

• 继续教育 •

非奈利酮在心血管及相关疾病的研究进展*

余万乾¹ 沈文¹ 杨萍萍² 甘路金¹ 姚雄达¹ 邬涛¹ 吴清华¹

[提要] 盐皮质激素受体拮抗剂在治疗心力衰竭方面起着至关重要的作用。目前认为,螺内酯、依普利酮等甾体类盐皮质激素受体拮抗剂可使心力衰竭和慢性肾脏疾病患者获益,但易导致高钾血症等不良反应,降低了临床使用率。非奈利酮是一种新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂,不仅在治疗心力衰竭和慢性肾脏疾病等方面具有更好的安全性和有效性,在心房颤动和心肌梗死等疾病的治疗中也发挥着重要作用。本文对非奈利酮在心血管及相关疾病治疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 非奈利酮;非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂;心血管疾病

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.11.013

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Finerenone in treatment of cardiovascular and related diseasesYU Wanqian¹ SHEN Wen¹ YANG Pingping² GAN Lujin¹
YAO Xiongda¹ WU Tao¹ WU Qinghua¹

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330000, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: WU Qinghua, E-mail: ncwqh@163.com

Summary Mineralocorticoid receptor antagonists(MRAs) play a vital role in the treatment of heart failure. Although MRAs such as spironolactone and eplerenone have been shown to benefit patients with heart failure and chronic kidney disease, their clinical use is limited due to more side effects such as hyperkalemia. Finerenone, as a new type of highly selective non-steroidal MRA, has better safety profile and tolerance in the treatment of heart failure and chronic kidney disease. In recent years, a number of studies and basic experiments have shown that finerenone has great potential in the treatment of hypertension and myocardial infarction. In this paper, we review the latest research progress of the efficacy and safety of finerenone in cardiovascular and other related diseases.

Key words finerenone; non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist; cardiovascular disease

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节血压和体液平衡方面起着关键作用,是治疗心血管和肾脏疾病的重要靶点^[1-3]。醛固酮作为一种盐皮质激素是RAAS最有效的生物活性产物之一,在各种心血管疾病的发生和进展中发挥着重要的作用^[4]。因此阻断心血管系统中的醛固酮是治疗心血管疾病的重要策略^[5]。目前,螺内酯、依普利酮等甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)已被用于各种心血管疾病的治疗。但因易导致高钾血症等不良反应,临床

使用率受到了极大的限制^[6]。非奈利酮(finerenone)作为一种非甾体类MRA^[7],主要是通过抑制醛固酮和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)结合,避免MR过度激活,使其迅速降解,从而减少水钠潴留、抑制炎症反应、心肌重构和纤维化。ARTS-HF研究表明,非奈利酮能显著降低心力衰竭患者的血清标志物水平,改善患者预后,且血钾上升幅度更小^[8]。随着各种研究的不断深入,非奈利酮治疗射血分数降低心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、高血压和肾脏疾病等方面展示出了良好的疗效。

1 非奈利酮的主要作用机制

非奈利酮是一种有效的MRA,其被测量的拮抗剂的半抑制浓度(half maximal inhibitory con-

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81860068);国家自然科学基金基金项目(No:2021YNFY12021)

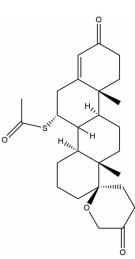
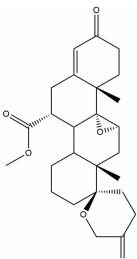
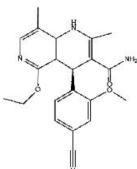
¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330000)

²南昌大学第二附属医院内分泌代谢科

通信作者:吴清华, E-mail: ncwqh@163.com

centration, IC₅₀)为 18 nmol/L,这表明非奈利酮对 MR 具有更高的选择性和亲和力^[9]。且因其既不会与 65 种不同的酶和离子通道互相作用,也不会阻断 L 型钙通道,所以较少与其他药物发生相互作用。其作用机制如下:①通过与 MR 的 H3 螺旋上的丙氨酸残基(Ala-773)和 H5 螺旋上的丝氨酸残基(Ser-810)结合,导致位于 MR 的 C 末端激活结构域中的一个重要螺旋(H12)发生突出,并形成一个新的不稳定的受体-配体复合体,导致其快速降解^[10];②非奈利酮不仅抑制 MR 受体靶基因(Serum Glucocorticoid Kinase1, SGK1)的表达水平,还能够抑制醛固酮诱导的 SGK1 基因表达;③非奈利酮能够减少 MR 的核积聚,抑制 MR 在 DNA 靶序列上的转录激活^[11]。以下是 3 种 MRA 药物的特点比较(表 1)。

