

· 糖尿病专题报道 ·

# 新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮 治疗糖尿病肾病的研究进展

赵 晰<sup>1,2</sup>, 杨思齐<sup>1,2</sup>, 王耀光<sup>1,2</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

**【摘要】**盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs)是治疗糖尿病肾病(DKD)的药物之一,当与其他肾素-血管紧张素系统阻滞剂一起使用时,MRAs在降低蛋白尿方面有明显的作用,可通过抑制盐皮质激素受体过度活化引起的炎症和肾纤维化延缓DKD进展。新型非甾体MRAs非奈利酮具有较高的耐受性和选择性,在确保治疗有效性的同时,具有更好的安全性。本文对MRAs的研发历史及各代MRAs的异同、MRAs的治疗机制及药理学、临床前研究进行综述,并总结非奈利酮治疗DKD的临床研究进展,以期新型非甾体MRAs的应用提供参考。

**【关键词】**非甾体盐皮质激素受体拮抗剂;非奈利酮;糖尿病肾病;作用机制

**【中图分类号】**R586 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.001

糖尿病是常见病、多发病,已成为全球突出的公共健康问题。据统计,2019年全球糖尿病患病率为9.3%<sup>[1]</sup>;预测至2030年,糖尿病的患病率将增至10.2%。糖尿病及其并发症给个人、家庭和社会带来了沉重的负担<sup>[2]</sup>。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见的并发症之一,约40%的糖尿病患者发展为DKD。DKD是导致终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD)最常见的原因之一,与其他因素如蛋白尿、心力衰竭、贫血和收缩压升高相比,糖尿病患者肾功能迅速进展导致的ESKD更为常见。目前,DKD治疗药物主要通过阻止肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活,使患者代谢和血流动力学改善,其中肾素血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB),已成为DKD治疗的一线药物。此外,近年内有多项大型临床研究(EMPA-REG OUTCOME<sup>[3]</sup>、CANVAS<sup>[4]</sup>、DECLARE-TIMI<sup>[5]</sup>)证实新型口服降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者有心脏和肾脏保护作用。尽管如此,临床上在以减轻炎症、改善氧化应激和纤维化为靶点的糖尿病治疗中,新的药物选择仍少见。值得注意的是,在II期临床研究(ARTS-HF)中,非甾体盐皮质激素受体拮抗剂

(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)非奈利酮能有效降低心力衰竭合并T2DM和(或)慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),减少蛋白尿。在随后的III期临床研究(FIDELIO-DKD)中,非奈利酮能明显减少肾脏和心脏终点事件的发生。本文总结MRAs在DKD中的心脏和肾脏保护作用,分析其潜在机制,探讨未来MRAs在DKD治疗中的地位,以期临床应用中提供参考。

## 1 MRAs的治疗机制及药理学

盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)是细胞胞浆受体,在心脏、肾脏和其他血管系统中广泛表达。MR激活后转录进入细胞核,参与多种基因表达,当MR过度激活,导致心脏、肾脏和其他血管系统的纤维化,促进心脏和肾脏疾病的进展。醛固酮属于盐皮质激素家族,由肾上腺皮质球状带细胞分泌,在远端肾小管处与MR结合,发挥重吸收Na<sup>+</sup>并排出K<sup>+</sup>的功能,具有潴钠排钾的作用。体内外研究表明,MR的过度激活是DKD和非糖尿病肾病进展的主要决定因素。RAAS几乎参与所有肾脏病的进展,血管紧张素II通过间接介导肾小球血流动力学作用或直接作用于肾组织,加速肾脏纤维化,刺激转化生长因子-β的合成,导致细胞外基质(I、II、IV型胶原蛋白)在肾小球和间质沉积。因此,阻断MR过度激活,能起到保护心

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573888);国家自然科学基金青年项目(81603544);天津市卫生健康委员会课题(883022);国家中医药管理局项目(978022)

通信作者:王耀光, Yaoguangwa@163.com

肾功能的作用。MR 在远端肾小管、集合管、内皮细胞、平滑肌细胞<sup>[6]</sup>、足细胞<sup>[7]</sup>、系膜细胞<sup>[8]</sup>中均有表达。

