共调节因子募集, 而螺内酯只能做到部分抑制[31] [38]。它对 MR 的选择性非常高, 非奈利酮对 MR 的半数抑制浓度(IC₅₀)是 18 nM, 对雄激素受体(AR)、孕激素受体(PR)、糖皮质激素受体(GR)都没有临床意义上的亲和力(IC₅₀都大于 10 μM), 这样

就从根本上杜绝了性激素相关的不良反应[31][33]。它的组织分布也比较均衡,动物实验显示非奈利酮在心脏和肾脏中的组织浓度差不多(心/肾浓度比大约是 1:1),这种均衡的分布使得它能够同时照顾到 DKD 患者最常见的心脏和肾脏双重损伤。相比之下螺内酯的心/肾浓度比大约是 6:1,依普利酮大约是 3:1 [32][39]。它的药代动力学特征也比较好,非奈利酮的半衰期只有 2 到 3 个小时,而且经过肝脏 CYP3A4 代谢之后产生的产物没有药理活性,不存在活性代谢物蓄积的风险。在肾功能减退的患者中,非奈利酮的暴露量只是轻度增加,不需要根据 eGFR 来调整起始剂量[40][41]。药理学特性的对比见表 1。

Table 1. Comparison of pharmacological characteristics

表 1. 药理学特性对比

特性	螺内酯	依普利酮	非奈利酮
结构类型	甾体	甾体	非甾体
MR 结合构象	主动拮抗	主动拮抗	被动拮抗
MR 选择性	低	中	高
AR/PR 交叉反应	有	微弱	无
心: 肾分布比	6:1	3:1	1:1
半衰期(h)	1.4 (活性代谢物~15)	4~6	2~3 (无活性代谢物)
高钾血症倾向	高	中	中(可监测管理)

注: AR, 雄激素受体; PR, 孕激素受体; MR, 盐皮质激素受体; IC₅₀, 半数抑制浓度。数据综合自[31]-[33][39]。

临床前研究显示,非奈利酮在多种心肾损伤动物模型中都表现出了剂量依赖性的肾脏和心脏保护作用,具体包括减轻蛋白尿、肾小球硬化、肾小管间质纤维化以及心脏纤维化和心肌肥厚,而且这些保护作用跟血压降低没有直接关系[20]-[22][42]。总的来说,非甾体类 MRA 通过结构上的创新克服了传统 MRA 的一些核心缺陷,为 DKD 患者提供了一种既具有高效抗炎抗纤维化作用、耐受性又比较好的新型药物。

3. 非奈利酮在糖尿病肾病中的临床研究证据

非奈利酮的临床研发计划针对 DKD 合并 CKD 人群,按照II期剂量探索至III期结局验证的经典路径逐步推进,同时开展了大量亚组分析和事后分析,积累了迄今为止最全面的非甾体类 MRA 心肾保护证据。

3.1. I期临床药理学研究

I期研究在健康志愿者和肾功能减退患者中评估了非奈利酮的药代动力学和药效学特征。研究显示非奈利酮口服以后吸收比较快(达峰时间大约 1 小时),终末半衰期大约是 2 到 3 小时,暴露量跟剂量之间呈线性关系[40]。在肾功能减退的患者(eGFR 15 到小于 90 ml/min/1.73m²)中,非奈利酮的 AUC 比健康志愿者增加了大约 30%到 90%,但是峰浓度变化不大,也没有活性代谢物蓄积的问题[41]。如果跟 CYP3A4 抑制剂(比如伊曲康唑)一起用的话暴露量会明显增加,这说明临床上要注意药物相互作用[43]。

3.2. II期剂量探索研究

ARTS-DKD 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的IIb 期临床研究,纳入 821 例 T2D 合并 CKD 患者(eGFR 30~90 ml/min/1.73m²,尿白蛋白肌酐比[UACR] 30~3000 mg/g),所有患者均接受 RASi 背景治疗,

随机分为非奈利酮 1.25、2.5、5、7.5、10、15、20 mg/日组或安慰剂组, 治疗 90 天[44]。结果显示, 非奈利酮呈剂量依赖性地降低 UACR, 其中 10 mg/日和 20 mg/日剂量组 UACR 较安慰剂分别下降约 25%和 38%。高钾血症发生率随剂量增加而升高, 20 mg/日组血钾 > 5.5 mmol/L 发生率约 3.2%, 但多为轻至中度, 且停药率低($< 1\%$)。该研究确定了 10 mg 和 20 mg 作为 III 期临床研究的最佳日剂量, 并验证了在 RASi 基础上加用非奈利酮的可行性与安全性。

ARTS-HF 研究在失代偿性心衰合并 T2D 和/或 CKD 的患者中比较了非奈利酮和依普利酮, 结果显示非奈利酮在降低 NT-proBNP 方面不劣于依普利酮, 而且高钾血症的发生率更低, 这进一步验证了它的安全性优势[45]。

其他 II 期分析: 对 ARTS-DKD 的事后分析表明, 非奈利酮降低蛋白尿的作用独立于血压变化, 且在 eGFR 较低($30 \sim < 60$ ml/min/1.73m²)患者中同样有效[46]。

3.3. III 期里程碑研究: FIDELIO-DKD 与 FIGARO-DKD

为全面评价非奈利酮对肾脏和心血管终点事件的影响, 研究者设计了两项互补的 III 期临床试验——FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD, 二者均采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 纳入 T2D 合并 CKD 患者, 并根据 eGFR 和 UACR 水平进行了梯度纳入[44] [45]。

