

综述

盐皮质激素受体拮抗剂在糖尿病肾病治疗中的应用进展

闻悦伽, 周小春, 王俭勤*

(兰州大学第二医院肾脏内科, 兰州 730000)

摘要: 盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的过度激活与糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的发生和进展密切相关。盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)通过阻断MR以发挥抑制炎症和抗纤维化作用, 改善靶器官损伤, 为DKD患者提供保护。甾体类MRAs作用明确但其应用受限于高钾血症、性激素相关不良反应等。近年来, 非甾体类MRAs在DKD治疗中取得了明显疗效, 且具备更高的选择性和良好的安全性, 被视为延缓DKD进展的新兴治疗选择。本文就MRAs治疗DKD的机制及各类MRAs的临床进展进行综述, 以期为临床实践提供参考。

关键词: 糖尿病肾病; 盐皮质激素受体; 盐皮质激素受体拮抗剂

Research progress in the application of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of diabetic kidney disease

WEN Yuejia, ZHOU Xiaochun, WANG Jianqin*

(Department of Nephrology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The excessive activation of the mineralocorticoid receptor (MR) is closely linked to the development and progression of diabetic kidney disease (DKD). Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) play a protective role in DKD by inhibiting MR, which lead to anti-inflammatory and anti-fibrotic effects, ultimately improving organ damage. Steroidal MRAs have a well-established mode of action, but their use is limited due to adverse effects such as hyperkalemia and hormonal disturbances. In recent years, non-steroidal MRAs have emerged as a promising option for DKD treatment, demonstrating significant efficacy along with greater selectivity and improved safety profiles. They are considered a novel therapeutic approach to slow down the progression of DKD. This paper offers a comprehensive review of the mechanisms and clinical research advancements related to MRAs in the treatment of DKD, aiming to provide valuable insights for clinical practice.

Key Words: diabetic kidney disease; mineralocorticoid receptor; mineralocorticoid receptor antagonists

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的微血管并

发症之一, 是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)

收稿日期: 2023-08-26

基金项目: 兰州市科技局人才创新创业项目(2021-RC-94); 甘肃省青年基金项目(21JR1RA157); 甘肃省临床医学研究中心项目(21JR7RA436)

第一作者: E-mail: wyj821628670@163.com

*通信作者: E-mail: ery_wangjqery@lzu.edu.cn

的重要原因。DKD表现为尿蛋白水平逐渐升高和/或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)持续下降。该病起病隐匿, 严重程度常随DM的持续进展而加剧, 同时也增加了患者罹患心血管疾病的风险^[1]。当前, DKD的治疗主要集中在控制代谢和改善血流动力学等方面, 在一定程度上延缓了疾病的进展, 但DKD患者仍然面临着高风险的心肾不良结局^[2,3]。近年来, 盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)引起了DKD治疗领域的广泛关注。研究证实, 盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)过度激活参与DKD的发生和发展, 机制包括但不限于诱导炎症细胞分化、刺激炎症因子释放、促进纤维化和足细胞凋亡等, 导致肾脏、心脏及血管损伤^[4,5]。MRAs通过抑制MR过度激活引起的炎症和纤维化, 为DKD患者提供了心脏和肾脏的双重保护作用^[5,6]。目前, 螺内酯是临床常用的甾体类MRAs, 多用于治疗高血压和心力衰竭, 但其应用受限于高钾血症及性激素相关不良反应。近年来, 非甾体类MRAs的研究和应用迅速发展, 以非奈利酮为代表, 其心肾获益明确且不良反应少, 得到国内外指南和共识的推荐。本文综述了MRAs治疗DKD的机制及各类MRAs的临床研究进展, 旨在为临床提供有益参考。

1 MRAs治疗DKD的作用机制

盐皮质激素是一类由肾上腺皮质球状带细胞分泌的类固醇激素, 其中, 醛固酮是最常见的一种。醛固酮的分泌受到多种因素的调控, 主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)调节, 以及促肾上腺皮质激素、 Na^+ 、 K^+ 水平等多种因素的影响。当小管液中 Na^+ 浓度降低、血压下降或肾血流量减少时, 这些因素会刺激肾素释放入血, 激活血管紧张素II, 血管紧张素II会刺激醛固酮的合成和分泌。醛固酮与MR结合发挥作用。醛固酮通过增强 Na^+ - K^+ 交换及提高膜对 Na^+ 的通透性等途径, 促进肾小管对 Na^+ 的重吸收, 同时伴随水的重吸收增加, 维持水盐代谢平衡。但是醛固酮过量释放会引起代谢紊乱, 包括低血钾、钠水潴留等, 同时还促使炎症因子生成, 导致靶器官炎症和纤维

