

盐皮质激素受体拮抗剂的研究进展

符灵智 许剑峰 马彦卓 陈瑜 杨茜 齐书英

【摘要】 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活可以导致醛固酮产生,醛固酮结合盐皮质激素受体参与维持机体水和电解质平衡,盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)是竞争性抑制醛固酮与盐皮质激素受体结合的药物,已被证明可以显著降低心脏疾病的风险及减缓肾脏疾病的进展。该文主要介绍各类 MRA 的作用机制、生理效应和不良反应。

【关键词】 盐皮质激素受体拮抗剂;非奈利酮;依普利酮;螺内酯

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.002

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在神经激素内稳态中发挥重要作用,RAAS的激活导致醛固酮产生,醛固酮结合盐皮质激素受体(MR)参与维持机体水和电解质平衡,还能诱导促炎活性,并最终导致心、肾等靶器官功能障碍和衰竭。盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)作为利尿剂调节水、电解质平衡,可用于治疗原发性醛固酮增多症、高血压、心力衰竭(HF)和慢性肾脏病(CKD)等。临床上最常用的MRA是螺内酯,属于甾体类化合物,由于它对MR的选择性低,在肾脏中分布的浓度是心脏的6倍,因此服用后高钾血症的发生率高。依普利酮为第二代MRA,也是甾体类结构,但对MR的选择性高,抗醛固酮活性较螺内酯强,副作用也低。第三代MRA包括Finerenone、Esaxerenone、AZD9977、Apararenone、KBP-5074,具有非甾体类结构,对MR的选择性高,在心脏和肾脏平衡分布,不易产生高钾血症。

1 甾体类MRA

1.1 螺内酯

螺内酯已用于治疗HF 50多年,之前主要被认为是保钾利尿剂,可单独使用或和噻嗪类利尿剂联合使用,缓解HF患者症状、体征以及降低血压。最初发现MR在肾小管细胞中表达,并与钠潴留和钾丢失相关。此后,越来越多的证据表明,MR在血管平滑肌细胞、内皮细胞中有表达,甚至在心肌、大脑、肾脏以及眼睛中均有表达^[1]。

1999年,RALES研究人员开始评估在严重射血分数降低的心力衰竭[HF_rEF,左室射血分数(LVEF)<35%]患者中使用MRA是否会降低心血管死亡率和心力衰竭住院率(HHF)。结果表明,在1663例纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级的HF_rEF患者中,使用螺内酯(25 mg/d)能降低30%的死亡风险以及出现HF进展和猝死的概率,改善NYHA分级和HHF^[2]。当时慢性HF_rEF患者的治疗策略是使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。有人认为,使用ACEI和β受体阻滞剂(BB)会抑制醛固酮的生成。启动RALES研究的主要原因之一是Staessen等^[3]发现在原发性高血压患者中,尽管ACEI能有效降低血浆醛固酮水平,但通常在用药6个月时,血浆醛固酮水平往往会上升至或超过基线水平,即醛固酮逃逸或醛固酮突破。Brilla等^[4]研究表明,螺内酯可以抑制心肌和血管纤维化。

目前欧洲心脏病学会心力衰竭指南^[5]推荐甾体类MRA作为ACEI和BB治疗HF_rEF的第三线疗法。但是2014年的TOPCAT研究证明,3445例射血分数保留的心力衰竭(HF_pEF, LVEF>45%)患者应用螺内酯(15~45 mg/d)治疗不能降低有症状HF_pEF患者的主要转归风险(心血管死亡、心搏骤停或HHF)^[6]。

1.2 依普利酮

螺内酯利尿效果较差,并具有抗性激素的副作用,依普利酮具有更高的选择性,但与MR的结合程度较低。6642例急性心肌梗死14 d内的患者随机分为依普利酮组(平均剂量为42.6 mg)和安慰剂组,2组均应用标准的药物治疗,包括ACEI/血

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20210200)
作者单位:050082 石家庄,中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院心内科
通信作者:齐书英, E-mail: qsy304@126.com

管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、BB、利尿剂和阿司匹林, 平均随访 16 个月后, 依普利酮组全因死亡率的相对风险降低 15%, 心血管疾病死亡率或住院率的相对风险降低 13%。依普利酮组严重高钾血症 (≥ 6 mmol/L) 的发生率显著高于安慰剂组 ($P=0.002$)^[7]。2002 年, 依普利酮用于治疗心肌梗死后慢性 HF。

