

非甾体盐皮质激素受体拮抗剂治疗非糖尿病慢性肾脏病的研究进展

Research advances in nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of nondiabetic chronic kidney disease

王 婷^{1,2}, 何杨阳^{1,2}, 李贵森^{1,2}, 王 莉^{1,2}, 钟 翔^{1,2△}

WANG Ting, HE Yang-yang, LI Gui-sen, WANG Li, ZHONG Xiang

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肾内科, 四川 成都 610041

【摘要】 非糖尿病病因导致的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)疾病负担日益加重。传统支持治疗效果有限。新型选择性盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮,通过抗氧化、抗炎、抗纤维化作用,在2型糖尿病相关CKD中已证实具有肾脏和心血管保护作用。鉴于这些核心病理机制在非糖尿病CKD中同样关键,非奈利酮在此类患者中的治疗潜力亟待评估。本文综述非奈利酮的作用机制及最新临床证据,重点评估其在非糖尿病CKD中的医学价值,旨在为非糖尿病CKD精准治疗策略的拓展提供循证依据。

【关键词】 肾功能不全,慢性;盐皮质激素受体拮抗剂;治疗;非奈利酮

【中图分类号】 R692

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0035-06

非糖尿病慢性肾脏病是指糖尿病以外的病因导致的肾脏结构和功能异常,其最终病理生理特征为肾小球及肾小管间质的纤维化。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)作为全球公共卫生问题,其病因构成中非糖尿病CKD占据重要比例。根据2016年中国肾脏疾病网络(CK-NET)数据显示,我国非糖尿病CKD患者约占全部CKD患者的73.3%^[1]。来自美国、英国等国家的终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD)病因分析表明,非糖尿病肾病在ESKD患者中仍占据超过50%的比例,这表明非糖尿病因素在CKD疾病负担中具有重要影响^[2,3]。虽然肾素-血管紧张素系统抑制剂(renin-angiotensin system inhibitors, RASi)被推荐为CKD患者的一线治疗方案,但该人群仍存在较高的残余肾脏风险。此外,该类药物在真实世界临床环

境中的使用率未达理想水平,其主要限制因素在于对高钾血症、低血压及急性肾损伤(AKI)等潜在风险的担忧^[4]。近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)在CKD中应用积累了大量循证医学的证据,充分展示了其在延缓CKD进展和心血管保护的有效性^[5],但其对某些特定CKD病理类型的疗效尚未明确^[6],且有尿路感染等不良事件。目前研究显示,即使RASi和SGLT2i联合使用,部分患者仍存在肾脏事件进展风险^[7]。最新研究表明,非甾体盐皮质激素受体拮抗剂(non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ns-MRA)对2型糖尿病相关CKD患者具有显著肾脏保护作用^[8]。非奈利酮作为首个获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于此类适应证的

- [28] Baumgartner R, Berg M, Matic L, et al. Evidence that a deviation in the kynurenine pathway aggravates atherosclerotic disease in humans[J]. J Intern Med, 2021, 289(1): 53-68.
- [29] Huang S, Shui X, He Y, et al. AhR expression and polymorphisms are associated with risk of coronary arterial disease in Chinese population[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8022.
- [30] Zhu L, Zhu C, Wang J, et al. The association between DNA methylation of 6p21.33 and AHR in blood and coronary heart disease in Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 370.
- [31] Wu BS, Xiang HQ, Yu YW, et al. 3, 4-benzo[a]pyrene aggravates myocardial infarction injury by activating NLRP3-related pyroptosis through PINK1/Parkin-mitophagy-mPTP opening axis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110481.
- [32] Huang KY, Liu S, Yu YW, et al. 3, 4-benzopyrene aggravates

- myocardial ischemia-reperfusion injury-induced pyroptosis through inhibition of autophagy-dependent NLRP3 degradation[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 254: 114701.
- [33] Xue Y, Shui X, Su W, et al. Baicalin inhibits inflammation and attenuates myocardial ischaemic injury by aryl hydrocarbon receptor[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(12): 1756-1764.
- [34] Lin X, Liu W, Chu Y, et al. Activation of AHR by ITE improves cardiac remodelling and function in rats after myocardial infarction[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(6): 3622-3636.
- [35] Mosa FES, Alqahtani MA, El-Ghiaty MA, et al. Identifying novel aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulators from clinically approved drugs: in silico screening and in vitro validation[J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 754: 109958.