化。另外, 过量的醛固酮会过度活化MR并介导靶器官的病理损害^[7]。

MR是一种核受体, 广泛分布于多处组织, 参与局部物质代谢以及病理损伤的调控, 在肾脏及心血管系统中表达最为显著^[8,9]。MR过度激活促进了活性氧的产生, 还引发了促炎转录因子如激活蛋白-1和核因子 κB 等的激活, 诱发炎症反应^[10,11]。此外, MR过度激活还参与促纤维化分子的表达, 其中包括转化生长因子- $\beta 1$ 和纤溶酶原激活物抑制物-1等, 这些因子共同促进组织纤维化的发生^[12]。除了引发炎症和纤维化反应外, MR的过度激活还能激活免疫系统, 导致白细胞浸润等^[11,13]。在肾脏中, MR过度激活会促进氧化应激、炎症和纤维化的进一步加剧, 诱导足细胞损伤, 收缩肾小球血管等, 导致肾功能逐渐下降, 最终进入ESRD。在心脏中, 醛固酮介导的MR过度活化也能诱发类似的炎症、纤维化及氧化应激反应, 最终导致心力衰竭、恶性心律失常和心肌梗死等不良结局^[14]。

DKD发病机制复杂, 主要涉及代谢异常、持续炎症状态、血流动力学紊乱等。目前的治疗方法主要集中在控制血糖、血压, 降低血脂, 减少尿蛋白, 抑制RAAS等方面。尽管这些措施可以降低DKD患者的尿蛋白水平, 延缓肾功能下降的速度, 但是并未显著降低患者发展为ESRD的风险^[15]。另外, 研究发现, 在接受肾素-血管紧张素系统抑制剂(renin-angiotensin system inhibitor, RASi)治疗后, 醛固酮水平仍有可能升高, 甚至超过基线值, 这种现象被称为“醛固酮逃逸”^[16]。这一现象削弱了RASi治疗的潜在益处, 限制了其在有效降低心肾终点事件风险方面的作用。一项荟萃分析发现, CKD患者在使用RASi治疗两年后“醛固酮逃逸”的发生率为40%~53%。因此, 仅靠RASi并不能持续有效地抑制MR的过度激活^[17]。

MRAs的分子结构与MR在三维空间中形成互补结构, 使其能够与醛固酮竞争性地结合MR。MRAs本身不具备活性, 但与MR结合后, 可以促进MR降解或干扰激素-受体复合物的形成从而发挥拮抗作用, 减少炎症及纤维化的风险, 对心脏和肾脏产生保护作用。MRAs治疗的相关机制可能包括以下几个方面。在肾脏方面, MRAs可抑制炎症递质和炎症因子的表达, 减少肾小球和肾小管间

质中胶原的沉积及巨噬细胞浸润^[18]。此外, MRAs还可通过激活肾小管上皮细胞中活性氧依赖的细胞外调节蛋白激酶1/2信号通路, 诱导上皮间质转化, 抑制肾脏纤维化进展^[10]。在心脏和血管方面, MRAs可以提高超氧化物歧化酶的活性, 增强一氧化氮的生物利用度, 同时降低超氧阴离子水平, 有助于减轻血管内皮功能障碍^[19]。MRAs还可抑制心脏的促纤维化基因表达, 改善心肌线粒体功能, 减少胶原沉积和活性氧生成, 从而预防心肌纤维化的发生^[20]。

2 MRAs的临床应用

MR的内源性配体是醛固酮, 醛固酮具有甾体结构。MRAs根据化学结构特点可分为甾体类和非甾体类。甾体类为传统类型, 为醛固酮的衍生物, 即以环戊烷多氢菲为基本单位, 在侧链用不同基团取代, 以螺内酯和依普利酮为主要代表。非甾体类由二氢吡啶类化合物改良获得, 代表有阿帕瑞酮(apararenone)、非奈利酮(finerenone)、埃沙烯酮(esaxerenone)。

