非奈利酮在急性心力衰竭住院患者中的使用特征与安全性分析Δ

舒　冰[1*]，王　齐[2]，方玉婷[1]，殷　桐[1]，陈康玉[2]，唐丽琴[1#]［1.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药学部，合肥　230001；2.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）心血管内科，合肥　230001］

中图分类号　R972；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2725-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.16

摘　要　目的　探讨非奈利酮在急性心力衰竭（AHF）住院患者中的使用特征与安全性。**方法**　采用单中心回顾性队列研究设计，纳入2023年11月至2026年4月于中国科学技术大学附属第一医院住院期间启动非奈利酮治疗的AHF患者为研究对象，收集其基线特征、非奈利酮使用特征、住院期间主要和次要安全性终点等。采用单变量组间分析、单变量及多变量Logistic回归进行预测因素分析（事件数稀少时采用Firth惩罚似然法），并采用倾向性评分匹配（PSM）和稳定化逆概率加权法（sIPTW）比较早期（≤3 d）与中晚期（＞3 d）启动非奈利酮的安全性差异。采用敏感性分析验证高钾血症相关结果的稳健性。**结果**　共纳入171例AHF住院患者，射血分数保留者占63.7%。非奈利酮启动中位时间为入院后2 d，早期启动者占64.3%，起始剂量10 mg、qd者占83.0%，联合钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（SGLT2i）使用率为83.6%。全队列高钾血症发生率为3.5%，急性肾损伤发生率为13.5%，复合终点发生率为21.6%。联合SGLT2i在单变量Logistic回归中与高钾风险降低相关（OR＝0.18，95%CI为0.04～0.86，P＝0.032），多变量Logistic回归校正后呈保护趋势但未达统计学意义（OR＝0.24，95%CI为0.05～1.21，P＝0.084）；多变量Logistic回归校正后，基线血钾与复合终点风险独立相关（OR＝2.01，95%CI为1.06～3.82，P＝0.032）。PSM（OR＝0.70，95%CI为0.27～1.83）和sIPTW（OR＝0.70，95%CI为0.32～1.52）分析均显示，早期启动非奈利酮不增加复合终点风险。敏感性分析结果与全队列分析一致。**结论**　纳入患者的非奈利酮启动早、起始剂量合理，联合SGLT2i比例高；其早期启动不增加院内高钾血症或急性肾损伤风险，总体安全性良好，且联合SGLT2i在高钾风险方面呈保护趋势。

关键词　非奈利酮；急性心力衰竭；高钾血症；急性肾损伤；盐皮质激素受体拮抗剂；安全性

Characteristics and safety analysis of finerenone use in hospitalized patients with acute heart failure

SHU Bing[1], WANG Qi[2], FANG Yuting[1], YIN Tong[1], CHEN Kangyu[2], TANG Liqin[1]［1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China］

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the characteristics and safety of finerenone use in hospitalized patients with acute heart failure (AHF). **METHODS** A single-center retrospective cohort study was conducted, enrolling 171 AHF patients who initiated finerenone therapy during hospitalization at The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China between November 2023 and April 2026. Baseline characteristics, finerenone use patterns, in-hospital major and minor safety endpoints were collected. Univariate intergroup analysis, univariate and multivariate Logistic regression were performed to identify predictive factors (Firth's penalized likelihood method was used when events were sparse). Propensity score matching (PSM) and stabilized inverse probability of treatment weighting (sIPTW) were employed to compare the safety differences between early initiation (≤3 d) and intermediate-to-late initiation (＞3 d) of finerenone. Sensitivity analysis was conducted to verify the robustness of the hyperkalemia-related results. **RESULTS** A total of 171 hospitalized patients with AHF were included, with 63.7% having heart failure with preserved ejection fraction. The median time to finerenone initiation was 2 d after admission, with early initiation accounting for 64.3%, an initial dose of 10 mg once daily accounting for 83.0%, and concomitant use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) accounting for 83.6%. In the overall cohort, the incidence of hyperkalemia was 3.5%, the incidence of acute kidney injury was 13.5%, and the incidence of the composite endpoint was 21.6%. Concomitant SGLT2i use was associated with a lower risk of hyperkalemia in univariable Logistic regression (OR＝0.18, 95%CI of 0.04-0.86, P＝0.032) and showed a trend toward a protective association after multivariable Logistic regression adjustment, although this did not reach statistical significance (OR＝0.24, 95%CI of 0.05-1.21, P＝0.084); after multivariable Logistic regression adjustment, baseline serum potassium was