(收稿日期:2025-10-19;修回日期:2026-03-31)

(本文编辑:侯晓林)

ns-MRA,通过拮抗盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)发挥抗氧化应激、抗炎及抗纤维化作用^[9],而其机制同样适用于非糖尿病CKD。因此,本文围绕非糖尿病CKD,简要概述其流行病学及治疗局限,重点阐释盐皮质激素受体激活在非糖尿病CKD中的病理作用,并基于非奈利酮的药理作用及其在非糖尿病CKD中的获益证据,评估该药对非糖尿病CKD的治疗前景,旨在为改善此类患者长期预后提供依据。

1 非糖尿病CKD流行病学及治疗挑战

CKD的病因主要分为两大类:糖尿病肾脏疾病和非糖尿病肾脏疾病;后者则涵盖多种疾病类型,包括各种原发性肾小球疾病、高血压肾病以及肥胖相关性肾病等。非糖尿病肾病在CKD疾病谱中的占比呈上升趋势。2019年全球疾病负担数据显示,肾小球肾炎(glomerulonephritis, GN)引起的CKD其新发病例和患病率均显著增长:新发病例达60.63万例(95%UI:56.01万~65.81万),较1990年增幅达77%;年龄标准化发病率(age-standardized incidence rate, ASIR)升至7.9/10万(95%UI:7.3~8.5),增幅23%;同期患病病例为1730万例(增幅81%),年龄标准化患病率(age-standardized prevalence rate, ASPR)达217.1/10万(95%UI:201.3~233.5),且大多数疾病负担集中在社会人口指数(sociodemographic index, SDI)较低的国家^[10]。作为非糖尿病CKD的另一主要病因,高血压相关CKD的ASIR在1990~2019年间持续上升,从15.97/10万增至19.45/10万^[11],ASPR达397.32/10万^[12]。多项肾活检研究队列显示,原发性肾小球疾病(primary glomerular disease, PGD)是CKD的主要病理类型,在肾活检病例中PGD占比均超65%^[13,14]。IgAN作为PGD的主要病理类型,其远期预后较差。英国国家罕见肾脏病登记处的数据显示,在对2299例成人和140例儿童的IgAN患者进行中位时间5.9年的随访后,50%的患者出现肾衰竭或死亡;肾脏中位生存期为11.4(10.5~12.5)年;肾功能衰竭或死亡的平均年龄为48岁,大多数患者在10~15年内进展为肾功能衰竭^[15]。另一项由北京大学第一医院开展的队列研究,纳入了2141例经活检确诊的IgAN患者,在平均随访时间5.8年内,有24%(509例)的患者进展至ESKD;中位肾脏存活时间为12.4年,ESKD的年事件率为41.1/1000,15年肾脏存活率为40%^[16]。上述证据表明,非糖尿病肾病

在CKD疾病谱中的构成比显著增加,亟需加强其防控体系,延缓CKD向ESKD的进展。

众所周知,大量的临床研究已证实RASi在改善CKD患者肾脏预后方面具有明确疗效。然而,该类药物的应用受到高钾血症和血容量不足等潜在风险的制约,以及其在晚期CKD患者中的治疗效益亦存在争议。此外,长期使用RASi可能引发醛固酮逃逸现象,从而削弱其肾脏保护作用,表明单药治疗难以完全阻断疾病进展。近年来,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证实,SGLT2i可以降低CKD患者进展至ESKD的风险^[5]。基于这些研究,最新指南已将其作为CKD基础治疗的重要组成部分,尤其是作为IgA肾病的优化治疗策略之一^[17,18]。但需特别指出,该药对Alport综合征、免疫介导性肾小球疾病等特定病理类型的疗效目前尚未明确^[6]。此外,有研究提示该药物可能对CKD患者的骨骼健康产生不利影响^[19]。因此,针对非糖尿病CKD的治疗仍迫切需要开发新的治疗手段,以期最大程度延缓肾脏病进展。

