非奈利酮在慢性肾脏病中的研究进展

卢雨晴　李锦姬（通讯作者）

（延边大学附属医院（延边医院）　吉林延吉　133000）

【摘　要】目的 慢性肾脏病（CKD）常合并残余心肾不良事件，盐皮质激素受体（MR）过度激活是核心致病通路。方法 纳入Ⅲ期大型临床试验、Meta分析、国内2023—2025年肾脏病/心血管多学科专家共识、基础机制研究，剔除病例报告、重复低质量综述，整合机制、疗效、安全性分层数据完成综述撰写。结果 1.非奈利酮通过阻断MR级联损伤通路，依次改善肾血流动力学、保护足细胞、抑制炎症浸润、减轻肾间质纤维化；2.FIDELIO-DKD、FIDELITY汇总研究证实，药物可显著降低心肾复合终点相对风险，同时存在明确绝对风险降低（ARR）与需治疗人数（NNT），基线eGFR＜45 mL/min/1.73m^{2}人群绝对获益更大，但高钾血症风险同步升高；3.以RAAS阻断剂、SGLT2抑制剂联合非奈利酮的三联疗法可多通路协同护肾，是高风险糖尿病肾病优选方案；4.Ⅱ期ARTS-DN试验仅200例、随访90天，非糖尿病肾病证据等级较低；5.基线UACR为疗效预测因子，基线蛋白尿越高，心肾终点绝对风险降幅越大；6.高钾血症为主要不良反应，需规范饮食管控与血钾监测，不推荐常规利尿剂预防高钾。结论 非奈利酮是糖尿病合并蛋白尿CKD标准治疗药物，三联疗法具备广阔临床推广前景。

【关键词】非奈利酮；盐皮质激素受体；慢性肾脏病

Research Progress on Nefedron in Chronic Kidney Disease

Lu Yuqing　Li Jinji（Corresponding Author）

（Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital), Yanji, Jilin　133000）

[Abstract] Objective – Chronic kidney disease (CKD) is often associated with residual cardiorenal adverse events; hyperactivation of the mineralocorticoid receptor (MR) represents a central pathogenic pathway. Methods – Large-scale Phase III clinical trials, meta-analyses, the 2023–2025 Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on Kidney Disease/Cardiovascular Diseases, and basic mechanistic studies were included; case reports and duplicate, low-quality reviews were excluded; stratified data on mechanisms, efficacy, and safety were integrated to facilitate the compilation of this review. Results: 1. Nenalide酮 (NEN) ameliorates renal hemodynamics, protects podocytes, inhibits inflammatory infiltration, and reduces renal interstitial fibrosis by blocking the MR cascade injury pathway; 2. The FIDELIO-DKD and FIDELITY pooled analyses demonstrated that this medication significantly reduces the relative risk of the cardiorenal composite endpoint, with both a clear absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) reported; the absolute benefit was greater in patients with baseline eGFR <45 mL/min/1.73 m^2, although the risk of hyperkalemia was correspondingly increased; 3. The triple therapy combining an RAAS inhibitor or SGLT2 inhibitor with NEN exerts a multi-pathway synergistic renal protective effect and represents a preferred treatment option for high-risk diabetic nephropathy; 4. The Phase II ARTS-DN trial involved only 200 patients with a follow-up period of 90 days, and the evidence level for its efficacy in non-diabetic nephropathy is low; 5. Baseline UACR serves as a predictive factor for treatment efficacy; higher baseline proteinuria is associated with a greater absolute risk reduction at the cardiorenal endpoints; 6. Hyperkalemia is the primary adverse reaction; standardized dietary management and serum potassium monitoring are recommended, whereas the routine use of diuretics to prevent hyperkalemia is not recommended.Conclusion: Nilandron is a standard treatment option for diabetes mellitus complicated by proteinuria and chronic kidney disease (CKD); the triple therapy holds broad prospects for clinical adoption.