## 2 各代 MRAs 药物的历史

第一代合成类固醇类 MRAs 螺内酯于 1960 年推出,作为保钾利尿剂应用于临床。螺内酯对与醛固酮升高有关的顽固性水肿有较好疗效,但对类固醇激素受体如 MR、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雄激素受体(androgen receptor, AR)的选择性较差,与 AR 结合可能引起男性乳房发育、性功能障碍、性欲减退等,与 PR 结合可能引起女性声音变粗、毛发增多、月经不调等。MR 的 cDNA 模型于 1987 年第一次被克隆出来<sup>[9]</sup>,随后开发出了第二代 MRAs 药物依普利酮,第一、二代 MRAs 药物均为甾体类 MRAs,在治疗高血压、心力衰竭及延缓肾功能进展方面表现出巨大潜力,但高钾血症等不良反应限制了该类药物在 CKD 患者中的应用。第三代 MRAs 药物非奈利酮作为高效选择性非甾体 MRAs,对 MR 的选择性高于糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、PR、AR (> 500 倍)<sup>[10]</sup>。在 MRAs 药物的历史中,第一、二代 MRAs 的开发都是在体内外实验中进行,随着科学技术的进步,第三代非甾体 MRAs 的发现则是通过 MR 受体家族 cDNA 的克隆、高通量筛选及结构修饰获得<sup>[11]</sup>。MRAs 药物在药效和受体结合活性、受体转录活性、药代动力学、渗透性等各方面有了进一步的发展。第三代非甾体 MRAs,由于其在心脏和肾脏的组织分布平衡,比第一、二代 MRAs 对心肾功能具有更好的保护作用<sup>[12-17]</sup>。

## 3 MRAs 临床前研究

有研究发现,高糖培养增加了系膜细胞 Ras 相关 C3 肉毒菌毒素底物 1 (Rac1) 和 MR 转录活性,Rac1 表达增加的小鼠出现足细胞损伤和大量蛋白尿<sup>[18]</sup>。在 T2DM 小鼠模型中,Rac 抑制剂 EHT1864 能抑制 Rac1 和 MR 活性,减轻肾脏病理学改变,同时不改变小鼠体内醛固酮水平<sup>[19]</sup>。非甾体 MRAs (BR-4628) 可显著改

善新月体肾小球肾炎小鼠模型的肾功能,且不引起肾小管功能障碍,其保护作用与肾小球巨噬细胞和 T 细胞减少<sup>[20]</sup>,以及抑制促炎因子和促纤维化因子的表达相关<sup>[21]</sup>。有研究显示,在单侧输尿管梗阻和缺血再灌注损伤两种大鼠肾间质纤维化模型中,10 mg/kg 的非奈利酮能降低  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白, I、III、IV 胶原 mRNA,纤溶酶原激活物抑制剂-1 和裸露角质蛋白同源物 2 的表达,但对结缔组织生长因子、转化生长因子- $\beta$ 、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达没有影响,而 30 mg/kg 的恩格列净在两种模型中均未表现出抗纤维化作用<sup>[22]</sup>。该研究还发现,非奈利酮与恩格列净均能显著增加尿糖排泄量和减少蛋白尿,均未影响免疫细胞浸润或改变巨噬细胞的极化。MRAs 主要通过抑制促炎转录因子和促纤维化因子的表达来阻止肾脏纤维化,延缓 DKD 的进展。

## 4 MRAs 临床试验

FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 是国际多中心随机双盲、安慰剂对照、平行 III 期临床试验,旨在评估非奈利酮(BAY 948862)在肾脏和心血管结局方面的疗效和安全性,该研究共纳入了 48 个国家、1000 多个分中心的 CKD 合并 T2DM 患者,平均随访 2.6 年。前者的终点事件为肾功能衰竭,后者的终点事件为心血管复合事件。为了监测延缓肾功能进展的有效性,FIDELIO-DKD 优先选择了尿蛋白/肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR)较高的患者;为了监测对早期 CKD 心血管事件发生率的影响,FIGARO-DKD 选择了中等水平 UACR 的患者。因此,二者互为补充,在研究人群中存在部分重叠的情况,其主要指标和次要指标类似。ARTS-HF 是多中心随机双盲、II b 期临床试验,旨在比较非奈利酮和依普利酮在心力衰竭合并 CKD 和(或) T2DM 不同治疗方案中的疗效和安全性,同时发现 T2DM 病史和 eGFR  $\leq 60$  ml/(min  $\cdot$  1.73 m<sup>2</sup>)均为服药后血清钾浓度  $\geq 6.0$  mmol/L 的危险因素。该项试验设计为之后临床试验的纳入标准、用药方案等提供了参考<sup>[23-27]</sup>。见表 1。

