

非奈利酮在糖尿病肾病患者中的应用研究进展

孟浩洋¹, 王建榜^{2*}

¹西安医学院研究生院心血管内科, 陕西 西安

²西安医学院第二附属医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月9日; 录用日期: 2022年9月2日; 发布日期: 2022年9月13日

摘要

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种常见的糖尿病并发症, 若未在糖尿病肾病早期临床阶段对其进行控制, 则该病将进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。为提高患者的生活质量, 降低糖尿病肾病患者的死亡率, 药物选择就尤为关键。新型盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)非奈利酮以其高选择性、有效阻断盐皮质激素受体, 能有效地保护心、肾, 为目前治疗糖尿病肾病的一个新的选择。本文旨在通过分析糖尿病肾病的主要发病机制以及非奈利酮的药理机制、临床应用等方面内容, 为后续糖尿病肾病患者应用此药治疗提供一定临床依据。

关键词

糖尿病肾病, 慢性肾病, 非奈利酮, 研究进展

Research Progress in the Application of Finerenone in Patients with DKD

Haoyang Meng¹, Jianbang Wang^{2*}

¹Department of Cardiology, Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 9th, 2022; accepted: Sep. 2nd, 2022; published: Sep. 13th, 2022

Abstract

Chronic kidney disease (DKD) is a common complication of diabetes. If it is not controlled in the

*通讯作者。

early clinical stage, it will develop into end-stage renal disease (ESRD). In order to improve the quality of life of patients and reduce the mortality of patients with diabetes nephropathy, drug selection is particularly critical. The new mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, with its high selectivity and effective blocking of mineralocorticoid receptor, can effectively protect the heart and kidney, and is a new choice for the treatment of diabetes nephropathy. The purpose of this article is to provide some clinical basis for the follow-up treatment of diabetes nephropathy by analyzing the main pathogenesis, pharmacological mechanism and clinical application of finerenone.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, Finerenone, Research Progress

Copyright © 2022 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

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)相关的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD), 通常称为糖尿病肾病, 显著增加肾衰竭、终末期肾病和心血管(cardiovascular, CV)事件的风险。在世界范围内, 糖尿病肾病占终末期肾病患者的 50%, 这大大增加了个人和社会的经济负担。

美国国家健康和营养检查调查数据的横断面分析表明, 大约 40% 的 2 型糖尿病患者患有慢性肾脏病 [1]。与 2 型糖尿病相关的慢性肾脏病患病率可能更高, 因为许多慢性肾脏病可能未被临床医生识别。此外, 2021 年美国疾病控制和预防中心的一份报告表明, 只有 10% 与 2 型糖尿病相关的慢性肾脏病患者清楚地认识到自己的疾病状况。

糖尿病肾病的诊断通常基于尿白蛋白排泄增加和肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)降低。糖尿病肾病的机制大致可分为代谢性、血流动力学因素性和炎症性[2]。虽然高血糖在肾损伤的发生中起着关键作用, 但其他促成因素, 包括高血压和炎症, 也会引发或延续糖尿病肾病。

慢性肾脏病患者的冠状动脉疾病、心力衰竭、心律失常和心源性猝死发生率更高, 死于心血管疾病的可能性远远高于进展为终末期肾病的可能性[3]。心力衰竭是慢性肾脏病患者中常见的心血管疾病。2018 年美国肾脏数据系统报告中对美国医疗保险人口的分析发现, 与没有慢性肾脏病的患者(6.0%)相比, 老年患者(≥ 66 岁)中心力衰竭的患病率(26.0%)要高得多[4]。此外, 一项基于英国的人群队列研究发现, 与单独 2 型糖尿病相比, 糖尿病肾病患者的血管相关死亡风险高出 60% [5]。这些结果表明, 靶向糖尿病肾病和慢性肾脏病的潜在机制是降低这些疾病进展和死亡率的关键。