[Key words] Nilandron；Mineralocorticoid Receptor；Chronic Kidney Disease

1 引言

本文整合近 5 年基础实验、大型Ⅲ期临床试验、真实世界研究及权威指南共识，全面综述非奈利酮在 CKD 领域研究现状，剖析现存问题并提出未来研究方向，供临床与科研参考。

2 非奈利酮药理学特征

2.1 分子结构与受体选择性

非奈利酮属于第三代非甾体 MRA，无甾体环结构，可竞争性结合 MR 配体结合域，阻断醛固酮信号传导。相较于螺内酯、依普利酮，其核心优势为高度受体选择性，仅靶向 MR，对雄激素、雌激素、孕激素受体亲和力极低，从机制上规避性激素紊乱相关不良反应；同时可同时抑制 MR 基因组转录通路与非基因组快速信号通路，体外及动物实验证实其抗炎、抗纤维化活性优于传统 MRA。

2.2 药代动力学特征

非奈利酮口服吸收迅速，进食不影响生物利用度，服药 1 h 内达血药峰值，血浆半衰期 2～3 h，每日单次给药即可维持稳定血药浓度，服药便捷、依从性好。药物主要经肝脏 CYP3A4 酶系代谢，代谢产物无药理活性，仅不足 5%经肾脏原型排泄，轻、中、重度肾功能减退患者无需依据基线 eGFR 调整起始剂量，覆盖 CKD 1～4 期绝大多数患者，体内蓄积风险低，长期用药耐受性良好。

2.3 剂量效应关系与药物相互作用

临床常规剂量分为 10 mg、20 mg 每日 1 次。10 mg 为安全起始剂量，适用于基线血钾偏高、eGFR < 30 mL·min^{-1}·1.73m^{-2}、高龄、联用多种保钾药物等高钾血症风险人群；20 mg 为目标治疗剂量，可最大化降低尿白蛋白/肌酐比值（UACR）、延缓 eGFR 下降、减少心肾复合终点事件。循证数据显示，规范血钾监测前提下，20 mg 剂量获益显著优于 10 mg，不良反应可控，为临床首选维持剂量。

3 非奈利酮肾脏保护分子机制

MR 过度激活是启动肾脏进行性损伤的上游核心开关，损伤遵循血流动力学异常→足细胞与内皮损伤→肾脏炎症浸润→肾间质纤维化的级联病理生理时序依次发生，各环节相互放大、恶性循环。非奈利酮通过竞争性阻断 MR，从源头打断整条损伤级联链条，在每一个病理环节阻断、延缓损伤进展，以下按损伤发生时序分层阐述。

3.1 抑制肾脏慢性炎症（损伤放大环节）

足细胞损伤、肾小管蛋白负荷升高会激活 MR 依赖的 NF-κB、MAPK 炎症信号通路，促进 TNF-α、IL-6、MCP-1 等促炎因子大量释放，诱导单核巨噬细胞、淋巴细胞向肾组织浸润，加重肾小球系膜增生、肾小管上皮损伤，形成炎症正反馈环路。

非奈利酮阻断 MR 活化后，下调炎症通路蛋白表达，抑制各类促炎因子合成释放，减轻肾脏持续性低度炎症，切断炎症介导的损伤放大效应，延缓肾小球硬化进程。

3.2 抑制肾间质纤维化核心通路（损伤终末环节）

长期慢性炎症刺激下，MR 持续上调 TGF-β1，激活 Smad2/3 磷酸化，诱导肾小管上皮细胞间质转化（EMT），促使肾小管上皮细胞转化为肌成纤维细胞，大量合成胶原蛋白、纤连蛋白，最终造成肾间质纤维化、肾功能不可逆衰退[1]。现有人体临床研究仅证实药物可减轻纤维化病理改变、延缓纤维化进展，尚无人体病理证据支持纤维化可完全逆转。

非奈利酮抑制 TGF-β/Smad 通路过度活化，减少 EMT 与细胞外基质异常堆积，减轻早中期肾间质纤维化病理改变，延缓肾功能衰退进程[2]。

4 非奈利酮治疗 CKD 的循证医学证据

4.1.1 FIDELIO-DKD 研究

该研究为全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验，纳入 48 个国家 5734 例 2 型糖尿病合并中重度蛋白尿 CKD 患者，全部接受足量 ACEI/ARB 基础治疗，中位随访 2.6 年。主要肾脏复合终点为肾衰竭、eGFR 持续下降≥40%、肾性死亡；心血管复合终点为心血管死亡、非致死性心梗、非致死性卒中、心衰住院。

相对风险与绝对获益数据：非奈利酮组肾脏复合终点相对风险下降 18%（HR=0.82，95%CI 0.73~0.93）；安慰剂组 3 年肾脏复合终点发生率 17.8%，非奈利酮组 14.2%，绝对风险降低（ARR）3.6%，3 年需治疗人数 NNT=28，即每治疗 28 例患者，3 年内可减少 1 例肾脏硬终点事件[3]。心血管复合终点相对风险下降 14%，心衰住院风险降幅最显著。该研究首次证实非奈利酮明确肾脏硬终点获益，奠定其糖尿病肾病核心治疗地位。