2 盐皮质激素受体激活在非糖尿病CKD进展中的作用

以醛固酮为代表的盐皮质激素由肾上腺皮质球状带分泌,其核心生理功能在于调控机体水电解质平衡。醛固酮通过结合远端肾单位上皮细胞的MR介导保钠排钾效应。然而,醛固酮和MR之间的相互作用不仅维持水盐平衡,还与肾脏损伤密切相关。研究表明MR的表达谱系远超传统认知,其广泛分布于心肌细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞、肾小球足细胞及免疫细胞等非上皮组织^[20],提示MR可能具有更为复杂的系统调控功能。这些发现拓展了我们对MR在肾脏疾病中的认识。

在高血压相关肾病模型中,MR激活通过介导肾脏损伤和纤维化进程,导致血尿素氮增加、尿蛋白排泄增多、氧化应激水平升高和促纤维化因子表达增多^[21]。而在免疫介导的损伤模型中,抗肾小球基底膜肾炎(anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis, anti-GBM GN)模型研究显示,应用MRA或者髓系细胞中特异性缺失MR的小鼠表现出肾功能改善,肾小球结构损伤减轻和新月体形成减少^[22]。在Rho GDP解离抑制因子 α (Rho GDP dissociation inhibitor α , RhoGDI- α)敲除小鼠(模拟人类肾病综合征)中,尽管血清醛固酮水平未升高,但肾脏Ras相关的C3肉毒毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)信号持续激活,通过增强足细胞MR的转录活性导致足细胞损伤及

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(编号:81970641)

△通讯作者

肾小球硬化^[23]。然而,足细胞特异性 MR 敲除小鼠在抗 GBM GN 模型中仍存在持续性蛋白尿,而野生型模型中使用依普利酮可有效减轻肾小球损伤^[22],提示非足细胞来源的 MR 激活可能通过细胞间信号串扰机制共同驱动蛋白尿的发生。上述研究表明,在多种非糖尿病 CKD 的疾病模型中存在 MR 的过度激活,而激活的 MR 通过调控氧化应激、炎症反应和纤维化信号转导等机制,促进了疾病的发生发展。因此,阻断 MR 的过度激活可能是 CKD 治疗的重要靶点。

3 甾体与非甾体 MRA 的药理作用及优势

3.1 甾体 MRA: 螺内酯和依普利酮 螺内酯于 1960 年获得美国 FDA 批准上市,属于第一代 MRA。该药物最初作为利尿剂应用于临床,用于水肿、原发性醛固酮增多症及高血压的治疗。随着基础研究揭示其 CKD 的潜在获益,该药物在 CKD 领域的临床研究逐步展开。一项非对照试点研究($n=42$)显示,CKD 患者在 ACEI/ARB 治疗基础上加用螺内酯治疗 8 周后,可使患者尿蛋白定量从基线(2.09 ± 0.16) g/24 h 降至(1.05 ± 0.08) g/24 h ($P<0.01$),同时血钾水平由(4.4 ± 0.1) mmol/L 升至(4.8 ± 0.1) mmol/L ($P<0.01$),但该研究观察周期短^[24]。为进一步评估长期疗效,一项为期 1 年的 RCT 研究显示,螺内酯治疗组患者尿蛋白/肌酐比值从基线(2.1 ± 0.08) g/g 降至(0.89 ± 0.06) g/g ($P<0.001$),血钾水平由(4.2 ± 0.04) mmol/L 逐渐升高至(5.0 ± 0.05) mmol/L ($P<0.001$)^[25]。这些证据提示螺内酯具有显著的降蛋白尿作用,但需警惕进行性高钾血症风险。此外,螺内酯在体内代谢后生成的主要活性物质为坎利酮,其在血浆中的清除半衰期长。该代谢产物对雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 均存在一定交叉结合活性,长期使用可引发月经紊乱及男性乳房发育等内分泌相关不良反应。鉴于螺内酯在上述方面的药理学局限性,第二代选择性 MRA 药物依普利酮得以开发并应用于临床,该药物通过降低对 AR 和 PR 的亲和力,从而减少激素相关不良反应,并且其代谢产物不具有药理活性。但应注意,依普利酮对 MR 的拮抗效力较螺内酯弱,这可能对其临床疗效产生一定影响。

3.2 非甾体 MRA: 非奈利酮 第三代 MRA 的药物包括非奈利酮、艾沙利酮、阿帕利酮、AZD9977 及 KBP-5074 等五种。其中,非奈利酮凭借其独特的药理特性,已积累包括 FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD 等多项大型 III 期临床实验的循证医学证据,表现出对 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的肾保护效

