

· 标准与规范 ·

非奈利酮在老年疾病临床应用的 中国专家共识(2025 版)

中华医学会老年医学分会 中华医学会老年医学分会老年心血管病学组

通信作者:王小明,空军军医大学西京医院老年医学科,西安 710032,Email:xmwang@fmmu.edu.cn;张存泰,华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科,武汉 430030,Email:ctzhang0425@163.com

【摘要】 肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节紊乱是老年人心血管疾病、糖尿病、慢性肾脏病等发生、发展及相互影响的重要基础,与老年患者的不良心血管结局存在密切关系。而盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)过度激活,促进了组织器官的炎症、纤维化及氧化应激,是全身代谢紊乱、糖尿病、心血管疾病以及肾脏疾病发生、发展的重要机制。新的临床研究证据显示非甾体类 MR 拮抗剂非奈利酮可高选择性阻断 MR,显著降低老年患者心血管事件的风险,改善了老年人的健康状况,为老年慢性共病患者的长期管理提供了新的措施。

【关键词】 老年共病; 盐皮质激素受体拮抗剂; 非奈利酮

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2024SF-ZDCYL-01-12)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPART-2025CN954)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.12.001

Chinese expert consensus on the clinical application of finerenone in geriatric diseases(2025 edition)

Chinese Society of Geriatrics, Cardiovascular Group of the Chinese Society of Geriatrics

Wang Xiaoming¹, Zhang Cuntai²

Corresponding authors: Wang Xiaoming, Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China, Email: xmwang@fmmu.edu.cn; Zhang Cuntai, Department of Geriatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: ctzhang0425@163.com

【Abstract】 Dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) is a key factor in the occurrence, development, and mutual influence of multiple geriatric diseases, including cardiovascular diseases, diabetes, chronic kidney disease, closely associated with adverse cardiac and renal outcomes in elderly patients. Excessive activation of the mineralocorticoid receptor (MR) promotes inflammation, fibrosis, and oxidative stress in tissues and organs, serving as a critical mechanism for the occurrence and development of systemic metabolic disorders, diabetes, cardiovascular diseases, and kidney diseases. Emerging clinical research evidence demonstrates that the non-steroidal MR antagonist finerenone can selectively block MR with high specificity, significantly reducing the risk of cardiac and renal events in elderly patients and improving their overall health status. This provides a new approach for the long-term management of older adults with chronic comorbidities.

【Key words】 Geriatric comorbidities; Mineralocorticoid receptor antagonist; Finerenone

Fund Program: Key Research and Development Program of Shanxi Province(2024SF-ZDCYL-01-12)

Practice guideline registration: International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPART-2025CN954)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.12.001

随着我国人口老龄化进程的持续加剧,老年疾病谱呈现出多病共存、多系统交互影响的复杂特征,这对老年医学的综合管理提出了新的挑战。流行病学研究显示:约 40% 的慢性肾脏病(chronic

kidney disease, CKD) 患者同时罹患心力衰竭(heart failure, HF, 简称心衰),在老年人群中, HF 与 CKD 的共病率高达 30%~50%。而在老年 CKD 患者群体中,约 60% 的病例存在糖尿病肾病



(diabetic kidney disease, DKD) 这一典型的代谢性肾损伤^[1]。值得关注的是, 糖尿病、高血压等心血管危险因素与心血管疾病、CKD 等老年常见疾病之间存在着复杂的双向促发关系, 这种相互作用加剧了多器官损伤及不良临床结局的风险。

MR 过度激活是驱动老年相关共病进展的关键病理生理机制。MR 广泛分布于肾脏、心脏、血管内皮、中枢神经系统、免疫细胞以及脂肪组织等多个重要器官系统, 在生理状态下调控水电解质平衡、血压稳态、炎症反应及神经内分泌功能重要生理过程。然而, 在衰老及病理状态下, MR 持续性激活触发炎症级联反应、氧化应激失衡、纤维化及内皮功能障碍等一系列病理改变, 通过心肾代谢、神经、免疫等多系统间的交互作用, 共同构成了 MR 相关的老年共病病理网络的核心环节^[2]。

基于上述机制认识, 靶向 MR 的干预策略日益受到学界关注。其中, 新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂 (non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, ns-MRA) 非奈利酮展现出独特的药理优势: 其具有高受体选择性、优化的组织渗透性特征、更少的性激素相关不良反应, 同时较传统 MRA 常见的高钾血症风险降低更明显, 能够高效阻断 MR 过度激活。从作用机制来看, 非奈利酮通过多途径拮抗 MR 介导的炎症反应、纤维化进程及氧化应激通路, 实现对多系统病理进程的协同调控。多项大型临床研究 (包括 FIDELIO 与 FIGARO 等) 的循证证据证实, 非奈利酮能够显著降低老年患者心血管及肾脏复合终点事件风险, 为老年共病的临床管理提供了兼具疗效优势与安全特性的新型治疗选择。

本共识系统阐述了非奈利酮在老年疾病治疗中的研究证据与临床实践经验, 深入探讨其在老年共病管理、老年综合征干预等方面的应用价值, 旨在为临床医师提供基于证据的规范化诊疗建议, 优化老年患者的个体化治疗策略, 从而有效改善临床预后并提升生活质量。

一、共识制定流程

1. 共识发起机构与专家组成员: 本共识由来自老年病学、心血管病学、内分泌学、肾病学、流行病学等领域的专家共同组建的共识工作组负责制定。共识制订工作于 2024 年 9 月启动, 并于 2025 年 9 月定稿。

2. 共识使用者与应用目标人群: 本共识的主要使用者为各级医疗机构的医务人员, 尤其适用于

需要进行老年疾病综合管理的患者。

3. 关键问题的遴选与确定: 工作组根据我国老年疾病的流行病学现状及新型非甾体 MRA 的最新循证证据进行系统查找和阅读, 在此基础上, 结合对部分专家的调研和访谈结果, 遴选出关键临床问题, 通过在线问卷的形式, 对初步拟定的临床问题进行重要性调研, 并邀请临床医师补充重要但尚未纳入的问题, 确定了共识需解决的核心问题, 并经过多轮专家咨询、讨论和反馈, 进一步确定了本共识的整体框架。

4. 证据检索: 共识制订工作组成立了专门的证据检索与评价小组, 围绕共识关键问题开展文献检索。检索的数据库包括 PubMed、Embase、中国知网、万方知识服务平台等。同时, 工作组还查阅并参考了 CKD、高血压、心力衰竭、糖尿病、CKM 综合征等相关的国际最新指南和共识。文献检索的截止日期为 2025 年 8 月 26 日。本共识注册于国际实践指南注册与透明化平台 (practice guideline registration for transparency, PREPARE), 注册号为 PREPARE-2025CN954。

5. 推荐意见的形成: 专家组基于证据检索与评价小组提供的国内外证据, 并结合我国老年慢病患者综合管理的临床现状, 通过共识会议法形成了针对各关键问题的推荐意见。2024 年 9 月至 2025 年 9 月, 专家组共进行了 3 轮共识讨论会, 经过公开讨论、反馈和修改, 最终达成共识。

二、盐皮质激素受体特点及增龄性改变

(一) 生理学特点

MR 属于类固醇激素受体核受体超家族, 生理性配体为醛固酮与皮质醇, 孕激素或雄激素及其衍生物也可与 MR 结合^[3]。MR 在心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞、肾小管上皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等表达^[3]。在肾脏, 醛固酮-MR 复合物与糖皮质激素反应元件结合, 激活肾小管上皮细胞钠通道和基底膜上的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶, 促进 Na^+ 、 Cl^- 重吸收并排出 H^+ 、 K^+ , 调节细胞外液容量和维持电解质平衡^[4], 发挥重要生理作用。

