

非奈利酮、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂及两者联合应用对心肾保护作用的研究进展*

周明双^{1,2} 郑绍莹¹ 张雯¹ 李雪¹ 张芹¹ 赵雅静¹

[摘要] 非奈利酮是一种新型非甾体醛固酮受体拮抗剂,其心肾保护作用已得到证实。钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂是一类新型降糖药。近期研究表明,其具有独立于降糖的心血管及肾脏保护作用。两药联合应用是否在单药基础上进一步增加心肾获益已成为最新研究热点之一。本文综述了两药单一治疗和联合治疗对心肾保护作用的研究进展,旨在为合理用药及开展进一步的研究提供参考。

[关键词] 非奈利酮;钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂;联合治疗;心肾保护作用

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.013

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A

Advances in the cardiorenal protective effects of finerenone, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and their combination

ZHOU Mingshuang^{1,2} ZHENG Shaoying¹ ZHANG Wen¹ LI Xue¹
ZHANG Qin¹ ZHAO Yajing¹

(¹Department of Hypertension, Yunnan Fuwai Cardiovascular Disease Hospital, Kunming, 650102, China;²Department of Cardiology, Tibet People's Government in Chengdu Office Hospital)

Corresponding author: ZHAO Yajing, E-mail: zhaoyajing@kmmu.edu.cn

Abstract Finerenone is a novel nonsteroidal aldosterone receptor antagonist with proven cardiorenal protective effects. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are a new class of hypoglycemic agents, and recent studies have shown that they have cardiovascular and renal protective effects independent of glucose. Whether the combination of the two drugs can further increase the cardiac and renal benefits on the basis of monotherapy has become one of the hot spots of the latest research. This article summarizes the progress of cardiorenal protective effects of monotherapy and combination therapy of the two drugs, aiming to provide reference for the rational use of drugs and further research.

Key words finerenone; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; combination therapy; cardiorenal protective effects

醛固酮是治疗心血管和肾脏疾病的重要靶点^[1]。非奈利酮是第3代强效、口服类非甾体醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)。多项临床前及临床研究结果已证实,非奈利酮不仅在治疗心血管和慢性肾脏病方面较螺内酯、依普利酮有着更好的安全性和有效性,还对糖尿病肾病患者表现出与血糖水平无关的心血管及肾脏保护作用^[2]。钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor,

SGLT2i)是一种新型口服降糖药,近年来逐渐在临床中广泛使用。最近的证据表明,SGLT2i具有独立于降糖之外的心血管和肾脏保护作用^[3]。非奈利酮和SGLT2i均有独立的心肾保护作用,两药联合应用可否在单药基础上进一步增加心肾获益已成为最新研究热点之一。本文综述了非奈利酮、SGLT2i单一治疗和两药联合治疗对心肾保护作用的研究进展,旨在为合理用药及开展进一步的研究提供参考。

1 非奈利酮的心肾保护作用

非奈利酮是第3代强效、口服类非甾体MRA,其被测量的拮抗剂的半抑制浓度(IC₅₀)为18 mmol/L,这表明非奈利酮相较于现在临床常用的甾体类MRA如螺内酯(第1代)、依普利酮(第2代),不仅对醛固酮受体有更高的选择性和亲和力,还对糖皮质激素受体、雄激素受体及孕激素受体的

*基金项目:云南省心血管病临床医学中心项目(No: FZX2019-06-01);云南省心血管系统疾病临床医学研究中心-重大心血管疾病诊治新技术研发(No: 202103AC100004);云南省阜外心血管病医院人才托举计划-学科发展计划(No: 2024RCTJ-XK002、2024RCTJ-XK003)

¹云南省阜外心血管病医院高血压病区(昆明,650102)

