

Finerenone 治疗 2 型糖尿病相关慢性肾脏病研究进展*

雷雪兰 杨丽 段雪萍 余茂 综述 冯胜刚 审校

(首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院, 四川 南充 637001)

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)相关慢性肾脏病(CKD)发病率高,是导致终末期肾病(ESRD)和心血管死亡的主要原因。既往对 T2DM 相关 CKD 治疗的药物主要针对血流动力学异常和代谢紊乱的发病机制,而涉及抗炎及抗纤维化机制的药物较少。Finerenone 作为新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(nsMRA),通过抑制炎症及纤维化实现 T2DM 相关 CKD 的心肾保护。本文就 Finerenone 对 T2DM 相关 CKD 治疗的有效性、安全性及相关机制进行综述。

【关键词】 2 型糖尿病;慢性肾脏病;糖尿病肾病;盐皮质激素受体拮抗剂;Finerenone

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 10. 028

Research progress of finerenone in treatment of type 2 diabetes associated chronic kidney disease

LEI Xuelan, YANG Li, DUAN Xueping, YU Mao reviewing FENG Shenggang checking

(Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637001, Sichuan, China)

【Abstract】 The incidence of type 2 diabetes associated chronic kidney disease (T2DM and CKD) is high and it is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) and cardiovascular death. Previous drugs for the treatment of T2DM and CKD mainly target the pathogenesis of hemodynamic abnormalities and metabolic disorders, while there are few drugs involving anti-inflammatory and anti-fibrosis mechanisms. Finerenone, a new non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (nsMRA), has achieved cardiorenal protection in T2DM and CKD by inhibiting inflammation and fibrosis. This article reviews the efficacy, safety and related mechanisms of finerenone in the treatment of T2DM and CKD.

【Key words】 Type 2 diabetes Mellitus; Chronic kidney disease; Diabetic nephropathy; Mineralocorticoid receptor antagonists; Finerenone

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)已成为世界流行性慢性代谢疾病,是导致终末期肾脏病(End-stage renal disease, ESRD)的主要原因。全球 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)相关慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)患病率已高达 20%~40%,负担沉重^[1-2]。T2DM 相关 CKD 患者一旦出现临床蛋白尿,若不及时干预将快速进展至 ESRD,且面临更高的心血管疾病风险^[3]。既往研究表明肾素-血管紧张素系统抑制剂(Renin-angiotensin system inhibitor, RASi)和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-glucose transporter 2 inhibitors, SGLT2i)的应用,尽管可降低 T2DM 相关 CKD 的蛋白尿水平,使患者心肾获益,但仍有较高的残余心肾风险^[4-6]。

Finerenone 是新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(Non-

steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, nsMRA),其高选择性的非甾体结构可全面阻断盐皮质激素受体(Mineralocorticoid receptor, MR)过度活化,靶向抑制炎症及纤维化,改善心肾结局。联合使用 SGLT2i,有望为 T2DM 相关 CKD 带来更多的获益。本文就 Finerenone 对 T2DM 相关 CKD 治疗的有效性、安全性及相关机制进行综述。

1 MR 过度激活与 T2DM 相关 CKD 器官损伤

MR 是一种在多种组织和细胞(心脏、肾脏、血管、成纤维细胞等)中表达的核受体,与醛固酮和皮质醇等结合而发挥着重要的生理作用,包括调节水盐平衡、血压、循环血容量等^[7]。

MR 的过度激活,主要与循环中醛固酮水平的增高、皮质醇转化的减少、MR 表达的上调及 MR 活性的增加相关^[8-13]。MR 在 T2DM 患者中的表达和敏感性增加,MR 的过度激活可导致 T2DM 患者血糖升高、胰岛素抵抗及血管重塑等^[14-16]。过度激活的 MR,增加了 T2DM 相关 CKD 炎症及纤维化途径相关靶基因的表达。炎症的发生途径包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoat-