(二) 病理学特点

MR 参与全身多系统、多脏器的病理损伤过程。MR 过度激活促进氧化应激、引起内皮功能障碍、介导炎症和纤维化过程。多种炎症因子表达增加, 促进炎性细胞 (如巨噬细胞、T 细胞) 向促炎表型分化, 进一步促进并维持慢性炎症状态, 从而导致靶器官损伤^[4-6] (图 1)。



心肌组织 MR 过度激活增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性诱发系列氧化应激反应,介导炎症和纤维化过程,导致心肌肥厚、心室重塑、心肌缺血的发生发展^[7],MR 过度激活也可直接作用于心肌细胞基因转录,导致心肌细胞肥大^[8],提示阻断 MR 有利于改善心脏重塑^[8-10]。此外,MRA 还可改善慢性心力衰竭左心室收缩和舒张功能、降低血浆 B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 水平^[11-12]。

肾脏 MR 过度激活可直接通过 MRRac1 通路导致肾脏损伤或盐敏感性高血压^[13],或引起肾小球高压和高滤过,增加肾脏负担^[14]。MR 亦可导致巨噬细胞促炎表型分化,增加促纤维化相关基因表达,导致肾脏炎症和纤维化^[15]。MRA 治疗可改善肾功能^[16]。

血管 MR 激活可触发炎症介质[包括核因子-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell, NF-κB) 和白细胞黏附分子如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)]表达,导致内皮功能障碍,促进血管炎症发生发展^[17-19]。MR 激活还可通过增加肌源性张力、抑制舒血管介质等途径促进动脉重塑和纤维化,导致血管硬度增加^[20-21]。在成纤维细胞中,MR 激活通过激活 Ki-RasA 和促分裂原活化的蛋白激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase 1/2, MAPK1/2) 信号以及增加细胞周期蛋白 D1 和 E2 的表达,促进成纤维细胞增殖^[22]。

此外,阻断 MR 可以减轻自身免疫性脑脊髓炎小鼠脊髓中的神经炎症反应^[23]。而 MR 激动剂

醛固酮可促进认知障碍模型老年小鼠海马神经干细胞的增殖,改善认知功能障碍^[24]。MR 还可以通过中枢神经调控减轻股骨头内皮细胞损伤,当下丘脑室旁核 MR 活性被糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 抑制时,中枢递送 MR 激动剂可逆转此过程,通过恢复交感-血管信号轴,从而拮抗 GCs 诱导的骨坏死病理进程^[25]。

(三)药理学特点

根据分子结构可将 MRA 分为甾体类和非甾体类。螺内酯为甾体类 MRA,是临床应用时间最长的 MRA;依普利酮为高选择性甾体类 MRA;非奈利酮为非甾体类 MRA,三者分子结构、药理学特性比较见表 1。

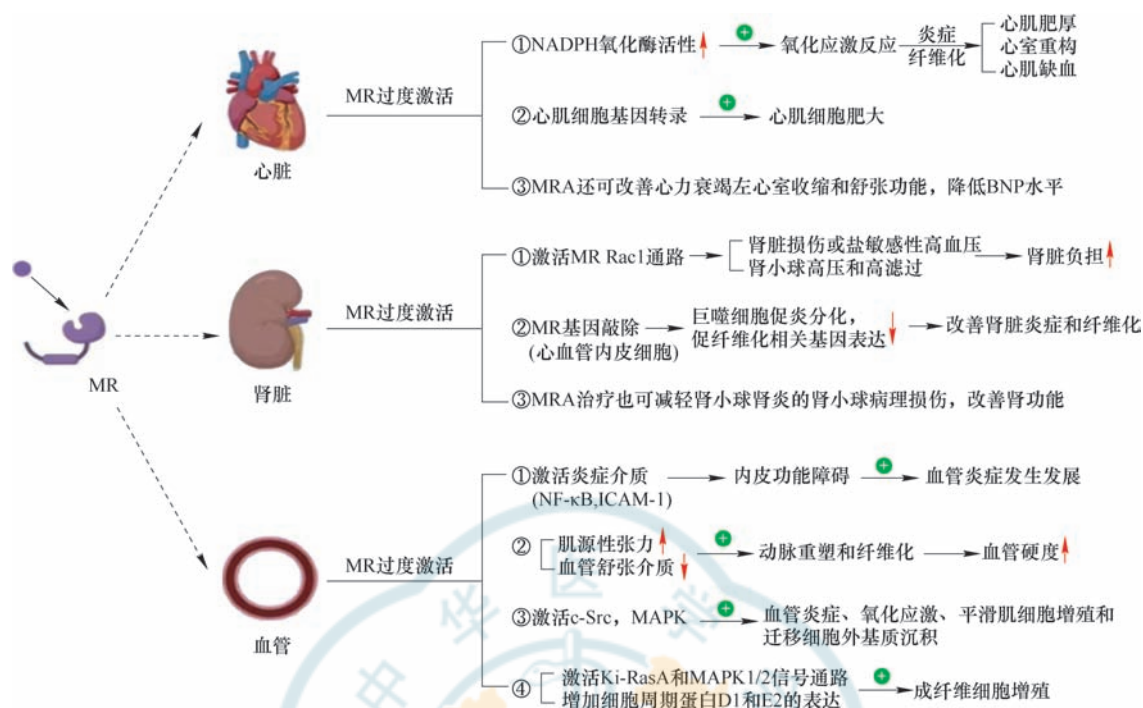
1. 甾体类 MRA:甾体类 MRA 主要包括螺内酯和依普利酮。依普利酮是在醛固酮分子结构基础上改造获得,二者均为扁平的甾体骨架结构。螺内酯的甾体结构与 MR 配体结合,发挥拮抗 MR 的作用^[26],对 MR 的拮抗效力强。但螺内酯对受体的选择性差,也可与雄激素受体/孕激素受体结合,因此表现出性激素相关不良反应,最常见为男性乳房发育症^[27]。依普利酮对甾体结构进行了优化,降低了对雄激素受体和孕激素受体的亲和力,提高了对 MR 的选择性,但依普利酮对 MR 的拮抗效力仅为螺内酯的 1/40^[26]。

2. 非甾体类 MRA:非甾体 MRA 是在二氢吡啶 (dihydropyridine, DHP) 结构基础上所研发的萘啶类衍生物,具有立体结构和侧链,与 MR 结合更完全,MR 拮抗效力更强^[26,28];同时,它对 MR 的选择性更高,对雄激素受体和孕激素受体的亲和力极低,因此,无性激素相关不良反应的发生^[29]。

表 1 三种 MRA 的比较

分类	甾体类 MRA		非甾体类 MRA
	螺内酯	依普利酮	非奈利酮
分子结构	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S	C ₂₄ H ₃ O ₆	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃
结构特性	扁平	扁平	大块状
对 MR 拮抗效力	+++	+	+++
对 MR 的选择性	+	+++	+++
组织分布	肾脏>心脏(约 6:1)	肾脏>心脏(约 3:1)	平衡分布(1:1)
口服生物利用度	80%~90%	69%	86.50%
蛋白结合率	88%	33%~60%	92%
代谢物	有多种活性代谢物(存在时间>3 周)	无活性代谢物	无活性代谢物
半衰期	>20 h ^a	4~6 h ^a	2~3 h ^b
常见不良反应			
性激素相关不良反应	++	+	—
高钾血症	有	有	有,程度轻