表 1 螺内酯、依普利酮和非奈利酮的药物特点比较
Table 1 Characteristics of spironolactone, eplerenone, and finerenone

项目	螺内酯	依普利酮	非奈利酮
化学结构			
类别	甾体类	甾体类	二氢吡啶
对 MR 的选择性	非选择性	选择性	高选择性
半衰期/h	1.4 (活性代谢物 12~35)	4~6	2
MR IC ₅₀ /nM	24	990	17.8
AR IC ₅₀ /nM	77	≥21200	≥10000
PR EC ₅₀ /nM	740	≥31200	≥10000

注: AR, 雄激素受体; PR, 孕激素受体; EC₅₀, 达到 50% 所需的配体浓度。

2 非奈利酮在心力衰竭中的应用

2.1 HFrEF 中的应用

甾体类 MRA 已被证实和推荐用于治疗 HFrEF^[12],触发了非奈利酮与心力衰竭相关的研究。在 Grune 等^[13]构建的压力超负荷诱导的小鼠心力衰竭模型中,发现非奈利酮较依普利酮,可以更显著地预防心肌肥厚的发生。ARTS 研究分为 A 和 B 两部分^[14],共纳入了 10 个国家 55 个中心 457 例 HFrEF 伴有轻、中度慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者,在 A 部分,对 65 例

HFrEF 伴轻度 CKD(肾小球滤过率为 60~90 mL/min)患者口服 3 种不同剂量的非奈利酮(2.5、5、10 mg qd)以评估其安全性评估,结果表明了非奈利酮对 HFrEF 伴轻度 CKD 患者具有良好的安全性和耐受性。在 B 部分,对 392 例 HFrEF 伴有中度 CKD(肾小球滤过率为 30~60 mL/min)患者随机口服非奈利酮(2.5、5、10 mg/d)与安慰剂和螺内酯(25、50 mg/d)进行比较,结果表明,与螺内酯相比,非奈利酮在降低脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 端脑钠肽前体(N-terminal of prohormone of BNP, NT-proBNP)、尿白蛋白方面更为显著,且随着剂量的增加效果更明显,尽管两者间无显著统计学差异,但非奈利酮组高血钾和肾功能恶化的发生率更低。因此,研究认为对于 HFrEF 伴轻中度 CKD 患者,非奈利酮的安全性优于螺内酯。在 ARTS-HF 研究中,进一步评估了非奈利酮的有效性,该研究纳入了 1060 例患有 HFrEF 合并 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)伴或不伴 CKD 患者,随机分为非奈利酮和依普利酮组,主要研究终点是在第 90 天 NT-proBNP 较基线降低超过 30%,次要终点是全因死亡率以及再住院率。研究表明,与依普利酮比,非奈利酮可以显著降低 HFrEF 患者的 NT-proBNP 水平、全因死亡率以及再住院率,其中除 2.5~5 mg 非奈利酮组外,10~20 mg 非奈利酮组效果最为明显。ARTS-HF Japan 研究共纳入 72 例患有 HFrEF 合并 T2DM 伴或不伴 CKD 日本患者^[15],旨在比较非奈利酮在患有 HFrEF 合并 T2DM 伴或不伴 CKD 日本患者中的安全性,该研究的设计与 ARTS-HF 一致,结果表明依普利酮组有 23.1% 的患者 NT-proBNP 水平下降超过 30%,非奈利酮组主要结局终点的达标率随着非奈利酮用量的增加而提高,且在 15~20 mg 组效果最明显,两组间血钾水平未见明显差异,虽然结果没有统计学意义,但非奈利酮具有更好的耐受性。这可能与样本量少有关,也可能非奈利酮在不同人群带来的获益也不一样。在一项荟萃分析中,在抗心室重塑方面(NT-proBNP 下降 30%)显示非奈利酮与甾体类 MRA 效果相当,且与甾体类 MRA 比,10 mg/d 的非奈利酮效果在降低 NT-proBNP 方面更好^[16]。安全性方面,研究发现相比于甾体类 MRA,10 mg/d 的非奈利酮对肾功能的影响更小,血钾升高水平也更低。非奈利酮在降低 NT-proBNP 等血清标志物水平呈剂量依赖性。在抗心室重塑方面,10 mg/d 的非奈利酮对 HFrEF 患者带来的效益尤为明显,且对合并 CKD 的患者安全性更高。因此,对于 HFrEF 患者,非奈利酮可成为优于螺内酯和依普利酮的新选择。