在 HF 标准治疗基础上, 2 737 例轻度 HF 患者被随机分为依普利酮 25~50 mg/d 或安慰剂组, 平均随访 21 个月后, 依普利酮组比安慰剂组死亡风险、全因住院治疗风险、LVEF $<30\%$ 的患者 HHF、最近 (<6 个月) 因心血管原因住院率均降低, 轻度 HF 患者的症状 (NYHA II 级) 减轻, 依普利酮也被证明可以降低新发心房颤动的发生率^[8]。

依普利酮没有活性代谢物, 其半衰期比螺内酯的活性代谢物短得多。Cook 等^[9]发现长期服用 100 mg 依普利酮后, 稳定状态下依普利酮的半衰期为 4 h。Weinberger 等^[10]证明, 每天 2 次依普利酮对高血压患者的降压效果高于每天 1 次。

2 非甾体类 MRA

2.1 Esaxerenone

Esaxerenone 是高亲和力和高选择性的 MRA, 有多个 II 期临床研究研究了 Esaxerenone 的降压作用。426 例日本原发性高血压患者接受 12 周的降压治疗, 使用 1.25、2.5 或 5 mg/d 的 Esaxerenone 分别使静息收缩压降低了 10.7、14.3、20.6 mmHg, 而安慰剂组仅降低 7.0 mmHg^[11]。2 项多中心、开放的、非随机剂量递增研究测试中度肾功能不全 [估算肾小球滤过率 (eGFR) $\geq 30\sim 60$ ml/(min \cdot 1.73 m²)] 的日本高血压患者使用 Esaxerenone 的疗效和安全性, 患者均无 2 型糖尿病伴蛋白尿, 主要疗效终点是治疗 12 周后静息收缩压为 $\geq 140\sim 180$ mmHg 和舒张压为 $\geq 140\sim 180$ mmHg, Esaxerenone 单一治疗或与 RAAS 抑制剂联合治疗均显示出强大的抗高血压作用。在 Esaxerenone 单一治疗组和联合治疗组中, 血清钾增加量分别为 (0.3 \pm 0.3) mmol/L 和 (0.4 \pm 0.3) mmol/L。12.1% 的联合治疗组患者出现血清钾水平 ≥ 5.5 mmol/L, 但未达到需要减少剂量或中断治疗的血清钾水平, 而单一治疗组患者未出现此现象^[12]。

在 ESAX-HTN 研究^[13]中, 1 001 例高血压患者被随机分为 2.5、5 mg/d 的 Esaxerenone 组和 50 mg/d 依普利酮组, 并治疗 12 周。2.5 mg/d

Esaxerenone 组患者静息收缩压降低 13.1 mmHg, 50 mg/d 依普利酮组降低 11.9 mmHg, 而 5 mg/d Esaxerenone 组降低 16.5 mmHg。Esaxerenone 抗高血压更有效的可能机制是作用持续时间长。与依普利酮相比, Esaxerenone 组血清钾水平升高的发生率略高。

ESAX-DN 研究^[14]是对 455 例合并有 2 型糖尿病和微量白蛋白尿 [尿白蛋白肌酐比值 (UACR) 为 45~300 mg/g] 的高血压患者使用 Esaxerenone 进行疗效和安全性评价的多中心 III 期临床试验。已经接受 RAAS 抑制剂治疗的高血压患者被随机分为安慰剂组或 1.25 mg/d 组 (根据血清钾水平并逐渐将 Esaxerenone 加至 2.5 mg/d), 52 周后 Esaxerenone 组 UACR 降低。与 ESAX-HTN 的研究数据一致, Esaxerenone 组高钾血症发生率显著升高, 包括血清钾 ≥ 6.0 mmol/L 或 2 次连续测量的血清钾 ≥ 5.5 mmol/L, 4% 患者因血清钾升高而停药。Esaxerenone 可有效降低高血压患者的血压, 减少 2 型糖尿病患者的微量白蛋白尿。

2.2 Apararenone

Apararenone 是非常长效的非甾体 MRA。可惜目前缺乏关于它的临床前数据。目前仅发表了 I 和 II 期的研究结果。在 I 期研究中, 223 名健康成人服用单剂量和多剂量的 Apararenone 后安全性和耐受性良好。单剂量和多剂量给药后观察到 Apararenone 和其活性代谢物 1118174 血浆半衰期极长 (275~285 h 和 1 126~1 250 h)。Apararenone 在肝脏进行代谢, 可能经肠肝循环, 并调节细胞色素 P450 酶和 P-糖蛋白活性, 14% 通过尿液排出^[15]。