注:MRA,盐皮质激素受体拮抗剂;MR,盐皮质激素受体;^a 在心衰患者中;^b 在健康受试者中。



注: MR, 盐皮质激素受体; NADPH, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; MRA, 盐皮质激素受体拮抗剂; Rac1, Ras 相关 C3 肉毒素底物 1; NF-κB, 核因子 κB; ICAM-1, 细胞间黏附分子-1; micro-RNA, 微小 RNA; c-Src, 细胞源 Src; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; Ki-Ras, Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物。

图 1 盐皮质激素受体组织器官分布及作用机制

(四) MR 增龄性改变

生理状态下, 血浆肾素活性随着年龄增长而下降, 归因于年龄相关的肾脏改变(肾小球硬化、功能性肾单位数量减少)的影响^[30]。同时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的活性受多种综合因素影响, 组织病理结果显示年轻肾上腺球状带醛固酮合酶持续表达, 而老年肾上腺的醛固酮合酶表达较少, 且产生醛固酮的细胞簇较多, 年龄越大, 自主性醛固酮分泌越多, 生理性醛固酮分泌越少^[31-33], 因此, 衰老过程中 RAAS 激活可导致心血管疾病^[34]。而与年轻患者相比, 老年慢性缺血性心脏病所致心力衰竭患者 RAAS 系统激活程度更高^[35]。MR 表达增加可能通过加重线粒体损伤、增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累和氧化还原状态失衡驱动增龄性心脏功能障碍^[36]。此外, 醛固酮通过 MR 与血管紧张素 II 受体 1 型 (angiotensin II type 1 receptor, AT1) 受体结合, 激活氧化应激 Ras/NF-κB、AP-1/p53/p21 通路, 协同促进血管衰老^[37]。

三、非奈利酮在老年人群不同疾病中的证据及应用建议

(一) 老年慢性肾脏病

两项全球多中心 III 期临床 RCT 研究

(FIDELIO 与 FIGARO) 评估了非奈利酮在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并 CKD 患者中的有效性及安全性。FIDELIO 研究^[38] 纳入了 5 734 例 T2DM 合并 CKD 的成人患者, 在常规治疗的基础上, 以 1:1 的比例随机予以非奈利酮或安慰剂治疗。纳入标准: 尿白蛋白/肌酐比 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 且 < 300 mg/g, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 25 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73m⁻² 且 < 60 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73m⁻², 伴有糖尿病视网膜病变; 或 UACR ≥ 300 mg/g 且 $\leq 5\,000$ mg/g, eGFR ≥ 25 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73m⁻² 且 < 75 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73m⁻²。入组患者的平均年龄为 65.6 岁, 中位随访 2.6 年。结果表明, 与安慰剂组相比, 非奈利酮可显著降低肾脏主要复合终点 (肾功能衰竭、eGFR 降低 $\geq 40\%$ 持续 4 周以上或肾脏死亡) 的风险达 18%, 用药 4 个月后 UACR 可降低 31%, 同时心血管复合终点 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因心力衰竭住院) 的风险下降 14%。FIGARO 研究^[39] 纳入了 7 437 例 T2DM 合并 CKD 的成人患者, 以同样方式随机分组。纳入标准为 UACR ≥ 30 mg/g 且 < 300 mg/g, eGFR ≥ 25 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$



1.73m^{-2} 且 $\leq 90\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$; 或 $\text{UACR} \geq 300\text{ mg/g}$ 且 $\leq 5\,000\text{ mg/g}$, $\text{eGFR} \geq 60\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 。入组患者平均年龄 64.1 岁,中位随访 3.4 年。结果显示非奈利酮可使主要心血管复合终点事件风险降低 13%,肾脏复合终点风险降低 23%,用药 4 个月后 UACR 下降 32%。FIGARO 研究纳入患者主要为 CKD 1~2 期患者(61.7%),而 FIDELIO 研究纳入患者主要为 CKD 3~4 期患者(88.4%),以上两项研究的亚组分析发现在年龄 ≥ 65 岁组与 <65 岁组心、肾终点事件的发生率差异无统计学意义^[40]。

FIDELITY 研究^[40]中国亚组入组 697 例患者,结果显示,非奈利酮可使中国 T2DM 相关 CKD 患者的肾脏复合结局风险降低 43%,心血管复合结局的获益与全球人群一致。亚组分析表明,在合并有 ASCVD 的患者中,心血管复合终点事件风险降低了 17%,而无 ASCVD 病史患者下降 9%。非奈利酮还可显著降低合并 ASCVD 史患者心血管死亡或心力衰竭住院复合事件风险 18%,全因死亡风险 15%^[41]。FIDELIO-DKD 研究与 FIGARO-DKD 研究显示,非奈利酮可使糖尿病合并 CKD 患者新发心房颤动风险降低 29%,新发心力衰竭风险降低 32%。FIDELIO-DKD 研究中有 8.1%(461 例)患者既往有心房颤动病史,亚组分析发现,无论是否有心房颤动病史,患者的肾、心获益均一致。该研究中 7.7%(436 例)患者有心力衰竭病史,FIGARO-DKD 研究中有 7.8%(571 例)患者有心力衰竭病史。亚组分析发现,无论是否有心力衰竭病史,患者在肾脏、心血管及因心力衰竭住院相关风险方面的获益也是一致的^[42-43]。因此,对于存在 ASCVD 风险以及心力衰竭的 CKD 患者,应考虑优先使用非奈利酮治疗。针对不伴有糖尿病的 CKD (non-diabetic chronic kidney disease, ndCKD) 患者应用非奈利酮的大型 III 期临床试验(FIND-CKD 研究)正在进行中。该研究纳入 24 个国家 1 584 例患者,随机分配至非奈利酮组或安慰剂组。基线时 eGFR 和 UACR 中位数分别为 $46.7\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 和 818.9 mg/g ^[44],预计 2026 年公布结果。真实世界研究显示,非奈利酮能显著降低 ndCKD 患者尿蛋白水平并改善肾功能,且耐受性良好。一项中国研究纳入 16 例 ndCKD 患者,平均年龄(55.38 ± 14.37)岁,基线 eGFR (80.16 ± 31.46) $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$,中位 UACR 643.58 mg/g ,联合非奈利酮治疗 3 个月后,UACR 较基线降低 44.52%^[45]。

另一项纳入 37 例 ndCKD 患者的中国研究也得出了类似的结论,使用非奈利酮治疗 12 个月后,UACR 较基线中位下降 664.95 mg/g ^[46]。此外,一项针对 36 例原发性 IgAN 患者的研究显示,非奈利酮治疗 3 个月后蛋白尿水平显著降低^[47]。另有一项研究纳入 49 例 IgAN 患者,非奈利酮治疗 1 个月后 UACR 降低了 24.86%,3 个月下降 42.29%,6 个月后 UACR 水平仍持续降低^[48]。在上述研究中,患者 eGFR 未显著下降,也未出现因高钾血症停药或住院的情况^[49]。上述研究样本量较小,未来仍需更大规模的前瞻性临床研究证实。