FIDELIO-DKD 研究: 纳入 5674 例较晚期 CKD 患者(eGFR $25 \sim < 60$ ml/min/1.73m², UACR $30 \sim 5000$ mg/g, 或 eGFR $25 \sim < 75$ ml/min/1.73m² 且 UACR $300 \sim 5000$ mg/g), 所有患者在基线均接受最大耐受剂量的 RASi 治疗。中位随访 2.6 年后, 非奈利酮组肾脏复合终点(至 ESRD、eGFR 持续下降 $\geq 40\%$ 或肾脏死亡)风险降低 18% (HR = 0.82, 95% CI 0.73~0.93, P = 0.001)。次要心血管复合终点(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、心衰住院)风险降低 14% (HR = 0.86, 95% CI 0.75~0.99, P = 0.03) [44]。各预设亚组(按年龄、性别、基线 eGFR、UACR、HbA1c、SGLT2i 使用、心血管病史等分层)获益一致[44]。

FIGARO-DKD 研究纳入了 7437 例病程相对早期的 CKD 患者(eGFR 在 25 到 90 ml/min/1.73m² 之间, UACR 在 30 到 5000 mg/g 之间), 主要终点是心血管复合终点。中位随访 3.4 年之后, 非奈利酮组的心血管复合终点风险降低了 13% (HR = 0.87, 95% CI 0.76~0.98, P = 0.03)。虽然这个研究的主要终点是心血管事件, 但是次级肾脏终点分析同样显示非奈利酮延缓肾功能减退的获益是一致的[47]。预设的亚组分析证实不管基线时有没有使用 SGLT2i, 非奈利酮的肾心获益都是一致的[48] [49]。

这里有一个很关键的亮点, 就是跟 SGLT2i 联合使用的证据。在 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 研究中, 分别有大约 4.5%和 8.5%的患者在基线时使用了 SGLT2i。预设亚组分析显示在已经接受 SGLT2i 治疗的患者中, 非奈利酮仍然能够额外降低心肾终点风险(肾脏终点 HR = 0.70, 心血管终点 HR = 0.75), 而且安全性特征跟总体人群是一致的[49]。这个发现为“RASi + SGLT2i + ns-MRA”三联疗法提供了直接的循证支持。

3.4. 预设汇总分析: FIDELITY

FIDELITY 分析把 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 两个研究共 13,026 例 DKD 患者的数据整合在一起, 用更充足的统计效力来评估非奈利酮的疗效和安全性[49]。结果显示跟安慰剂相比, 非奈利酮可以显著降低肾脏复合终点风险 23% (HR = 0.77, 95% CI 0.67~0.88, P < 0.001), 降低心血管复合终点风险 14% (HR = 0.86, 95% CI 0.78~0.95, P = 0.002)。在次要终点方面非奈利酮可以降低心衰住院风险 22% (HR = 0.78), 降低 ESRD 风险 20% (HR = 0.80)。按照 eGFR 和 UACR 分层进行的分析进一步表明非奈利酮在尿白蛋白明显升高的患者中获益最大, 但是即使 UACR 比较低(30 到 300 mg/g)的患者也能观察到获益的趋势[49]。

在安全性方面, FIDELITY 分析显示非奈利酮组高钾血症发生率(约 18.3%)高于安慰剂组(约 9.1%), 但因高钾血症永久停药的比例仅为 2.3%, 且未出现高钾相关死亡事件[50]。关键III期研究概览见表 2。

Table 2. Overview of key phase III studies
表 2. 关键III期研究概览

特征	FIDELIO-DKD [44]	FIGARO-DKD [47]	FIDELITY [49]
样本量	5674	7437	13,026
主要入选标准	eGFR 25~<60, UACR 30~5000	eGFR 25~90, UACR 30~5000	合并分析
中位随访	2.6 年	3.4 年	-
主要终点	肾脏复合终点	心血管复合终点	两者
主要终点 HR (95% CI)	0.82 (0.73~0.93)	0.87 (0.76~0.98)	肾脏 0.77 (0.67~0.88); 心血管 0.86 (0.78~0.95)
高钾血症发生率(vs 安慰剂)	18.3% vs 9.0%	10.8% vs 5.3%	18.3% vs 9.1%
因高钾血症停药率	2.3% vs 0.9%	1.2% vs 0.4%	2.3% vs 0.8%

注: eGFR 单位: ml/min/1.73m²; UACR 单位: mg/g。肾脏复合终点包括至 ESRD、eGFR 持续下降≥40%或肾脏死亡。心血管复合终点包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心衰住院。

综上, 非奈利酮在 DKD 全病程(从微量白蛋白尿到重度 CKD)中均显示出心肾双重保护作用, 其循证证据强度在肾病领域新型药物中处于领先地位。

3.5. 事后分析与特殊人群研究

FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 的事后分析进一步丰富了非奈利酮在特定人群中的证据。在不同蛋白尿水平方面, 非奈利酮在 UACR 30 到 300 mg/g 和大于 300 mg/g 的患者中都能显著降低心肾终点风险, 而且绝对获益随着 UACR 升高而增大[49]。在不同 eGFR 分层方面, 在 eGFR 25 到小于 45、45 到小于 60、大于等于 60 ml/min/1.73m² 各层中获益都是一致的[49]。老年患者方面, 在大于等于 65 岁和小于 65 岁的患者中疗效和安全性相似[51]。亚洲人群方面, 在亚洲亚组中非奈利酮显示出了跟总体人群一致的肾心保护趋势, 甚至获益幅度还要更大一些[52]。心血管病史方面, 不管有没有基线心血管病史, 非奈利酮都可以降低心衰住院风险[53]。血糖控制水平方面, 非奈利酮的获益跟基线 HbA1c 水平以及降糖药物使用情况没有关系[54]。联合用药分析方面, 非奈利酮跟 RASi、SGLT2i 以及 GLP-1RA 联合使用的时候都有额外的获益趋势[55]。其他的II期和探索性研究方面, ARTS-DN Japan 研究在日本 T2D 合并 DKD 的患者中验证了非奈利酮降低蛋白尿的有效性和安全性[46]。对血清生物标志物的影响方面, 非奈利酮治疗可以降低血清 NT-proBNP、Galectin-3、PIIINP 等心肾纤维化标志物的水平[53]。