在 293 例早期糖尿病肾病 (UACR 50~300 mg/g) 患者的 II 期研究中表明, 服用药物 24 周后, Apararenone 以剂量依赖性方式显著降低 UACR, 且可导致 eGFR 轻度下降 (与基线相比, 中位变化 6.6%~8.8%), 最高剂量达到 10 mg/d 时, 血清钾最多增加 0.3 mmol/L^[16]。

2.3 AZD9977

AZD9977 是新型非甾体 MRA, 与 MR 亲和力及选择性与依普利酮相当^[17]。AZD9977 以剂量依赖性方式降低 UACR, 在临床 I 期研究中, AZD9977 安全性且耐受性良好, 单次给药后的血浆半衰期为 2~3 h, 给药 8 d 后的半衰期为 4~9 h, 24%~37% 通过尿液排出^[18]。氟氢可的松刺激后,

单剂量 AZD9977 (200 mg) 导致尿液 Na^+/K^+ 比率显著增加,与依普利酮 (100 mg) 相似^[19]。

2.4 KBP-5074

KBP-5074 是新型、高亲和力和选择性的非甾体 MRA,与 MR 的结合亲和力高于 2 种甾体 MRA。与其他甾体激素受体相比,KB-5074 选择性结合 MR^[20]。在 Dahl 盐敏感的高血压大鼠模型中,KB-5074 呈剂量依赖性方式降低血压,显著减少 24 h 尿白蛋白排泄,降低肾、心脏与体重的比率^[20]。在健康志愿者、轻度/中度 CKD (2 期和 3 期)、重度 CKD (4 期) 和血液透析患者进行的 I 期和 II 期临床试验中,均证实了 KB-5074 的安全性和耐受性^[21-22]。在健康志愿者中,每天 1 次 KB-5074 0.25~0.5 mg,持续 14 d,发现 KB-5074 达到血浆峰值浓度为 6 h,血浆半衰期为 60 h^[22]。轻度/中度 CKD 患者也有类似结果。1 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 BLOCK-CKD^[22] 研究对 162 例难治或控制不良的高血压和晚期 CKD 患者使用 KB-5074 (0.25 或 0.5 mg/d) 的安全性和有效性进行了评估。患者平均基线收缩压为 155.3 mmHg,舒张压为 87.7 mmHg。84 d 后,KB-5074 0.25 mg 组收缩压比安慰剂组降低 7.0 mmHg,KB-5074 0.5 mg 组降低 10.2 mmHg,舒张压变化不大。KB-5074 组的 UACR 值有降低的趋势,但未达到统计学意义。3 组高钾血症 ($5.6 \text{ mmol/L} \leq \text{K}^+ < 6.0 \text{ mmol/L}$) 发生率均增加,在 KB-5074 0.5 mg 组中增加率最多,未观察到 $\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ 的高钾血症患者^[21]。

2.5 Finerenone

Finerenone 是高选择性和特异性的非甾体类 MRA,在临床前研究中发现,Finerenone 对心肾损害具有保护作用。在醋酸去氧皮质酮高血压大鼠模型中,Finerenone 显著降低心肌肥厚和脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平^[23],呈剂量依赖性降低 UACR,且对大鼠肾脏的肾小球、肾小管和血管损伤均有保护作用。这些有益的效果是通过不降低血压来实现的,Finerenone 比依普利酮更有效^[23]。与非甾体类 MRA 相比,Finerenone 在不同的啮齿动物模型中被证实有抗肥大、抗增殖、抗炎和抗纤维化的作用,且保护作用更强。Finerenone 已被证明可抑制某些心脏促纤维化基因,而这些基因受依普利酮和螺内酯的调节效率较低,因此在左室中产生明显更强的抗纤维化作用^[24]。