表 1 非奈利酮相关临床试验汇总

试验名称	临床试验编号	试验人群	非奈利酮剂量	样本量	主要结局指标
FIDELIO-DKD	NCT02540993	CKD 合并 T2DM	eGFR $\geq 60$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> ), 20 mg, qd; eGFR $\geq 25 \sim 60$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> ), 10 mg, qd	5734	肾脏相关复合终点事件为主要结局指标,以心血管相关复合终点事件为关键次要结局指标
FIGARO-DKD	NCT02545049	CKD 合并 T2DM	eGFR $\geq 60$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> ), 20 mg, qd; eGFR $\geq 25 \sim 60$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> ), 10 mg, qd	7437	以心血管相关复合终点事件为主要结局指标,以肾脏相关复合终点事件为关键次要结局指标
ARTS-HF	NCT01807221	心力衰竭合并 CKD 和(或) T2DM	5 组: 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 在 30 d 内增量至 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg、 20 mg	1286	主要结局指标为从基线到 90 d NT-proBNP 下降 >30% 的发生率,次要结局指标为心血管相关死亡率、住院率和全因死亡率

## 5 MRAs 的安全性

FIDELITY 针对 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 进行了综合分析,非奈利酮组患者的严重不良事件发生率为 31.9%,安慰剂组的不良事件发生率为 34.3%,两组不良反应比较无统计学差异。FIDELIO-DKD 受试者预期高钾血症的风险增加,因此将入组限制为血清钾浓度正常的患者,并实施标准化监测血钾方案。非奈利酮组患者平均血清钾水平高于安慰剂组,因高钾血症中止非奈利酮治疗的比例分别为 2.3% 和 0.9%。基于 FIDELIO-DKD 给药及监测方案,高钾血症风险相对降低,这种方法可以应用于临床实践。在 FIDELIO-DKD 试验中,高钾血症的独立危险因素是基线高血清钾、低 eGFR、年龄 < 65 岁和使用  $\beta$ -受体阻滞剂。联合新型钾结合剂,如环硅酸锆钠或聚磺苯乙烯来控制高钾血症,可能是 DKD 患者中使用 MRAs 的一种方法<sup>[28]</sup>。

## 6 MRAs 相关 meta 分析

一项纳入 31 项研究、共 2767 例受试者的 meta 分析显示,单用 MRAs(或在最大剂量 ACEI/ARB 的基础上)能使 UACR 较基线降低 24.55%,24 h 尿蛋白定量较基线降低 32.47%,收缩压较基线降低 5.87 mmHg<sup>[29]</sup>。一项关注心血管预后的 meta 分析纳入了 3 项随机对照研究,共 13 847 例 CKD 合并 T2DM 患者,结果显示,非奈利酮在降低心血管事件发生率方面明显优于安慰剂组。表明 MRAs 能降低 DKD 患者的心血管发生率和死亡率,体现了心血管获益。Zheng 等<sup>[30]</sup>的 meta 分析纳入了 4 个大型临床随机对照试验(ARTS-DN、ARTS-DN 日本试验、FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD),共 13 945 例 CKD 合并 T2DM 患者,结果显示,接受非奈利酮治疗的患者 UACR 较基线显著降低。表明非奈利酮能通过减少 DKD 患者的蛋白尿延缓肾功能进展,且呈剂量依赖性地降低 UACR<sup>[31]</sup>,其中非奈利酮 10 mg qd 可明显改善心力衰竭患者的心肌重构。该 meta 分析还发现,在 FIGARO-DKD 试验中,非奈利酮组和安慰剂组[基线 eGFR 平均水平分别为 66 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 和 68 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]的 eGFR 变化趋势未见统计学差异<sup>[23]</sup>,但在 FIDELIO-DKD 试验中,非奈利酮组 eGFR 下降程度低于安慰剂组[基线 eGFR 为 44 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>[32]</sup>],提示非奈利酮能延缓 CKD 3 期患者肾功能的恶化。

## 7 MRAs 与其他 CKD 治疗药物联用的相关研究

MRAs 和 SGLT2 抑制剂均能降低 DKD 患者的

UACR,在 FIDELIO-DKD 研究开始时,8.5% 的患者应用了 SGLT2 抑制剂,且在研究过程中另有 15.7% 的患者联合应用了 SGLT2 抑制剂。Provenzano 等<sup>[33]</sup>对 CKD 和 T2DM 的患者进行了一项随机交叉临床试验,分别评估了 SGLT2 抑制剂(达格列净)和 MRAs(依普利酮)对白蛋白尿的影响,达格列净、依普利酮和达格列净-依普利酮组治疗 4 周后 UACR 较基线的平均百分比变化为 -19.6%、-33.7% 和 -53%,高钾血症发生率分别为 17.4%、0 和 4.3%,支持了 SGLT2 抑制剂与 MRAs 联合应用的理论基础,该方案能降低 DKD 患者高钾血症风险,获得更优的临床疗效。但该研究具有一定局限性,仅纳入了 57 例患者,研究时间为 4 周,SGLT2 抑制剂和非甾体 MRAs 药物的联合应用是否存在协同作用及潜在相关性需要进一步研究。

