·论著·一次研究·

糖尿病肾脏病患者应用非奈利酮的长期疗效、安全性及高钾风险分层研究

解　阳[#]，李　林[#]，韩文霞

山东第一医科大学附属省立医院内分泌与代谢性疾病科（济南 250021）

【摘要】**目的** 基于真实世界数据评估非奈利酮治疗糖尿病肾脏病（DKD）患者的估算肾小球滤过率（eGFR）、尿白蛋白/肌酐比值（UACR）及血钾水平变化，识别白蛋白尿应答与血钾升高的基线影响因素，为DKD个体化用药与监测提供依据。**方法** 回顾性纳入2023年5月—2025年1月山东第一医科大学附属省立医院首次使用非奈利酮的DKD患者，以首次处方为基线随访12个月；收集基线资料、合并用药及eGFR、UACR、血钾纵向数据。采用线性混合模型分析指标轨迹，以UACR较基线下降≥30%定义为UACR应答，并进行高钾血症累积风险分层分析。**结果** 共纳入389例患者。校正混杂后，eGFR呈轻度下降（β=−0.166，P=0.046），12个月累计下降约1.99 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；ln（UACR）显著下降（β=−0.070，P<0.001），对应UACR月均下降6.76%；3、6和12个月应答率分别为65.4%、72.1%和73.5%。A3期患者UACR降幅更显著，合并高尿酸血症者早期应答较弱。治疗期间血钾总体稳定，高钾血症发生率2.57%。基线eGFR 25~<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}、A3期白蛋白尿、高尿酸血症、糖尿病视网膜病变及高龄均与较高血钾水平相关。探索性风险分层显示，0~1项风险因素者高钾血症发生率0.3%，≥2项者为12.0%。**结论** 12个月的非奈利酮治疗与持续白蛋白尿下降、较平缓eGFR变化及总体可控的血钾安全性相关。基于基线风险因素分层有助于识别需强化血钾监测的人群。

【关键词】非奈利酮；糖尿病肾脏病；真实世界研究；线性混合模型；尿白蛋白/肌酐比值；风险分层

【中图分类号】R692　　【文献标志码】A

Long-term efficacy, safety, and risk stratification for hyperkalemia associated with finerenone in patients with diabetic kidney disease

XIE Yang [#], LI Lin[#], HAN Wenxia

Department of Endocrinology and Metabolism, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

[#]Co-first authors: XIE Yang and LI Lin

Corresponding author: HAN Wenxia, Email: Hanwx97@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and serum potassium levels in patients with diabetic kidney disease (DKD) treated with finerenone based on real-world data, to identify

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202604019

[#]共同第一作者

通信作者：韩文霞，主任医师，硕士研究生导师，Email：Hanwx97@163.com

baseline influencing factors for albuminuria response and serum potassium elevation, and to provide evidence for individualized medication and monitoring in DKD management. **Methods** DKD patients who initiated finerenone treatment at Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from May 2023 to January 2025 were collected. Patients were followed up for 12 months with the date of first prescription as the baseline. Baseline characteristics, concomitant medications, and longitudinal data of eGFR, UACR and serum potassium were collected. Linear mixed-effects models were applied to analyze the trajectories of the indicators. Antialbuminuric response was defined as a ≥30% reduction in UACR from baseline, and A cumulative Stratification aualysis regarding the risk of hyperkalemia was performed. **Results** A total of 389 patients were included. After adjusting for confounders, eGFR showed a mild decline (β=-0.166, P=0.046), with an estimated cumulative decrease of approximately 1.99 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} over 12 months. ln(UACR) decreased significantly (β=-0.070, P<0.001), corresponding to a mean monthly reduction of 6.76% in UACR. The response rates at 3, 6 and 12 months were 65.4%, 72.1% and 73.5%, respectively. Patients with stage A3 albuminuria had a more remarkable UACR reduction, while those with concomitant hyperuricemia presented weaker early antiproteinuric response. Serum potassium remained generally stable during treatment, with a hyperkalemia incidence of 2.57%. Baseline eGFR of 25 to <60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}, stage A3 albuminuria, hyperuricemia, diabetic retinopathy and advanced age were all associated with elevated serum potassium levels. Exploratory risk stratification showed that the incidence of hyperkalemia was 0.3% in patients with 0-1 risk factors and 12.0% in those with ≥2 risk factors. **Conclusion** Twelve-month finerenone treatment is associated with sustained albuminuria reduction, mild eGFR decline and an overall manageable potassium-related safety profile. Stratification based on baseline risk factors helps identify populations requiring intensified serum potassium monitoring.