²西藏自治区人民政府驻成都办事处医院心内科

通信作者:赵雅静,E-mail:zhaoyajing@kmmu.edu.cn

选择性更低^[4]。此外,非奈利酮对L型钙离子通道以及其他65种不同的酶和离子通道均无显著影响,因此,与其他药物发生相互作用的可能性较小^[4]。更重要的是,螺内酯在肾脏中的分布约为心脏的6倍、依普利酮在肾脏中的分布约为心脏的3倍,而非奈利酮在心脏和肾脏1:1分布,这使得其在兼备心肾保护作用的同时,高钾血症的风险大大降低^[5]。前期大量的基础研究和多项大型II期临床研究也证实,非奈利酮在治疗心血管和慢性肾脏病方面有着较好的安全性和疗效^[6-12]。最近,具有里程碑意义的III期临床研究FIDELIO-DKD研究^[13]和FIGARO-DKD研究^[14]探索了在标准治疗基础上(最大耐受剂量的RAS抑制剂),与安慰剂相比,非奈利酮对慢性肾脏病和2型糖尿病患者的疗效和安全性。两者的汇总分析FIDELITY研究^[15]结果表明,非奈利酮较安慰剂在标准治疗基础上表现出显著的优势,包括显著降低肾脏复合终点事件[发生肾衰竭、估测肾小球滤过率(eGFR)较基线持续下降 $\geq 57\%$ 或肾病死亡]风险达23%、心血管复合终点事件[心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心力衰竭(心衰)住院]风险达14%、心衰住院风险达22%。此外,FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD研究的亚组分析提供了非奈利酮心肾获益的更多数据,包括尿白蛋白/肌酐(UACR)显著降低达32%、新发心衰风险显著降低达32%、新发房颤/房扑风险显著降低达29%等^[16-18]。

正是基于上述充分循证证实的心肾获益,非奈利酮于2021年被美国FDA批准上市,随后于2022年在欧盟、日本、中国等多个国家和地区被批准上市,进入临床实践使用。且2023版ADA指南特别强调,非奈利酮被推荐与其他药物共同用于心肾保护,而不是在其他治疗无效时作为替代治疗使用^[19]。然而,目前非奈利酮发挥心肾保护作用的潜在机制尚不完全清楚。有研究指出,醛固酮受体过度激活不仅通过增加NADPH氧化酶活性以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、心室重构、心肌缺血/梗死等心脏病变,导致肾小球肥大和肾血流量减少等肾脏病变,还通过降低NO,导致血管内皮功能障碍和血管收缩发生,带来血管损伤,最终导致心血管疾病和肾脏病的发生和发展^[20]。不同于螺内酯、依普利酮等传统MRA,非奈利酮具有特殊的二氢吡啶DHP-1结构,该结构可引起醛固酮受体构象改变。研究表明,非奈利酮诱导的醛固酮受体构象变化影响了共调节因子的招募,从而改变了醛固酮受体的稳定性、核转位和激活过程,进而抑制了下游靶基因如氧化应激反应、促炎和促纤维化反应的表达^[4,21]。这一独特机制可能是非奈利酮具有更优心肾疗效的作用基础。

2 SGLT2i的心肾保护作用

SGLT2i是一类新型口服降糖药物,包括卡格列净、达格列净、恩格列净、伊格列净、鲁格列净、托格列净、索格列净和埃格列净等。近年来,SGLT2i因独立于降糖之外的心血管及肾脏保护作用而备受关注。在射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者中,DAPA-HF研究^[22]和EMPEROR-Reduced研究^[23]显示,在标准心衰药物治疗基础上,无论伴或不伴2型糖尿病(T2DM),达格列净和恩格列净均能显著降低患者的主要结局(心衰恶化或者心血管死亡)风险(HR分别为0.74、0.70,均 $P < 0.001$)。在射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HfpEF)患者中,EMPEROR-Preserved研究^[24]表明,在标准心衰药物治疗基础上,无论是否患有T2DM,恩格列净显著降低了患者的主要结局风险(HR=0.79, $P < 0.001$)。在射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HfmrEF)和HFpEF患者中,最新的DELIVER研究^[25]表明,在标准心衰药物治疗基础上,无论是否伴有T2DM,达格列净显著降低了患者的主要结局风险(HR=0.77, $P < 0.001$)。此外,用卡格列净治疗T2DM合并慢性肾脏病(CKD)患者的CREDESCENCE研究^[26]表明,卡格列净显著降低了患者的主要复合终点事件(终末期肾脏病、肾脏或心血管原因死亡)的风险(HR=0.70, $P < 0.001$)和肾脏复合结局(血清肌酐水平加倍、终末期肾脏病、血清肌酐水平加倍、肾脏原因死亡)的风险(HR=0.66, $P < 0.001$);用达格列净治疗CKD患者的DAPA-CKD研究^[27]结果表明,无论是否伴有糖尿病,达格列净组发生复合终点事件(eGFR持续降低 $\geq 50\%$ 、终末期肾脏病、肾脏或心血管原因死亡)的风险显著低于安慰剂组(HR=0.61, $P < 0.001$)。因此,无论患者有无糖尿病,SGLT2i均可发挥心肾保护作用。