2.2 HFpEF 中的应用

TOPCAT 事后研究表明,尽管螺内酯的治疗效果对主要结局终点总体无效^[17],但对于BNP水平升高和处于低端的HFpEF患者似乎能带来更多的获益。随后,Kapelios等^[18]发表的meta分析纳入了9个临床研究、共1164例HFpEF患者,旨在比较MRA(螺内酯、依普利酮)对HFpEF患者影响,结果表明甾体类MRA可以显著改善左室充盈压、逆转心室重构,但非奈利酮对HFpEF患者是否有益还存在着争议,这引起了后续非奈利酮与HFpEF的相关研究。在构建伴有代谢紊乱的去卵巢小鼠模型中^[19],发现非奈利酮可以改善HFpEF小鼠模型的左心室充盈压和左心室顺应性,机制如下:①抑制醛固酮受体激活;②提高了与Ca²⁺再摄取相关蛋白的表达,如Thr17磷酸化磷蛋白(p-CaMKII)和钙调神经磷酸酶。因此,非奈利酮可能通过以上机制达到治疗HFpEF的目的,继而成为HFpEF治疗的新选择。FINEARTS-HF研究^[20](NCT04435626)共纳入5500例患有HFpEF的患者,旨在评估非奈利酮在降低HFpEF患者重要心血管事件和肾脏预后方面的有效性和安全性,该研究将为非奈利酮治疗HFpEF提供证据支持。

3 非奈利酮在其他心血管疾病中的作用

3.1 高血压

既往研究表明,非奈利酮对醋酸脱氧皮质酮/盐诱导的大鼠抗心肌肥厚效果比依普利酮更加明显,且可以保护心肾功能,其机制可能与非奈利酮抑制纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等重构基因表达有关。在两项基础研究中,发现螺内酯和依普利酮都会激活S810LMR突变体(MR_{S810L}),这个突变体是导致严重家族性高血压和女性妊娠期高血压的原因,而非奈利酮在体外不仅可以阻断MR_{S810L},更能抑制醛固酮诱导的MR_{S810L}的激活活性^[11]。在另一项基础研究中,发现非奈利酮可以通过提高一氧化氮(nitric oxide, NO)的利用率以及降低超氧化物歧化酶活性的超氧阴离子水平,改善遗传性慢性肾脏大鼠模型中的内皮功能障碍、降低其收缩压^[20]。在Gil-Ortega等^[21]后续研究表明,非奈利酮可以通过增加NO的利用率以及减少氧化应激反应,使慢性遗传性肾脏病大鼠模型的血管内皮正常化,从而起到降压的作用。以上基础研究表明,非奈利酮可能被用于高血压及高血压合并CKD治疗,且相比于传统的甾体类MRA,具有更广泛的应用前景。