综上所述非奈利酮在 DKD 的整个病程中(从微量白蛋白尿到重度 CKD)都表现出了心肾双重保护作用, 它在肾病领域新型药物中的循证证据强度是处于领先地位的。

4. 非甾体类 MRA 的安全性深度解析

4.1. 高钾血症：风险量化与管理策略

高钾血症是所有 MR 拮抗剂都存在的类效应, 也是限制它临床使用的首要因素。FIDELITY 汇总分析显示非奈利酮组血钾大于 5.5 mmol/L 的发生率是 18.3%, 血钾大于 6.0 mmol/L 的发生率是 3.2%, 都比

安慰剂组的 9.1% 和 1.4% 要高[50]。不过绝大多数高钾事件都是轻到中度的, 而且是可以管理的: 一方面非奈利酮引起的高钾通常发生在启动治疗后的 1 到 3 个月内, 之后就会趋于平稳, 这说明通过早期加强监测就可以控制住风险; 另一方面因为高钾血症导致永久停药的比例只有 2.3%, 这个数字比之前螺内酯在 CKD 人群中的停药率(10%到 30%)要低得多[56]; 再就是在整个研究期间没有出现明确因为高钾血症导致的死亡。对高钾血症的危险因素进行分析后发现, 基线血钾比较高、eGFR 比较低、UACR 比较高以及联合使用 RASi 是主要的预测因子[50]。值得注意的是非奈利酮组血钾升高的幅度在治疗初期是最大的, 之后会逐渐稳定下来, 这说明高钾风险有一定的时间窗口特征。

根据临床试验的经验和专家共识, 临床上建议采用“监测-预防-处理”这种分层管理策略[57]: 启动治疗之前要先评估, 确认血钾小于等于 5.0 mmol/L, eGFR 大于 25 ml/min/1.73m²; 监测方面要规范, 启动后第 1、4、8、12 周都要检测血钾, 之后每 4 个月复查一次; 对风险因素要加以控制, 比如低钾饮食指导, 避免使用非甾体抗炎药, 谨慎跟 CYP3A4 强抑制剂联用; 药物干预方面, 当血钾升高到 5.5 到 5.9 mmol/L 的时候, 可以考虑加用排钾利尿剂或者新型的口服降钾药物(比如环硅酸锆钠、Patiromer)[58][59], 而不是马上停用非奈利酮; 如果血钾持续大于等于 6.0 mmol/L, 就暂停非奈利酮, 等血钾纠正之后可以尝试减量重新启动(图 1)。

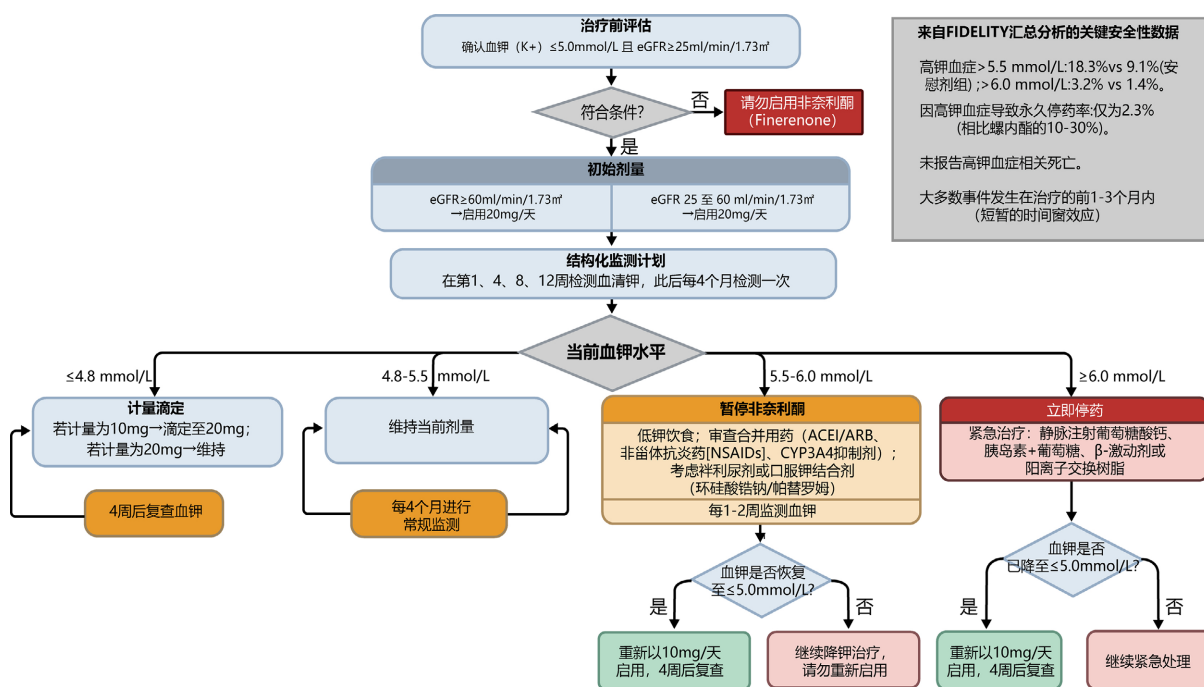


Figure 1. Clinical management decision-making process for finerenone treatment-related hyperkalemia