基于上述研究,欧洲心脏病学会2021年^[28]明确推荐:①使用SGLT2i治疗合并HFrEF的T2DM患者以减少因心衰住院和心血管病死亡(I/A);②使用SGLT2i治疗合并动脉粥样硬化性心血管疾病的T2DM患者以减少心血管与心肾终点事件的发生(I/A);③使用SGLT2i治疗合并CKD的T2DM患者以改善心肾结局(I/A);④不合并心衰、动脉粥样硬化性心血管疾病或CKD,但心肾并发症风险增高者,应考虑选用SGLT2i(IIa/B)。美国心脏病学会(American Heart Association, AHA)2022年将SGLT2i纳入HFrEF、HfmrEF及HFpEF患者的标准治疗指南^[29]。目前SGLT2i在心血管和肾脏的具体有益作用模式尚不完全清楚。然而,至少在糖尿病肾病中,SGLT2i抵消早期近端小管中钠的病理性过度吸

收可能是心肾获益的一个主要组成部分^[30]。这种增强的重吸收减少了钠向致密斑区的输送,通过肾小管-肾小球反馈,导致传入小动脉血管扩张和肾小球高滤过。SGLT2i抑制这种近端肾小管对钠的高重吸收导致传入血管收缩,从而降低肾小球高滤过和心脏负荷,并从长期来看改善心肾功能。其他已描述的SGLT2i的药效学作用包括通过代谢/血流动力学作用间接影响炎症系统、交感神经系统、心血管系统等^[31-32]。

3 非奈利酮联合SGLT2i治疗对心肾的保护作用

3.1 非奈利酮联合SGLT2i治疗的可能性及安全性

基于广泛的临床前研究和最近的临床研究,MRA被公认为通过抗炎/抗纤维化发挥心肾保护作用,而SGLT2i主要通过改善代谢/血流动力学发挥心肾保护作用^[20,33]。这些机制的互补或协同作用为两者联合治疗提供了理论基础^[34]。Kolkhof等^[35]开展的基础研究也支持这一结论,该研究结果显示,非奈利酮和恩格列净存在独立的药效学机制以抵消高血压引起的心血管及肾脏损害,且两者之间不存在理论上的功能性拮抗。此外,一些研究评估了非奈利酮和SGLT2i联用的安全性。FIDELITY亚组分析结果显示,非奈利酮降低包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心衰住院在内的复合终点(MACE)风险不受之前是否应用SGLT2i的影响,且相较于基线时未接受SGLT2i治疗的患者,非奈利酮联合SGLT2i治疗的患者高钾血症(血清钾浓度 >5.5 mmol/L)发生率明显降低^[36]。Patoulias等^[37]的meta分析结果也支持这一结论。有研究指出,SGLT2i可能通过增加尿钠、渗透性利尿和改善肾功能而增加钾的排泄,从而预防高钾血症^[38]。这表明非奈利酮联合SGLT2i治疗有着较好的安全性和耐受性。

3.2 非奈利酮联合SGLT2i治疗对心肾的保护作用

3.2.1 基础研究 Kolkhof等^[35]在经N(ω)-硝基-L-精氨酸甲酯处理的肾素转基因(mRen2)大鼠上构建了高血压引起心肾疾病的临床前模型,并在该动物模型中研究了单独治疗(非奈利酮1 mg/kg和3 mg/kg,恩格列净3 mg/kg和10 mg/kg)和低剂量联合治疗(非奈利酮1 mg/kg+恩格列净3 mg/kg)对心肾的保护作用。结果提示,在存活率方面,安慰剂治疗的大鼠在7周的疗程中显示出50%的存活率,药物治疗导致了不同程度的生存益处,以低剂量联合用药组最显著,生存收益达93%($P=0.0064$);在尿液参数方面,安慰剂治疗的大鼠在2周后就出现了蛋白尿、在6周时尿蛋白/肌酐几乎增加了1倍,而高剂量非奈利酮组和低剂量联合用药组在两周后蛋白尿显著减少,6周后非奈利酮(1 mg/kg时-27%, $P=NS$;3 mg/kg时-87%, $P<0.05$)和恩格列净(3 mg/kg时