基金项目:南充市科技计划项目(22JCYJPT0014)

通讯作者:冯胜刚,教授, E-mail:ncfsg@sina.com

引用本文:雷雪兰,杨丽,段雪萍,等. Finerenone 治疗 2 型糖尿病相关慢性肾脏病研究进展[J]. 西部医学, 2024, 36(10): 1556-1560. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 10. 028

tractant protein-1, MCP-1)、核苷酸结合寡聚化结构样受体家族热蛋白结构域蛋白 3 炎性体(NOD-like receptor family pprin domain-containing protein 3, NLRP3)等炎症因子,以及核因子 κ B(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等炎症信号通路^[17-19]。纤维化发生的途径包括转化生长因子(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)自身与下游纤维化信号通路等,其激活可促进细胞外基质的积累及纤维化^[20]。上述途径最终导致心肾炎症及纤维化发生进展,临床出现肾功能减退和心功能的下降,影响患者生存。

2 Finerenone 的器官保护作用机制

Finerenone 可高选择性地抑制 MR 与醛固酮或皮质醇的结合,抑制转录辅助因子的募集,通过靶向抑制炎症及纤维化,从而实现心肾保护^[21]。在心脏,Finerenone 靶向阻断 MR,通过下调炎症信号通路因子的表达,减少心肌细胞的脂肪变性、纤维化和凋亡^[22];通过下调 MR 的表达,减少结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)和 TGF- β 1 的表达,最终减轻心肌纤维化及心脏重塑^[23]。在肾脏,Finerenone 可通过抑制血清和糖皮质激素调节酶(Serum and glucocorticoid-regulated kinase-1, SGK-1)的表达,改善进行性白蛋白尿,减少病理性肌成纤维细胞的堆积和胶原沉积,从而减轻肾脏纤维化^[10-11]。在血管,Finerenone 通过阻断胎盘生长因子(Placental growth factor, PLGF)/1 型血管内皮生长因子受体(Vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1)途径、NF- κ B 信号通路减少血管平滑肌细胞的增殖和内膜增生;通过抑制 TNF α 、IL-6、TGF β 及 α 1-I 型胶原基因的表达减轻血管纤维化,从而恢复血管完整性和抑制血管重塑^[24-25]。

3 Finerenone 治疗 T2DM 相关 CKD 的疗效

T2DM 相关 CKD 蛋白尿不仅是肾脏损伤的结果,也是肾脏损害的病因,同时还是心血管内皮损伤的标志物,与估算的肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)的下降密切相关。因此,控制蛋白尿可保护心肾,延缓肾功能进展,降低心血管死亡率。研究^[26]表明,尿白蛋白/肌酐比值(Urinary albumin/creatinine ratio, UACR)每下降 30%,ESRD、血肌酐翻倍或肾脏死亡的发生风险可降低 29%,住院心衰/心血管死亡的发生风险可降低 14%。目前已有多项临床研究证实,Finerenone 可改善 T2DM 相关 CKD 的蛋白尿及心肾结局。

3.1 Finerenone 单独使用对心肾的保护作用

ARTS-DN^[27] 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 IIb 期临床试验,纳入 821 例正在接受 RASi 治疗的 T2DM 伴有持续性蛋白尿(UACR \geq 30 mg/g)的患者。其中,36.7%的患者 UACR \geq 300 mg/g,40%的患者 eGFR \leq 60 mL/min/1.73m²,接受剂量范围为 1.25~25 mg/d 的 Finerenone 或匹配安慰剂,旨在评估不同剂量的 Finerenone 的疗效及安全性,研究以第 90 天时 UACR 较基线的变化作为有效性终点,以血清钾和 eGFR 较基线的变化作为安全性终点。结果发现,Finerenone 与 UACR 的减少呈剂量依赖性;接受 7.5、15、20 mg/d 的 Finerenone 治疗的患者高钾血症的发生率分别为 2.1%、3.2%及 1.7%;eGFR 下降 \geq 30%和不良事件发生率在 Finerenone 组和安慰剂组中无显著差异。