图 1. 非奈利酮治疗相关高钾血症的临床管理决策流程

4.2. 非激素相关不良反应优势

非奈利酮的非甾体结构彻底避免了与雄激素和孕激素受体的交叉反应。在全部 III 期研究中, 非奈利酮组男性乳房发育、勃起功能障碍等发生率与安慰剂组无差异, 未报告一例药物相关的性激素相关不良事件[44][47][49]。此外, 非奈利酮对血压影响温和(平均收缩压降幅约 3~4 mmHg), 低血压和急性肾损伤的发生率也与安慰剂相当[44]。非奈利酮对糖代谢无不良影响, 在 HbA1c、空腹血糖等方面与安慰剂无差异[60]。

4.3. 特殊人群的安全性考量

FIDELIO-DKD 主要纳入的是 eGFR 在 25 到 60 ml/min/1.73m² 之间的患者, 亚组分析显示在不同肾功能分层中安全性都是一致的。对于 eGFR 小于 25 ml/min/1.73m² 的晚期 CKD 患者(FIDELIO-DKD 纳入了一小部分 eGFR 在 25 到 30 ml/min/1.73m² 的患者), 目前的数据还不够充分, 正在进行中的 FIND-CKD 研究(针对 eGFR 在 15 到小于 25 ml/min/1.73m² 的非糖尿病 CKD 患者)有望提供初步的答案[61]。在老年患者(大于等于 65 岁)中非奈利酮的安全性和年轻患者差不多, 不需要根据年龄来调整剂量[51]。肝功能轻度减退(Child-Pugh A 级)对非奈利酮的药代动力学影响不大, 但是中重度肝功能减退的患者应该避免使用[40]。

5. 非甾体类 MRA 在 DKD 治疗格局中的定位与联合策略

5.1. 指南推荐与临床定位的确立

基于 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 的突破性证据, 2022 年 KDIGO 发布的《慢性肾脏病合并糖尿病管理临床实践指南》第一次把非甾体类 MRA 纳入了推荐, 建议对于 eGFR 大于 25 ml/min/1.73m²、UACR 大于 30 mg/g 且血钾正常的 T2D 相关 CKD 患者, 在 RASi 和 SGLT2i 的基础上加用非奈利酮来降低心肾终点风险(推荐级别是 1A) [62]。2024 年美国糖尿病协会(ADA)的《糖尿病医学诊疗标准》也明确支持这个治疗路径, 把它列为已经接受 RASi 和 SGLT2i 治疗但仍然存在蛋白尿的 DKD 患者的优选干预药物[63]。欧洲心脏病学会(ESC)2023 年的心衰指南、中国糖尿病肾脏病防治指南以及中国慢性肾脏病管理指南也都做了相应的更新[64]。这样一来非奈利酮的临床定位就已经比较清楚了, 它就是作为 RASi 和 SGLT2i 之后的第三阶梯治疗, 直接针对剩余的心肾风险。

5.2. “RASi + SGLT2i + ns-MRA” 三联疗法的机制互补与实施

DKD 的发病机制涉及多条相互关联但又相对独立的损伤通路, 包括血流动力学异常(肾小球内高压)、代谢紊乱(高血糖引起的氧化应激)以及炎症和纤维化通路的独立激活[65]-[67]。RASi 主要是纠正肾小球内的高压状态, SGLT2i 通过改善管球反馈来降低肾小球高滤过并改善代谢状况, 而非奈利酮是直接作用于炎症和纤维化这条核心损伤通路的。这三条通路覆盖下来就实现了对 DKD 病理机制的全方位干预, 它们的协同效应已经在不少亚组分析和事后分析中得到了信号支持[55] [68]。

临床实施方面建议遵循“先启动, 后联合, 密监测”这个原则[57]: 首先要确保患者已经接受了最大耐受剂量的 RASi; 当 eGFR 大于 25 ml/min/1.73m²、UACR 大于 30 mg/g 且没有禁忌的时候, 启动 SGLT2i; 之后如果蛋白尿仍然存在而且血钾小于 5.0 mmol/L, 就加用非奈利酮 10 mg/日(eGFR 大于等于 60 的时候)或者 20 mg/日(eGFR 在 25 到小于 60 的时候), 然后根据血钾随访的结果来调整剂量。对于已经在使用 SGLT2i 的患者, 非奈利酮的启动也遵循同样的原则, 而且临床研究已经证实联合使用是安全有效的[48]。

5.3. SGLT2i、ns-MRA 与 GLP-1RA 的机制对比与精细化用药策略(表 3)

基于上述对比的精细化患者选择与用药顺序建议:

① 启动顺序: 确诊 DKD 后, 首先启动最大耐受剂量 RASi; 第二步加用 SGLT2i (eGFR ≥ 20); 若仍有蛋白尿(UACR ≥ 30)且血钾 ≤ 5.0、eGFR ≥ 25, 加用非奈利酮。

② 心血管获益靶点导向选择: 以 HF 住院风险为主者, 优先 SGLT2i + ns-MRA; 以 ASCVD/MACE 风险为主者, 优先 GLP-1RA, 可联合 SGLT2i 和/或 ns-MRA。

Table 3. Comparison of cardiorenal protective mechanisms and clinical characteristics among SGLT2i, ns-MRA, and GLP-1RA