肾素-血管紧张素系统抑制剂 (renin-angiotensin system inhibitors, RASi) 是 CKD 治疗的基石药物,FIDELIO 和 FIGARO 研究均证实在 RASi 最大耐受剂量基础上加用非奈利酮可进一步改善 CKD 合并 T2DM 患者的心、肾结局。2024 年 KDIGO 指南建议此类患者($\text{eGFR} > 25\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 、血钾正常、存在白蛋白尿)可在 RASi 的基础上联合应用非奈利酮;对于因血压不能耐受或其他药物相关不良反应等而无法使用 RASi 的患者,建议可单独使用非奈利酮以延缓 CKD 进展并降低心血管不良事件的风险。SGLT2i 作为 CKD 指南推荐的一线药物,可显著降低肾衰竭及心血管事件风险。FIDELITY 研究^[39]发现,非奈利酮降低心血管或肾脏复合终点事件的风险独立于 SGLT2i 的使用,但在使用非奈利酮基础上,联合使用 SGLT2i 仍可带来获益。此外,研究还发现,联用 SGLT2i 可降低非奈利酮相关高钾血症风险并减少急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生。真实世界数据显示,RASi+SGLT2i+非奈利酮的三联方案可使 UACR 降低 73%。这一联合方案不仅有效且安全^[50]。最新发布 CONFIDENCE 研究^[51],是首个评估非奈利酮和 SGLT-2i 同步起始治疗的随机对照、双盲双模拟、国际多中心研究,研究显示,在 T2DM 相关的 CKD 患者中,非奈利酮与 SGLT-2i 同步起始联合治疗相较恩格列净/非奈利酮单药治疗,可显著降低 UACR 水平;启用治疗仅 14 d 即观察到 UACR 快速降低达 30%,6 个月 UACR 显著降低达 52%,且安全性和耐受性良好,鉴于 UACR 是肾脏和心血管结局的重要介质,这些数据为临床起始联合治疗提供了关键依据。

推荐意见:

(1) 建议对 $\text{eGFR} \geq 25\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 伴白蛋白尿的老年 CKD 患者(无论是否合并糖尿



病)使用非奈利酮治疗。

(2) 以下情况优先推荐使用非奈利酮:伴有 CKD 进展高风险的患者、发生心血管事件高风险的患者、合并 ASCVD 的患者、伴心力衰竭(不论射血分数水平)的老年 CKD 合并糖尿病患者。

(3) 对 CKD 合并糖尿病的老年患者,建议在应用最大耐受剂量的 RASi 治疗的基础上,联合使用非奈利酮。

(4) 在 CKD 合并糖尿病的老年患者中,非奈利酮可与 RASi、SGLT2i 联用,也可与 SGLT2i 同步起始联合治疗。

(5) 对 RASi 不能耐受的老年 CKD 患者,可单独使用非奈利酮。

(二) 老年心力衰竭

1. 老年射血分数降低心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF): ARTS 试验^[52]显示非奈利酮降低慢性 HFrEF 和 CKD 患者的 BNP 和 NT-proBNP 的水平与螺内酯相当,对 eGFR 的影响显著小于螺内酯。ARTS-HF 试验^[53]显示慢性 HFrEF 合并 T2DM 和/或 CKD 患者的非奈利酮组 NT-proBNP 水平下降 >30% 比例与依普利酮组相似,但它的复合终点事件发生率明显更低。非奈利酮与螺内酯或依普利酮相比,它对血清钾水平的影响更小。基于 RALES 和 EMPHASIS-HF 研究显示甾体类 MRA 能够降低慢性 HFrEF 的心血管事件发生,最近的欧美心衰指南和我国心衰指南推荐使用螺内酯或依普利酮治疗 HFrEF。尽管 ARTS 和 ARTS-HF 试验显示非奈利酮治疗慢性 HFrEF 和 CKD 不劣于甾体类 MRA,目前其治疗 HFrEF 尚无适应证,可根据临床实际情况酌情使用,如慢性 HFrEF 合并 CKD 可考虑使用。

推荐意见:

(1) 合并 CKD 的 HFrEF 老年患者,可考虑使用非奈利酮。

(2) 老年 HFrEF 患者若不耐受 sMRA,可考虑使用 ns-MRA 非奈利酮。

2. 老年射血分数轻度降低和保留心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction/heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF/HFpEF): FINEARTS-HF 是首个探索非甾体类 MRA 用于 HFmrEF/HFpEF 患者疗效和安全性的研究,纳入全球 37 个国家/地区的 6 001 例左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) $\geq 40\%$ 的症状性心力衰竭患者,按 1:1 随

机分为非奈利酮组(非奈利酮为 20 mg 或 40 mg, 每日一次)或安慰剂组。有效性方面,32 个月中位随访时间内,非奈利酮相比安慰剂可使 HFmrEF/HFpEF 患者主要终点事件发生风险降低 16%,降低 18% 总体心衰事件发生风险。在非奈利酮治疗第 28 天,心血管死亡和总体心衰事件风险下降 38%。非奈利酮组的堪萨斯城心肌病调查问卷总症状评分(kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ-TSS)改善显著高于安慰剂。在安全性方面,非奈利酮组和安慰剂组的严重不良事件发生率相似(38.7% 比 40.5%),它增加了高钾血症风险(9.7% 比 4.2%),但总体由高钾导致的住院及停药风险较低;也降低了低钾血症风险(4.4% 比 9.7%)^[54]。在其他终点事件方面:非奈利酮可以降低新发糖尿病风险^[55];可导致蛋白尿的早期和持续减少,降低新发微量和大量蛋白尿的风险^[56];虽然增加发生高钾血症风险、减少发生低钾血症风险,经过剂量调整后,发生高钾血症患者仍获益^[57]。对不同基线的患者进行二次分析发现:性别^[58]、年龄^[59]、LVEF($< 50\%$, ≥ 50 至 $< 60\%$, ≥ 60)^[60]、是否使用 SGLT2i^[61] 和近期有心力衰竭加重事件患者^[62],非奈利酮在主要终点事件方面均具有一致获益。非奈利酮在各个年龄组(40~66 岁,67~73 岁,74~79 岁, ≥ 80 岁)均能降低心血管死亡和总体心力衰竭事件,且在低血压、肌酐升高、高钾血症以及低钾血症方面不随年龄有差异^[63]。FINE-HEART 进一步汇总 FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD 和 FINEARTS-HF 研究,分析发现非奈利酮相比安慰剂可以降低 HFmrEF/HFpEF 患者的心血管死亡或心衰住院复合风险、新发房颤风险,未见严重不良事件增多^[64]。

推荐意见:

(1) HFmrEF/HFpEF 老年患者应尽早使用非奈利酮,以降低远期不良事件发生风险。

(2) 非奈利酮在 HFmrEF/HFpEF 老年患者,无论性别、LVEF、BMI、是否使用 SGLT2i、近期有无心力衰竭加重事件等,其获益无明显差异。

(三) 老年高血压

动脉僵硬增加是老年单纯收缩期高血压的主要病理基础。平滑肌细胞的 MR 活化介导了衰老相关的动脉僵硬,应用螺内酯或平滑肌细胞的 MR 基因敲除可以抑制小鼠衰老相关的动脉僵硬^[65-66]。高龄、糖尿病及肾功能受损是盐敏感性高血压的重要危险因素,MR 活化在盐敏感性高血压的发展以及心血管和肾脏损伤中起着至关重要