FIDELIO-DKD 试验^[28]和 FIGARO-DKD 试验^[29]是目前全球 T2DM 相关 CKD 规模最大的 III 期临床试验。FIDELIO-DKD 试验纳入了 5 674 例 T2DM 合并 CKD3~4 期且伴有严重蛋白尿患者,平均年龄 66 岁,评价了 Finerenone 对 T2DM 相关 CKD 患者肾脏延缓、心血管事件减少的作用。研究的主要肾脏终点是发生肾功能衰竭、至少 4 周 eGFR 较基线持续下降超过 40%及肾脏原因死亡,次要心血管终点是心血管原因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因心力衰竭住院。在治疗第 4 月时发现,在最大耐受剂量的 RASi 基础上,Finerenone 可使 UACR 水平较基线水平下降 31%(HR=0.69;95%CI 0.66~0.71)。经过中位时间 2.6 年的随访,结果发现较安慰剂,Finerenone 将肾脏终点风险降低了 18%(HR=0.82;95%CI 0.73~0.93;P=0.001),心血管终点风险降低了 14%(HR=0.86;95%CI 0.75~0.99;P=0.03)。

FIGARO-DKD 试验涵盖了 7 437 例 T2DM 合并 CKD2-4 期伴有中度蛋白尿、CKD1-2 期伴有严重蛋白尿人群,平均年龄 64 岁,其中有 45%患者合并有心血管病史。该项研究重点关注心血管预后改善情况,将心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因心衰住院作为主要心血管终点,将首次发生肾衰竭时间、至少 4 周 eGFR 较基线持续下降 \geq 40%、肾脏原因死亡作为次要肾脏终点,中位随访时间为 3.4 年。在治疗第 4 月时,发现 Finerenone 可在 RASi 标准治疗基础上使 UACR 水平较基线降低 32%(HR=0.68;95%CI 0.65~0.70)。随访结束时,较安慰剂组,Finerenone 组心血管终点风险降低 13%(HR=0.87;95%CI 0.76~0.98;P=0.03);肾脏终点的发生,在 Finerenone 组和安慰剂组间无显著差异(HR=0.82;95%CI 0.76~1.01)。

FIDELITY 试验^[30]对上述两项研究进行荟萃分析,在最大化 RASi 治疗已实现血压、血糖达标基础上,Finerenone 仍可进一步减少 UACR 水平,显著降低肾脏和心脏复合终点风险。此外在降低全因死亡率方面,较安慰剂 Finerenone 具有显著优势。

总之,Finerenone 在 T2DM 相关 CKD 早期甚至晚期,均可带来长期蛋白尿改善,实现心肾保护和生存获益。

3.2 Finerenone 联合 SGLT2i 使用对心肾的保护作用

SGLT2i 通过降低肾小球内压力、优化能量代谢等发挥疗效,Finerenone 主要通过抗炎、抗纤维化来实现 T2DM 相关 CKD 的心肾保护,二者作用机制互补,基于两种药物受体分布具有差异,联合治疗可能具有叠加效应。

Kolkhof 等^[31]利用临床前模型发现,单独应用小剂量 Finerenone(1mg/Kg)可降低 27%的蛋白尿,小剂量 SGLT2i(3 mg/Kg)可降低 38%的蛋白尿;当两种药物小剂量联合应用时,可有效减少 86%的蛋白尿,达到了 1+1>2 的效果。另外,小剂量联合应用还具有更显著的生存获益,有效地降低尿酸、血肌酐及氨基末端 B 型脑钠肽前体水平。新近的动物实验^[32]也发现,RASi 联合 Finerenone 与 SGLT2i 可显著延长 CKD 小鼠的总生存期;同时接受联合治疗的小鼠尿素氮、血肌酐及 UACR 水平更低,血钾与血磷水平与其它组相似。这为联合治疗奠定了应用基础。