-38%, $P=NS$;10 mg/kg时-64%, $P=NS$)可剂量依赖性减少蛋白尿、小剂量联合用药可有效降低蛋白尿(-86%, $P<0.05$);在血浆参数方面,药物治疗对该非糖尿病动物模型的空腹血糖均没有明显影响,安慰剂治疗组血浆肌酐明显升高、各药物单独治疗组均有降低血浆肌酐的趋势,但低剂量联合治疗组在6周后血浆肌酐显著降低,高剂量非奈利酮组和低剂量联合用药组在6周后血浆尿酸显著降低,恩格列净组、非奈利酮高剂量组、低剂量联合用药组较安慰剂治疗组在治疗结束时(7周末)血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)均有下降趋势(各组间差异无统计学意义);在体重和收缩压方面,各组间体重增加没有显著差异,安慰剂治疗组大鼠收缩压在前5周平均增加了约74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),恩格列净组收缩压差异无统计学意义,非奈利酮(1 mg/kg:170.0 mmHg vs 202.0 mmHg;3 mg/kg:164.4 mmHg vs 202.0 mmHg)及联合用药组(173.1 mmHg vs 202.0 mmHg)显著降低了收缩压,且非奈利酮组与联合用药组的降压效果差异无统计学意义;在对心脏和肾脏器官重量和组织病理学的影响方面,尽管各组间的每体心脏重量和每体重肾脏重量差异无统计学意义,但安慰剂治疗大鼠发生了显著的心脏和肾脏结构性损害,包括心脏血管病变、心肌纤维化、血管和肾小球病变、肾小管变性以及肾脏纤维化,而这两种药物均对大鼠的心肾结构性损害有剂量依赖性保护作用,且低剂量联合用药的心肾保护作用优于各自的单一治疗剂量;在对基因表达影响方面,安慰剂治疗组大鼠的肾损伤标志物肾损伤分子-1(KIM-1)、肾基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、肾I型胶原表达显著升高,低剂量联合治疗可显著减少KIM-1、TIMP-1的表达,而各自的低剂量单一疗法不能降低这些生物标志物;此外,安慰剂治疗组大鼠心脏骨桥蛋白和心脏纤溶酶原激活物抑制剂-1没有显著改变,但低剂量联合用药可显著降低心房利钠肽,且该效应明显优于低剂量单一疗法。该动物研究表明,两药联合治疗较单药治疗可能具有更大的心肾益处。然而,该高血压性心肾损伤大鼠模型与人类心血管疾病、CKD相关性尚不清楚,且大鼠在相对较短的研究时间内病死率增加会导致组内差异。因此,迫切需要临床研究来明确联合治疗的心肾获益。

3.2.2 临床研究亚组分析 在Fidelio-DKD研究^[13]纳入的5734例CKD和T2DM患者中,259例患者(4.6%)在基线时接受了SGLT2i治疗。其亚组分析结果显示,在接受优化的RAS抑制剂治疗的以晚期CKD和T2DM为主的患者中,尽管两组间差异无统计学意义,非奈利酮+SGLT2i联合治疗可进一步降低基线时未接受SGLT2i治疗患者的主要复合肾脏结局(11.3% vs 18.1%)、次级