表 3. SGLT2i、ns-MRA 与 GLP-1RA 的心肾保护机制与临床特征对比

对比维度	SGLT2i	ns-MRA (非奈利酮)	GLP-1RA
作用机制	抑制近端小管 SGLT2, 减少葡萄糖重吸收, 改善管球反馈, 降低肾小球高滤过[67]	高选择性拮抗 MR, 阻断 MR 核转位, 抑制促炎 (NF-κB, IL-6)和促纤维化 (TGF-β)基因转录	激活 GLP-1 受体, 增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌, 延缓胃排空, 抑制胰高血糖素分泌
降糖效应	中效(HbA1c 降低约 0.5%~1.0%), 依赖肾功能	无直接降糖作用, 对 HbA1c、空腹血糖无影响[60]	强效 (HbA1c 降低约 1.0%~1.5%)
减重效应	轻度减重(约 2~3 kg)	无减重作用	显著减重(约 3~6 kg)
对血压影响	收缩压降低约 4.7 mmHg (证据等级高)	收缩压降低约 3~4 mmHg	收缩压降低约 0.7 mmHg (无统计学意义)
肾脏获益通路	降低肾小球内压、改善管球反馈、减轻肾脏氧耗[67]	直接抑制肾脏 MR 过度激活, 减轻足细胞损伤、肾小管间质纤维化和肾小球硬化	主要通过代谢和心血管途径间接获益; 直接肾脏保护证据相对有限
肾脏硬终点证据	CREDENCE、DAPA-CKD 等研究证实可降低 ESRD 风险约 30%~40%	FIDELITY 汇总分析显示肾脏复合终点风险降低 23% (HR = 0.77)[49]	肾脏硬终点证据相对有限, 部分荟萃分析显示肾脏获益弱于 SGLT2i 肾脏硬终点证据相对有限, 部分荟萃分析显示肾脏获益弱于 SGLT2i
心血管获益谱	降低 HF 住院风险(主要获益), 对 MACE 有一定获益	降低 HF 住院风险 (FIDELITY 中 HR = 0.78) [49], 对 MACE 有中度获益	显著降低 MACE 风险 (主要获益), 对 HF 住院获益相对有限 显著降低 MACE 风险 (主要获益), 对 HF 住院获益相对有限
主要心血管获益靶点	HF 住院(优先)	HF 住院(优先)	ASCVD/MACE (优先)
低血压/急性肾损伤风险	最低 (低血压发生率 4.4%)	中等(低血压发生率约 14.6%)	低
高钾血症风险	无 (促进钾排泄)	有(类效应, FIDELITY 中 >5.5 mmol/L 发生率 18.3%) [50]	无
主要不良反应	生殖泌尿道感染、糖尿病酮症酸中毒(罕见)	高钾血症	胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻)

③ 三联疗法(SGLT2i + GLP-1RA + ns-MRA)适用于 T2D 合并 CKD 伴白蛋白尿且合并 ASCVD 的高危患者, 模型研究显示 MACE 风险可降低约 35% (HR = 0.65), 但需更多前瞻性证据。

④ 安全性管理: SGLT2i 可降低 ns-MRA 所致高钾风险; 启动 ns-MRA 前需确认血钾 ≤5.0, 联合治疗初期(2 周、4 周)应密切监测血钾与 eGFR。

5.4. 向心肾代谢一体化管理的延伸

除了明确的肾脏和心血管保护, 非奈利酮对血压的轻度降低作用、对心衰住院风险的显著降低(FIDELITY 中心衰住院风险降低 22%), 以及对糖代谢的中性影响, 使其能够在 T2D 合并 CKD 患者中实现“代谢-血流动力学-炎症纤维化”一体化管理, 符合现代心肾代谢综合征(cardiorenal-metabolic syndrome)的整体治疗理念[69][70]。未来, 随着非奈利酮联合 SGLT2i 和 GLP-1RA 的证据进一步积累, DKD 的治疗有望进入“多重通路协同干预”的新时代[68]。

6. 现存争议、未满足需求与未来方向

虽然非奈利酮已经取得了突破性进展, 但还是有几个关键问题需要解决。

第一是晚期 CKD 的证据缺口, 非奈利酮在 eGFR 小于 25 ml/min/1.73m² 以及透析患者中的应用情况目前还不清楚。正在进行的 FIND-CKD 研究(针对 eGFR 在 15 到小于 25 ml/min/1.73m² 的非糖尿病 CKD 患者)可能会提供一些初步答案, 但是 DKD 对应人群的情况还需要后续研究来探索[61]。另外非奈利酮在肾移植患者、儿童 DKD 这些特殊人群中的研究也还是空白。

第二是非糖尿病 CKD 的拓展问题, MR 过度激活同样是高血压肾病、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化等非糖尿病 CKD 的重要机制, 非奈利酮在这些人群中的循证证据还在积累当中[71]。FIND-CKD 和 CONFIDENCE 等研究正在探索这个方向。

第三是跟其他新型非甾体类 MRA 的比较, 艾沙利酮(Esaxerenone)是另外一种非甾体类 MRA, 已经在日本获批用于高血压治疗, 它在 DKD 中的 III 期研究 ESAX-DN 证实了降蛋白尿的效果, 但是还缺乏心肾硬终点的数据[72][73]。阿帕利酮(Apararenone)等其他非甾体 MRA 也处在不同的研发阶段[74]。不同非甾体类 MRA 在药理学细节和临床终点方面的差异还需要通过头对头比较或者网络荟萃分析来厘清。

第四是精准用药策略的问题, 怎么利用基线 UACR、血钾变化的轨迹以及新的生物标志物(比如 NT-proBNP、Galectin-3、PIIINP、KIM-1 等)来识别最能获益的人群, 实现个体化的剂量调整, 这是提升治疗效益风险比的关键[49][50][62]。药物基因组学研究也可能会为个体化用药提供一些线索。

第五是长期真实世界证据和药物经济学方面的问题, 非奈利酮在真实临床环境中的长期疗效、依从性和药物经济学价值还需要通过大规模注册研究和卫生技术评估来进一步验证[75][76]。FINE-REAL 这些正在进行的真实世界研究有望提供重要的数据。

第六是联合方案最优排序的问题, RASi、SGLT2i、ns-MRA 和 GLP-1RA 的启动顺序以及联合策略还需要更多的研究来优化[68]。目前 KDIGO 指南推荐的序贯方案(RASi → SGLT2i → ns-MRA)虽然有其药理学上的合理性, 但是个体化的“最佳联合窗口”还需要进一步探索。