Δ **基金项目**　国家临床重点专科建设项目（No.34000024242800-3000018-2025-7）；中国健康促进基金会-公立医院高质量发展与科研能力提升医路扬名临床药学科研公益项目（No.3-5-2）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：心血管及老年临床药学。E-mail：ahslyysb@163.com

＃**通信作者**　主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：内分泌及代谢药理学、临床药学。E-mail：tangliqin@ustc.edu.cn

independently associated with the risk of the composite endpoint (OR=2.01, 95%CI of 1.06-3.82, P=0.032). Both PSM (OR=0.70, 95%CI of 0.27-1.83) and sIPTW (OR=0.70, 95%CI of 0.32-1.52) analyses showed that early initiation of finerenone did not increase the risk of the composite endpoint. Sensitivity analysis results were consistent with the overall cohort analysis. **CONCLUSIONS** The enrolled patients initiated finerenone early with reasonable starting doses, and a high proportion received concomitant SGLT2i therapy; early initiation did not increase the risk of in-hospital hyperkalemia or acute kidney injury, with an overall favorable safety profile, and concomitant SGLT2i use showed a protective trend with respect to hyperkalemia risk.
KEYWORDS finerenone; acute heart failure; hyperkalemia; acute kidney injury; mineralocorticoid receptor antagonist; safety

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段。我国心力衰竭患者约1 430万，其中急性心力衰竭（acute heart failure，AHF）住院患者病情重、合并症多、肾功能不全比例高，院内病死率为2%～8%，出院后1年病死率为20%～30%[1-2]。盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）是心力衰竭指南推荐的核心治疗药物之一[3]，但传统甾体类MRA在射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）和射血分数轻度降低的心力衰竭（heart failure with mildly reduced ejection fraction，HFmrEF）患者中的获益证据有限，且高钾血症及性激素相关不良反应限制了其广泛应用[4-6]。

非奈利酮是一种新型非甾体类高选择性MRA，于2022年在中国获批用于2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）合并慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的治疗[7-9]。2026年5月22日，国家药品监督管理局新增批准其用于左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）≥40%的慢性心力衰竭（即HFmrEF/HFpEF）成人患者。2024年发布的FINEARTS-HF试验证实，非奈利酮可显著降低HFmrEF/HFpEF患者心力衰竭恶化事件和心血管死亡的复合终点风险[10]，为该新增适应证提供了关键证据，但该试验主要纳入门诊稳定期患者，对急性期住院患者的代表性有限。真实世界中，非奈利酮已被部分临床医师超适应证用于AHF住院患者，而此类人群的安全性数据有限。本研究基于单中心真实世界数据，分析非奈利酮在AHF住院患者中的使用特征，评估其早期使用的安全性，并结合临床实际对超适应证用药管理进行讨论，以期为临床实践和医院药事管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用单中心回顾性队列研究设计，收集2023年11月至2026年4月于中国科学技术大学附属第一医院（以下简称“我院”）住院期间使用非奈利酮的患者为研究对象。纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）出院主要或次要诊断为AHF，且符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》的诊断标准[3]；（3）住院期间首次启动非奈利酮治疗（以住院医嘱及用药记录为准）。排除标准：（1）处方非奈利酮前无基线血钾或血肌酐检验记录者；（2）多次住院患者（仅保留首次使用非奈利酮者）；（3）出院诊断资料缺失者。本研究方案经我院伦理委员会批准（编号：2026-RE-058）。

1.2 数据收集

通过我院电子病历系统提取以下数据——（1）基线特征：年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、入院生命体征（收缩压、心率）、心力衰竭类型[射血分数减低型心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）、HFmrEF、HFpEF]、纽约心脏协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级、合并症（T2DM、CKD、高血压等）；（2）实验室指标：基线及住院期间血钾、血肌酐、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、N末端B型脑利钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c）、白蛋白等；（3）用药信息：非奈利酮起始剂量及启动时机、处方科室、合并用药[如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）、螺内酯等]、非奈利酮住院期间停药及出院带药情况。其中，非奈利酮启动时机定义为入院日至首次开具非奈利酮医嘱的时间间隔。根据分布特征分为早期启动（≤3 d）、中期启动（4～7 d）、晚期启动（≥8 d）3组；组间比较时将中、晚期合并为中晚期启动组（>3 d），以早期启动组为参照。本研究以启动治疗时患者是否符合国内获批适应证（即T2DM合并CKD）为判定依据，不符合者判定为超适应证用药。