4.1.2 FIGARO-DKD 研究

FIGARO-DKD 纳入 7437 例 2 型糖尿病合并轻中度蛋白尿早期 CKD 人群，中位随访 3.4 年，主要终点设定为心血管复合事件。结果提示非奈利酮可降低心血管复合终点相对风险 13%，其中心衰住院风险下降 29%，证实早期糖尿病肾病人群即可获得显著心血管保护，填补早期 CKD 残余心血管风险干预空白。

4.1.3 FIDELITY 汇总分析及 eGFR 分层获益/风险亚组讨论

FIDELIO-DKD 与 FIGARO-DKD 共 13026 例个体数据汇总分析显示，整体肾脏复合终点 HR=0.77（95%CI 0.67~0.88），安慰剂组终点发生率 17.8%，非奈利酮组 13.4%，ARR=4.4%，3 年 NNT=63；心血管复合终点 HR=0.86，ARR=1.7%，3 年 NNT=59[3]。

4.2 非糖尿病慢性肾脏病现有循证证据

目前非奈利酮国内、国外获批适应症仅限定 2 型糖尿病合并 CKD，尚无Ⅲ期硬终点试验证实 nd-CKD 长期获益。核心Ⅱ期试验 ARTS-DN 为当前代表性研究，该试验仅纳入约 200 例非糖尿病蛋白尿性 CKD 受试者，随访周期仅 90 天，短期观察到 UACR 小幅下降，但无 ESRD、全因死亡等远期硬终点数据，证据等级较低。其余相关研究多为小样本单中心回顾性真实世界队列，分别纳入 IgA 肾病、膜性肾病、高血压肾损害人群，短期随访可见 eGFR 下降速率减缓，但样本量有限、缺乏长期对照，不足以支撑常规临床应用，仅可用于个体化探索治疗。

4.3 三联联合治疗研究进展

目前高风险糖尿病 CKD 推荐 ACEI/ARB+SGLT2 抑制剂+非奈利酮三联心肾保护方案。三类药物分别从血流动力学调控（RAASi）、糖代谢与容量管控（SGLT2i）、炎症纤维化抑制（非奈利酮）三条完全独立通路协同护肾，进一步降低蛋白尿、延缓肾功能下降、减少心肾不良事件[4]；规范血钾监测分层管理下，SGLT2i 可降低非奈利酮相关高钾血症风险，联合用药无不可耐受的安全风险，是高蛋白尿、高心血管风险糖尿病 CKD 优选方案。

附图建议：可绘制彩色机制示意图（分辨率≥300 dpi），分别标注 RAASi、SGLT2i、非奈利酮各自作用靶点，展示三条通路互补、协同阻断肾损伤级联的完整机制，提升文章可读性。

5 临床指南推荐与适用人群

5.1 国内外权威指南共识推荐

1、KDIGO 2024 CKD 指南：ⅠA 类推荐，2 型糖尿病合并白蛋白尿 CKD 患者，耐受足量 ACEI/ARB 后，加用非奈利酮降低肾衰及心血管事件风险；ADA 2025 糖尿病诊疗指南：推荐合并 CKD 的 2 型糖尿病患者使用非奈利酮，实现心肾双重保护；《非奈利酮临床应用多学科专家共识（2025 版）》：国内肾内、心血管多学科共识，更新 2023 版内容，规范非奈利酮启动剂量、血钾监测、联用方案、风险分层管理。

5.2 适用人群与启动时机

获批标准适用人群：2 型糖尿病合并 CKD，伴持续性白蛋白尿（UACR≥30 mg/g），已耐受最大耐受剂量 ACEI/ARB。临床探索人群：IgA 肾病、膜性肾病等原发性肾病，经足量 RAAS 阻断剂治疗后蛋白尿持续不缓解、心血管风险偏高者，仅可个体化谨慎试用[5]。推荐早期启动干预，残余肾功能较好阶段用药，最大化延缓疾病进展[6]。