应。研究者通过在稳定表达盐皮质激素受体配体结合域 (mineralocorticoid receptor ligand-binding domain, MR LBD) 的重组 CHO 细胞模型中进行高通量筛选,从近百万种化合物中鉴定出具有 MRA 活性的二氢吡啶衍生物,经结构优化获得非奈利酮先导化合物^[26]。体外实验显示,非奈利酮与螺内酯对 MR 的半数抑制浓度 (half-maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 相当,但体内研究证实,在等效剂量下非奈利酮的尿钠排泄效能显著优于后者,提示独特的受体调控机制^[26]。

相较于甾体类 MRA,非奈利酮的理化特性呈现显著差异:亲脂性降低 4.3~5.4 倍,极性表面积 (polar surface area, PSA) 达 $110.3 \text{ \AA}^2$,显著高于甾体类 MRA 的 $< 90 \text{ \AA}^2$ ^[27]。其非甾体结构通过以下机制产生功能差异:①与 MR LBD 结合时由于空间位阻引发 H12 螺旋构象改变,阻碍转录辅助调节因子募集^[26];②即使没有醛固酮刺激,非奈利酮也能抑制 MR 基础活性^[28];③高通量显微成像显示,非奈利酮对 MR 核转位的抑制率显著高于螺内酯^[28]。这些分子层面的差异与器官保护效应密切相关:在等效利尿钠剂量下,非奈利酮较依普利酮更显著地减轻心脏和肾脏损伤,并更强地抑制促炎因子及促纤维化因子的表达^[29]。其药代动力学特征进一步支持其临床优势:非奈利酮可快速分布于肾组织并实现均衡分布^[29],而甾体类 MRA 的肾脏蓄积量明显高于心脏。协同短消除半衰期及无活性代谢产物的特性,使其高钾血症发生率显著低于螺内酯组^[30]。此外,由于非奈利酮的高选择性,使其对 AR 和 PR 的交叉反应性显著降低^[26]。这种高选择性降低了临床应用中激素相关不良反应,奠定了其长期治疗的安全性基础。

4 非奈利酮对非糖尿病慢性肾脏病的获益证据

4.1 临床前研究 非奈利酮作为新型 ns-MRA,其肾脏保护效应已在 2 型糖尿病相关 CKD 患者中体现。鉴于 MR 激活引发的炎症与纤维化机制普遍存在于 CKD,多项临床前研究探索了该药物在非糖尿病 CKD 模型中的作用机制。在醋酸脱氧皮质酮/盐诱导的大鼠模型中,非奈利酮干预可显著降低蛋白尿水平,并改善肾小球和肾间质的病理损伤,其机制研究表明,该保护效应与肾脏 ROR γ t 阳性 γ δ T 细胞数量减少相关,提示非奈利酮可能通过免疫调节发挥肾脏保护效应^[31]。在 AKI 向 CKD 转变的病理进程中,非奈利酮展现出抗炎与抗纤维化双重作用。肾缺血发生后,巨噬细胞表型对组织修复结局具有重要影响^[32]。最新研究表明,非奈利酮通过调控白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 受体信号通

路,驱动巨噬细胞向促修复表型转化,从而有效抑制慢性纤维化进程^[33]。

研究者采用 UUO 和亚慢性 IR 两种模型验证非奈利酮抗纤维化效应,结果显示其可显著减少肌成纤维细胞及胶原沉积,证实其抗纤维化作用具有模型非依赖性特征^[34]。这种保护效应在遗传模型中同样显著:在胶原蛋白 IV $\alpha 3$ 链(collagen type IV α 3 chain, Col4a3)缺陷小鼠中,非奈利酮联用 RASi / SGLT2i 可使生存期延长并改善肾小球硬化和间质纤维化^[35]。在慕尼黑-维斯特-弗罗姆特(Munich Wistar Frömter, MWF)大鼠模型中,非奈利酮干预显著降低蛋白尿,其机制与改善内皮 NO 生物利用度及调节 MMP-2/9 介导的动脉僵硬密切相关^[36]。在 5 / 6 肾切除诱导的 CKD 模型中,非奈利酮虽未改变肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),但减少肾小球肥大和白蛋白尿,提示其保护机制存在 GFR 非依赖性途径^[37]。最新研究进一步发现树突状细胞 MR 参与血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的高血压相关性肾损伤,特异性敲除该受体可改善肾小球肥大、胶原沉积及氧化应激,为 MRA 的保护效应提供了免疫调控新视角^[38]。以上临床前研究揭示非奈利酮通过不同的作用途径发挥抗炎、抗纤维化的作用。