1.3 安全性结局

本研究的主要安全性终点包括：（1）高钾血症（血钾>5.5 mmol/L）发生率。（2）急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）发生率，参照改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）标准，定义为住院期间血肌酐较基线升高≥26.5 μmol/L或eGFR下降≥30%。（3）复合终点发生率，即住院期间发生高钾血症、AKI、停药或全因死亡中任意一项。

本研究的次要安全性终点包括：（1）严重高钾血症（血钾>6.0 mmol/L）发生率。（2）住院期间全因死亡率。

(3)住院期间停药率，并分析停药原因。停药定义为住院医嘱中非奈利酮被明确停用且后续未再恢复，停药原因根据病程记录和医嘱分为高钾血症、AKI、高钾血症合并AKI及其他原因（含患者拒绝、经济原因、临床判断停药等）。(4)住院期间血钾轨迹。所有结局事件的判定以住院期间末次检验记录和医嘱记录为准，由2名临床药师独立审核，意见不一致时与另一名心血管内科主治医师协商达成共识。

1.4 统计学分析

采用Python 3.11软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的以$M(P_{25},P_{75})$表示；计数资料以例数、率或构成比（%）表示。检验水准$\alpha=0.05$。

安全性终点的发生率采用Wilson法计算95%置信区间（confidence interval，CI）。本研究采用3种分组方式：(1)启动时机分组（早期启动组vs.中晚期启动组），用于安全性终点的分层分析（仅作描述性统计）、倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）、稳定化逆概率加权法（stabilized inverse probability of treatment weighting，sIPTW）及血钾轨迹分析；(2)安全性事件分组（发生组vs.未发生组），用于预测因素分析；(3)亚组分组（基线eGFR分层、处方科室、合并用药模式），用于安全性终点的分层分析（仅作描述性统计）。

采用线性混合效应模型分析血钾轨迹。模型以血钾为因变量，以启动时机、住院时间及其交互项为固定效应，以患者个体为随机截距，并校正ARNI、SGLT2i、年龄、基线eGFR等混杂因素，通过交互项P值判断早期启动组与中晚期启动组的血钾轨迹差异是否具有统计学意义。

以是否发生高钾血症、AKI、复合终点为二分类因变量，以基线人口学、实验室指标、合并用药及早期启动等为候选自变量。首先进行单变量组间比较，连续变量采用独立样本t检验（正态分布时）或Mann-Whitney U检验（偏态分布时），分类变量采用χ^2检验（理论频数≥5时）或Fisher确切概率法（理论频数＜5时）；随后，以各终点为因变量进行单变量Logistic回归，报告比值比（odds ratio，OR）及95%CI。鉴于各终点事件数较少，多变量Logistic回归严格依据每个自变量对应的事件数（events per variable，EPV）原则和临床先验知识（如病理生理机制和既往文献[10]）限制协变量数量，单变量的$P<0.10$仅作为参考，而非机械纳入。针对事件数稀少的终点，采用Firth惩罚似然法进行回归分析。对暴露例数极少且事件率高的变量，不纳入多因素分析。

为控制基线混杂，对启动时机分组采用1∶1最近邻PSM，纳入年龄、性别、收缩压、LVEF、NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级、基线eGFR、基线血钾、ln NT-proBNP、正性肌力药物及螺内酯作为匹配协变量，卡钳值设置为0.2倍倾向性评分标准差，以标准化均数差（standardized mean difference，SMD）的绝对值＜0.2判定组间基线均衡性可接受。同时，采用sIPTW进一步校正混杂偏倚。

通过两项敏感性分析评估高钾血症相关结果的稳健性：(1)排除基线eGFR＜25 mL/(min·1.73 m^2)的严重肾功能不全患者后，重新统计安全性终点发生率；(2)剔除使用螺内酯者后重新分析，以排除联用药物对高钾血症结局的混杂干扰。