FIDELITY 试验的亚组分析^[33]显示,6.7%的患者在基线接受 SGLT2i 治疗 4 个月后,UACR 较基线下降 37%,而未接受者为 31%($P_{交互作用}=0.17$),两组间心血管结局危险比(HR)差异为 20%,肾脏结局 HR 差异为 38%($P_{交互作用}$ 分别为 0.46、0.29)。Rossing 等^[34]在晚期 CKD 患者的临床试验中,也得出了同样的结论。该两项临床试验结果均表明,Finerenone 联合/未联合 SGLT2i 可实现相似的复合终点,SGLT2i 的背景治疗并未改变 Finerenone 对蛋白尿改善和心肾保护作用;在任何时间加用 SGLT2i 对 Finerenone 改善心肾结局均无显著影响,提供了 Finerenone 的使用时机。

总之,Finerenone 与 SGLT2i 联合应用,为 T2DM 相关 CKD 的治疗提供了新的选择。尽管上述研究结果显示,联合治疗可能具有附加效益,但仍存在一定缺陷,如临床前实验的结论是否适用于人类?亚组分析中采用联合治疗方式的少部分患者,是否可以代表全部 T2DM 相关 CKD 患者? 这些问题均需大规模的临床研究证据来回答。

3.3 Finerenone 联合 SGLT2i 应用正在进行的研究 目前,多中心研究 CONFIDENCE 试验^[35]共纳入 807 例 T2DM 合并 CKD2-3 期及 UACR ≥ 300 至 $< 5\ 000$ mg/g 的成年患者,在已接受最大耐受剂量 RASi 治疗基础上,评估 Finerenone 与 SGLT2i 联合应用对 UACR 的改善、远期疗效及 eGFR 变化,同时评估安全性包括高钾血症、生殖器真菌感染及症状性高血压等不良事件,试验研究尚未发布,结果值得期待。

4 Finerenone 治疗 T2DM 相关 CKD 的安全性

4.1 Finerenone 单独使用的安全性

4.1.1 对血钾的影响 Finerenone 可增加高钾血症的风险。在 RASi 最大耐受剂量基础上接受 Finerenone 治疗的患者更频发高钾血症(Finerenone 组 vs 安慰剂组:1.7% vs 0.6%)^[30]。Agarwal 等^[36]进一步对高钾血症严重程度进行分析,研究显示分别有 21.4%(Finerenone 组)和 9.2%(安慰剂组)患者出现了血 $K^+ > 5.5$ mmol/L,4.5%和 1.4%患者分别出现血 $K^+ > 6.0$ mmol/L。尽管 Finerenone 可能增加高钾血症的发生,但总体发生率较低。通过高钾血症的预测因素(基线 $K^+ > 4.8$ mmol/L、eGFR 较低、高水平的 UACR、年龄 < 65 岁、女性、使用 β 受体阻滞剂)可初步识别高危人群,加强血钾管理^[36-37]。经过严密规律监测血钾(初始治疗后 1 月、4 月、此后每隔 4 月),以及必要时通过饮食调整和联合降钾药物(当血 $K^+ > 5.0$ mmol/L 时),或停用 Finerenone(当 $K^+ > 5.5$ mmol/L 时)待血 K^+ 降至正常水平后再重启治疗,使用 Finerenone 血钾可控。

4.1.2 对 eGFR 的影响 使用 Finerenone 的患者,其 eGFR 持续降低至 < 15 mL/min/1.73m² 发生率更低;急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)发生率,治疗组与安慰剂组无差异^[28-29]。

4.1.3 对血压的影响 Finerenone 可轻微影响血压。在治疗第 4 月时,Finerenone 组与安慰剂组诊室收缩压(Systolic blood pressure, SBP)差异最大(3.84 mmHg),而后期治疗过程中相对稳定^[38]。但仅凭诊室血压尚不足以充分评价 Finerenone 对 T2DM 相关 CKD 血流动力学的影响,动态血压监测(Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)可能具有更全面的评估和预测价值。