30% ~ 40% 接受 ACEI/ARB 治疗的患者中,血清醛固酮水平长期升高,这种现象被称为“醛固酮逃逸”<sup>[34]</sup>。并且,心力衰竭发生时,血管容量下降,肝脏清除醛固酮的能力会减弱。此外,CKD 高钾状态下醛固酮合成分泌增多,醛固酮的蓄积可能引起全身中小血管萎缩,导致心脏、肾脏血管重构及纤维化<sup>[35]</sup>,出现蛋白尿增多,肾功能急剧恶化。将 ACEI/ARB 与非甾体 MRAs 合用是否能抑制 DKD 合并心力衰竭、难治性高血压患者体内的醛固酮逃逸现象;同时,肥胖患者体内醛固酮激素更高,对于 BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> 的 DKD 患者,ACEI/ARB 与非甾体 MRAs 合用是否疗效更好,有待进一步探讨。

## 8 小结与展望

目前许多新的非甾体 MRAs 正在研究中,迄今为止以非奈利酮为首的研究结果最鼓舞人心,使用非奈利酮在 DKD 患者中显示出更好的安全性,且非奈利酮对 MR 的选择性具有更强的亲合力,降低了高钾血症和肾功能损伤的风险。鉴于 MRAs 的心肾保护作用,在 ACEI/ARB 的基础治疗上联用 MRAs,或加上 SGLT2 抑制剂的三联疗法,可能成为 DKD 患者口服药物的更优选择。

### 参考文献:

- [1] SAEEDI P Y, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019(157): 107843.
- [2] ROWLEY W R, BEZOLD C, ARIKAN Y S I, et al. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends [J]. *Popul Health Manag*, 2017, 20(1): 6-12.

- [3] WANNER C, HEERSPINK H J L, ZINMAN B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG outcome trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(11): 2755-2769.
- [4] NEUEN B L, OHKUMA T, NEAL B, et al. Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: data from the CANVAS program [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(11): 2229-2242.
- [5] ZELNIKER T A, RAZ I, MOSENZON O, et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes according to baseline kidney function and albuminuria status in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(7): 801-810.
- [6] 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.
- [7] HUANG L L, NIKOLIC-PATERSON D J, HAN Y J, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor activation contributes to progressive kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10): 2231-2240.
- [8] NISHIYAMA A, YAO L, FAN Y Y, et al. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 710-716.
- [9] ARRIZA J L, WEINBERGER C, CERELLI G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor [J]. *Science*, 1987, 237(4812): 268-275.
- [10] KOLKHOF P, BORDEN S A. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(2): 310-317.
- [11] KOLKHOF P, BÄRFACKER L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): T125-T140.
- [12] SICA D A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis [J]. *Heart Fail Rev*, 2005, 10(1): 23-29.
- [13] KURATA A, FURUIE H, ISHIZUKA T, et al. Absolute bioavailability of esaxerenone and food effects on its pharmacokinetics after a single oral dose in healthy Japanese subjects: an open-label crossover study [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(7): 1618-1627.
- [14] HULTMAN M L, KRASNOPEROVA N V, LI S Z, et al. The ligand-dependent interaction of mineralocorticoid receptor with coactivator and corepressor peptides suggests multiple activation mechanisms [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(6): 1460-1473.
- [15] IMAMURA T, OSHIMA A, NARANG N, et al. Implication of mineralocorticoid receptor antagonist esaxerenone in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Rep*, 2021, 3(11): 660-665.
- [16] KURIYAMA S, SUGANO N, UEDA H, et al. Successful effect of triple blockade of renin-angiotensin-aldosterone system on massive proteinuria in a patient with chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13(6): 663-666.
- [17] KATO M, FURUIE H, SHIMIZU T, et al. Single- and multiple-dose escalation study to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral esaxerenone in healthy Japanese subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(8): 1821-1829.
- [18] SHIBATA S, NAGASE M, YOSHIDA S G T, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease [J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1370-1376.
- [19] YOSHIDA S G T, ISHIZAWA K, AYUZAWA N, et al. Local mineralocorticoid receptor activation and the role of Rac1 in obesity-related diabetic kidney disease [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 126(1): 16-24.
- [20] CAPRIO M, NEWFELL B G, LA SALA A, et al. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion [J]. *Circ Res*, 2008, 102(11): 1359-1367.
- [21] MA F Y, HAN Y J, NIKOLIC-PATERSON D J, et al. Suppression of rapidly progressive mouse glomerulonephritis with the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BR-4628 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145666.
- [22] DROEBNER K, PAVKOVIC M, GRUNDMANN M, et al. Direct blood pressure-independent anti-fibrotic effects by the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in progressive models of kidney fibrosis [J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(7): 588-601.
- [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] RUILOPE L M, AGARWAL R, ANKER S D, 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.
- [25] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, 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.
- [26] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.