第七是非奈利酮在心血管领域的拓展问题, 基于它在 DKD 患者中降低心衰住院的证据, 非奈利酮在射血分数保留心衰(HFpEF)和射血分数轻度降低心衰(HFmrEF)中的应用正在被探索(比如 FINEARTS-HF 研究)[77]。

7. 结语

非甾体类 MRA (以非奈利酮为代表)的出现可以说是 DKD 治疗领域里一次范式级的进步。它突破了传统甾体类 MRA 在临床使用上的瓶颈, 第一次用高质量的随机对照试验证据证实了通过阻断 MR 过度激活可以实现对肾脏和心血管的双重保护。DKD 的治疗格局已经从早期那种单纯降糖降压的模式, 演进成了以 RASi 为基础、SGLT2i 为支柱、ns-MRA 精准抗炎抗纤维化的“三重路径”立体干预体系。在临床实践中应该在严密管理血钾的前提下, 积极而且规范地使用这个新型药物, 为 DKD 患者构筑起更坚固的心肾防线。未来随着证据向更广泛的人群和更早期的干预前移, 非甾体类 MRA 有望成为心肾代谢

一体化管理中不可或缺的一部分。

参考文献

- [1] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Liu, J., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60033-6)
- [2] Afkarian, M., Zelnick, L.R., Hall, Y.N., Heagerty, P.J., Tuttle, K., Weiss, N.S., *et al.* (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *Journal of the American Medical Association*, **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- [3] de Boer, I.H., Rue, T.C., Hall, Y.N., *et al.* (2011) Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. *Journal of the American Medical Association*, **305**, 2532-2539. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.861>
- [4] Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3)
- [5] Saran, R., Robinson, B., Abbott, K.C., Bragg-Gresham, J., Chen, X., Gipson, D., *et al.* (2020) US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, A6-A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.003>
- [6] Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H.J.L., Charytan, D.M., *et al.* (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
- [7] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- [8] Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., Keane, W.F., Mitch, W.E., Parving, H., *et al.* (2001) Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **345**, 861-869. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011161>
- [9] Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Clarke, W.R., Berl, T., Pohl, M.A., Lewis, J.B., *et al.* (2001) Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **345**, 851-860. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011303>
- [10] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
- [11] Kolkhof, P. and Bärack, L. (2017) 30 Years of the Mineralocorticoid Receptor: Mineralocorticoid Receptor Antagonists: 60 Years of Research and Development. *Journal of Endocrinology*, **234**, T125-T140. <https://doi.org/10.1530/joe-16-0600>
- [12] Agarwal, R., Kolkhof, P., Bakris, G., Bauersachs, J., Haller, H., Wada, T., *et al.* (2021) Steroidal and Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiorenal Medicine. *European Heart Journal*, **42**, 152-161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
- [13] Shibata, S., Nagase, M., Yoshida, S., Kawarazaki, W., Kurihara, H., Tanaka, H., *et al.* (2008) Modification of Mineralocorticoid Receptor Function by Rac1 GTPase: Implication in Proteinuric Kidney Disease. *Nature Medicine*, **14**, 1370-1376. <https://doi.org/10.1038/nm.1879>
- [14] Nagase, M. and Fujita, T. (2008) Aldosterone and Glomerular Podocyte Injury. *Clinical and Experimental Nephrology*, **12**, 233-242. <https://doi.org/10.1007/s10157-008-0034-9>
- [15] Terada, Y., Ueda, S., Hamada, K., Shimamura, Y., Ogata, K., Inoue, K., *et al.* (2012) Aldosterone Stimulates Nuclear Factor-Kappa B Activity and Transcription of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Connective Tissue Growth Factor in Rat Mesangial Cells via Serum- and Glucocorticoid-Inducible Protein Kinase-1. *Clinical and Experimental Nephrology*, **16**, 81-88. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0498-x>
- [16] Blasi, E.R., Rocha, R., Rudolph, A.E., Blomme, E.A.G., Polly, M.L. and McMahon, E.G. (2003) Aldosterone/Salt Induces Renal Inflammation and Fibrosis in Hypertensive Rats. *Kidney International*, **63**, 1791-1800. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00929.x>
- [17] Nishiyama, A., Yao, L., Fan, Y., Kyaw, M., Kataoka, N., Hashimoto, K., *et al.* (2005) Involvement of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Rat Mesangial Cell Proliferation and Deformability. *Hypertension*, **45**, 710-716. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000154681.38944.9a>
- [18] Young, M.J. and Rickard, A.J. (2015) Mineralocorticoid Receptors in the Heart: Lessons from Cell-Selective Transgenic