的作用^[67-68]。阻断 MR 的过度激活,能降低血压、有效保护肾功能,并能够改善血管重构。

传统 MRA 螺内酯和依普利酮可用于治疗难治性高血压,但新型非甾体 MRA-非奈利酮用于治疗原发性高血压尚缺乏临床研究证据支持。在 FIDELITY 研究^[40](2 项应用非奈利酮治疗糖尿病肾病的随机对照试验研究 FIDELIO^[38]和 FIGARO 研究^[39]的汇总分析)中,在基线血压控制良好的情况下(基线收缩压 136.7 mmHg),非奈利酮组较安慰剂组降低收缩压 3.7 mmHg。FIDELITY 研究中的难治性高血压人群亚组与 AMBER 研究(应用螺内酯治疗难治性高血压及慢性肾病患者)间接比较分析发现,在患有难治性高血压和 CKD 的患者中,与螺内酯相比,非奈利酮降低收缩压幅度低、高钾血症发生风险低以及治疗中断风险低^[69]。

ARTS-HF 研究^[53]比较了慢性心衰恶化合并糖尿病和/或慢性肾病患者中依普利酮和非奈利酮的疗效,发现两者对收缩压的影响无显著差异,平均降低小于 3 mmHg。

ARTS-DN 研究^[70](一项应用非奈利酮治疗糖尿病肾病的随机对照试验)的动态血压亚组事后分析,共纳入 240 例有动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)记录的患者,平均年龄(63.9±9.4)岁,结果显示,在 ACEI 或 ARB 的基础上,非奈利酮 10 mg、15 mg 或 20 mg/d 治疗 90 d 可分别较安慰剂降低诊室平均收缩压 1.4 mmHg、6.5 mmHg 和 3.6 mmHg(基线收缩压 138 mmHg),诊室血压变异大且一致性差。而动态血压结果提示,与安慰剂相比,非奈利酮 10 mg、15 mg 和 20 mg/d 可分别降低 24 h 平均收缩压 8.3 mmHg、11.2 mmHg 和 9.9 mmHg,并且结果不受年龄分组影响(>65 岁与≤65 岁),提示动态血压能更准确地评估非奈利酮的降压效果。尽管非奈利酮半衰期较短,但昼夜期间均能持续降低血压。

在 FINEARTS-HF 研究^[54](非奈利酮治疗射血分数保留或轻度下降的心力衰竭的随机对照试验)中,6 001 例入选患者平均年龄约 72 岁,其中约 89% 患者患有高血压,基线时平均收缩压约为(130±15)mmHg,在 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI、钙通道阻滞剂、利尿剂基础上,应用最大剂量 20~40 mg/d 非奈利酮治疗 6 个月时,非奈利酮比对照组平均收缩压降低 3.4 mmHg。

aldosteronism, PA)的最佳药物治疗选择为 MRA,螺内酯是 PA 的一线治疗药物。非奈利酮治疗 PA 的证据有限,近期一项研究首次评估了非奈利酮在 PA 患者中的疗效和安全性,结果提示非奈利酮(20~40 mg/d)与螺内酯(20~40 mg/d)治疗 8 周能够同样有效降低 PA 患者的血压,且更安全^[71]。

推荐意见:

(1)原发性高血压合并糖尿病肾病患者推荐应用非奈利酮。

(2)原发性高血压合并射血分数保留或轻度下降的心力衰竭患者推荐应用非奈利酮。

(3)应用螺内酯治疗的老年高血压患者因不良反应无法耐受时,可考虑使用非奈利酮,尤其是动脉僵硬度升高的老年单纯收缩期高血压患者或盐敏感性高血压患者。

(4)建议应用 ABPM 评估非奈利酮的降压效果。

四、非奈利酮在老年人群常见问题中的应用建议

1. 年龄与药物剂量:FIDELIO-DKD 研究中非奈利酮组患者的年龄为(65.4±8.9)岁,其亚组分析发现年龄≥65 岁的患者与年轻患者间安全性与有效性未见总体上的差异,在用药时无需进行剂量调整^[72]。而在 FIGARO-DKD 研究中,非奈利酮组患者的年龄也达到(64.1±9.7)岁。因此,非高龄老年人群可以参照非老年人群的推荐剂量,而高龄老年人群需要进一步的研究。临床上可以结合患者的实际情况进行评估,适当调整初始剂量并进行动态调整。药物相互作用:如避免与强效 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑)联用,以免增加血药浓度;与 ACEI/ARB 联用时需降低起始剂量。

2. 多病共存的药物应用:对于患有糖尿病、CKD 以及慢性心力衰竭等的老年患者,临床上多病共存情况的发生率极高。我国研究发现,T2DM 患者同时存在心脏、肾脏疾病或代谢异常(如高血压与肥胖等)的情况非常常见^[73]。而 CKD 与心功能不全患者多病共存现象也极为普遍,尤其是老年患者。多病共存情况下,非奈利酮的使用需更加严格遵循适应证和剂量调整原则。密切监测血压、血钾和肾功能,与其他高风险药物(如 RAAS 抑制剂)联用要谨慎评估患者耐受性,实现精准干预阻断 MR 过度激活这一共同通路。综合评估患者使用非奈利酮前后的 eGFR、血钾水平及血压变化情况,根据每个患者的风险与获益制定个性化治疗方案。根据老年医学的特点及时启动多学科工作团

队与工作机制,确保老年多病共存患者用药安全性和有效性。

3. 非奈利酮对认知功能的影响:MR 在大脑(尤其是海马体和前额叶皮层)中表达丰富,与盐摄入量调节和精神应激反应有关^[74],参与调节应激反应、炎症、氧化应激和神经元可塑性。过度激活的 MR 可能与神经退行性变和认知功能障碍相关。一项荟萃分析显示 MR 拮抗剂螺内酯对认知功能表现出混合效应,在健康受试者中,该药物能改善应激状态下的空间记忆,并防止内侧颞叶活动受到应激抑制,但会损害工作记忆和选择性注意力。在精神疾病患者中,螺内酯减轻了重度抑郁症患者的认知共情缺陷,并改善了一型双相情感障碍患者的工作记忆。在心血管疾病患者中,螺内酯提高了认知评分和海马体记忆功能,但对非海马体记忆没有影响^[75]。MR 拮抗剂依普利酮在血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型中,具有改善高血压患者脑血管功能和认知功能作用^[76]。非奈利酮对认知能力的直接影响尚未见报道,只能从其药理机制和现有数据中分析潜在的影响。非奈利酮通过抑制 MR 过度激活可能减少神经炎症和氧化应激,理论上对认知功能有保护作用(尤其是糖尿病或高血压患者,这些疾病本身增加认知障碍风险)。部分数据提示其能改善血管内皮功能、减少全身炎症,间接可能减缓中枢神经功能衰退。非奈利酮的脂溶性较低,中枢神经系统渗透性可能有限,直接影响认知的可能性较小。但该药若通过改善血糖控制、血压和肾功能,可能降低老年患者血管性痴呆或阿尔茨海默病的风险。在已经完成的临床试验报告中,尚未发现非奈利酮直接导致认知障碍(如记忆力下降、注意力不集中)的明确证据。当然,如果出现长时间高钾血症可以间接影响认知能力。

4. 非奈利酮对老年营养不良患者的影响:非奈利酮与老年营养不良的关联的研究很少,可以从几个方面分析潜在影响和注意事项。首先,许多老年人常因慢性疾病、药物不良反应或生理功能衰退导致营养不良,进而可能出现肌肉萎缩、肾功能减退或低醛固酮状态,更易出现电解质紊乱(如高钾血症)。老年营养不良患者可能伴有低蛋白血症,影响药物的蛋白结合率。非奈利酮蛋白结合率较高(约 92%)^[77],低蛋白血症可能增加游离药物浓度,需观察其不良反应(如血压下降、肾功能变化等)。因此,对于严重营养不良(如 BMI<18.5)且存在高钾风险的患者,需要慎用非奈利酮。临床上