3.2 糖尿病肾病

既往的研究证明,非奈利酮可以改善高血压大鼠的存活率,并且对肾脏有保护作用,这触发了后续的大型临床研究的开展。ARTS-DN研究共纳入821例接受非奈利酮治疗的患者,旨在评价不同剂量非奈利酮的安全性和有效性^[22],受试者在为期90d的治疗时间内服用1.25~25mg/d不等的非奈利酮,或服用与之剂量相配的安慰剂,主要结局终点是第90天的尿白蛋白/肌酐比值与基线时的变化。结果发现,非奈利酮对尿白蛋白/肌酐比值有呈剂量依赖性的降低作用。随后的ARTS-DN Japan研究结果表明,对于T2DM合并CKD日本患者,在肾素血管紧张素系统抑制剂治疗的基础上联合使用非奈利酮,可以明显减少蛋白尿^[23],且对血钾水平和肾功能无不良影响,但需要进行更大规模的研究,以探讨非奈利酮是否可以延缓T2DM合并CKD的进展,以及减少相关心血管事件的发生。FIDELIO-DKD研究共纳入5734例T2DM合并CKD患者,旨在评估非奈利酮与安慰剂在接受标准化药物治疗的T2DM合并CKD患者的安全性和有效性^[24],实验组服用10mg/d和20mg/d的非奈利酮,主要结局终点是肾功能衰竭、肾小球滤过率持续下降至少40%或肾源性死亡,次要结局终点包括心血管死亡和非致命性心血管事件,包括心肌梗死(MI)、卒中和因心力衰竭住院。结果发现与安慰剂相比,肾功能衰竭、肾小球滤过率持续下降至少40%或肾源性死亡的发生率显著降低($HR = 0.82, 95\%CI: 0.73 \sim 0.93, P = 0.001$),次要结局终点事件除非致命性卒中外,发生率也更低。这表明非奈利酮可以延缓T2DM合并CKD患者肾病进展。FIGARO-DKD研究对FIDELIO-DKD进行了补充,结果显示与安慰剂比,非奈利酮可以显著改善T2DM合并CKD 2~4期伴中度蛋白尿升高或CKD 1~2期伴严重蛋白尿患者的预后,并降低心血管事件发生的风险^[25]。以上研究结果为在糖尿病肾病中使用非奈利酮,提供了强有力的证据。

3.3 心房颤动

既往研究表明,异常的醛固酮增多可使心肌细胞发生电生理改变,从而诱导心房颤动的发生^[26],这提示抑制醛固酮受体可能是预防心房颤动的新靶点。在EMPHASIS-HF研究中,结果表明MRA组新发的心房颤动患者明显少于安慰剂组(2.7% vs 4.5%)^[27]。Filippatos等^[28]对FIDELIO-DKD研究的再次分析表明,非奈利酮可以降低HFpEF伴T2DM肾病患者新发心房颤动或心房扑动的风险,其潜在机制可能是通过抑制醛固酮活性来减轻CKD或T2DM相关的心房重构。正在进行的FINEARTS-HF研究探讨了非奈利酮是否也会降

低 HFpEF 患者的新发心房颤动或心房扑动的风险^[20],将为非奈利酮预防心房颤动的发生提供更多的依据。

3.4 MI

研究证明依普利酮可以改善 MI 患者的预后,这启动了后续非奈利酮与 MI 相关的研究,非奈利酮不但可以抑制醛固酮诱导的平滑肌细胞增殖,还能阻止醛固酮诱导的内皮细胞凋亡、促进损伤动脉内皮修复^[29]。提示非奈利酮可能通过恢复血管的完整性来治疗 MI。Gueret 等^[30]构建的 MI 小鼠模型中发现,非奈利酮通过降低氧化应激反应,改善受损血管内皮的舒张功能,从而改善 MI 预后。值得一提的是,此外,非奈利酮可以通过抑制 MI 小鼠模型左心室中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达,达到预防心肌纤维化及改善左心室功能的目的^[31]。在后续的研究中发现,使用非奈利酮可以改善因卵巢切除所致受损血管内皮的舒张功能^[16]。以上研究表明非奈利酮具有保护冠状动脉的效果,为 MI 后患者应用非奈利酮提供了可能,但这需要更多相关研究提供证据。

4 非奈利酮的安全性分析

不同于甾体类 MRA 易导致高钾血症的发生,非奈利酮的不良反应包括肌酸激酶升高、低钠血症、头晕等^[14]。既往的动物模型研究发现,与甾体类 MRA 相比,非奈利酮均匀分布模型大鼠的心脏和肾脏组织中,对血钾的影响小。无论是涉及心力衰竭还是糖尿病相关 II 期临床试验中,与螺内酯组比,非奈利酮组患者的血钾均明显降低。Lentini 等^[32]的研究表明,非奈利酮在健康人体中具有良好耐受性,且不受食物的影响。ARTS-HF 研究也表现出了类似的结果^[8]。