2.1 甾体类MRAs

2.1.1 螺内酯

螺内酯是初代甾体类MRAs, 与醛固酮相比, 在第二个甾环的第7号碳原子上偶联巯基, 对MR具有亲和性, 与MR结合后抑制其活性, 从而产生拮抗作用, 但因其含有巯基, 与MR结合不稳定, 经肝脏代谢后通过肾脏和胆道完成排泄^[21]。螺内酯从研发至今广泛应用于临床, 作为利尿剂用于水肿、原发性醛固酮增多症和难治性高血压疾病的治疗, 其在DKD患者中的应用也受到广泛关注和深入研究。一项研究纳入81例接受赖诺普利治疗的DKD患者, 随机分配到安慰剂组、氯沙坦组或螺内酯组进行观察^[22]。48周后的研究结果显示, 与安慰剂组相比, 螺内酯组的尿白蛋白/尿肌酐(urinary microalbumin/creatinine ratio, UACR)的降低幅度明显高于氯沙坦组, 分别是34%、16.8%。国内一项荟萃分析进一步支持了螺内酯与RASi联用的优势, 可以降低尿蛋白水平, 进一步预防或减缓DKD的进展^[23]。Makhlough等^[24]的研究结果显示, 螺内酯单独应用同样可以降低DKD患者的蛋白尿。然而, 一些研究提出了不同看法。

Tofte等^[25]的研究发现, 螺内酯不能阻止存在CKD高风险的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者病情进展至微量白蛋白尿。因此, 关于螺内酯治疗DKD的疗效问题, 仍需更高质量的循证医学证据提供支持。需要特别关注的是, 螺内酯在治疗过程中可能会导致高钾血症, 尤其在DKD患者肾功能下降的情况下, 这一风险会增加。此外, 螺内酯还具有与性激素拮抗的作用, 其非特异与性激素受体结合可能导致男性乳房发育及性功能障碍, 女性患者则可能出现月经失调或乳腺增生等不良反应^[26]。因此, 在使用螺内酯治疗时, 有必要定期监测相关生化指标, 以预防并减少不良事件的发生。

2.1.2 依普利酮

依普利酮是对甾体结构进行优化后的MRAs, 与螺内酯相比, 在第二个甾环的第7号碳原子上偶联羧基, 增加了与MR结合的稳定性, 同时第9号和第11号碳原子形成环氧环, 增加了对MR的选择性, 半衰期短于螺内酯, 不产生活性代谢物, 同时对性激素受体亲和力更低, 降低了与性激素相关的不良反应^[21]。然而, 与螺内酯相比, 依普利酮的MR拮抗力较弱^[27], 因此需要更高剂量才能获得与螺内酯相似的MR阻断效果^[28]。依普利酮在DKD的治疗中也呈现出显著的疗效。一项研究将75例合并微量白蛋白尿的T2DM患者随机分为雷米普利组、依普利酮组及雷米普利/依普利酮联合治疗组, 经过24周随访, 与基线水平相比, 单药治疗组的UACR水平均有降低, 而联合治疗组的UACR水平较单药治疗组下降更为显著^[29]。Brandt-Jacobsen等^[30]的研究也得出了相似的结论, 该研究纳入了140例具有高风险或者已经确诊动脉粥样硬化性心脏病的T2DM患者, 随机接受高剂量的依普利酮或剂量匹配的安慰剂, 26周后结果显示, 依普利酮组比安慰剂组的UACR水平降低了34%。此外, 关于依普利酮的荟萃分析也支持这一观点。该分析纳入了838名DKD患者, 结果表明依普利酮通过降低尿白蛋白水平来缓解DKD, 并且不增加高钾血症和其他不良事件的发生率^[31]。