- Animals. *Journal of Endocrinology*, **224**, R1-R13. <https://doi.org/10.1530/joe-14-0471>
- [19] Bauersachs, J. and López-Andrés, N. (2022) Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Diseases—Clinical Trials and Mechanistic Insights. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 3119-3134. <https://doi.org/10.1111/bph.15708>
 - [20] Grune, J., Beyhoffer, N., Smeir, E., Chudek, R., Blumrich, A., Ban, Z., *et al.* (2018) Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension*, **71**, 599-608. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10360>
 - [21] Kolkhof, P., Delbeck, M., Kretschmer, A., Steinke, W., Hartmann, E., Bärfacker, L., *et al.* (2014) Finerenone, a Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Protects from Rat Cardiorenal Injury. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **64**, 69-78. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000091>
 - [22] Barrera-Chimal, J., Estrela, G.R., Lechner, S.M., Giraud, S., El Moghrabi, S., Kaaki, S., *et al.* (2018) The Myeloid Mineralocorticoid Receptor Controls Inflammatory and Fibrotic Responses after Renal Injury via Macrophage Interleukin-4 Receptor Signaling. *Kidney International*, **93**, 1344-1355. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.016>
 - [23] Lainscak, M., Pelliccia, F., Rosano, G., Vitale, C., Schiari, M., Greco, C., *et al.* (2015) Safety Profile of Mineralocorticoid Receptor Antagonists: Spironolactone and Eplerenone. *International Journal of Cardiology*, **200**, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.127>
 - [24] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., *et al.* (1999) The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New England Journal of Medicine*, **341**, 709-717. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
 - [25] Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., *et al.* (2003) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **348**, 1309-1321. <https://doi.org/10.1056/nejmoa030207>
 - [26] Sica, D.A. (2005) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and Their Effects on Potassium Homeostasis. *Heart Failure Reviews*, **10**, 23-29. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2345-1>
 - [27] Nishizaka, M.K., Zaman, M.A. and Calhoun, D.A. (2003) Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects with Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **16**, 925-930. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)01032-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)01032-x)
 - [28] Juurlink, D.N., Mamdani, M.M., Lee, D.S., Kopp, A., Austin, P.C., Laupacis, A., *et al.* (2004) Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*, **351**, 543-551. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040135>
 - [29] Epstein, M., Williams, G.H., Weinberger, M., Lewin, A., Krause, S., Mukherjee, R., *et al.* (2006) Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **1**, 940-951. <https://doi.org/10.2215/cjn.00240106>
 - [30] Edwards, N.C., Steeds, R.P., Stewart, P.M., Ferro, C.J. and Townend, J.N. (2009) Effect of Spironolactone on Left Ventricular Mass and Aortic Stiffness in Early-Stage Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.066>
 - [31] Amazit, L., Le Billan, F., Kolkhof, P., Lamribet, K., Viengchareun, S., Fay, M.R., *et al.* (2015) Finerenone Impedes Aldosterone-Dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 21876-21889. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.657957>
 - [32] Kolkhof, P., Jaisser, F., Kim, S., Filippatos, G., Nowack, C. and Pitt, B. (2017) Steroidal and Novel Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, 271-305. https://doi.org/10.1007/164_2016_76
 - [33] Bärfacker, L., Kuhl, A., Hillisch, A., Grosser, R., Figueroa-Pérez, S., Heckroth, H., *et al.* (2012) Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases. *ChemMedChem*, **7**, 1385-1403. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200081>
 - [34] Zannad, F., McMurray, J.J.V., Krum, H., van Veldhuisen, D.J., Swedberg, K., Shi, H., *et al.* (2011) Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*, **364**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009492>
 - [35] Currie, G., Taylor, A.H.M., Fujita, T., Ohtsu, H., Lindhardt, M., Rossing, P., *et al.* (2016) Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Proteinuria and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>
 - [36] Bolognani, D., Palmer, S.C., Navaneethan, S.D. and Strippoli, G.F. (2014) Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2014**, CD007004. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007004.pub3>
 - [37] Alexandrou, M.E., Papagianni, A., Tsapas, A., Loutradis, C., Boutou, A., Piperidou, A., *et al.* (2019) Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Proteinuric Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Journal of Hypertension*, **37**, 2307-2324. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002187>
- [38] Filippatos, G. and Farmakis, D. (2023) Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 645-646. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00922-x>
- [39] Kintscher, U., Bakris, G.L. and Kolkhof, P. (2022) Novel Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiorenal Disease. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 3220-3234. <https://doi.org/10.1111/bph.15747>
- [40] Heinig, R., Lambelet, M., Nagelschmitz, J., Alatrach, A. and Halabi, A. (2019) Pharmacokinetics of the Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **44**, 619-628. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00547-x>
- [41] Heinig, R., Kimmekamp-Kirschbaum, N., Halabi, A. and Lentini, S. (2016) Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals with Renal Impairment. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **5**, 488-501. <https://doi.org/10.1002/cpdd.263>
- [42] Lattenist, L., Lechner, S.M., Messaoudi, S., Le Mercier, A., El Moghrabi, S., Prince, S., *et al.* (2017) Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects against Acute Kidney Injury-Mediated Chronic Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Hypertension*, **69**, 870-878. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08526>
- [43] McCabe, J., Zhang, J., Yang, F. and Benn, V. (2024) Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Ocedurenone (KBP-5074) in Individuals with Moderate Hepatic Impairment. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **49**, 229-237. <https://doi.org/10.1007/s13318-024-00879-3>
- [44] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., *et al.* (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025845>
- [45] Filippatos, G., Anker, S.D., Böhm, M., Gheorghiade, M., Køber, L., Krum, H., *et al.* (2016) A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Patients with Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus and/or Chronic Kidney Disease. *European Heart Journal*, **37**, 2105-2114. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>
- [46] Katayama, S., Yamada, D., Nakayama, M., Yamada, T., Myoishi, M., Kato, M., *et al.* (2017) A Randomized Controlled Study of Finerenone versus Placebo in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **31**, 758-765. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.021>
- [47] Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S.D., Bakris, G.L., Rossing, P., *et al.* (2021) Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **385**, 2252-2263. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110956>
- [48] Flack, J.M., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., *et al.* (2023) Finerenone in Black Patients with Type 2 Diabetes and CKD: A Post Hoc Analysis of the Pooled FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trials. *Kidney Medicine*, **5**, Article 100730. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100730>
- [49] Agarwal, R., Filippatos, G., Pitt, B., Anker, S.D., Rossing, P., Joseph, A., *et al.* (2022) Cardiovascular and Kidney Outcomes with Finerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The FIDELITY Pooled Analysis. *European Heart Journal*, **43**, 474-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
- [50] Agarwal, R., Joseph, A., Anker, S.D., Filippatos, G., Rossing, P., Ruilope, L.M., *et al.* (2022) Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 225-237. <https://doi.org/10.1681/asn.2021070942>
- [51] Sarafidis, P., Agarwal, R., Pitt, B., Wanner, C., Filippatos, G., Boletis, J., *et al.* (2023) Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 602-612. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000149>
- [52] Wada, T., Anker, S.D., Liu, Z., Lee, B.W., Lee, C., Rossing, P., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Finerenone in Asian Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Analysis. *Kidney Diseases*, **11**, 402-415. <https://doi.org/10.1159/000545415>
- [53] Filippatos, G., Anker, S.D., Agarwal, R., Ruilope, L.M., Rossing, P., Bakris, G.L., *et al.* (2022) Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*, **145**, 437-447. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057983>
- [54] Rossing, P., Burgess, E., Agarwal, R., Anker, S.D., Filippatos, G., Pitt, B., *et al.* (2022) Finerenone in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis from the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care*, **45**, e888-e897. <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
- [55] Agarwal, R., Pitt, B., Rossing, P., Anker, S.D., Filippatos, G., Ruilope, L.M., *et al.* (2023) Modifiability of Composite Cardiovascular Risk Associated with Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes with Finerenone. *JAMA Cardiology*, **8**, 732-741. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1505>
- [56] Vukadinović, D., Lavall, D., Vukadinović, A.N., Pitt, B., Wagenpfeil, S. and Böhm, M. (2017) True Rate of