Finerenone 安全性和耐受性良好,由肾脏排泄程度轻微 ($<1\%$),血浆半衰期短 (2~3 h),且适用于肾功能衰竭患者,目前未发现活性代谢物^[25]。在 1 项随机、双盲、2b 期多中心 MRA 在 HF 患者中耐受性 (ARTS-HF) 研究中,共纳入 1 055 例因 HF 恶化而在急诊室就诊的 2 型糖尿病合并或不合并 CKD 的患者,平均年龄 71 岁。将患者随机分为 6 组,其中 1 组接受依普利酮,其他 5 组接受不同剂量的 Finerenone,治疗 90 d。主要终点为治疗 90 d 内血浆 NT-proBNP 降低超过基线水平 30%,联合次要终点为任何原因死亡、心血管疾病住院或因心力衰竭恶化急诊就诊,并评测健康相关生活质量 (QOL)。研究期间,所有药物剂量向上滴定,依普利酮组从隔天 25 mg 剂量开始,在 30 d 时增至 25 mg/d,截至 60 d 时增至 50 mg/d。Finerenone 组分别从每天 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg 或 15 mg 开始,30 d 时只要血钾保持在 $\leq 5.0 \text{ mmol/L}$,则分别增至每天 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg 和 20 mg。截至 90 d 时,所有组别达到主要终点患者百分比相似,分别为依普利酮组 37.2%,Finerenone 各剂量组分别为 30.9%、32.5%、37.3%、38.8% 和 34.2%。与依普利酮组相比,Finerenone (除外最低剂量) 治疗的所有患者联合次要终点的发生率较低,其中每天 10 mg 起始剂量的 Finerenone 治疗组患者风险降低最明显 ($\text{HR}=0.56$, $P=0.0157$)。与依普利酮组相比,Finerenone 组个体次要终点发生率也降低,包括心血管疾病住院 ($\text{HR}=0.56$, $P=0.0229$)、全因死亡 ($P=0.0262$) 和心血管死亡 ($P=0.0108$)。Finerenone 起始剂量每天 7.5 mg 和 10 mg 患者的 QOL 也一致优于依普利酮组^[26]。在 MRA 耐受性 (ARTS) II 期研究^[27] 中,HF 合并轻度/中度 CKD 的患者使用 Finerenone 与使用甾体类 MRA 药物螺内酯相比,高钾血症的发生率较低,Finerenone 降低脑钠肽 (BNP)、NT-proBNP 和蛋白尿水平的效果与螺内酯相同。与依普利酮组相比,所有 Finerenone 剂量组患者的 NT-proBNP 水平下降超过 30%。

在 CKD 和 2 型糖尿病患者中进行的 MRA 在糖尿病肾病患者中耐受性 (ARTS-DN) 研究^[28] 表明,在高钾血症导致高停药率的情况下,Finerenone 可呈剂量依赖性方式降低 UACR。事后分析显示,UACR 的下降与血压或 eGFR 的变化无关,支持 Finerenone 血压独立作用的临床前数据^[25,28]。在

Finerenone 在糖尿病肾病中的减缓肾衰竭和疾病进展 (FIDELIO-DKD) 研究^[29]中, 5 734 例 CKD 合并 2 型糖尿病患者随机分为安慰剂组和 Finerenone 组 (10、20 mg/d), 所有患者均以最大耐受剂量接受 RAAS 阻断剂 (ACEI 或 ARB) 治疗。中位随访 2.6 年后, Finerenone 比安慰剂组显著降低了主要终点事件 (肾功能衰竭发病、至少 4 周内 eGFR 自基线持续下降 $\geq 40\%$ 、因肾病死亡) 发生率和次要终点事件 (心血管死亡、非致命性心肌梗死、中风、因 HF 住院) 发生率。Finerenone 组比安慰剂组高钾血症相关的中断发生率较高 (2.3% 对 0.9%), 但低于其他 RAAS 阻断试验。Finerenone 对合并 CKD 的 2 型糖尿病患者心脏保护作用 (FIGARO-DKD) 双盲随机对照研究^[30]纳入全球 7 437 例 2 型糖尿病合并轻中度 CKD 患者, 旨在评估 Finerenone 在标准治疗基础上减少患者不良心血管事件的有效性和安全性。结果显示, 与安慰剂相比, Finerenone 可显著降低 2 型糖尿病合并 CKD 患者主要终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因 HF 住院) 发生风险达 13% ($HR=0.87$, $95\%CI: 0.76\sim 0.98$, $P=0.026$), 且亚组分析表明无论患者 UACR 及 eGFR 基线水平如何, Finerenone 均有一致的心血管获益。

3 小结

MRA 是治疗各种心血管和肾脏疾病的基石。多项研究表明, MRA 在改善 UACR 水平、难治性高血压、HF 引起的心脏重构和血管损伤方面具有重要作用, 并降低心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因 HF 住院的心血管复合终点事件。非选择性甾体类 MRA (如螺内酯), 在临床上被广泛使用, 但是由于其高钾血症等副作用, 需要保留改善心肾功能作用、并降低副作用的药物出现。虽然依普利酮是螺内酯最安全的替代品, 但像 Finerenone 这样的非甾体类 MRA 新药物可能是更有希望的替代品, 其高钾血症风险较低, 并且与其他非选择性 MRA 相比, 其心血管和肾脏获益相当。但是 Esaxerenone、AZD9977、Apararenone、KBP-5074 这些新型的非甾体类 MRA 仍需大量的研究证明其对心肾功能的影响。

参 考 文 献

[1] Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(11):1165-1174.