越来越多的证据表明, 醛固酮、皮质醇和皮质酮以及配体非依赖性 Rac1 依赖性途径过度激活盐皮质激素受体可以加速心血管疾病和慢性肾脏病的发展和进展[6]-[12]。盐皮质激素受体过度激活会使肾脏, 血管和心脏炎症和纤维化, 从而导致心肾疾病的进展[6] [9]。

2 型糖尿病中慢性肾脏病的管理需要采用全面的方法来降低心肾风险并保留器官功能。尽管控制了高血糖, 但现有疗法存在很高的疾病进展残留风险。虽然目前指南推荐的与 2 型糖尿病相关的慢性肾脏病患者的治疗主要集中在慢性肾脏病进展的代谢和血流动力学驱动因素上, 但导致与 2 型糖尿病相关的慢性肾脏病患者终末器官损伤的炎症和纤维化因素在很大程度上未得到解决。因此, 非甾体类盐皮质激素

素受体拮抗剂可能是一种有效的治疗干预, 可通过阻断盐皮质激素受体介导的钠吸收和盐皮质激素受体在肾等上皮组织和心脏和血管等非上皮组织中的过度激活来减缓 2 型糖尿病患者慢性肾脏病的进展并降低心血管相关的发病率和死亡率。

2. 非奈利酮药理机制和作用方式

盐皮质激素受体在多种类型的细胞中表达, 包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、系膜细胞和足细胞[13] [14] [15]。盐皮质激素受体的过度活化增加了靶基因的表达, 靶基因则与炎症和纤维化途径有关, 这最终导致器官损伤[16]。临床研究表明, 足细胞中盐皮质激素受体的过度活化导致氧化应激增加, 进而导致细胞损伤和蛋白尿[17] [18]。醛固酮刺激系膜细胞导致与胶原基因表达增加相关的肌纤维细胞分化和细胞凋亡[19] [20]在肾小球肾炎小鼠模型研究中, 炎症细胞中的盐皮质激素受体信号传导对于肾损伤的发展至关重要[21]。盐皮质激素受体拮抗剂通过减少氧化应激和炎症途径来防止细胞损伤。

非奈利酮具有独特的药理学特征, 使其区别于类固醇盐皮质激素受体拮抗剂。第一代盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯有效但无选择性, 第二代盐皮质激素受体拮抗剂依普利酮选择性更强但效力更低, 非奈利酮不仅效果好且有选择性。非奈利酮和甾体盐皮质激素受体的药代动力学也不同。非奈利酮的尿排泄量最小, 半衰期短(2~3 小时), 无活性代谢物。相反, 螺内酯半衰期长, 且具有多种生物活性代谢物, 易在肾功能受损患者中累积。虽然螺内酯和依普利酮在肾脏和心脏中的药物浓度累积要高得多, 但非奈利酮具有均衡的肾-心分布。与依普利酮相比, 非奈利酮能更有效地减少心肌肥厚、血浆脑钠肽和蛋白尿。[22] [23]小鼠心脏纤维化模型也显示出不同于依普利酮的抗纤维化基因表达谱。综上所述, 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂如非奈利酮具有独特的生化、药代动力学、组织分布和下游信号特性, 使其成为一种不错的治疗选择。

3. 非奈利酮临床应用

一项研究中调查了与安慰剂相比, 在 5734 名晚期(主要是 3 期或 4 期)慢性肾脏病, 蛋白尿严重升高和 2 型糖尿病患者中, 与安慰剂相比, 非奈利酮加标准治疗对减缓慢性肾脏病进展和改善心血管功能的影响[24]。接受非奈利酮治疗的患者主要复合结局(肾衰竭时间、基线 eGFR 持续降低 $\geq 40\%$ 或死于肾脏原因)的风险低于随机安慰剂组。与接受安慰剂治疗的患者相比, 非奈利酮组患者发生关键次要性结局事件(心血管疾病死亡时间, 非致死性心肌梗死, 非致死性卒中或心力衰竭(heart failure, HF)住院治疗)的风险也较低。非奈利酮组患者的新发心房颤动或扑动的风险也显著降低[23]。