【Keywords】Finerenone; Diabetic kidney disease; Real-world study; Linear mixed model; Urinary albumin-to-creatinine ratio; Risk stratification

据全球流行病学研究预测，2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者数量将持续增长，糖尿病肾脏病（diabetic kidney disease，DKD）已成为驱动慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）和终末期肾脏病（end-stage renal disease，ESRD）疾病负担上升的关键因素[1-3]。目前肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂（renin angiotensin aldosterone system inhibitor，RAASi）与钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT-2i）已成为DKD基础治疗的重要组成部分，但即使在规范治疗背景下，患者仍存在持续的白蛋白尿、肾功能下降及心血管事件残余风险[4-7]。因此，在基础治疗之上寻找兼顾肾脏获益与安全性的强化治疗策略，仍是DKD临床管理中的关键问题。

盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor，MR）过度激活可通过促进炎症、纤维化及氧化应激参与DKD进展[8-11]。非奈利酮作为高选择性非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂，在FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD及FIDELITY等研究中已显示出降低肾脏与心血管复合终点风险的潜力[12-14]，并已被国内外指南纳入T2DM合并CKD患者的治疗推荐[15-16]。

随机对照试验采用严格纳排标准和方案化监测，难以完全覆盖我国真实世界患者复杂的合并症谱、联合用药背景、剂量滴定路径及血钾监测执行情况。国内已有研究多集中于小样本、短期疗效观察，仍需进一步明确以下临床问题：其一，非奈利酮起始后12个月内估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、尿白蛋白/肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR）与血清钾在真实世界中呈现何种动态变化；其二，哪些基线表型与更明显的白蛋白尿下降相关；其三，如何在用药初期识别需要加强血钾监测的人群。基于此，本研究采用纵向重复测量模型分析单中心真实世界数据，重点描述非奈利酮治疗后12个月内肾脏相关指标与血钾风险的动态特征及风险分层意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性筛选2023年5月至2025年1月于山东第一医科大学附属省立医院首次使用非奈利酮（商品名：可申达）治疗的DKD患者。以首次非奈利酮处方日期作为基线，观察窗口为基线后12个月；随访期间记录非奈利酮持续使用、剂量调整、暂停及永久停药情况。纳入标准：①符合DKD诊断标准：参照《中国糖尿病肾脏病防治指南（2024年版）》[17]，核心诊断标准（满足任一且持续≥3个月，排除其他肾病）：UACR≥30 mg·g^{-1}（3~6个月内3次检测至少2次达标）；eGFR<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；肾活检符合DKD病理改变（系膜扩张、K-W结节等）；②首次使用非奈利酮治疗，且入组前未使用过任何盐皮质激素受体拮抗剂（包括螺内酯、依普利酮）；③有非奈利酮明确用药信息，基线及随访期间有较完整的eGFR、UACR、血清钾等实验室检查数据；④临床资料完整，可追溯合并症及合并用药信息。排除标准：①非T2DM所致CKD（如高血压肾损害、原发性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等）；②已接受肾脏替代治疗（透析或肾移植）；③近期服用肾毒性药物或造影剂；④基线eGFR<25 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}及血清钾≥5.5 mmol·L^{-1}或有严重高钾血症病史；⑤合并晚期恶性肿瘤、严重肝功能不全（Child-Pugh C级）或预期生存期<6个月。本研究为单中心回顾性观察性研究，方案经山东第一医科大学附属省立医院伦理委员会批准（批号：SWYX：NO.2025-937）且豁免患者知情同意，符合《赫尔辛基宣言》关于回顾性去标识化研究豁免知情同意的伦理原则。

1.2 数据收集

通过电子病历收集患者的基线资料、基线实验室指标、用药信息。基线资料包括人口学特征、糖尿病病程、DKD分期、合并症情况；基线实验室指标包括eGFR（采用CKD-EPI公式计算）、UACR、血清钾、糖化血红蛋白（HbA1c）；用药信息：非奈利酮起始/维持剂量、非计划剂量调整情况（减量、停药原因及时间）、临床合并用药［RAASi、SGLT-2i、胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）］、利尿剂及其他影响血清钾的药物等。随访数据包括：用药后1、3、6、12个月的eGFR、UACR，用药后1、3、6、9、12个月血清钾水平，以及随访期间高钾血症发生情况。

1.3 结局指标

主要结局指标包括治疗后12个月内eGFR与UACR的纵向变化轨迹；同时将UACR较基线下降≥30%及eGFR年下降速率<2 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}·年$^{-1}$作为临床意义参考指标[12, 15]，用于辅助解释模型结果，将各随访时点UACR较基线下降30%及以上定义为“UACR应答者”，分别计算3、6、12个月应答率。

安全性结局指标包括治疗后12个月内血清钾水平的纵向变化轨迹，同时记录高钾血症（血清钾水平>5.5 mmol·L^{-1}）发生情况及其与剂量调整的关系。

1.4 统计学方法

采用SPSS 31.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}$±s）表示，偏态分布的计量资料以中位数和四分位数［M（P_{25}，P_{75}）］表示，计数资料以例数和百分比（n，%）表示。建模前完成数据预处理，经Little′s MCAR检验评估缺失机制；对右偏态UACR进行自然对数转换；对分类变量设置哑变量，必要时对连续变量进行中心化。