ARTS-DN ABPM 的子研究^[39],通过分析 Finerenone 对 ABPM 的影响,证实了 Finerenone 在 10~20 mg/d 的剂量范围内可显著降低动态监测的 24 h、日间和夜间收缩压,但并未增加杓型高血压的发生风险。

Finerenone 与其他降压药物联合应用时,建议动态监测血压波动,防止低血压的发生。

4.1.4 对血糖的影响 研究表明,较安慰剂,Finerenone 的高血糖(Finerenone 组 vs 安慰剂组:2.7% vs 2.8%)、低血糖(5.3% vs 6.9%)、糖尿病相关不良事件(1.8% vs 2.7%)的发生率更低,且对糖化血红蛋白无显著影响,助力于患者的血糖管理^[40]。

4.2 Finerenone 联合 SGLT2i 使用的安全性 基于 RASi, Finerenone 联合/未联合 SGLT2i 总体安全性相似,联合 SGLT2i 后高钾血症的发生率更低(8.1% vs 18.7%)^[34]。一项 Meta^[41]分析也证明了此观点,纳入的 27 项研究涉及 43589 名糖尿病肾病患者,结果发现,SGLT2i 与 RASi 和 nsMRA 联合治疗可显著减少高钾血症的发生率(OR 0.31, 95% CI: 0.16~0.62)。此外,除了评估高血钾的安全性以外,SGLT2i 与 RASi 和 Finerenone 联合治疗的低血糖发生率也更低(4.2% vs 6.2%),SBP 影响无显著差异(-3.6 mmHg vs -3.7 mmHg),AKI 以及低血容量事件的发生率也较低^[30, 33, 40, 42]。

5 注意事项

轻中度肝损伤患者对 Finerenone 的暴露影响较小,不需调整剂量,但需额外监测血钾浓度^[43];目前尚无研究表明重度肝功能损伤使用 Finerenone 是否安全,因此重度肝损伤患者不建议使用。不同程度的肾功能损害对 Finerenone 暴露影响不同,需根据 eGFR 调整起始剂量。此外,低白蛋白血症可能导致药物浓度升高^[44]。

Finerenone 与 CYP3A4 强效抑制剂(伊曲康唑、克拉霉素)同时使用时,可显著增加 Finerenone 的暴露,因此应禁止同时使用;与中效及弱效 CYP3A4 抑制剂同时使用时,应密切监测血清钾浓度,酌情调整剂量。Finerenone 与中强效 CYP3A4 诱导剂(利福平、依非韦伦)同时使用时,可显著降低 Finerenone 的疗效,因此不建议同时使用^[45]。Finerenone 与 CYP 底物的药物(如咪达唑仑、瑞格列奈、华法林)、pH 调节药物(如质子泵抑制剂(奥美拉唑)、抗酸剂)及他汀类药物联合使用^[46-48],无药物相互作用。

6 小结与展望

Finerenone 作为全球首个获批用于治疗 T2DM 相关 CKD 的新型 nsMRA,具有长期的降蛋白尿效益和心肾保护作用。在优化 RASi 治疗基础上,可进一步降低 T2DM 相关 CKD 患者蛋白尿水平、改善心肾复合终点,且安全性良好。

目前,基于 RASi 的 Finerenone 与 SGLT2i 联合治疗 T2DM 相关 CKD 的有效性和安全性,已有多中心的 CONFIDENCE 试验正在进行中,期待其研究结果的验证和支持,为 T2DM 相关 CKD 患者的治疗保驾护航。