- Mineralocorticoid Receptor Antagonists-Related Hyperkalemia in Placebo-Controlled Trials: A Meta-Analysis. *American Heart Journal*, **188**, 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.03.011>
- [57] Rosano, G.M.C., Tamargo, J., Kjeldsen, K.P., Lainscak, M., Agewall, S., Anker, S.D., *et al.* (2018) Expert Consensus Document on the Management of Hyperkalaemia in Patients with Cardiovascular Disease Treated with Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors: Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*, **4**, 180-188. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy015>
- [58] Packham, D.K., Rasmussen, H.S., Lavin, P.T., El-Shahawy, M.A., Roger, S.D., Block, G., *et al.* (2015) Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *New England Journal of Medicine*, **372**, 222-231. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411487>
- [59] Weir, M.R., Bakris, G.L., Bushinsky, D.A., Mayo, M.R., Garza, D., Stasiv, Y., *et al.* (2015) Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, **372**, 211-221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1410853>
- [60] Neuen, B.L., Heerspink, H.J.L., Perkovic, V., Cherney, D.Z.I., Lam, C.S.P., Tuttle, K.R., *et al.* (2026) Efficacy and Safety of Finerenone in Patients with Chronic Kidney Disease: An Individual Participant Data Pooled Analysis (INFINITY). *The Lancet*, **407**, 2375-2386. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(26\)01009-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(26)01009-3)
- [61] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Nowack, C., *et al.* (2019) Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *American Journal of Nephrology*, **50**, 333-344. <https://doi.org/10.1159/000503713>
- [62] Rossing, P., Caramori, M.L., Chan, J.C.N., Heerspink, H.J.L., Hurst, C., Khunti, K., *et al.* (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- [63] ElSayed, N.A., Aleppo, G., Bannuru, R.R., Bruemmer, D., Collins, B.S., Ekhlaspour, L., *et al.* (2023) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, **47**, S158-S178.
- [64] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [65] Alicic, R.Z., Rooney, M.T. and Tuttle, K.R. (2017) Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>
- [66] Thomas, M.C., Brownlee, M., Susztak, K., Sharma, K., Jandeleit-Dahm, K.A.M., Zoungas, S., *et al.* (2015) Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
- [67] DeFronzo, R.A., Reeves, W.B. and Awad, A.S. (2021) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease: Impact of SGLT2 Inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 319-334. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
- [68] Neuen, B.L., Heerspink, H.J.L., Vart, P., Claggett, B.L., Fletcher, R.A., Arnott, C., *et al.* (2024) Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment with SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared with Conventional Care in Patients with Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*, **149**, 450-462. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.067584>
- [69] Correction to: Cardiorenal Protection with the Newer Antidiabetic Agents in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **142**, e304.
- [70] Marassi, M. and Fadini, G.P. (2023) The Cardio-Renal-Metabolic Connection: A Review of the Evidence. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
- [71] Barrera-Chimal, J., Girerd, S. and Jaisser, F. (2019) Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Kidney Diseases: Pathophysiological Basis. *Kidney International*, **96**, 302-319. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>
- [72] Ito, S., Kashihara, N., Shikata, K., Nangaku, M., Wada, T., Okuda, Y., *et al.* (2020) Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1715-1727. <https://doi.org/10.2215/cjn.06870520>
- [73] Ito, S., Itoh, H., Rakugi, H., Okuda, Y., Yoshimura, M. and Yamakawa, S. (2020) Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients with Essential Hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension*, **75**, 51-58. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13569>
- [74] Iijima, T., Katoh, M., Takedomi, K., Yamamoto, Y., Akatsuka, H., Shirata, N., *et al.* (2022) Discovery of Apararenone (MT-3995) as a Highly Selective, Potent, and Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 8127-8143. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00402>
- [75] Igarashi, A., Ohara, K., Matsuda, H., Morii, J., Jagannathan, S. and Filomeno, R. (2025) Cost-Effectiveness Analysis of Finerenone for Treatment of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes from Japanese Payer Perspective. *Advances in Therapy*, **42**, 995-1008. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03084-5>

- [76] Navaneethan, S.D., Zoungas, S., Caramori, M.L., Chan, J.C.N., Heerspink, H.J.L., Hurst, C., *et al.* (2023) Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Annals of Internal Medicine*, **176**, 381-387. <https://doi.org/10.7326/m22-2904>
- [77] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Vaduganathan, M., Claggett, B., Jhund, P.S., Desai, A.S., *et al.* (2024) Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1475-1485. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2407107>