纵向重复测量数据采用线性混合模型（linear mixed model，LMM）分析获得系数β及95%置信区间（confidence interval，CI）。eGFR与ln（UACR）模型中，基线eGFR与基线UACR分层作为协变量调整，基线值不作为主要LMM的重复结局参与同一模型估计；图中0月值仅用于描述性展示。时间（月）作为连续变量用于估计总体平均变化率，同时通过将随访时间作为分类变量估计边际均值并绘图，以展示可能存在的早期快速变化和后期平台趋势，避免将连续时间系数过度解释为全程严格线性变化。

eGFR与ln（UACR）模型纳入时间、维持剂量（10 mg vs. 20 mg）及时间×剂量交互项，用于比较不同临床维持剂量人群的纵向轨迹差异。鉴于维持剂量是在随访过程中形成的临床决策结果，该变量主要用于描述性分层分析，不作剂量因果效应解释。随机效应和协方差结构通过零模型、随机截距模型、随机截距+随机斜率模型及不同协方差结构的逐步比较确定，依据包括模型

收敛情况、似然比检验、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）、赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC）相对大小及残差诊断。eGFR与ln（UACR）模型最终采用随机截距+随机斜率结构及非结构化协方差矩阵；血清钾模型因时间点较多、个体斜率变异有限且复杂结构收敛稳定性较差，最终将时间作为分类变量，采用随机截距及方差成分协方差结构。参数估计采用限制性最大似然法。

为评估UACR降低反应的异质性，进一步检验时间与A3白蛋白尿、eGFR 25~<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}、高尿酸血症、糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）及SGLT-2i使用之间的交互项，并以UACR较基线下降≥30%定义应答者。高钾血症事件数较少，因此Logistic回归仅作为探索性分析，用预先定义的临床变量进行有限调整，并基于eGFR 25~<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}、A3白蛋白尿、高尿酸血症和DR四项基线风险因素进行累积风险分层。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

共筛选437例使用非奈利酮的T2DM合并CKD患者，排除不符合标准者48例（非T2DM所致CKD 19例、基线资料缺失27例、严重肝功能不全1例、近期应用造影剂2例；部分患者同时符合多项排除标准），最终纳入389例DKD患者，基线特征见表1。

表1 DKD患者基线资料［n（%）］

Table 1. Baseline characteristics of patients with diabetic kidney disease［n（%）］

特征	例数（n=389）
男性	250（64.3）
年龄（岁）*	55.0（44.0，64.0）
糖化血红蛋白（%）*	7.2（6.6，8.4）
用药前uMALB：uCREA（mg·g^{-1}）*	169.5（63.3，406.2）
用药前eGFR（mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}）*	102.1（83.0，117.3）
用药前Cr（μmol·L^{-1}）*	68.40（54.40，84.20）
用药前血清钾（mmol·L^{-1}）#	4.3±0.4
eGFR G1-G2	353（90.8）
eGFR G3-G4	36（9.2）
UACR A1-A2	270（69.5）
UACR A3	119（30.5）
合并症	
高血压	229（58.9）
LEAD	82（21.1）
DPN	58（14.9）
DR	64（16.5）
心血管疾病	87（22.4）
脑血管疾病	34（8.7）
高脂血症	258（66.3）
高尿酸血症	90（23.1）
甲状腺异常	74（19.0）
肥胖	67（17.2）
合并用药	
RAASi	175（45.0）
SGLT-2i	269（69.2）
GLP-1RA	156（40.1）
其他利尿药物	26（6.7）

注：*不符合正态分布的计量资料采用M（P_{25}，P_{75}）表示；#符合正态分布的记录资料采用$\bar{x}$±s表示。eGFR.估算肾小球滤过率；UACR.尿白蛋白/肌酐比值；LEAD.下肢动脉疾病；DPN.糖尿病周围神经病变；DR.糖尿病视网膜病变；RAASi.肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂；SGLT2i.钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂；GLP-1RA.胰高血糖素样肽-1受体激动剂。

2.2 非奈利酮用药模式分析

非奈利酮起始剂量以10 mg为主，共249例（64.0%）；20 mg起始136例（35.0%）；5 mg起始4例（1.0%）。自首次处方起随访12个月，337例（86.6%）维持20 mg目标剂量，52例（13.4%）维持10 mg剂量。全组12个月内非计划剂量调整28例（7.2%），其中减量18例（4.6%）、暂停用药8例（2.0%）、永久停药2例（0.5%）。高钾血症为最常见剂量调整原因（10/28，35.8%），其余包括依从性差、eGFR快速下降及用药后不适等。