确需使用该药者,需要与营养师沟通以协作优化患者膳食(如控制高钾食物摄入)。

5. 非奈利酮对老年衰弱患者的影响:虽然 III 期临床试验(FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD)中老年患者比例较高(约 40%≥65 岁),但专门针对衰弱老年人的亚组分析不多^[38-39]。目前非奈利酮与老年人衰弱的研究和临床数据有限。由于非奈利酮可能引起高钾血症(尤其肾功能不全的老年人),导致出现肌无力、心律失常,甚至跌倒风险增加,这可能间接加重衰弱的发生发展。同时,该药物可能引起血压降低,若老年人存在低血容量或直立性低血压,可能进一步增加头晕、跌倒的风险。当然,非奈利酮可以通过抗炎、抗纤维化作用延缓肾病进展^[78],同时减少慢性心力衰竭患者反复住院情况发生^[79],可能间接预防和改善衰弱状态。

6. 老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)的合理使用:CGA 是多维度的跨学科评估,旨在识别老年患者的医疗、心理、功能和社会需求,以制定个体化干预计划。老年患者可以根据实际情况选择 CGA 进行评估,如非奈利酮适应证筛查。多重用药(polypharmacy)时还可以通过 CGA 进行药物相互作用风险的评估^[80],如非奈利酮与强 CYP3A4 抑制剂使用时的风险规避。如有与 ACEI/ARB、钾补充剂、保钾利尿剂联用,建议密切监测血钾。CGA 可以对老年人群的躯体功能与认知状态进行评估,包括监测患者的用药依从性,从评估结果提出简化用药方案或借助照护者进行管理。对于老年人跌倒风险进行评估,可以减少出现高钾血症导致肌无力或心律失常而增加的跌倒风险。在日常临床实践中,对于一些需要的人群建议进行基线评估,在 CGA 全面评估后再决定是否启用非奈利酮。

推荐意见:

(1)非奈利酮在老年人群使用时不需要进行剂量调整,但高龄患者的临床证据暂缺,使用前需仔细评估患者条件并使用后早期监测血钾以保证用药安全性。

(2)多病共存的老年人群可以通过个性化治疗方案制定和多学科协作,降低非奈利酮潜在风险的同时达到心肾保护作用最大化。

(3)尚未有非奈利酮影响老年认知能力的证据,神经保护作用尚无证据。

(4)存在营养不良的老年患者,特别是合并低蛋白血症者,应用非奈利酮发生高钾血症风险进一步增加,需谨慎权衡获益与风险,必要时实施多学



科协作管理。

(5)非奈利酮在老年人群中可能通过心肾获益间接改善衰弱,但需警惕电解质紊乱和肾功能恶化带来的潜在风险。对于已有衰弱或高风险患者,建议与老年科或多学科团队协作管理。

(6)CGA 应用需重点关注肾功能、电解质、多重用药及患者躯体与认知状态,平衡心肾保护与用药安全性。

五、总结和展望

越来越多的基础与临床研究表明,MR 过度激活在心血管、肾脏及其他器官的炎症纤维化及功能失调中具有重要作用,非奈利酮作为新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂,通过有效阻断 MR 异常激活引起的病理信号通路,已显示出在改善 CKD、心衰及高血压等常见老年疾病中的临床价值。

目前,国内外多项正在进行的临床试验正致力于评估非奈利酮在不同心肾疾病中的价值。在心衰领域,REDEFINE-HF 研究、CONFIRMATION-HF 研究和 FINALITY-HF 研究将在更广泛心衰患者中评估非奈利酮的疗效和安全性。在肾病领域,FIND-CKD 研究旨在评估非奈利酮在非糖尿病 CKD 患者中的疗效和安全性。FINE-ONE 研究将探索非奈利酮用于 1 型糖尿病合并 CKD 患者的疗效和安全性。此外,FINE-REAL 研究将为非奈利酮在常规临床实践中治疗糖尿病相关 CKD 提供真实世界证据。

总之,本共识总结目前 MR 过度激活及 ns-MRA 非奈利酮在优化老年常见疾病综合管理中的应用前景。展望未来,我们期待更多高质量的临床数据及基础研究持续推进非奈利酮治疗策略的完善,并探索其在多系统疾病防控中的更广泛应用,以期老年患者带来更安全、有效和个体化的治疗选择。

本指南编写委员会专家名单

学术顾问(以姓氏拼音为序):

李小鹰(解放军总医院第二医学中心心血管内科)、王建国(北京医院 国家老年医学中心泌尿外科)、奚恒(北京医院 国家老年医学中心)、于普林(北京医院 国家老年医学中心)、张蕾(天津医科大学总医院老年医学科)

方法学专家:

尚磊(空军军医大学卫生统计学教研室)、王波(空军军医大学流行病学教研室)

执笔专家(以姓氏拼音为序):

操明(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)、程庆砾(解放军总医院第二医学中心肾脏内科)、林展翼(广东省人民医院老年病科)、孙阳(空军军医大学西京医院老年医学科)、田文(中国医科大学附属第一医院老年病科)、王晓明(空军军医大学西京医院老年医学科)、吴锦晖(四川大学华西医院老年医学中心)、张

存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)

讨论专家(以姓氏拼音为序):