4.2 临床研究 基于临床前研究结果,研究者围绕非奈利酮治疗非糖尿病 CKD 的潜在疗效开展多项临床研究,推动基础研究成果向临床转化。一项纳入了 16 例非糖尿病 CKD 患者的队列研究表明,非奈利酮治疗 3 个月后 UACR 中位降幅达 200.41 mg/g,3 个月随访期间 eGFR 保持稳定,且未出现有临床意义的高钾血症或相关停药及住院事件^[39]。在 20 例膜性肾病患者中,非奈利酮治疗 6 个月后,PCR、ACR 中位降幅分别达 42.03% 和 43.66%,eGFR 保持稳定,同时血钾变化不大^[40]。在原发性 IgA 肾病(IgA Nephropathy, IgAN)患者中,多项研究证实非奈利酮能有效降低蛋白尿,且安全性良好。一项纳入 36 例 IgAN 患者的单中心回顾性自身前后对照研究显示,在支持治疗基础上加用非奈利酮 3 个月,蛋白尿中位值从 1.07 g/d(0.84, 1.72)降至 0.49 g/d(0.40, 1.02)($P=0.015$),eGFR 与血钾水平均保持稳定^[41]。为评估更长期疗效,一项回顾性研究对 49 例 IgAN 患者队列中完成 6 个月非奈利酮治疗的 21 例患者进行了分析,结果显示患者的 UACR 中位数下降 203.88 mg/g,中位降幅达 41.86%,且 eGFR 和血钾同样无显著变化^[42]。此外,新近一项多中心回顾性研究纳入 178 例患者,比较了 RASi 单药治疗与 RASi 联合非奈利酮治疗组的疗效和安全

性,治疗 6 个月后,联合治疗组的尿蛋白肌酐比值(PCR)降低幅度达 45.1%,显著优于 RASi 单药组的 32.5%($P=0.013$),且联合治疗组有 37.1% 的患者实现残余蛋白尿 <0.3 g/g,血钾较基线水平仅升高 0.17 mmol/L,未出现严重高钾血症风险;两组间不良反应差异无统计学意义^[43]。目前 IgAN 最新指南推荐患者的 UACR 控制在 0.3 g/g 更理想,上述研究结果提示在 RASi 治疗基础上联合非奈利酮治疗对 IgA 肾病长期预后的潜在作用^[44]。《盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022)》提出,对于 CKD 不伴 T2DM 患者,可根据临床实际情况酌情考虑使用 MRA 治疗,以降低尿蛋白、延缓肾病进展以及降低心血管事件风险^[45]。《高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)》中建议,对于经 ACEI/ARB 治疗后血压和蛋白尿控制不佳且 eGFR >30 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)的高血压肾病患者,尤其是合并糖尿病或心脑血管疾病者,可联用非奈利酮,但需密切监测肾功能及血钾^[46]。这些共识确立了非奈利酮在非糖尿病 CKD 中的临床应用价值,为非奈利酮用于优化 CKD 管理提供新的治疗策略。未来仍需更大规模、更长随访期的研究进一步验证其肾脏硬终点保护作用。