2.3 eGFR纵向变化

LMM结果显示，调整混杂因素后，eGFR总体随治疗时间呈轻度下降趋势（β=-0.166，P=0.046）；按该总体趋势推算，12个月累计下降约1.99 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}。鉴于本研究无未使用非奈利酮的平行对照组，该结果仅表示非奈利酮治疗期间观察到的eGFR轨迹，维持10 mg与20 mg组的eGFR整体水平差异无统计学意义（β=1.283，P=0.583），时间×剂量交互项亦无统计学意义（β=-0.148，P=0.553），见表2。

协变量分析显示，联用SGLT-2i与更高的平均eGFR水平独立相关（β=3.301，P=0.046）；而年龄每增加1岁（β=-0.822，P<0.001）、基线G3-G4期（β=-39.809，P<0.001）、基线A3期（β=-6.868，P<0.001）、合并高尿酸血症（β=-4.062，P=0.036）、合并甲状腺异常（β=-4.316，P=0.036），与更低的平均eGFR水平独立相关（表2）。通过转变时间变量为分类变量，估计边

际均值得出各时间点eGFR估计值，eGFR变化趋势见图1。

2.4 UACR纵向变化及降白蛋白尿异质性

调整混杂因素后，ln（UACR）随治疗时间呈显著下降趋势，时间主效应具有统计学意义（β=−0.070，P<0.001），换算为原始尺度，UACR每月平均下降6.76%［95%CI（5.82%，7.78%）］，6个月累计降幅约40.56%，提示治疗期间存在白蛋白尿下降趋势。10 mg组基线ln（UACR）水平显著低于20 mg参照组（β=−0.470，P<0.001），时间-剂量交互项无统计学意义（β=−0.026，P=0.084），提示两组ln（UACR）下降速率差异无统计学意义（表3）。

协变量分析显示，基线G3-G4期（β=0.707，P<0.001）、基线A3期（β=1.911，P<0.001）、合并DR（β=0.630，P<0.001）、肥胖（β=0.314，P=0.042），与更高的ln（UACR）水平独立相关；合并高脂血症与更低的ln（UACR）水平独立相关（β=−0.235，P=0.015）（表3）。通过转变时间变量为分类变量，估计边际均值得出各时间点ln（UACR）估计值，经转换为原始UACR数据，患者UACR变化趋势见图2。

进一步进行应答者分析（UACR较基线下降≥30%）。全队列3、6、12个月应答率分别为65.4%

表2 eGFR的固定效应估算

Table 2. Fixed-effects estimate for eGFR

变量	β（95%CI）	P
截距	142.754（131.273，154.236）	<0.001
时间（月）	−0.166（−0.329，−0.003）	0.046
维持剂量10 mg	1.283（−3.314，5.879）	0.583
维持剂量10 mg*时间	−0.148（−0.640，0.344）	0.553
基线G3-G4期	−39.809（−45.509，−34.110）	<0.001
年龄（每增加1岁）	−0.822（−0.967，−0.676）	<0.001
SGLT-2i	3.301（0.084，6.685）	0.046
RAASi	1.438（−2.420，5.297）	0.464
高尿酸血症	−4.062（−7.851，−0.273）	0.036
甲状腺异常	−4.316（−8.354，−0.279）	0.036
基线A3期	−6.868（−10.392，−3.345）	<0.001

注：剂量分组以20 mg组为参考类别。β值为固定效应回归系数，表示相应变量对结局指标平均水平或变化趋势的影响方向和大小。G3-G4. 25≤eGFR<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；A3. UACR>300 mg·g^{-1}。CI. 置信区间；eGFR. 估算肾小球滤过率；RAASi. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂；SGLT2i. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂；

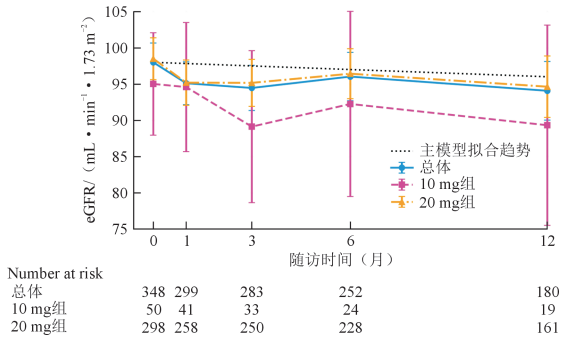

图1 不同剂量组患者eGFR变化趋势及95%置信区间

Figure 1. eGFR change trajectory and 95% confidence intervals by dose group

注：该图通过转变时间变量为分类变量，估计边际均值得出各时间点eGFR估计值所得，实线及标记表示各随访时点观测均值，误差线为95%CI；黑色虚线为按主模型连续时间斜率（β=−0.166）并以0月总体均值为起点绘制的拟合趋势线，仅用于可视化平均变化方向。Number at risk为按唯一患者去重后各随访时点相应指标的非缺失观测数。LMM主分析仍使用所有可获得的重复测量数据。