一方面, 甾体类MRAs的高选择性和高拮抗力不可兼得; 另一方面, 其引发的高钾血症风险及性激素相关不良反应限制了这类药物在CKD的临

床应用。因此, 寻找新的可以改善甾体类MRAs的不良反应并保持疗效的MRAs十分必要。有研究显示, 二氢吡啶类药物因具有拮抗MR的作用而受到关注^[32]。

2.2 非甾体类MRAs

以非奈利酮为代表的非甾体类MRAs是基于二氢吡啶类结构研发的萘啶类衍生物^[7], 它改变了以氢键互补的单一结合方式, 通过大量范德华力和氢键与MR蛋白稳定结合, 有效抑制了醛固酮-MR受体复合物引起的转录因子聚集。该类药物对MR的选择性优于螺内酯, 对MR的拮抗力大于依普利酮^[7,33], 兼具较高的有效性和安全性。

2.2.1 非奈利酮

非奈利酮最初被命名为BAY94-8862, 主要通过阻止转录因子的招募来抑制MR的效应, 同时, 非奈利酮不会对钙通道阻滞剂产生阻止效应, 突显了对MR的专一性, 且对MR的选择性比其他类固醇激素受体的500倍^[21,34]。非奈利酮在性腺无分布, 不通过血脑屏障, 半衰期短, 代谢迅速, 不产生活性产物, 高钾血症发生风险相对较低, 更为安全有效^[35-37]。

2015年, Bakris等^[38]开展的ARTS-DN(the mineralocorticoid receptor antagonist tolerability study-diabetic nephropathy)试验是一项涉及23个国家、148个中心的II期随机对照试验, 旨在评估不同剂量的非奈利酮的疗效和安全性。研究对象为823名事先已采用RASi标准治疗的T2DM伴蛋白尿的患者, 随机接受不同剂量的非奈利酮或匹配的安慰剂治疗。结果显示, 患者的UACR水平与非奈利酮的使用剂量呈依赖关系, 即逐渐增加剂量的非奈利酮能够降低患者的UACR水平。患者eGFR下降的发生率无差异, 高钾血症发生率也没有剂量依赖性。

2020年发表的FIDELIO-DKD(the Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease)研究是关于非奈利酮第一个III期临床试验, 其目的在于探究非奈利酮对已接受最大耐受剂量RASi治疗的T2DM和CKD患者心肾结局的影响^[39]。研究采用了随机、双盲、安慰剂对照、多中心的设计, 共纳入5 734例预先接受最大耐受剂量RASi治疗的T2DM和CKD患者,

以1:1的比例随机分配接受非奈利酮或安慰剂治疗, 中位随访时间2.6年。研究结果表明, 非奈利酮组中肾脏复合终点事件的发生率明显低于安慰剂组, 心血管终点事件的发生率亦低于安慰剂组, 两组之间不良事件发生率没有明显差异。这一研究为非奈利酮在CKD和T2DM患者心肾获益治疗及安全性方面提供了高质量的循证证据。

FIGARO-DKD(the Finereone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease)试验是另一个III期临床研究, 旨在进一步扩展非奈利酮应用获益的范围, 涵盖了更为广泛的CKD分期(1~4期)患者, 将焦点放在评估对心血管风险的影响^[40]。共有7 437名T2DM和CKD患者被纳入研究, 中位随访3.4年。研究结果显示, 在接受最大耐受剂量的RASi治疗基础上, 非奈利酮组的主要心血管结局事件发生率低于安慰剂组, 两组的不良事件发生率没有差异。表明在RASi治疗基础上, 非奈利酮可以进一步改善CKD蛋白尿和T2DM患者的心血管预后。

进一步扩展证据链的FIDELITY(the Finereone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trail program analysis)研究于2022年发布^[41], 该荟萃分析基于FIDELIO-DKD试验和FIGARO-DKD试验。研究结果显示, 相较于安慰剂组, 非奈利酮可以使患者心血管事件的发生风险降低14%, 肾脏终点事件的发生风险降低23%, 进展为ESRD的风险降低20%。此外, 部分患者基线接受了钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)的治疗, 也表现出一致的心肾获益。

在安全性方面, FIDELIO-DKD研究中非奈利酮组和安慰剂组不良事件发生率相似, 但严重不良事件的发生率更低, 虽然非奈利酮组高钾血症相关不良事件的发生率高于对照组, 但无致命的高钾血症不良事件^[39]。FIGARO-DKD试验中非奈利酮组因高钾血症停止治疗的比例高于安慰剂组, 但不良事件总体发生率无显著差异^[40]。