复合肾脏结局(2.4% vs 9.2%)、心血管复合结局(12.1% vs 13.0%)的发生率,且非奈利酮的心肾保护作用与SGLT2i的使用时间无关;在基线时接受SGLT2i治疗的患者UACR中值较低,而非奈利酮可使这些患者的UACR降低25%^[39]。在FIGARO-DKD研究^[14]纳入的7 352例糖尿病肾病患者中,618例患者(8.4%)在基线时接受SGLT2i治疗。其亚组分析结果显示,相较于基线时未接受SGLT2i治疗的患者,非奈利酮+SGLT2i联合治疗能更大程度地降低UACR,且两组差异具有统计学意义(-41% vs -32%, $P_{交互}=0.04$)。FIDELIO和FIGARO的汇总研究FIDELITY研究^[15]包含了13 026例糖尿病肾病患者。其中,877例患者(6.7%)在基线时接受了SGLT2i治疗。其亚组分析结果显示,在SGLT2i治疗的基础上,非奈利酮可进一步降低患者的心血管复合终点发生率(3.0% vs 4.4%)、心衰住院发生率(0.7% vs 1.4%)、与基线相比eGFR下降 $\geq 57\%$ 的肾脏复合终点的发生率(0.7% vs 2.1%)、与基线相比eGFR下降 $\geq 40\%$ 的肾脏复合终点的发生率(2.9% vs 5.0%)和UACR下降程度(-37% vs -32%),然而,各组间差异无统计学意义,样本量较小可能是其原因^[36]。此外,有研究指出,UACR减少21%~27%预示着中、重度蛋白尿患者的临床结果受益,UACR每降低30%与较低的心肾事件风险独立相关^[40-41]。这些临床研究的亚组分析结果表明,相较于单一治疗,非奈利酮联合SGLT2i治疗可能提供患者更多的肾脏和心血管益处。然而,这些亚组分析具有一定的局限性。首先,与纳入研究的所有CKD和T2DM患者相比,在基线时接受SGLT2i治疗的患者数量较少。其次,接受SGLT2i治疗和未接受SGLT2i治疗的患者之间的基线eGFR和UACR并不平衡。此外,胰升糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1)和他汀类药物对糖尿病患者具有心肾保护作用,而接受SGLT2i治疗和未接受SGLT2i治疗的患者之间的GLP-1和他汀类药物治疗并不平衡。因此,迫切需要设计良好的临床试验来进一步验证。

3.2.3 临床研究 CONFIDENCE试验^[34]是一项国际多中心、随机、对照、双盲、双模拟、三臂、平行组的II期临床试验,预计纳入13个国家125个中心807例T2DM并发CKD患者,按1:1:1随机分为非奈利酮组(10 mg/d或20 mg/d)、恩格列净组(10 mg/d)和非奈利酮(10 mg/d或20 mg/d)+恩格列净(10 mg/d)联合治疗组。纳入标准为:T2DM并发CKD 2~3期且 $300\text{ mg/g} \leq \text{UACR} < 5000\text{ mg/g}$ 。主要疗效终点为基线至180 d时的UACR相对变化,次要疗效终点为基线至180 d时的eGFR和高钾血症的变化。这是第1项评估非奈利酮联合SGLT2i用于T2DM并发CKD患者

叠加效应的研究,已于2022年4月启动,将于2023年5月完成最后的随机化分组,其结果将为在T2DM并发CKD患者中开展非奈利酮联合SGLT2i治疗的疗效及安全性提供证据支持。

4 总结

现有研究已证实,非奈利酮、SGLT2i均具有心血管和肾脏保护作用,其作用机制的互补性为两药联合治疗提供了理论基础。现有动物试验和临床研究亚组分析结果也提示两药联用具有更大的安全性和心肾保护作用,但目前尚缺乏两药联合治疗对糖尿病、心血管疾病及CKD患者心肾结局直接影响的研究证据,在未来的研究中仍需探索最佳的联合治疗方案,以期带来更多患者带来获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5370.
- [2] 余万乾,沈文,杨萍萍,等.非奈利酮在心血管及相关疾病的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(11):916-920.
- [3] 黄坤,廖玉华. 2023 ESC糖尿病合并心血管疾病管理指南解读[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(10):753-755.
- [4] Bärfacker 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]. *Chem Med Chem*, 2012, 7(8):1385-1403.
- [5] Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure [J]. *J Nephrol*, 2020, 33(1):37-48.
- [6] Gil-Ortega M, Vega-Martin E, Martin-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.
- [7] 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.
- [8] Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6):1344-1355.
- [9] Luetzges K, Bode M, Diemer JN, et al. Finerenone Reduces Renal ROR γ t γ δ T Cells and Protects against Cardiorenal Damage [J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53(7):552-564.
- [10] 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.
- [11] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and toler-