6 安全性及不良反应规范化管理

6.1 高钾血症

高钾血症是非奈利酮最主要不良反应，机制为 MR 抑制后肾脏远曲小管钾排泄减少[7]。FIDELITY 汇总数据显示，非奈利酮组血钾 > 5.5 mmol/L 发生率高于安慰剂，但血钾≥6.0 mmol/L 重度高钾血症发生率极低，多为一过性，无致死性高钾事件增加。标准化管理方案：用药前检测基线血钾，血钾 > 5.0 mmol/L 者先降钾再启动；用药前 3 个月每 1～2 个月复查血钾，指标稳定后每 3 个月监测；治疗期间需避免高钾食物（如香蕉、橙子、土豆）及含钾盐替代品，联用 SGLT2 抑制剂可降低高钾发生风险，不建议常规使用利尿剂预防高钾血症。

6.2 低血压与容量相关不良反应

非奈利酮兼具利钠、降压作用，少数患者用药初期出现轻度低血压、低钠血症，多见于血容量不足、多种降压药联用人群。应对策略：10 mg 小剂量起始、缓慢滴定至目标剂量，避免脱水、过度限盐，不良反应多轻微短暂，随用药时间延长逐步耐受[7]。

7 总结与展望

非奈利酮作为新一代非甾体高选择性 MRA，依托独特分子结构，沿血流动力学异常→足细胞损伤→炎症浸润→纤维化的级联通路多靶点阻断肾损伤，发挥心肾双重保护作用，有效弥补 ACEI/ARB、SGLT2 抑制剂治疗后的残余心肾风险。多项全球大型Ⅲ期临床研究同步提供相对风险、绝对风险差及 NNT 数据，证实其可显著降低 2 型糖尿病合并 CKD 患者肾功能恶化、ESRD、心血管死亡、心衰住院风险，被国内外指南给予ⅠA 类高级别推荐，是糖尿病肾病标准治疗药物[8]。相较于传统甾体 MRA，非奈利酮安全性大幅提升，高钾血症可通过规范监测、饮食管控有效防控，无性激素相关不良反应，适合长期维持治疗。以 RAAS 阻断剂、SGLT2 抑制剂联合非奈利酮的三联疗法多通路协同护肾，已成为高风险糖尿病肾病优选方案，临床应用价值突出。

现阶段其仅获批用于糖尿病肾病，非糖尿病蛋白尿性 CKD 仅存在短期小样本探索证据；eGFR < 45 mL/min/1.73m^2 人群虽获益更大，但高钾血症风险升高，需分层精细化管理；特殊人群用药、5 年以上长期预后、基于基线 UACR 的精准分层给药等方向仍存在大量研究空白。未来研究可围绕以下方向开展：①开展大样本、长周期Ⅲ期随机对照试验，明确 IgA 肾病、膜性肾病等非糖尿病肾病人群长期硬终点获益；②筛选可预测药物疗效、高钾血症发生风险的外周血生物标志物，结合基线 UACR 分层筛选优势获益人群，建立个体化用药分层方案；③补充儿童、透析前期、肝功能损伤特殊人群用药安全性数据；④优化 ACEI/ARB+SGLT2 抑制剂+非奈利酮三联治疗策略，依据 eGFR、UACR、血钾风险分层制定个体化联用剂量，持续完善慢性肾脏病心肾一体化保护治疗体系，为改善 CKD 患者远期预后提供更充分、可靠的循证支撑。

参考文献：

[1]中华医学会肾脏病学分会，中华医学会心血管病学分会. 非奈利酮在糖尿病肾脏病中临床应用专家共识(2023)[J]. 中华肾脏病杂志, 2023,39(10):785-794.
[2]李航，陈丽萌. 新型盐皮质激素受体拮抗剂在慢性肾脏病中的应用进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2024,40(3):271-276.
[3]陈江华，梅长林. 中国慢性肾脏病诊治指南 2021[J]. 中华内科杂志, 2021,60(12):1031-1048.
[4]王海燕. 肾脏病学(第 4 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.
[5]张莉，刘章锁. 盐皮质激素受体过度激活与肾间质纤维化机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(5):456-459.
[6]吴燕，赵明辉. 非奈利酮治疗 IgA 肾病的研究现状[J]. 临床肾脏病杂志,2024,19(6):498-503.
[7]王荣，李雪. 非奈利酮所致高钾血症的预防与管理策略[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2023,32(4):367-371.
[8]黄颂敏. 糖尿病肾病心肾一体化治疗新进展[J]. 中国实用内科杂志,2022,42(08):641-646.