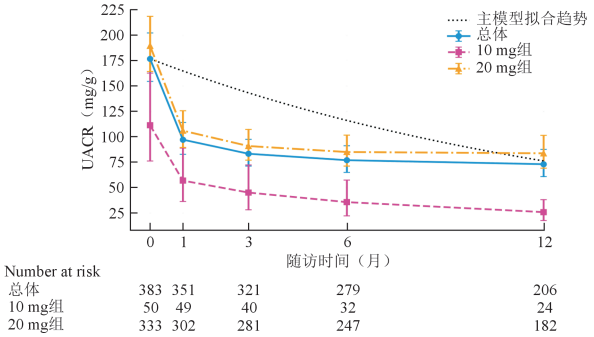

图2 不同剂量组患者UACR变化趋势及95%置信区间

Figure 2. UACR change trajectory and 95% confidence intervals by dose group

注：该图通过转变时间变量为分类变量，估计边际均值得出各时间点ln(UACR)估计值经转换后所得，鉴于UACR呈明显右偏分布，图中各随访点以ln(UACR)转换后再反变换得到的几何均值表示，误差线为95%CI；黑色虚线为按主模型连续时间斜率（β=−0.070）并以0月总体几何均值为起点绘制的拟合曲线，仅用于可视化平均下降趋势。Number at risk为按唯一患者去重后各随访时点相应指标的非缺失观测数。LMM主分析仍使用所有可获得的重复测量数据。

（208/318）、72.1%（199/276）和73.5%（150/204）。A3期白蛋白尿患者12个月应答率高于非A3期患者（86.2% vs. 67.6%，P=0.009）；合并高尿酸血症患者3个月和6个月应答率低于无高尿酸血症患者（51.4% vs. 69.4%，P=0.008；61.2% vs. 75.6%，P=0.033），提示高尿酸血症可能与早期UACR治疗应答不佳相关。

2.5 血清钾轨迹、高钾血症及风险分层

模型估计边际均值显示，血清钾水平在随访前6个月呈缓慢升高趋势，6到9月呈下降趋势后趋于平稳，但各随访时间点与12个月参照组相比，差异均无统计学意义（均P>0.05），治疗期间血清钾水平总体稳定。

危险因素分析显示，基线肾功能不全（eGFR <60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}）是血清钾升高的最强独立危险因素（β=0.194，P<0.001）；此外，基线大量白蛋白尿（UACR>300 mg·g^{-1}，β=0.073，P=0.003）、合并高尿酸血症（β=0.079，P=0.003）、合并DR（β=0.078，P=0.010）、年龄每增加1岁（β=0.002，P=0.033），均与血清钾平均水平呈正相关且差异有统计学意义（表4）。

剂量效应方面，10 mg维持剂量组血清钾水平显著高于20 mg组（β=0.099，P=0.003），联用SGLT-2i与更低的血清钾水平相关，但差异无统计学意义（β=-0.003，P=0.914）（表4）。患者血清钾相对变化趋势见图3。

进一步以高钾血症（血清钾>5.5 mmol·L^{-1}）作为二分类结局进行探索性分析。全队列高钾血症发生10例（2.57%）。在多因素Logistic回归中，基线A3期白蛋白尿［OR=5.85，95%CI（1.11，

表3 ln（UACR）模型的固定效应估算

Table 3. Fixed-effects estimate for the ln（UACR） model

变量	β（95%CI）	P
截距	3.985（3.328，4.643）	<0.001
时间（月）	-0.070（-0.081，-0.060）	<0.001
维持剂量10 mg	-0.470（-0.731，-0.208）	<0.001
维持剂量10 mg*时间	-0.026（-0.056，0.004）	0.084
基线A3期	1.911（1.709，2.112）	<0.001
基线G3-G4期	0.707（0.380，1.034）	<0.001
DR	0.630（0.373，0.888）	<0.001
高脂血症	-0.235（-0.425，-0.045）	0.015
肥胖	0.314（0.012，0.616）	0.042

注：剂量分组以20 mg组为参考。β值为固定效应回归系数，表示相应变量对结局指标平均水平或变化趋势的影响方向和大小。G3-G4. 25≤eGFR <60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；A3. UACR>300 mg·g^{-1}。CI.置信区间；UACR.尿白蛋白/肌酐比值；DR.糖尿病视网膜病变。