另一项研究调查了在 7437 例 2 至 4 期慢性肾脏病合并中度白蛋白尿升高, 或 1 期、2 期慢性肾脏病合并严重白蛋白尿升高的患者中, 与安慰剂相比, 非奈利酮加标准治疗对 2 型糖尿病患者的心血管疾病发病率和死亡率的影响[25]。在非奈利酮组, 主要复合结局(心血管疾病死亡时间、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心力衰竭)发生率显著低于安慰剂组。

在两项 III 期研究中, 非奈利酮比安慰剂更频繁地报告了高钾血症(FIDELIO-DKD 为 18.3% vs 9.0%, FIGARO-DKD 为 10.8% vs 5.3%) [25]。在 FIDELIO-DKD 中, 与安慰剂相比, 使用非奈利酮更常见的其他事件是低血压(4.8%对 3.4%)和低钠血症(1.4%对 0.7%) [24]。

对一项研究事后安全性分析, 以确定高钾血症的发生率和预测因素(通过中心实验室评估, 血清钾浓度 > 5.5 mmol/L), 非奈利酮组的 2785 名患者中有 597 名(21.4%)发生高钾血症, 安慰剂组的 2775 名患者中有 256 名(9.2%)发生高钾血症[26]。高钾血症的基线风险因素为女性、血清钾升高、eGFR 降低、UACR 升高、 β 受体阻滞剂的使用以及服用非奈利酮与安慰剂的比较。总的来说, 在中位随访 2.6 年后, 在高钾

血症风险最高的患者(即钾水平较高和 eGFR 较低的患者)中, 使用非奈利酮维持正受益风险比。

总体而言, 通过 III 期研究和后来的汇总分析, 非奈利酮在慢性肾脏病和 2 型糖尿病患者中显示出长期的肾脏和心血管益处; 其造成的血清钾的升高是可预测的, 并且可以通过常规监测进行控制。由于肾功能下降和基线钾水平较高的患者发生高钾血症的风险增加, 因此此事件包含在非奈利酮处方信息警告和注意事项中。如前所述, 应在开始使用非奈利酮之前和治疗期间定期测量血清钾水平和 eGFR, 并根据需要调整非奈利酮的剂量。(患者服用非奈利酮 10 mg/日时: 当血清钾 ≤ 4.8 mEq/L, 则可将服药量提升至 20 mg/日; 当血清钾在 4.8~5.5 mEq/L 时, 可保持当前 10 mg/日服用; 而当血清钾 > 5.5 mEq/L 时, 停止给药。患者服用非奈利酮 20 mg/日时: 若血清钾 < 5.5 mEq/L, 可继续当前 20 mg/日服用; 若血清钾 > 5.5 mEq/L, 则停止给药)。对于有高钾血症风险的患者, 可能需要更频繁的监测[24]。

4. 结语

非奈利酮是一种非甾体类第三代盐皮质激素受体拮抗剂, 其性质与甾体盐皮质激素受体拮抗剂不同, 导致效力、选择性、药代动力学、组织分布和安全性方面存在差异。非奈利酮对盐皮质激素受体具有高效性和选择性, 它的高亲和力结合可以防止盐皮质激素过度激活, 从而阻止纤维化和炎症, 纤维化与炎症则是慢性肾脏病进展的主要驱动因素。

在 II 期和 III 期临床试验中, 非奈利酮在一系列研究结果上均显示出较好的疗效, 并为轻度至重度慢性肾脏病和 2 型糖尿病患者提供有效的心血管和肾脏保护。在 III 期试验(包括对 $> 13,000$ 名患者的汇总分析)中, 非奈利酮的安全性也可以得到较好地验证。