(下转第 176 页)

- 126-131.
- [6]张庆娜,李惠萍,王德斌.中文版自我感受负担量表在癌症患者中应用的信效度评价[J].中国实用护理杂志,2013,29(2):1-4.
- [7]万巧琴,尚少梅,来小彬,等.2型糖尿病患者自我管理行为量表的信、效度研究[J].中国实用护理杂志,2008,24(7):26-27.
- [8]ASMUNDSON G J G, BOVELL C V, CARLETON R N, et al. The fear of pain questionnaire-short form (FPQ-SF): factorial validity and psychometric properties [J]. Pain, 2008, 134(1-2): 51-58.
- [9]程春慧.维持性血液透析病人自我感受负担在家庭支持与健康行为间的中介效应研究[J].蚌埠医学院学报,2022,47(7):971-973.
- [10]夏佳颖.住院老年2型糖尿病患者负性情绪、家庭支持与自我感受负担相关性研究[D].南昌:南昌大学,2019.
- [11]潘虹.正念减压干预对中青年脑卒中患者创伤后应激障碍、自我感受负担及创伤后成长的影响[J].华南国防医学杂志,2021,35(8):589-591.
- [12]黄雪,李辰瑶,郑萍.老年慢性疼痛病人自我感受负担、疼痛恐惧及自我管理行为的相关性[J].护理研究,2021,35(15):2675-2681.
- [13]童华卿.维持性血液透析患者家庭关怀度对心理状态、自我管理行为、自我感受负担的影响[J].中国医药导报,2018,15(4):177-180.
- [14]查丹凤,杨雄豪,金艳.支持-表达性团体干预对早期慢性肾脏病患者恐惧疾病进展与自我感受负担的影响[J].中国实用护理杂志,2022,38(1):2-8.
- [15]黄菊.浅谈血液透析症状性低血压的预防护理措施[J].中国继续医学教育,2020,12(21):171-173.
- [16]SARS B, VAN DER SANDE F M, KOOMAN J P. Intradialytic hypotension: mechanisms and outcome [J]. Blood Purif, 2020, 49(1-2): 158-167.
- [17]KANBAY M, ERTUGLU L A, AFSAR B, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management [J]. Clin Kidney J, 2020, 13(6): 981-993.
- [18]张雅怡,李春喜,黄晓灵.血液透析期间运动干预应用于预防症状性低血压的效果研究[J].基层医学论坛,2022,26(21):1-3.
- [19]沈英,梁世凯.维持性血液透析患者发生骨质疏松的危险因素及其与血清钙、磷、甲状旁腺素的关系[J].中华全科医学,2017,15(11):1901-1903.
- [20]程静,陶玲玲.肢体主动运动干预血液透析患者发生症状性低血压的效果[J].实用临床医学,2021,22(1):60-61,97.
- (收稿日期:2023-07-20)

(上接第164页)

- [27] FILIPPATOS G, ANKER S D, 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.
- [28] NATALE P, PALMER S C, RUOSPO M, et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020,6(6):CD013165.
- [29] ALEXANDROU M E, PAPAGIANNI A, TSAPAS A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Hypertens, 2019,37(12): 2307-2324.
- [30]ZHENG Y N, MA S, HUANG Q M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of finerenone in diabetic kidney disease [J]. Kidney Blood Press Res, 2022,47(4):219-228.
- [31]BAKRIS G L, AGARWAL R, CHAN J C, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015,314(9):884-894.
- [32]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.
- [33]PROVENZANO M, PUCHADES M J, GAROFALO C, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2022,33(8):1569-1580.
- [34]HOLLENBERG N K. Aldosterone in the development and progression of renal injury [J]. Kidney Int, 2004,66(1):1523-1755.
- [35]BOMBACK A S, KLEMMER P J. The incidence and implications of aldosterone breakthrough [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007,3(9):486-492.
- (收稿日期:2023-07-12)