2021年7月, 拜耳公司宣布非奈利酮获得美国食品药品监督管理局批准, 用于T2DM相关的成人CKD患者治疗, 以降低患者的eGFR持续下降、肾

衰竭、心血管死亡、非致命性心肌梗死和心力衰竭住院治疗的风险。2022年KIDGO(kidney disease improving global outcomes)指南推荐非甾体类MRAs适用人群为 $\text{eGFR} \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、血钾水平正常以及在应用最大耐受剂量的RASi治疗后仍出现蛋白尿的患者,尤其是存在CKD进展和伴高风险心血管事件的患者,并在开始治疗后需定期监测血钾水平^[42]。同年,国内《盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022)》^[43]也针对符合非奈利酮起始治疗条件的CKD伴T2DM患者的不同 eGFR 水平及血钾水平进一步完善了治疗方案:对于 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者起始剂量可为 20 mg/d ; eGFR 在 $25 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者,起始剂量可为 10 mg/d ,若可耐受则可升至 20 mg/d ;当 $\text{eGFR} < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 时,不推荐使用。当血钾水平 $\leq 4.8 \text{ mmol/L}$ 时,可加量并维持至 20 mg/d ;当血钾水平在 $4.9 \sim 5.5 \text{ mmol/L}$ 时,维持原治疗方案 $10/20 \text{ mg/d}$;当血钾水平 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 时,暂停用药至血钾水平恢复正常后恢复或重启 10 mg/d 。

近期来自日本的一项研究引起了人们的关注,该研究探讨了对于 $\text{eGFR} < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者,非奈利酮是否仍然安全有效^[44]。这项研究采用回顾性病例分析的方法,共纳入了9名T2DM合并CKD的患者,在接受基础治疗的同时,这些患者也接受 10 mg/d 的非奈利酮治疗。研究结果显示,使用非奈利酮治疗后,患者的 eGFR 下降速度明显延缓(-7.63 vs. $-1.44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$);与此同时,UACR和血压方面没有出现显著变化。另外,患者的血钾水平也没有发生显著变化,并且没有任何患者发生不良事件。尽管该研究入组患者数量有限,但表明非奈利酮可能对 $\text{eGFR} < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者有益。这项研究为未来深入探讨非奈利酮在低 eGFR 患者中的疗效提供了有益的线索。

2.2.2 埃沙烯酮

埃沙烯酮是日本开发的药物,其针对原发性高血压患者进行的III期试验获得了积极的结果^[45]。这使得埃沙烯酮于2019年1月在日本获得批准上市,成为全球首个用于治疗高血压的非甾体类MRAs^[46]。此外,埃沙烯酮也在T2DM合并微量尿

蛋白患者的II期试验中取得了显著的进展。研究显示,患者在RASi治疗的基础上,接受 1.25 mg 、 2.50 mg 和 5.00 mg 剂量的埃沙烯酮治疗12周后,UACR较基线分别降低了38%、50%、56%,与对照组相比差异具有统计学意义^[47]。另一项纳入T2DM合并大量白蛋白尿患者开展的III期临床研究中,患者在接受RASi治疗基础上,使用埃沙烯酮 1.25 mg 或 2.50 mg 治疗28周后,UACR较基线下降54.6%^[48]。研究还发现,在两项III期临床试验中,使用埃沙烯酮和SGLT2i联合治疗后,患者血钾升高的幅度下降,且不会影响其降压和降低蛋白尿的效果^[49]。因此,联合应用两者可能是DKD患者治疗的有益选择。

在安全性方面,根据ESAX-DN(Esaxerenone with placebo in Japanese type 2 diabetic patients with microalbuminuria)的研究结果,埃沙烯酮组连续2次高钾血症的发生率高于对照组,但这些事件是无症状的,并在药物减量或停药后得到缓解^[50]。有III期研究观察到,在T2DM合并大量白蛋白尿患者中,埃沙烯酮的不良事件发生率为69.6%,而 eGFR 较基线平均降低 $8.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$,治疗期间,有5例患者因连续2次 eGFR 下降 $\geq 30\%$ 停药,停药后 eGFR 无干预即可改善^[48]。另有研究发现,埃沙烯酮不良事件发生率为49.0%,最常见的是病毒性上呼吸道感染和高钾血症,无性激素相关不良反应^[51]。