2 结果

2.1 纳入患者的一般资料

共纳入171例AHF住院患者，年龄（71.3±15.8）岁，男性占59.1%。心力衰竭类型以HFpEF者占比最高（63.7%），NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级者占95.3%。患者基线特征见表1。

表1 纳入患者的一般资料（$n=171$）

变量	结果	变量	结果
人口学特征		合并症/例(%)	
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	71.3±15.8	T2DM	138(80.7)
年龄≥75岁/例(%)	89(52.0)	CKD	114(66.7)
男性/例(%)	101(59.1)	高血压	121(70.8)
BMI[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	24.6(22.2,27.6)	冠心病	78(45.6)
入院生命体征($\bar{x}\pm s$)		心房颤动	77(45.0)
收缩压/mmHg	133.8±25.8	脑卒中	79(46.2)
心率/(次/min)	85.0±17.9	基线实验室检查[$M(P_{25},P_{75})$]	
心力衰竭类型/例(%)		eGFR/[mL/(min·1.73 m^2)]	49.1(32.9,75.6)
HFrEF	30(17.5)	血钾/(mmol/L)	4.1(3.7,4.6)
HFmrEF	32(18.7)	NT-proBNP/(pg/mL)	5 120.0(2 025.0,11 550.0)
HFpEF	109(63.7)	基线eGFR/例(%)	
LVEF[$M(P_{25},P_{75})$]/%	59.0(44.0,65.0)	≥60 mL/(min·1.73 m^2)	67(39.2)
NYHA心功能分级/例(%)		45～＜60 mL/(min·1.73 m^2)	33(19.3)
Ⅱ级	8(4.7)	25～＜45 mL/(min·1.73 m^2)	49(28.7)
Ⅲ级	98(57.3)	＜25 mL/(min·1.73 m^2)	22(12.9)
Ⅳ级	65(38.0)		

注：1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 非奈利酮使用特征

非奈利酮起始剂量为10 mg，qd者占83.0%，启动时间为入院后2(1～4)d，早期启动者占64.3%，处方科室以急诊科为主（63.7%）。合并用药方面，SGLT2i使用率为83.6%，ARNI使用率为49.7%；超适应证用药率为36.8%；住院期间停药率为11.1%，停药原因分别为高钾血症（2例）、AKI（2例）、高钾血症合并AKI（2例）及其他原因（13例）；出院时继续处方率为76.6%。结果见表2。

2.3 非奈利酮安全性终点分析结果

2.3.1 安全性终点的分层分析

全队列安全性终点发生情况见表3。按启动时机、基线eGFR、处方科室及合并用药模式对安全性终点进行分层分析，结果如下。(1)启动时机：早期启动组高钾血症发生率为2.7%（3/110），中晚期启动组为4.9%（3/

表2　非奈利酮使用特征[(n=171,例(%))]

变量	结果	变量	结果
起始剂量		合并用药	
10 mg,qd	142(83.0)	单用非奈利酮	17(9.9)
20 mg,qd	29(17.0)	SGLT2i	143(83.6)
启动时机		ARNI	85(49.7)
早期	110(64.3)	ARNI+SGLT2i	76(44.4)
中期	48(28.1)	螺内酯	16(9.4)
晚期	13(7.6)	处方科室	
用药依据		急诊科	109(63.7)
适应证用药(T2DM相关CKD)	108(63.2)	心血管科	25(14.6)
超适应证用药	63(36.8)	内分泌科	11(6.4)
处方调整		老年科	8(4.7)
住院期间停药	19(11.1)	肾内科	5(2.9)
出院时继续处方	131(76.6)	其他	13(7.6)
出院时停药	40(23.4)		

61);早期启动组AKI发生率为10.9%(12/110),中晚期启动组为18.0%(11/61)。(2)基线eGFR:eGFR<25 mL/(min·1.73 m^2)亚组高钾血症发生率为13.6%(3/22),明显高于其他亚组[eGFR 25～44 mL/(min·1.73 m^2)组为2.0%(1/49),45～59 mL/(min·1.73 m^2)组为0,≥60 mL/(min·1.73 m^2)组为3.0%(2/67)]。(3)处方科室:急诊科高钾血症发生率为5.5%(6/109),其余科室均未报告高钾血症事件。(4)合并用药模式:非奈利酮单用时高钾血症发生率为17.6%(3/17),联合SGLT2i时为0,联合ARNI+SGLT2i时为3.9%(3/76)。