5 非奈利酮和 SGLT2i 联用的临床研究

研究证实,SGLT2 抑制剂类药物(如达格列净、恩格列净)除对 2 型糖尿病相关 CKD 具有明确疗效外,在非糖尿病 CKD 患者中亦展现出显著的心肾保护作用^[5]。鉴于非奈利酮和 SGLT2i 两种药物的不同作用靶点,联合治疗可能为 CKD 患者带来协同获益。一项开放标签 RCT 纳入 18~80 岁接受最大剂量 ACEI/ARB 治疗的 CKD 患者(基线 eGFR 25~45 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²),尿白蛋白/肌酐比值(150~2000 mg/g),随机接受非奈利酮 20 mg/d 或达格列净 10 mg/d 单药治疗 4 周后序贯联合治疗 4 周,结果显示:非奈利酮单药治疗 4 周可使 UACR 下降 24%(95%CI:-36%~-11%),而联合治疗阶段(在达格列净基础上追加非奈利酮)进一步将降幅扩大至 34%(95%CI:-47%~-18%);治疗 8 周后,收缩压下降 10 mmHg(95%CI:6~13 mmHg),mGFR 降低 7 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)[95%CI:5~8 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)],全程耐受性良好^[47]。在一项纳入 98 例 CKD 患者的真实世界研究中,随访 8 个月的结果显示:SGLT2i 与非奈利酮联合治疗组中 96% 的患者 UACR 降幅 $>50%$,而 SGLT2i 单药组和非奈利酮单药组分别为 50% 和 59%($P<0.01$)^[48]。尽管高钾血症风险是联合用药的安全顾虑,但现有研究证据表明 SGLT2 抑制剂可降低高钾血症风险,

使之在两者联用时的血钾水平管理更具优势^[48,49]。然而,上述针对非糖尿病 CKD 的研究多为小规模、开放标签设计或真实世界分析,为联合治疗提供了初步探索性证据,但整体证据等级仍较低。此外,临床实践中关于两药联用的具体方案也存在争议,亟待进一步研究明确:①适用人群的肾功能范围:现有证据表明,在 $eGFR \geq 25 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者中联合用药安全性良好,然而该结论尚需在更大规模人群和更长随访时间中予以验证;②联合给药剂量:为达到最佳风险效益比,是否需调整药物剂量目前尚无共识;③用药策略:关于同时启动治疗与序贯联合治疗这两种策略在长期肾脏硬终点获益及药物经济学效益方面的差异,仍有待进一步探讨。因此,仍有必要开展规模更大、随访时间更长、涵盖不同用药策略的Ⅲ期临床试验,以提供更高级别的验证证据。未来研究应致力于解决上述争议,并在不同病因、临床分期及合并症的非糖尿病 CKD 人群中系统评估该联合治疗的效益风险比。

6 结语

在 CKD 的病理进程中,肾脏组织 MR 的过度激活通过多重机制加速疾病进展,包括诱导炎症反应、加剧氧化应激损伤以及促进纤维化进程。尽管针对非糖尿病 CKD 群体开展的非奈利酮Ⅲ期临床试验(FIND-CKD 研究)尚在进行中,但现有临床前研究和临床研究证据表明非奈利酮对非糖尿病 CKD 患者具有显著的肾脏保护作用。随着循证医学证据的持续积累,非奈利酮有望成为继 RASi 和 SGLT2i 之后,非糖尿病 CKD 治疗的第三大支柱药物。此外,非奈利酮与 RASi、SGLT2i 的三联治疗方案已显示出协同增效作用,三者通过不同的作用机制和途径有效延缓 CKD 向 ESKD 的进展。未来研究的深入和临床经验的积累,将为指导联合治疗的精准实施提供坚实基础。

【参考文献】

- [1] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2020, 10(2): e97-e185.
- [2] Burrows NR, Koyama A, Pavkov ME. Reported cases of end-stage kidney disease - United States, 2000-2019[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(11): 412-415.
- [3] Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, et al. The ERA registry annual report 2021: a summary[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(2): 281.
- [4] Qiao Y, Shin JJ, Sang Y, et al. Discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(11): 2220-2229.
- [5] Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in pa-

- tients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127.
- [6] Romagnani P. SGLT2 Inhibitors in CKD: are they really effective in all patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(10): 1838-1842.
- [7] 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.
- [8] Chen Q, Liang Y, Yan J, et al. Efficacy and safety of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists for renal outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 195: 110210.
- [9] Yao L, Liang X, Wang P. Therapeutic perspective: evolving evidence of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(6): e531-e541.
- [10] Hu J, Ke R, Teixeira W, et al. Global, Regional, and National Burden of CKD due to glomerulonephritis from 1990 to 2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(1): 60-71.
- [11] Liu Y, He Q, Li Q, et al. Global incidence and death estimates of chronic kidney disease due to hypertension from 1990 to 2019, an ecological analysis of the global burden of diseases 2019 study[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 352.
- [12] Qing X, Jiang J, Yuan C, et al. Temporal trends in prevalence and disability of chronic kidney disease caused by specific etiologies: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *J Nephrol*, 2024, 37(3): 723-737.
- [13] Chen XJ, Huang Y, Yuan S, et al. Changes in spectrum of biopsy-proven kidney diseases within decade: an analysis based on 10199 cases from South China[J]. *Postgrad Med J*, 2023, 100(1179): 20-27.
- [14] Wang Y, Zhang L, Yuan L, et al. Changes in the spectrum of biopsy-proven renal diseases over 11 years: a single-center study in China[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2381614.
- [15] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in iga nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(6): 727-738.
- [16] Shen X, Chen P, Liu M, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(6): 1137-1146.
- [17] KDIGO. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4s): s117-s314.
- [18] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(8): 902-930.
- [19] Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e99123.
- [20] Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and ckd: a review of evolving treatment paradigms[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(5): 658-666.
- [21] Li L, Guan Y, Kobori H, et al. Effects of the novel nonsteroidal

- mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone (CS-3150), on blood pressure and urinary angiotensinogen in low-renin Dahl salt-sensitive hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(6): 769-778.
- [22] Huang LL, Nikolic-Paterson DJ, Han Y, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor activation contributes to progressive kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10): 2231-2240.
- [23] Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase; implication in proteinuric kidney disease[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1370-1376.
- [24] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(1): 45-51.
- [25] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(12): 2116-2123.
- [26] Fagart J, Hillisch A, Huyet J, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 29932-29940.
- [27] Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(5): 417-424.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(2): 293-302.
- [31] Luetges K, Bode M, Diemer JN, et al. Finerenone reduces renal roryt γδ t cells and protects against cardiorenal damage[J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53(7): 552-564.
- [32] Huen SC, Cantley LG. Macrophages in renal injury and repair[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 449-469.
- [33] 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.
- [34] 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]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(7): 588-601.
- [35] Zhu Z, Rosenkranz KaT, Kusunoki Y, et al. Finerenone Added to RAS/SGLT2 Blockade for CKD in alport syndrome. results of a randomized controlled trial with Col4a3^{-/-} Mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(9): 1513-1520.
- [36] Gil-Ortega M, Vega-Martín E, Martín-Ramos M, et al. Finerenone reduces intrinsic arterial stiffness in munich wistar frömter rats, a genetic model of chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(4): 294-303.
- [37] Lima Posada I, Soulié M, Stephan Y, et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone improves diastolic dysfunction in preclinical nondiabetic chronic kidney disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(12): e032971.
- [38] Wang YL, Zhu H, Pan YT, et al. Dendritic cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating T helper 17 differentiation; role of the Plcβ1/4-Stat5-NF-κB pathway[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(14): 1335-1351.
- [39] 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.
- [40] Lin H, Gao Q, Yin Y, et al. Effectiveness and safety of finerenone in membranous nephropathy patients: a retrospective, real-world study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2025, 57(6): 1945-1953.
- [41] Tang C, Si FL, Chen P, et al. Effectiveness and safety of finerenone in non-diabetic patients with IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2025, 38(6): 1691-1693.
- [42] Gao Q, Lin H, Zhao Z, et al. Effectiveness and safety of finerenone in the treatment of IgA Nephropathy patients: a retrospective, real-world study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2025.
- [43] Wang QR, Wu L, Huang J, et al. Efficacy and safety of finerenone in IgA nephropathy: an observational multicentre study[J]. *Clin Kidney J*, 2025, 18(5): sfaf125.
- [44] Faucon AL, Lundberg S, Lando S, et al. Albuminuria predicts kidney events in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(3): 465-474.
- [45] 《中华内科杂志》编辑委员会, 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用共识专家组. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022) [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 981-999.
- [46] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022) [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(4): 307-317.
- [47] Mårup FH, Thomsen MB, Birn H. Additive effects of dapagliflozin and finerenone on albuminuria in non-diabetic CKD: an open-label randomized clinical trial[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(1): 249.
- [48] Hanouneh M, Le D, Jaar BG, et al. Real-life experience on the effect of SGLT2 inhibitors vs. finerenone vs. combination on albuminuria in chronic kidney disease [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(13): 1357.
- [49] Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials [J]. *Circulation*, 2022, 145(19): 1460-1470.

(收稿日期:2025-07-05;修回日期:2025-09-04)

(本文编辑:林 赞)