表4 血清钾模型的固定效应估算

Table 4. Fixed-effects estimate for the serum potassium model

变量	β（95%CI）	P
截距	4.083（3.522，4.644）	<0.001
［时间=0］	-0.044（-0.127，0.038）	0.293
［时间=1］	0.051（-0.033，0.134）	0.237
［时间=3］	0.054（-0.030，0.138）	0.209
［时间=6］	0.067（-0.019，0.153）	0.127
［时间=9］	0.000（-0.095，0.094）	0.993
基线G3-G4期	0.194（0.120，0.268）	<0.001
基线A3期	0.073（0.024，0.122）	0.003
SGLT-2i	-0.003（-0.050，0.044）	0.914
维持剂量10 mg	0.099（0.034，0.165）	0.003
年龄（每增加1岁）	0.002（0.000，0.004）	0.033
DR	0.078（0.019，0.138）	0.010
高尿酸血症	0.079（0.028，0.131）	0.003

注：时间变量以分类变量纳入模型，设定随访12个月为哑变量参照组，采用限制最大似然法估计参数，β值为固定效应回归系数，表示相应变量对结局指标平均水平或变化趋势的影响方向和大小。G3-G4. 25≤eGFR<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；A3. UACR>300 mg·g^{-1}。CI.置信区间；DR.糖尿病视网膜病变；SGLT-2i.钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂。

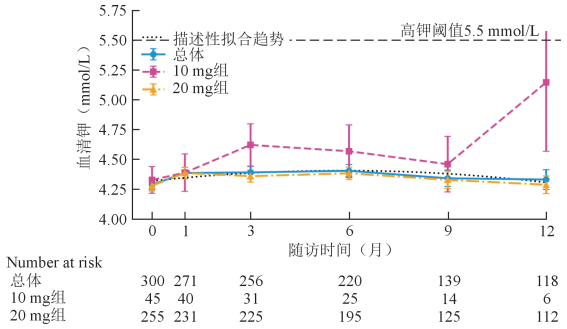

图3 血清钾相对变化趋势及95%置信区间

Figure 3. Serum potassium change trajectory and 95% confidence intervals by dose group

注：实线及标记表示各随访时点观测均值，误差线为95%CI；黑色虚线为总体二次平滑拟合曲线，仅用于可视化趋势，不作为额外统计推断；灰色虚线为高钾血症定义阈值5.5 mmol·L^{-1}。Number at risk为按唯一患者去重后各随访时点相应指标的非缺失观测数。LMM主分析仍使用所有可获得的重复测量数据。

30.82），P=0.037］和高尿酸血症［OR=5.37，95%CI（1.26，22.84），P=0.023］与高钾血症发生相关；基线G3-G4期及合并DR虽呈风险增加方向，但未达统计学显著性（表5）。由于事件数少、置信区间较宽，该结果仅作为探索性、假设生成分析，不宜解释为稳定的独立预测模型。

基于基线G3-G4期、A3期白蛋白尿、高尿酸血症和DR四项基线风险因素构建累积风险分层。具有0~1个风险因素者314例（80.7%），高钾血症发生1例（0.3%）；具有≥2个风险因素者75例（19.3%），高钾血症发生9例（12.0%），两组发生率差异具有统计学意义（P<0.001）。按风险因素数量进一步分层，高钾血症发生率由0个风险因素的0.5%升至3~4个风险因素的20.0%（表6）。

2.6 模型假设合理性与模型拟合优度评价

残差诊断显示，eGFR、ln（UACR）和血清钾模型残差总体未见严重偏离正态性或方差齐性的模式。AIC、BIC用于比较候选随机效应与协方差结构，边际R^2和条件R^2用于描述固定效应及固定+随机效应对结局变异的解释比例，结果见表7。这些指标不能单独证明模型“无过度拟合”或“结果稳定可靠”。因此，本研究将模型拟合指标与残差诊断、临床合理性及完整病例敏感性

表5 高钾血症发生的Logistic回归分析

Table 5. Logistic regression analysis of risk factors for hyperkalemia

变量	OR（95%CI）	P
基线G3-G4期	2.31（0.53，9.99）	0.264
基线A3期	5.85（1.11，30.82）	0.037
高尿酸血症	5.37（1.26，22.84）	0.023
DR	2.78（0.69，11.19）	0.150
年龄（每增加1岁）	1.02（0.97，1.08）	0.423

注：OR.比值比；CI.置信区间；DR.糖尿病视网膜病变。G3-G4. 25≤eGFR<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；A3. UACR>300 mg·g^{-1}。

表6 高钾血症累计风险表型的探索性分层描述

Table 6. Exploratory stratified description of the cumulative risk phenotype for hyperkalemia

风险因子数	患者数	构成比	高钾例数	发生率
0~1个	314	80.7%	1	0.3%
≥2个	75	19.3%	9	12.0%
0个	185	47.6%	1	0.5%
1个	129	33.2%	0	0.0%
2个	50	12.9%	4	8.0%
3~4个	25	6.4%	5	20.0%