2.2.3 其他非甾体类MRAs

除了上述非甾体类MRAs,还有多个新型非甾体类MRAs药物也在开展DKD治疗的临床研究^[52]。阿帕瑞酮的II期临床研究中,DKD患者接受了不同剂量的阿帕瑞酮或安慰剂,经过24周的治疗,阿帕瑞酮组显示出有效的降低UACR水平的效果,在安全性及不良反应方面,52周的用药安全可耐受,尽管阿帕瑞酮组 eGFR 呈下降趋势,血钾水平呈上升趋势,但与对照组相比,差异无统计学意义^[53]。不过,不良反应发生率随剂量增加而逐渐上升。BI-690517已经完成了一项面向DKD患者的I期研究(NCT03165240),计划在II期研究(NCT05182840)中进一步评估其与安慰剂或恩格列净单药或联合治疗的抑制蛋白尿的疗效。另一种药物KBP-5074的II期研究证明了其在高血压和

CKD 3~4期患者中的降压效果, 该药物的III期研究(NCT04968284)正在招募中, 旨在评估与安慰剂相比, 其对血压及UACR的影响。Balcinrenone(AZD-9977)完成了对左室射血分数保留或者中等程度心力衰竭患者的I期研究, 其II期研究(NCT04595370)计划评估在左室射血分数<60%、CKD 3期和伴有蛋白尿的心力衰竭(NYHA 2~3级)患者中联合达格列净治疗蛋白尿的效果。

3 小结及展望

综上, 甾体类MRAs多用于心力衰竭和高血压相关疾病的治疗, 可以在一定程度减少蛋白尿的产生, 但对于肾脏的远期获益仍需要大量临床数据证实, 且不良反应多。由于非甾体类MRAs选择性高、拮抗力强、不良反应少, 对心肾的保护作用显著而备受关注。2022年6月, 非甾体类MRAs非奈利酮在中国上市, 但阿帕瑞酮等其他新型非甾体MRAs用于DKD的研究较少, 未来仍需要深入评估其他非甾体类MRAs在DKD治疗中的潜在益处及风险。同时, 非甾体类MRAs是否可以与广泛使用的SGLT2i、胰高血糖素样肽1受体激动剂等药物联合使用, 以及非甾体类MRAs是否会成为首选治疗药物等问题仍然存在争议。我们期待未来会有更多大规模研究来进一步探讨和验证这些问题, 以期对DKD的治疗提供更广泛的选择。

参考文献

- [1] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation*, 2021, 143(6): 540-552
- [2] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306
- [3] Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(S1): 69-76
- [4] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 282-296
- [5] Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension*, 2015, 65(2): 257-263
- [6] Nishiyama A. Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor-dependent cardiovascular and chronic kidney disease. *Hypertens Res*, 2019, 42(3): 293-300
- [7] Yang P, Huang T, Xu G. The novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in diabetic kidney disease: progress and challenges. *Metabolism*, 2016, 65(9): 1342-1349
- [8] Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*, 1987, 237(4812): 268-275
- [9] Grossmann C, Almeida-Prieto B, Nolze A, et al. Structural and molecular determinants of mineralocorticoid receptor signalling. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(13): 3103-3118
- [10] Zhang A, Jia Z, Guo X, et al. Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(3): F723-F731
- [11] Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, et al. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens*, 2021, 34(1): 15-27
- [12] Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8): 459-469
- [13] Man JJ, Lu Q, Moss ME, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor transcriptionally regulates P-selectin glycoprotein ligand-1 and promotes monocyte trafficking and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11): 2740-2755
- [14] Young MJ, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptors in the heart: lessons from cell-selective transgenic animals. *J Endocrinol*, 2015, 224(1): R1-R13
- [15] de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2020, 98(4): S1-S115
- [16] Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol*, 1981, 91(3): 457-465
- [17] Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(9): 486-492
- [18] Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease—mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(1): 56-70
- [19] González-Blázquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Finerenone attenuates endothelial dysfunction and albu-