【参考文献】

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence es-

- timates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022,183: 109119.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(04): 388-410.
- [3] ZHANG L, ZHAO M H, ZUO L, *et al.* China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 Annual Data Report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2020,10(2): 97-185.
- [4] BRENNER B M, COOPER M E, de ZEEUW D, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2001,345(12): 861-869.
- [5] GOGIA A, KAKAR A, GANGWANI A. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *Current Medicine Research and Practice*, 2019,9(4): 164.
- [6] CHAUDHURI A, GHANIM H, ARORA P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2022,24(3): 365-376.
- [7] AGARWAL R, KOLKHOF P, BAKRIS G, *et al.* Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42 (2): 152-161.
- [8] HALL J E, DO CARMO J M, DA SILVA A A, *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2019,15(6): 367-385.
- [9] ACKERMANN D, VOGT B, BOCHUD M, *et al.* Increased glucocorticoid metabolism in diabetic kidney disease[J]. *PLOS ONE*, 2022,17(6): e269920.
- [10] HIROHAMA D, NISHIMOTO M, AYUZAWA N, *et al.* Activation of Rac1-Mineralocorticoid Receptor Pathway Contributes to Renal Injury in Salt-Loaded db/db Mice[J]. *Hypertension*, 2021,78(1): 82-93.
- [11] DROEBNER K, PAVKOVIC M, GRUNDMANN M, *et al.* Direct Blood Pressure-Independent Anti-Fibrotic Effects by the Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Progressive Models of Kidney Fibrosis[J]. *American Journal of Nephrology*, 2021,52(7): 588-601.
- [12] SIERRA-RAMOS C, VELAZQUEZ-GARCIA S, KESKUS A G, *et al.* Increased SGK1 activity potentiates mineralocorticoid/NaCl-induced kidney injury[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2021,320(4): 628-643.
- [13] EPSTEIN M, KOVESDY C P, CLASE C M, *et al.* Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms[J]. *American journal of kidney diseases*, 2022,80(5): 658-666.
- [14] FERREIRA N S, BRUDER-NASCIMENTO T, PEREIRA C A, *et al.* NLRP3 Inflammasome and Mineralocorticoid Receptors Are Associated with Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Cells*, 2019,8(12): 1595.
- [15] SHIBATA H, ITOH H. Mineralocorticoid Receptor-Associated Hypertension and Its Organ Damage: Clinical Relevance for Resistant Hypertension[J]. *American journal of hypertension*, 2012,25(5): 514-523.
- [16] SHERAJEE S J, FUJITA Y, RAFIQ K, *et al.* Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012,32(2): 257-263.
- [17] FERREIRA N S, BRUDER-NASCIMENTO T, PEREIRA C A, *et al.* NLRP3 Inflammasome and Mineralocorticoid Receptors Are Associated with Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Cells*, 2019,8(12): 1595.
- [18] SCHUNK S J, KLEBER M E, MÄRZ W, *et al.* Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality[J]. *European Heart Journal*, 2021,42(18): 1742-1756.
- [19] FERREIRA N S, TOSTES R C, PARADIS P, *et al.* Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension[J]. *American Journal of Hypertension*, 2021,34(1): 15-27.
- [20] CHEN J, HU Y, MOU X, *et al.* Amygdalin alleviates renal injury by suppressing inflammation, oxidative stress and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118835.
- [21] KIM D, LEE S, KIM N H. Renal Protection of Mineralocorticoid Receptor Antagonist, Finerenone, in Diabetic Kidney Disease[J]. *Endocrinology and Metabolism*, 2023,38(1): 43-55.
- [22] JIN T, FU X, LIU M, *et al.* Finerenone attenuates myocardial apoptosis, metabolic disturbance and myocardial fibrosis in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2023,15(1):87.
- [23] LAVALL D, JACOBS N, MAHFOUD F, *et al.* The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2019,168: 173-183.
- [24] DUTZMANN J, MUSMANN R, HAERTLÉ M, *et al.* The novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone attenuates neointima formation after vascular injury[J]. *Plos one*, 2017,12(9): e184888.
- [25] SANZ-GÓMEZ M, MANZANO-LISTA F J, VEGA-MARTÍN E, *et al.* Finerenone protects against progression of kidney and cardiovascular damage in a model of type 1 diabetes through modulation of proinflammatory and osteogenic factors[J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 2023,168: 115661.
- [26] OSHIMA M, NEUEN B L, LI J, *et al.* Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020,31(12): 2925-2936.
- [27] 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]. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2015,314(9): 884-894.
- [28] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *The New England journal of medicine*, 2020, 383