参考文献

- [1] Koro, C.E., Bo, H.L. and Bowlin, S.J. (2009) Antidiabetic Medication Use and Prevalence of Chronic Kidney Disease among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the United States. *Clinical Therapeutics*, **31**, 2608-2617. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.10.020>
- [2] Alicic, R.Z., Rooney, M.T. and Tuttle, K.R. (2017) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- [3] Jankowski, J., Floege, J., Fliser, D., et al. (2021) Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*, **143**, 1157-1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
- [4] Agodoa, L. (2000) United States Renal Data System (USRDS). *Nephrologia*, **20**, 13-16.
- [5] Saez, M., Vizcaya, D., Vizcaya, D., et al. (2021) Incidence and Risk Factors for Mortality and End-Stage Renal Disease in People with Type 2 Diabetes and Diabetic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study in the UK. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002146. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002146>
- [6] Rajiv, A., Anker, S.D., George, B., et al. (2020) Investigating New Treatment Opportunities for Patients with Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: The Role of Finerenone. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, 1014-1023.
- [7] Bauersachs, J., Frédéric, J. and Toto, R. (2015) Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. *Hypertension*, **65**, 257-263. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>
- [8] Brown, N.J. (2013) Contribution of Aldosterone to Cardiovascular and Renal Inflammation and Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 459-469. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.110>
- [9] Buonafina, M., Bonnard, B. and Jaisser, F. (2018) Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, **31**, 1165-1174. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy120>
- [10] Gomez-Sanchez, E. and Gomez-Sanchez, C.E. (2014) The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Comprehensive Physiology*, **4**, 965-994. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>
- [11] Ong, G. and Young, M. (2017) Mineralocorticoid Regulation of Cell Function: The Role of Rapid Signalling and Gene Transcription Pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*, **58**, R33-R57. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0318>

- [12] Shibata, S., Nagase, M., Yoshida, S., *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>
- [13] Brem, A. and Gong, R. (2015) Therapeutic Targeting of Aldosterone: A Novel Approach to the Treatment of Glomerular Disease. *Clinical Science*, **128**, 527-535. <https://doi.org/10.1042/CS20140432>
- [14] van der Heijden, C., Deinum, J., Joosten, L., *et al.* (2018) The Mineralocorticoid Receptor as a Modulator of Innate Immunity and Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, **114**, 944-953. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy092>
- [15] Barrera-Chimal, J., Lima-Posada, I., Bakris, G.L., *et al.* (2017) Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease—Mechanistic and Therapeutic Effects. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 56-70.
- [16] 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>
- [17] Mi, B., Ying, C., Min, Z., *et al.* (2017) NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to Aldosterone-Induced Podocyte Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **312**, F556-F564. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00332.2016>
- [18] Shibata, S., Nagase, M., Yoshida, S., *et al.* (2007) Podocyte as the Target for Aldosterone: Roles of Oxidative Stress and Sgk1. *Hypertension*, **49**, 355-364. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000255636.11931.a2>
- [19] Diah, S., Zhang, G.X., Nagai, Y., *et al.* (2008) Aldosterone Induces Myofibroblastic Transdifferentiation and Collagen gene Expression through the Rho-Kinase Dependent Signaling Pathway in Rat Mesangial Cells. *Experimental Cell Research*, **314**, 3654-3662. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.018>
- [20] Mathew, J.T., Patni, H., Chaudhary, A.N., *et al.* (2008) Aldosterone Induces Mesangial Cell Apoptosis Both *in Vivo* and *in Vitro*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **295**, 73-81. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00435.2007>
- [21] Huang, L.L., Nikolic-Paterson, D.J., *et al.* (2014) Myeloid Mineralocorticoid Receptor Activation Contributes to Progressive Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 2231-2240. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012111094>
- [22] Kolkhof, P., Delbeck, M., Kretschmer, A., *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.000000000000091>
- [23] Platt, D. and Pauli, H. (1972) Studies on Organ- and Subcellular Distribution of 3 H-Spironolactone in Animals. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **22**, 1801-1802.
- [24] Food and Drug Administration (2021) KERENDIA (Finerenone) Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf
- [25] Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., *et al.* (2021) Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 2252-2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- [26] Agarwal, R., Joseph, A., Anker, S.D., *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>