注：风险因子包括基线G3-G4期、基线A3期白蛋白尿、高尿酸血症和DR。年龄为连续变量，未纳入该计数模型。

表7 模型拟合度评价

Table 7. Evaluation of model goodness-of-fit

模型类型	AIC	BIC	边际R^2	条件R^2
eGFR模型	10 471.606	10 492.402	0.600	0.913
ln（UACR）模型	5 413.580	5 424.253	0.526	0.834
血清钾模型	1 275.9	1 286.2	0.051	0.368

注：R^2：固定效应解释变异比例；条件R^2：固定+随机效应解释变异比例。eGFR.估算肾小球滤过率；UACR.尿白蛋白/肌酐比值；AIC.赤池信息量准则；BIC.贝叶斯信息准则。

分析联合用于评价结果可信度。

2.7 敏感性分析

为评价主分析结果稳健性，进一步进行完整病例敏感性分析，纳入eGFR全部5个时间点数据完整者108例、UACR全部5个时间点数据完整者167例、血清钾全部6个时间点数据完整者45例。结果显示，ln（UACR）随时间下降的方向与主分析一致，时间效应仍具有统计学意义（β=−0.061，P<0.001）；eGFR随时间变化方向亦与主分析一致，但差异未达统计学显著性（β=−0.085，P=0.485）；血清钾模型中除基线水平低于12个月随访时点外，其余各时间点与12个月相比差异均无统计学意义。上述结果提示，UACR持续下降和血清钾总体稳定的结论较稳健，而eGFR结局的统计学显著性对样本量和检验效能更敏感。

3 讨论

本研究基于单中心真实世界纵向数据，描述了DKD患者首次使用非奈利酮后12个月内eGFR、UACR与血清钾的变化特征，并进一步探索白蛋白尿应答和高钾风险的基线表型。整体来看，本队列中非奈利酮治疗后UACR持续下降、eGFR变化相对平缓、血钾总体可控，但疗效和安全性存在明显人群异质性。

3.1 真实世界用药模式及其临床含义

本研究显示，真实世界中非奈利酮以10 mg起始最为常见，多数患者随后滴定并维持至20 mg目标剂量，非计划剂量调整率和永久停药率均较低。这一结果提示，在规范监测条件下，非奈利酮具有较好的长期耐受性；与此同时，高钾血症仍是促使减量、暂停或停药的最常见原因，说明血钾管理仍是临床应用中的核心环节[19]。

本队列中45.0%的患者联用RAASi，69.2%联用SGLT-2i，40.1%联用GLP-1RA，反映出现代DKD临床管理已从单一降糖或单一肾脏保护策略转向多通路综合干预[20]。RAASi虽为DKD基础治疗药物之一，但在本研究的候选模型中未显示与eGFR、UACR或血清钾纵向结局的独立统计学关联，可能与真实世界处方选择、剂量不均一、适应证差异以及样本量限制有关，仍需更大样本或前瞻性设计进一步验证。

3.2 eGFR与UACR变化及人群异质性

在肾功能方面，本研究观察到治疗期间eGFR下降速度较缓，且早期可能存在轻度血流动力学相关波动，随后趋于平稳。该变化方向与FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD等随机对照研究报道基本一致[12-14]，但由于本研究缺乏未使用非奈利酮的平行对照组，因此更合适的解释是：在真实世界综合治疗背景下，非奈利酮与较平缓的肾功能下降轨迹相关，但不能直接作为严格因果推断。

在白蛋白尿改善方面，非奈利酮可使UACR月均下降6.76%，且降白蛋白尿作用持续稳定，12个月随访期间无疗效衰减，而白蛋白尿的显著降低与DKD进展风险下降直接相关[21]。进一步分析显示，A3期白蛋白尿患者12个月应答率更高，提示基线白蛋白尿负荷较重者可能是短中期降白蛋白尿获益更明显的人群；相反，高尿酸血症与较弱早期UACR应答和较高血钾风险均相关，提示该代谢表型可能反映更不利的炎症、纤维化或肾小管间质环境。

此外，本研究发现联用SGLT-2i与更高的eGFR水平独立相关，支持非奈利酮与SGLT-2i联用的协同肾脏保护作用[22]，也提示非奈利酮的真实世界获益可嵌入于多药联合的心肾保护策略之中[23]。

3.3 血钾动态变化与高危表型

高钾血症是限制MRA类药物应用的主要顾虑[19, 24]。本研究显示，非奈利酮治疗期间血清钾在前6个月轻度上升，后期趋于平稳，临床定义的高钾血症总体发生率为2.57%。血钾升高相关因素包括eGFR G3-G4期、A3期白蛋白尿、高尿酸血症、合并DR及年龄升高。