5 小结和展望

与甾体类 MRA 相比,非奈利酮在心力衰竭、高血压和肾脏疾病方面具有更高的安全性和耐受性,为患者带来心肾获益的同时,发生的不良反应的更低。非奈利酮在心房颤动、MI 等治疗中展现出一定益处,但需要大规模临床研究支持。2021 年 7 月 9 日,非奈利酮因其能延缓 T2DM 合并 CKD 患者病情的进展及降低心血管事件发生的风险,在美国正式获批,用于治疗 T2DM 合并 CKD。目前在欧盟和中国,非奈利酮正在接受监管评估^[33],有望成为 T2DM 合并 CKD 的首选药物。目前仍有许多关于非奈利酮的大型临床研究正在进行,其有效性及适应证将会得到进一步的研究,期待未来能让更多患者带来获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser A. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic

targets[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 186: 107680.

[2] 黎励文,丘伟达. ARNI 与 ACEI 在射血分数减低的心力衰竭治疗中:一决雌雄,还是携手并进? [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 301-303.

[3] 廖玉华,廖梦阳,余森,等. 舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(1): 1-6.

[4] Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 206-213.

[5] Pantelidis P, Sideris M, Viigimaa M, et al. The mechanisms of actions of aldosterone and its antagonists in cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(46): 5491-5499.

[6] Samuel JL, Delcayre C. Heart failure: aldosterone antagonists are underused by clinicians[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(3): 125-127.

[7] Marcath LA. Finerenone[J]. *Clin Diabetes*, 2021, 39(3): 331-332.

[8] Pitt B, Anker SD, Böhm M, et al. Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(2): 224-232.

[9] Bärffacker 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.

[10] Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243: 271-305.

[11] 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]. *J Biol Chem*, 2015, 290(36): 21876-21889.

[12] 廖玉华,杨杰孚,张健,等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 1-10.

[13] Grune J, Benz V, Brix S, et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists cause differential cardiac gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(5): 402-411.

[14] 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(31): 2453-2463.

[15] Sato N, Ajioka M, Yamada T, et al. A randomized

- controlled study of finerenone vs. eplerenone in Japanese patients with worsening chronic heart failure and diabetes and/or chronic kidney disease [J]. *Circ J*, 2016, 80(5):1113-1122.
- [16] Pei H, Wang W, Zhao D, et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16):e0254.
- [17] Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(5):455-462.
- [18] Kapelios CJ, Murrow JR, Nührenberg TG, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(3):367-377.
- [19] Pieronne-Deperrois M, Guéret A, Djerada Z, et al. Mineralocorticoid receptor blockade with finerenone improves heart function and exercise capacity in ovariectomized mice [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):1933-1943.
- [20] González-Blázquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Finerenone attenuates endothelial dysfunction and albuminuria in a chronic kidney disease model by a reduction in oxidative stress [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1131.
- [21] Gil-Ortega M, Vega-Martín E, Martín-Ramos M, et al. Finerenone reduces intrinsic arterial stiffness in munich wistar frömter rats, a genetic model of chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(4):294-303.
- [22] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(9):884-894.
- [23] Katayama S, Yamada D, Nakayama M, et al. A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(4):758-765.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16):2098-108.
- [27] Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, 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.
- [28] Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(2):142-152.
- [29] Dutzmann J, Musmann RJ, Haertlé M, et al. The novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone attenuates neointima formation after vascular injury [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0184888.
- [30] Gueret A, Harouki N, Favre J, et al. Vascular smooth muscle mineralocorticoid receptor contributes to coronary and left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *Hypertension*, 2016, 67(4):717-723.
- [31] Martínez-Martínez E, Buonafina M, Boukhalfa I, et al. Aldosterone target NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is involved in cardiac remodeling after myocardial infarction through NF κ B pathway [J]. *Hypertension*, 2017, 70(6):1148-1156.
- [32] Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—results from first-in-man and relative bio-availability studies [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(2):172-84.
- [33] Frampton JE. Finerenone: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(15):1787-1794.

(收稿日期:2022-02-21)