表3　全队列安全性终点发生情况(n=171)

终点	事件数	发生率/%	95%CI/%
高钾血症	6	3.5	1.6～7.4
严重高钾血症	2	1.2	0.3～4.2
AKI	23	13.5	9.1～19.4
住院期间停药	19	11.1	7.2～16.7
住院期间全因死亡	2	1.2	0.3～4.2
复合终点	37	21.6	16.1～28.4

2.3.2　血钾轨迹分析

共纳入614次血钾测量数据。早期和中晚期启动组基线血钾中位数接近(约4.06 mmol/L),早期启动组血钾先降后升,中晚期启动组于用药后第3～4天血钾达峰后回落,用药后第1～7天两组血钾在数值上存在一定分离。但经校正ARNI、SGLT2i、年龄、基线eGFR的线性混合效应模型分析显示:非奈利酮用药时间的主效应无统计学意义[β=0.004 2 mmol/(L·d),P=0.321],提示全队列总体血钾水平随用药时间无显著线性变化趋势;启动时机与用药时间的交互项亦无统计学意义[β=−0.002 3 mmol/(L·d),P=0.819],提示早期启动组与中晚期启动组的血钾变化轨迹无显著差异。

2.4　主要安全性终点预测因素分析结果

2.4.1　单变量组间分析

高钾血症的单变量分析结果显示,高钾血症组白蛋白、血红蛋白水平显著低于无高钾血症组,中性粒细胞/淋巴细胞比值显著高于无高钾血症组(均P<0.05)。AKI的单变量组间分析结果显示,AKI组血红蛋白水平显著低于非AKI组(P<0.05);入院正性肌力药物使用者的AKI发生率显著高于未使用者(P<0.05)。复合终点的单变量组间分析结果显示,复合终点组BMI、白蛋白、血红蛋白水平显著低于无复合终点组,基线血钾显著高于无复合终点组(均P<0.05);联合SGLT2i者复合终点发生率显著低于未联合者(P<0.05);入院正性肌力药物使用者复合终点发生率显著高于未使用者(P<0.05)。

2.4.2　单变量及多变量回归分析

单变量Logistic回归中,联合SGLT2i与高钾血症风险降低相关(OR=0.18,P=0.032),入院正性肌力药物使用与AKI风险升高相关(OR=15.37,P=0.002),基线血钾与复合终点发生率增加相关(OR=2.31,P=0.010),联合SGLT2i与复合终点发生率降低相关(OR=0.34,P=0.016)。

多变量Logistic回归校正后,仅基线血钾与复合终点发生率独立相关(OR=2.01,P=0.032);联合SGLT2i在高钾血症和复合终点发生率中均未达统计学意义(P=0.084、0.061);早期启动与AKI发生率无显著关联(P=0.214)。详见表4。

表4　主要安全性终点单变量及多变量Logistic回归分析

结局	变量	单变量回归		多变量回归	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
高钾血症[a]	联合SGLT2i	0.18(0.04～0.86)	0.032	0.24(0.05～1.21)[b]	0.084
AKI	入院正性肌力药物使用	15.37(2.63～89.64)	0.002	–[c]	–
AKI	早期启动	0.56(0.23～1.35)	0.195	0.57(0.23～1.39)[d]	0.214
复合终点	基线血钾	2.31(1.22～4.38)	0.010	2.01(1.06～3.82)[e]	0.032
复合终点	联合SGLT2i	0.34(0.14～0.82)	0.016	0.41(0.16～1.04)[f]	0.061

a:高钾血症相关回归分析采用Firth惩罚似然法;AKI和复合终点采用标准Logistic回归;b:高钾血症多变量模型——基线eGFR+联合SGLT2i+螺内酯;c:因入院正性肌力药使用者共6例(其中4例发生AKI),暴露例数少且事件发生率高,未纳入多变量模型;d:AKI多变量模型——年龄+基线eGFR+早期启动;e:复合终点多变量模型1——年龄+基线eGFR+基线血钾+NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级+螺内酯;f:复合终点多变量模型2——年龄+基线eGFR+ARNI+SGLT2i+早期启动。

2.5　PSM与sIPTW分析

对早期启动组与中晚期启动组患者进行PSM,成功匹配53对。PSM后所有协变量的SMD绝对值均<0.2(范围0.023～0.199),提示两组基线均衡性总体良好。PSM前后各协变量SMD见表5。