曹剑(解放军总医院第二医学中心心血管内科)、陈龙(中国医学科学院阜外医院深圳医院心血管内科)、陈旭娇(浙江省中医院老年医学科)、程标(四川省人民医院心血管内科)、崔巍(西安交通大学第一附属医院老年内分泌代谢科)、丁国宪(江苏省人民医院老年内分泌科)、丁铭格(西安交通大学第二附属医院老年心内科)、丁影(解放军总医院第二医学中心肾脏内科)、樊瑾(北京泰康燕园康复医院老年医学科)、方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科)、郝攀(陆军军医大学第一附属医院老年医学科)、郭艺芳(河北省人民医院老年病科)、韩璐璐(中国医科大学附属盛京医院老年病科)、何文(中山大学附属第一医院老年病科)、洪华山(福建医科大学附属协和医院老年病科)、胡予(复旦大学中山医院老年病科)、黄改荣(河南省人民医院老年病科)、贾卫国(四川大学华西医院老年医学中心)、姜馨(陕西省人民医院心内三科)、姜昕(深圳市人民医院老年病科)、李榕(空军军医大学西京医院老年医学科)、李燕(云南省第一人民医院干部保健科)、梁江久(山东第一医科大学第一附属医院保健科)、刘承云(华中科技大学同济医学院附属协和医院综合医疗科)、刘德平(北京医院老年病科)、刘丰(广州市第一医院老年病科)、刘永铭(兰州大学第一医院老年病科)、刘幼硕(中南大学湘雅二医院老年医学科)、刘泽(南部战区总医院老年病科)、柳达(石河子大学医学院第一附属医院老年病科)、楼慧玲(广州市第一人民医院老年病科)、鲁翔(南京医科大学老年病科)、毛拥军(青岛大学附属医院老年病科)、宁晓暄(空军军医大学西京医院老年医学科)、欧柏青(湖南省人民医院老年病科)、乔成栋(兰州大学第一医院老年病科)、乔薇(中日友好医院保健部一部)、秦明照(首都医科大学附属北京同仁医院老年医学科)、沈明志(解放军总医院海南医院全科医学科)、沈琳(山东大学齐鲁医院老年心血管科)、史凯蕾(复旦大学附属华东医院心血管科)、苏慧(空军军医大学西京医院老年医学科)、苏显明(西安交通大学第一附属医院老年心血管内科)、陶军(中山大学附属第一医院心血管内科)、田涛(临沂市人民医院老年病科)、田文(中国医科大学附属第一医院老年病科)、涂玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)、万珂(四川大学华西医院老年医学中心)、王越晖(吉林大学第一医院老年病科)、王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年医学科)、王红(新疆医科大学第一附属医院干保中心)、文宏(广西医科大学第一附属医院老年医学科)、郭真力(内蒙古自治区人民医院老年医学科)、吴锦晖(四川大学华西医院老年医学中心)、吴镜(成都市第三人民医院老年病科)、吴小和(江西省人民医院老年医学科)、习玲(山西医科大学第一医院老年病科)、邢坤(陕西省人民医院老年心血管内科)、徐红(新疆维吾尔自治区人民医院老年医学中心)、徐琳(南部战区总医院老年心血管内科)、许迪(南京医科大学第一附属医院老年心血管科)、杨光(解放军总医院第二医学中心肾脏内科)、杨莉(昆明市延安医院老年病科)、杨锐英(宁夏医科大学总医院心血管内科)、杨云梅(浙江大学医学院附属第一医院老年病科)、曾敏(海南医科大学老年医学中心)、曾志羽(广西医科大学第一附属医院老年医学科)、张湘瑜(中南大学湘雅二医院老年医学科)、赵卫红(江苏省人民医院老年肾科)、赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院老年心内科)、周晓辉(新疆医科大学第一附属医院老年病科)、朱鹏立(福州大学附属省立医院老年医学科)、朱爱琴(青海省人民医院老年病科)、诸葛欣(天津医科大学总医院保健医疗部)

编写秘书:侯莉明(空军军医大学西京医院老年医学科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



参 考 文 献

- [1] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- [2] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology[J]. Physiol Rev, 2016, 96(3): 993-1026. DOI: 10.1124/pr.115.011106.
- [3] Gomez-Sanchez EP. Third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: why do we need a fourth? [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(1): 26-38. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000329.
- [4] Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease-mechanistic and therapeutic effects [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(1): 56-70. DOI: 10.1038/s41581-021-00490-8.
- [5] Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases[J]. Hypertension, 2015, 65(2): 257-263. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488.
- [6] Verma S, Pandey A, Pandey AK, et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2024, 326(3): H670-H688. DOI: 10.1152/ajpheart.00419.2023.
- [7] Barrera-Chimal J, André-Grégoire G, Nguyen Dinh Cat A, et al. Benefit of mineralocorticoid receptor antagonism in aki: role of vascular smooth muscle rac1[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(4): 1216-1226. DOI: 10.1681/ASN.2016040477.
- [8] Li C, Sun XN, Zeng MR, et al. Mineralocorticoid receptor deficiency in T cells attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through modulating T-cell activation[J]. Hypertension, 2017, 70(1): 137-147. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09070.
- [9] 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360.
- [10] Lavall D, Jacobs N, Mahfoud F, et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 168: 173-183. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.07.001.
- [11] Ibarrola J, Garcia-Peña A, Matilla L, et al. A New role for the aldosterone/mineralocorticoid receptor pathway in the development of mitral valve prolapse[J]. Circ Res, 2020, 127(3): e80-e93. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316427.
- [12] 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. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000091.
- [13] Ayuzawa N, Fujita T. The mineralocorticoid receptor in salt-sensitive hypertension and renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(2): 279-289. DOI: 10.1681/ASN.2020071041.
- [14] Ueda K, Nagase M. Mineralocorticoid receptor activation as an etiological factor in kidney diseases [J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(1): 16-23. DOI: 10.1007/s10157-013-0827-3.
- [15] Aroor AR, Habibi J, Nistala R, et al. Diet-induced obesity promotes kidney endothelial stiffening and fibrosis dependent on the endothelial mineralocorticoid receptor [J]. Hypertension, 2019, 73(4): 849-858. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12198.
- [16] Ma FY, Han Y, Nikolic-Paterson DJ, et al. Suppression of rapidly progressive mouse glomerulonephritis with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BR-4628[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145666. DOI: 10.1371/journal.pone.0145666.
- [17] Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature [J]. Hypertension, 2006, 47(3): 312-318. DOI: 10.1161/01.HYP.0000201443.63240.a7.
- [18] Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(3): 199-204. DOI: 10.1097/med.0b013e3283391989.
- [19] Marzolla V, Armani A, Mammi C, et al. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2017, 232-233, 242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.013.
- [20] Feldman RD, Gros R. Vascular effects of aldosterone: sorting out the receptors and the ligands[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(12): 916-921. DOI: 10.1111/1440-1681.12157.
- [21] Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone [J]. J Vasc Res, 2013, 50(2): 89-99. DOI: 10.1159/000345243.
- [22] Terada Y, Kobayashi T, Kuwana H, et al. Aldosterone stimulates proliferation of mesangial cells by activating mitogen-activated protein kinase 1/2, cyclin D1, and cyclin A[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(8): 2296-2305. DOI: 10.1681/ASN.2005020129.
- [23] Alvarez Quintero GS, Lima A, Roig P, et al. Effects of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2024, 238: 106461. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2024.106461.
- [24] Fan X, Zhao Z, Huang Z, et al. Mineralocorticoid receptor agonist aldosterone rescues hippocampal neural stem cell proliferation defects and improves postoperative cognitive function in aged mice [J]. World J Biol Psychiatry, 2023, 24(2): 149-161. DOI: 10.1080/15622975.2022.2082524.
- [25] Shao W, Wang B, Wang P, et al. Inhibition of sympathetic tone via hypothalamic descending pathway propagates glucocorticoid-induced endothelial impairment and osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Res, 2024, 12(1): 64. DOI: 10.1038/s41413-024-00371-3.
- [26] B7 rfacker 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[J]. ChemMedChem, 2012, 7(8): 1385-1403. DOI: 10.1002/cmdc.201200081.
- [27] de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G, et al. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects[J]. J Steroid Biochem, 1989, 32(1B): 223-237. DOI: 10.1016/0022-4731(89)90169-6.
- [28] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology [J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(1): 49-75. DOI: 10.1124/pr.115.011106.
- [29] Yang P, Huang T, Xu G. The novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in diabetic kidney disease: progress and challenges [J]. Metabolism,