本研究进一步采用四项基线风险因素（eGFR G3-G4期、A3期白蛋白尿、高尿酸血症、DR）构建累积风险分层。0~1项风险因素者高钾血症发生率为0.3%，≥2项者升至12.0%。因此，临床上可将0~1项风险因素者视为相对低危人群，按说明书和指南流程起始、复查并评估滴定；≥2项风险因素者应在启动前复核血钾和肾功能，避免不必要的升钾药物，启动后更密集监测血钾和eGFR，并谨慎进行剂量滴定。

3.4 研究价值与局限性

与随机对照研究相比，本研究呈现了我国真

实世界中更复杂的合并症谱、联合用药背景和剂量滴定路径，并在纵向轨迹分析基础上探索了高钾风险分层，具有一定临床管理参考价值。但本研究仍存在局限性。第一，研究为单中心回顾性研究，样本代表性有限；第二，缺乏未使用非奈利酮的平行对照组，限制因果推断；第三，随访时间为12个月，主要结局为eGFR、UACR和血清钾等替代指标，未纳入肾衰竭、住院和死亡等终点指标；第四，高钾血症仅10例，Logistic回归存在过拟合和估计不稳定风险，累积风险分层仅为探索性；第五，回顾性资料无法完整获得高钾血症准确发生时间、重复检测频率和短暂停药后的再暴露过程，因此未能进行Cox模型或离散时间生存模型分析；第六，糖尿病病程等变量因电子病历记录缺失较多未纳入主分析；第七，虽然LMM可在MAR假设下处理部分缺失数据，但未测量混杂和处方选择偏倚仍难完全避免。第八，真实世界研究中的数据挖掘方法覆盖数据探索、规律挖掘、预测决策与偏倚控制等全过程，方法适配性和偏倚控制会影响真实世界证据质量[25]。因此，后续研究仍需在多中心数据基础上进一步完善数据质量控制、偏倚控制和模型验证策略。

综上所述，本研究基于我国DKD患者真实世界纵向数据发现，非奈利酮治疗后12个月与持续UACR下降、相对平缓的eGFR变化轨迹及总体可控的血钾变化相关。非奈利酮治疗呈现“以10 mg起始、逐步评估滴定至20 mg、联合心肾保护治疗并重视血钾监测”的用药模式。eGFR G3-G4期、A3期白蛋白尿、高尿酸血症和DR构成可操作的高钾风险分层因素；0~1项风险因素者为相对低危人群，≥2项风险因素者需更密集监测和谨慎滴定。本研究为该策略提供了本土化补充证据，但仍需多中心、前瞻性、具有对照组且包含时间-事件结局的研究进一步验证。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022[J]. Kidney Int Suppl, 2022, 12(1): 7-11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.

2 Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4): 298-310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6817.

3 Neuen BL, Bello AK, Levin A, et al. National health policies and strategies for addressing chronic kidney disease: data from the International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas[J]. PLOS Glob Public Health, 2023, 3(1): e0001467. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001467.

4 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy[J]. N Engl J Med, 1993, 329(20): 1456-1462. DOI: 10.1056/NEJM199311113292004.

5 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869. DOI: 10.1056/NEJMoa011161.

6 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

7 Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression[J]. Diabetes Care, 2023, 46(9): 1574-1586. DOI: 10.2337/dci23-0030.

8 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.

9 Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: physiology and pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1032. DOI: 10.3390/ijms18051032.

10 Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(14): 3220-3234. DOI: 10.1111/bph.15747.

11 Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases[J]. Drug Dev Res, 2021, 82(3): 341-363. DOI: 10.1002/ddr.21760.

12 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.

13 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.

14 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.

15 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

16 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of

the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2023, 44(37): 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

17 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2024年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(6): 401-420. [Chinese Diabetes Society. Chinese guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease (2024 Edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2024, 16(6): 401-420.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.

18 American Diabetes Association Professional Practice Committee.11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2025[J]. Diabetes Care, 2025, 48(Suppl 1): S239-S251. DOI: 10.2337/dc25-S011.

19 Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(1): 225-237. DOI: 10.1681/ASN.2021070942.

20 Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, et al. Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria[J]. Circulation, 2024, 149(6): 450-462. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584.

21 Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(2): 115-127. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.

22 Green JB, Mottl AK, Bakris GL, 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. DOI: 10.1093/ndt/gfac198.

23 Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials[J]. Circulation, 2022, 145(19): 1460-1470. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736.

24 Terker AS, Ellison DH. Renal mineralocorticoid receptor and electrolyte homeostasis[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 309(9): R1068-R1070. DOI: 10.1152/ajpregu.00135.2015.

25 郭美玲, 柴克燕, 刘蕴资, 等. 数据挖掘方法在真实世界研究中的应用进展[J]. 药物流行病学杂志, 2026, 35(4): 451-461. [Guo ML, Chai KY, Liu YZ, et al. Advances in the application of data mining methods in real-world studies[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2026, 35(4): 451-461.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202511032.

收稿日期：2026 年 04 月 03 日 修回日期：2026 年 05 月 22 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