- ability 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Young TK, Toussaint ND, Di Tanna GL, et al. Risk Factors for Fracture in Patients with Coexisting Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: An Observational Analysis from the CREDENCE Trial[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022:9998891.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and Methodology; Standards of Care in Diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1):S1-S4.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] McMurray J, Docherty KF, Jhund PS. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):973.
- [23] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(4):326-336.
- [24] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16):1451-1461.
- [25] Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10):1892-1901.
- [26] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [27] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1436-1446.
- [28] Rosano G, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6):872-881.
- [29] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):1757-1780.
- [30] Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66:255-270.
- [31] Margonato D, Galati G, Mazzetti S, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(2):337-345.
- [32] Luft FC. Solute excretion, metabolism, and cardiorenoprotection via two distinct mechanisms revolutionize clinical outcomes [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 232(3):e13589.
- [33] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
- [34] Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the combination effect of finerenone and empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(4):894-903.
- [35] Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage [J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(8):642-652.
- [36] Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment; The FIDELITY Analysis [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(12):2991-2998.
- [37] Patoulias D, Papadopoulos C, Karagiannis A, et al. Cardiovascular Outcomes with Finerenone According to Glycemic Status at Baseline and Prior Treatment with Newer Antidiabetics among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(1):170-174.

卵圆孔解剖特征对经皮卵圆孔未闭 介入封堵术的影响*

李炜杰¹ 蒋威² 温健恒² 许兆延¹ 杨希立¹ 胡晖¹

[摘要] **目的:**探讨经皮卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)介入封堵术中影响通过 PFO 的相关因素。**方法:**纳入在我院确诊 PFO 并行经皮介入封堵术患者 183 例,收集患者的基本特征、经食管心脏超声心动图、经胸右心声学造影(transthoracic contrast echocardiography,cTTE)、术中血流动力学等参数。以导管通过 PFO 时间 60 s 为截点,将患者分成容易通过组和非容易通过组,比较两组患者临床资料。使用 logistic 回归分析确定影响通过 PFO 的独立危险因素。**结果:**容易通过组的左心房面开口[(1.4±0.8) mm vs (0.8±0.6) mm]和右心房面开口[(1.9±1.6) mm vs (0.9±0.6) mm]均显著大于非容易通过组(均 $P<0.05$)。静息状态和 VAL-SAVA 状态下两组患者右向左分流(right to left shunt,RLS)等级构成均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患者的隧道长度、术中心率、血压、肺动脉压力等参数均差异无统计学意义。多因素 logistic 回归分析显示,VAL-SAVA 状态 RLS ≥ 2 级是经皮介入封堵术中影响 PFO 通过的独立危险因素($OR = 31.59, 95\% CI: 7.61 \sim 131.17, P<0.01$)。**结论:**cTTE 评估的 RLS 等级作为独立影响因子预测介入封堵术中通过 PFO 的难易程度具有一定价值。

[关键词] 卵圆孔未闭;经皮介入封堵术;经胸右心声学造影

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.014

[中图分类号] R541.1 **[文献标志码]** B

The influence of characteristics of patent foramen ovale on percutaneous interventional occlusion

LI Weijie¹ JIANG Wei² WEN Jianheng² XU Zhaoyan¹ YANG Xili¹ HU Hui¹

(¹Department of Cardiology,²Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, 528000, China)

Corresponding author: HU Hui, E-mail: huhui1680@sina.com

Abstract Objective: To investigate factors that affecting passage through the patent foramen ovale (PFO) during percutaneous interventional occlusion. **Methods:** A total of 183 patients who were diagnosed with PFO and underwent percutaneous interventional occlusion in our hospital were included. Basic characteristics, parameters of transesophageal echocardiography, transthoracic contrast echocardiography (cTTE), and intraoperative hemodynamics were collected. Patients were divided into easy passage and non-easy passage groups based on catheter pas-

*基金项目:佛山市卫生健康局医学科研课题(No:20220365)

¹佛山市第一人民医院心血管内科(广东佛山,528000)

²佛山市第一人民医院儿科

通信作者:胡晖,E-mail:huhui1680@sina.com

引用本文:李炜杰,蒋威,温健恒,等.卵圆孔解剖特征对经皮卵圆孔未闭介入封堵术的影响[J].临床心血管病杂志,2024,40(5):421-425. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.014.

- [38] Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, et al. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(1):59-63.
- [39] Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(1):36-45.
- [40] Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Tri-

- als in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1):84-104.
- [41] Oshima M, Neuen BL, Li J, et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(12):2925-2936.

(收稿日期:2023-04-12)