[2] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. N Engl J Med, 1999, 341(10):709-717.

[3] Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression[J]. J Endocrinol, 1981, 91(3):457-465.

[4] Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension[J]. Am J Cardiol, 1993, 71(3):A12-A16.

[5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.

[6] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15):1383-1392.

[7] Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(18):1598-1603.

[8] Ferreira JP, Lamiral Z, McMurray JJV, et al. Impact of insulin treatment on the effect of eplerenone: insights from the EMPHASIS-HF trial[J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(6):e008075.

[9] Cook CS, Berry LM, Bible RH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]eplerenone after oral administration to humans[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(11):1448-1455.

[10] Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension[J]. Am J Hypertens, 2002, 15(8):709-716.

[11] Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Antihypertensive effects and safety of esaxerenone in patients with moderate kidney dysfunction[J]. Hypertens Res, 2021, 44(5):489-497.

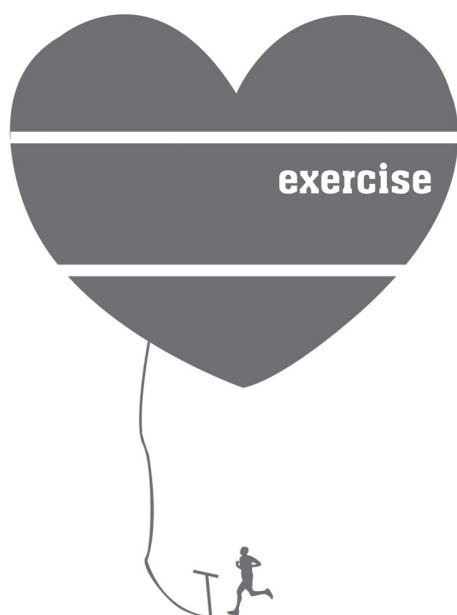
[12] Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of essential hypertension: a phase 2 randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(7):542-551.

[13] 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)[J]. Hypertension, 2020, 75(1):51-58.

[14] Yamada M, Mendell J, Takakusa H, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of [¹⁴C]esaxerenone, a novel mineralocorticoid receptor blocker in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(3):340-349.

[15] Iijima T, Katoh M, Takedomi K, et al. Discovery of apararenone(MT-3995) as a highly selective, potent, and novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist[J]. J Med

- Chem, 2022, 65(12):8127-8143.
- [16] Wada TKH, 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[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(2):120-130.
- [17] Bamberg K, William-Olsson L, Johansson U, et al. The selective mineralocorticoid receptor modulator AZD9977 reveals differences in mineralocorticoid effects of aldosterone and fludrocortisone[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2019, 20(1):1470320319827449.
- [18] Bamberg K, Johansson U, Edman K, et al. Preclinical pharmacology of AZD9977: a novel mineralocorticoid receptor modulator separating organ protection from effects on electrolyte excretion[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0193380.
- [19] Erlandsson F, Albayaty M, Chialda L, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and effects on urinary electrolyte excretion of AZD9977, a novel, selective mineralocorticoid receptor modulator[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(7):1486-1493.
- [20] Jaissier F, Tan X, Chi S, et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist KBP-5074 limits albuminuria and has improved therapeutic index compared with eplerenone in a rat model with mineralocorticoid-induced renal injury[J]. Front Pharmacol 2021, 12:604928.
- [21] Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study[J]. Hypertension, 2021, 78(1):74-81.
- [22] Bakris G, Yang YF, Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonists for hypertension management in advanced chronic kidney disease: BLOCK-CKD trial[J]. Hypertension, 2020, 76(1):144-149.
- [23] Luettgies KBM, Diemer JN. Finerenone reduces renal ROR γ t γ δ T cells and protects against cardiorenal damage[J]. Am J Nephrol, 2022, 53(7):552-564.
- [24] Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity[J]. Hypertension, 2018, 71(4):599-608.
- [25] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. Circulation, 2021, 143(6):540-552.
- [26] Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists: a comprehensive review of finerenone[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(11):140.
- [27] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial[J]. Am J Nephrol, 2019, 50(5):333-344.
- [28] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23):2219-2229.
- [29] Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial[J]. Am J Nephrol, 2019, 50(5):345-356.
- [30] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(24):2252-2263.
- (收稿:2023-08-13 修回:2024-01-15)
(本文编辑:洪玮)



运动演绎精彩

健康成就未来