- (23): 2219-2229.
- [29] PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R, *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes[J]. *The New England journal of medicine*, 2021,385(24): 2252-2263.
- [30] 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]. *European Heart Journal*, 2022,43(6): 474-484.
- [31] KOLKHOF P, HARTMANN E, FREYBERGER A, *et al.* Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage[J]. *American Journal of Nephrology*, 2021,52(8): 642-652.
- [32] ZHU Z, ROSENKRANZ K A, KUSUNOKI Y, *et al.* Finerenone Added to RAS/SGLT2 Blockade for Chronic Kidney Disease in Alport Syndrome. Results of a Randomized Controlled Trial with Col4a3^{-/-} Mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023,34(9): 1513-1520.
- [33] ROSSING P, ANKER S D, FILIPPATOS G, *et al.* Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45 (12): 2991-2998.
- [34] 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 International Reports*, 2022,7(1): 36-45.
- [35] GREEN J B, MOTT L A K, BAKRIS G, *et al.* Design of the COMBINATION effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023,38(4): 894-903.
- [36] AGARWAL R, JOSEPH A, ANKER S D, *et al.* Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2022,33(1): 225-237.
- [37] ORTIZ A, ALCÁZAR ARROYO R, CASADO ESCRIBANO P, *et al.* Optimization of potassium management in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes on finerenone[J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2023,16(6): 519-531.
- [38] RUILOPE L M, AGARWAL R, ANKER S D, *et al.* Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes[J]. *Hypertension*, 2022,79(12): 2685-2695.
- [39] AGARWAL R, RUILOPE L M, RUIZ-HURTADO G, *et al.* Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes [J]. *Journal of Hypertension*, 2023,41(2): 295-302.
- [40] ROSSING P, BURGESS E, AGARWAL R, *et al.* 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 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 888-897.
- [41] LUO X, XU J, ZHOU S, *et al.* Influence of SGLT2i and RAASi and Their Combination on Risk of Hyperkalemia in DKD: A Network Meta-Analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(8): 1019-1030.
- [42] YANG S, ZHAO L, MI Y, *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022,24(11): 2159-2168.
- [43] HEINIG R, LAMBELET M, NAGELSCHMITZ J, *et al.* Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals with Mild or Moderate Hepatic Impairment [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2019, 44 (5): 619-628.
- [44] HEINIG R, KIMMESKAMP-KIRSCHBAUM N, HALABI A, *et al.* Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals With Renal Impairment [J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2016,5(6): 488-501.
- [45] WENDL T, FRECHEN S, GERISCH M, *et al.* Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict CYP3A4-mediated drug-drug interactions of finerenone [J]. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2022,11(2): 199-211.
- [46] HEINIG R, GERISCH M, BAIRLEIN M, *et al.* Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2020,45(4): 433-444.
- [47] HEINIG R, NAGELSCHMITZ J, LOEWEN S. Results From Phase I Studies Investigating the Dose Linearity of Finerenone Tablets and the Influence of Food or pH-Modifying Comedications on its Pharmacokinetics in Healthy Male Volunteers [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2022,47(4): 549-559.
- [48] HEINIG R, FRICKE R, WERTZ S, *et al.* Results From Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Inhibitory Effect of Finerenone on the Drug Transporters BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2022,47(6): 803-815.

(收稿日期:2023-10-10;修回日期:2023-11-26;编辑:王小菊)