- minuria in a chronic kidney disease model by a reduction in oxidative stress. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1131
- [20] Grune J, Beyhoffer N, Smeir E, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension*, 2018, 71(4): 599-608
- [21] Bärack L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem*, 2012, 7(8): 1385-1403
- [22] Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2641-2650
- [23] Hou J, Xiong W, Cao L, et al. Spironolactone add-on for preventing or slowing the progression of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Clin Ther*, 2015, 37(9): 2086-2103.e10
- [24] Makhloogh A, Kashi Z, Akha O, et al. Effect of spironolactone on diabetic nephropathy compared to the combination of spironolactone and losartan. *Nephrourol Mon*, 2014, 6(1): e12148
- [25] Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 301-312
- [26] Kolkhof P, Bärack L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): T125-T140
- [27] Barrera-Chimal J, Kolkhof P, Lima-Posada I, et al. Differentiation between emerging non-steroidal and established steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: head-to-head comparisons of pharmacological and clinical characteristics. *Expert Opin Invest Drugs*, 2021, 30(11): 1141-1157
- [28] Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, et al. safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol*, 2015, 200: 25-29
- [29] El Mokadem M, Abd El Hady Y, Aziz A. A prospective single-blind randomized trial of ramipril, eplerenone and their combination in type 2 diabetic nephropathy. *Cardiorenal Med*, 2020, 10(6): 392-401
- [30] Brandt-Jacobsen NH, Johansen ML, Rasmussen J, et al. Effect of high-dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: data from the MIRAD trial. *Diabetes Metab*, 2021, 47(4): 101190
- [31] Hu H, Zhao X, Jin X, et al. Efficacy and safety of eplerenone treatment for patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265642
- [32] Martín-Martínez M, Pérez-Gordillo FL, Álvarez de la Rosa D, et al. Modulating mineralocorticoid receptor with non-steroidal antagonists. new opportunities for the development of potent and selective ligands without off-target side effects. *J Med Chem*, 2017, 60(7): 2629-2650
- [33] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 49-75
- [34] Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1): 28-37
- [35] Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1): 69-78
- [36] 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. *Clin Pharm Drug Dev*, 2016, 5(6): 488-501
- [37] 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 Biol Chem*, 2015, 290(36): 21876-21889
- [38] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 314(9): 884-894
- [39] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229
- [40] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263
- [41] 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. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 474-484
- [42] Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2022, 102(5S): S1-S127
- [43] 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). *中华内科杂志*, 2022, 61

- (9): 981-999
- [44] Mima A, Lee R, Murakami A, et al. Effect of finerenone on diabetic kidney disease outcomes with estimated glomerular filtration rate below 25 mL/min/1.73 m². [Metabol Open](#), 2023, 19: 100251
- [45] Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study). [Hypertension](#), 2020, 75(1): 51-58
- [46] Duggan S. Esaxerenone: first global approval. [Drugs](#), 2019, 79(4): 477-481
- [47] Ito S, Shikata K, Nangaku M, et al. Efficacy and Safety of Esaxerenone (CS-3150) for the Treatment of Type 2 Diabetes with Microalbuminuria. [Clin J Am Soc Nephrol](#), 2019, 14(8): 1161-1172
- [48] Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) in Japanese patients with type 2 diabetes and macroalbuminuria: a multicenter, single-arm, open-label phase III study. [Clin Exp Nephrol](#), 2021, 25(10): 1070-1078
- [49] Shikata K, Ito S, Kashihara N, et al. Reduction in the magnitude of serum potassium elevation in combination therapy with esaxerenone (CS-3150) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetic kidney disease: subanalysis of two phase III studies. [J Diabetes Investig](#), 2022, 13(7): 1190-1202
- [50] Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. [Clin J Am Soc Nephrol](#), 2020, 15(12): 1715-1727
- [51] Itoh H, Ito S, Rakugi H, et al. Efficacy and safety of dosage-escalation of low-dosage esaxerenone added to a RAS inhibitor in hypertensive patients with type 2 diabetes and albuminuria: a single-arm, open-label study. [Hypertens Res](#), 2019, 42(10): 1572-1581
- [52] Sarafidis P, Iatrudi F, Ferro C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). [Clin Kidney J](#), 2023, 16(11): 1885-1907
- [53] Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. [Clin Exp Nephrol](#), 2021, 25(2): 120-130