- 2016, 65 (9): 1342-930. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2016. 06. 001.
- [30] Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(7): 1330-1339. DOI: 10. 2215/CJN. 08611209.
- [31] Warde KM, Smith LJ, Basham KJ. Age-related changes in the adrenal cortex: insights and implications[J]. J Endocr Soc, 2023, 7(9): bvad097. DOI: 10. 1210/jeendo/bvad097.
- [32] Mulatero P, Burrello J, Williams TA, et al. Primary aldosteronism in the elderly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (7): 206. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa206.
- [33] Nanba K, Vaidya A, Rainey WE. Aging and adrenal aldosterone production[J]. Hypertension, 2018, 71(2): 218-223. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 117. 10391.
- [34] Gadasheva Y, Nolze A, Grossmann C. Posttranslational modifications of the mineralocorticoid receptor and cardiovascular aging[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 667990. DOI: 10. 3389/fmolb. 2021. 667990.
- [35] Korkusko OV, Kalinovskaja EG, Fedirko MI, et al. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in elderly patients with chronic ischemic heart disease and cardiovascular insufficiency[J]. Z Alternsforsch, 1989, 44(3): 149-154.
- [36] Hu D, Dong R, Zhang Y, et al. Agerelated changes in mineralocorticoid receptors in rat hearts[J]. Mol Med Rep, 2020, 22 (3): 1859-1867. DOI: 10. 3892/mmr. 2020. 11260.
- [37] Mogi M. Effect of renin-angiotensin system on senescence[J]. Geriatr Gerontol Int, 2020, 20(6): 520-525. DOI: 10. 1111/ggi. 13927.
- [38] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa2025845.
- [39] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa2110956.
- [40] 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[J]. Eur Heart J, 2022, 43 (6): 474-484. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehab777.
- [41] Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 9 (1): 85-93. DOI: 10. 1093/ehjcvp/pvac054.
- [42] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the figaro-dkd trial[J]. Circulation, 2022, 145 (6): 437-447. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 121. 057983.
- [43] Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the fidelio-dkd trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24 (6): 996-1005. DOI: 10. 1002/ehhf. 2469.
- [44] Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) randomized trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2025, 40(2): 308-319. DOI: 10. 1093/ndt/gfae132.
- [45] 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. DOI: 10. 1007/s11255-024-04142-1.
- [46] Li Y, Feng J, Guo X, et al. Efficacy and safety of finerenone in non-diabetic CKD patients: a single-center, real-world, retrospective study [J]. BMC Nephrol, 2025, 26 (1): 323. DOI: 10. 1186/s12882-025-04241-w.
- [47] 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. DOI: 10. 1007/s40620-025-02240-6.
- [48] 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, 57 (10): 3365-3371. DOI: 10. 1007/s11255-025-04512-3.
- [49] Vaduganathan M, Ferreira JP, Rossignol P, et al. Effects of steroidal mineralocorticoid receptor antagonists on acute and chronic estimated glomerular filtration rate slopes in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24 (9): 1586-1590. DOI: 10. 1002/ehhf. 2635.
- [50] Zhou J, Kang L, Gu C, et al. Effectiveness and safety of finerenone in diabetic kidney disease patients: a real-world observational study from China[J]. Ren Fail, 2024, 46(2): 2400541. DOI: 10. 1080/0886022X. 2024. 2400541.
- [51] Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2025, 393(6): 533-543. DOI: 10. 1056/NEJMoa2410659.
- [52] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial[J]. Eur Heart J, 2013, 34: 2453-2463. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehb187.
- [53] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease[J]. Eur Heart J, 2016, 37: 2105-2114. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehw132.
- [54] Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2024, 391: 1475-1485. DOI: 10. 1056/NEJMoa2407107.
- [55] Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, et al. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2025, 13: 107-118. DOI: 10. 1016/S2213-8587(24)00309-7.
- [56] Mc Causland FR, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone and kidney outcomes in patients with heart failure: The FINEARTS-HF Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 85: 159-168. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2024. 10. 091.
- [57] Vardeny O, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone, serum potassium, and clinical outcomes in heart failure with mildly reduced or preserved ejection



- fraction[J]. *JAMA Cardiol*, 2025, 10:42-48. DOI:10.1001/jamacardio. 2024. 4539.
- [58] Chimura M, Wang X, Jhund PS, et al. Finerenone in women and men with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a secondary analysis of the FINEARTS-HF randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2025, 10: 59-70. DOI: 10.1001/jamacardio. 2024. 4613.
- [59] Chimura M, Petrie MC, Schou M, et al. Finerenone improves outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction irrespective of age: a prespecified analysis of FINEARTS-HF[J]. *Circ Heart Fail*, 2024, 17 (11): e012437. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012437.
- [60] Docherty KF, Henderson AD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of finerenone across the ejection fraction spectrum in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF Trial[J]. *Circulation*, 2025, 151(1):45-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072011.
- [61] Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, et al. Effects of the nonsteroidal MRA finerenone with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in heart failure[J]. *Circulation*, 2025, 151 (2): 149-158. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055.
- [62] Desai AS, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone in patients with a recent worsening heart failure event: The FINEARTS-HF Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(2):106-116. DOI:10.1016/j.jacc. 2024. 09. 00.
- [63] Butt JH, Henderson AD, Jhund PS, et al. Finerenone, obesity, and heart failure with mildly reduced/preserved ejection fraction: prespecified analysis of FINEARTS-HF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85:140-155. DOI:10.1016/j.jacc. 2024. 10. 111.
- [64] Ostrominski JW, Filippatos G, Claggett BL, et al. Efficacy and safety of finerenone in heart failure with preserved ejection fraction: A FINE-HEART Analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2025, 13(8):102497. DOI:10.1016/j.jchf. 2025. 03. 041.
- [65] Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, et al. Smooth muscle cell-mineralocorticoid receptor as a mediator of cardiovascular stiffness with aging [J]. *Hypertension*, 2018, 71(4):609-621. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437.
- [66] Camarda ND, Ibarrola J, Biwer LA, et al. Mineralocorticoid receptors in vascular smooth muscle: blood pressure and beyond[J]. *Hypertension*, 2024, 81(5):1008-1020. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21358.
- [67] 中华医学会心血管病学分会. 盐敏感性高血压管理的中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(4):364-376. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20220803-00603 =-20109258. Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on diagnosis and management of salt-sensitive hypertension[J]. *Chin J Cardiol*, 2023, 51(4):364-376. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20220803-00603 =-20109258.
- [68] Ayuzawa, N. and Fujita, T. The mineralocorticoid receptor in salt-sensitive hypertension and renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2):279-289. DOI:10.1681/ASN.2020071041.
- [69] 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. DOI:10.1093/ckj/sfac234.
- [70] Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. *J Hypertens*, 2023, 41 (2): 295-302. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003330.
- [71] Hu J, Zhou Q, Sun Y, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with primary aldosteronism: a pilot randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2025, 151 (2): 196-198. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071452.
- [72] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898.
- [73] Yu X, Jieli L, Mian L, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors [J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9 (12): e1089-e1097. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00250-0.
- [74] Gomez-Sanchez EP. Brain mineralocorticoid receptors in cognition and cardiovascular homeostasis [J]. *Steroids*, 2014, 91: 20-31. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.014.
- [75] Pastena P, Campagnoli G, Rahmani AR, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and cognitive outcomes in cardiovascular disease and beyond: a systematic review[J]. *J Pers Med*, 2025, 15(2): 57. DOI:10.3390/jpm15020057.
- [76] Diaz-Otero JM, Yen TC, Fisher C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5): H1304-H1315. DOI:10.1152/ajpheart.00207.2018.
- [77] Heinig P, Eissing T. The pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62 (12): 1673-1693. DOI:10.1007/s40262-023-01312-9.
- [78] Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 152-161. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa736.
- [79] Bartorelli AL, Ferrari G, Olivares P, et al. Revival of a forgotten valve: use of the percutaneous clip for the treatment of tricuspid regurgitation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 23 (Suppl E): E19-E24. DOI: 10.1093/eurheartj/suab081.
- [80] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 [J]. *Age Ageing*, 2015, 44 (2): 213-218. DOI: 10.1093/ageing/afu145.

(收稿日期:2025-08-06)

(本文编辑:高超)