表5　早期与中晚期启动组PSM前后协变量的SMD

组别	年龄	男性	收缩压	LVEF	NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级	基线eGFR	基线血钾	ln NT-proBNP	正性肌力药物	螺内酯
PSM前SMD	0.142	−0.293	−0.064	−0.067	0.125	0.004	0.177	0.043	−0.087	0.271
PSM后SMD	0.141	−0.116	0.023	0.116	0.076	−0.060	0.100	−0.038	0.114	−0.199

PSM前后高钾血症发生率分别为1.9%、5.7%,AKI发生率为13.2%、15.1%,复合终点发生率为17.0%、

22.6%。PSM和sIPTW分析结果均未显示早期启动显著增加高钾血症、AKI或复合终点风险（均$P>0.05$）。结果见表6。

表6　早期对比中晚期启动对主要安全性终点影响的PSM与sIPTW分析

主要安全性终点	分析方法	OR（95%CI）	P
高钾血症	未校正	0.57（0.11～2.92）	0.500
	PSM	0.32（0.03～3.18）	0.331
	sIPTW	0.52（0.11～2.58）	0.428
AKI	未校正	0.54（0.21～1.38）	0.196
	PSM	0.86（0.29～2.56）	0.781
	sIPTW	0.57（0.22～1.46）	0.241
复合终点	未校正	0.74（0.34～1.62）	0.455
	PSM	0.70（0.27～1.83）	0.466
	sIPTW	0.70（0.32～1.52）	0.363

2.6　高钾血症敏感性分析结果

敏感性分析结果显示：（1）排除基线eGFR＜25 mL/（min·1.73 m^2）亚组后，高钾血症发生率为2.0%（3/149），AKI发生率为13.4%（20/149）。（2）进一步剔除合并螺内酯使用者后（n＝133），高钾血症发生率为2.3%（3/133）；联合螺内酯组（n＝16）中未观察到高钾血症事件。两项敏感性分析结果均与主分析一致。

3　讨论

3.1　非奈利酮的临床使用模式及规范管理

近年来，心力衰竭的药物治疗已取得显著进展，但真实世界中的应用与共识仍存在差距[11－12]。非奈利酮作为新型非甾体类MRA，目前在国内获批的适应证涵盖T2DM相关CKD及慢性HFmrEF/HFpEF，但AHF住院患者的使用仍属超说明书范畴。基于其受体选择性高、性激素相关不良反应少及药代动力学优势[13]，结合FINEARTS-HF试验[10]等循证证据，部分临床医师已将其作为AHF住院患者MRA治疗的替代选择。近期荟萃分析亦证实，非奈利酮在HFpEF/HFmrEF患者中是唯一可显著降低心力衰竭住院风险的MRA，且疗效-安全性平衡良好[14]。本队列中非奈利酮起始剂量以10 mg、qd为主（83.0%），提示临床医师对说明书减量原则的遵循度较高；启动早（中位启动时间为入院后2 d，早期使用者占64.3%），以急诊科为主导（63.7%），表明非奈利酮已被纳入AHF院内早期综合管理策略；联合SGLT2i的比例高达83.6%，反映了心力衰竭治疗“多通路联合”的新理念[15－16]。研究表明，尽管慢性心力衰竭适应证的获批为临床提供了更多选择，但AHF人群的用药仍缺乏充分的安全性证据。本队列与FINEARTS-HF试验[17]人群差异显著：本队列患者病情更重、合并症更多、NT-proBNP水平更高、BMI更低，这反映了真实世界AHF患者的典型特征，也凸显了在此类高风险人群中验证非奈利酮安全性的必要性。

本队列中超适应证用药占36.8%，针对超适应证用药，我院已在科室层面完成备案，但规范化管理尚待完善。建议医疗机构建立AHF非奈利酮超适应证用药的完整评估与管理体系：启动前由临床药师与主治医师共同完成适应证审核与风险获益评估；将非奈利酮纳入处方前置审核系统，对无备案或不符合评估标准的处方进行拦截或提醒；同时建立用药后监测与反馈机制，将安全性数据纳入医院药物警戒体系。

3.2　非奈利酮单用的高钾血症风险可控，但联用螺内酯须警惕

高钾血症是传统MRA临床应用的主要障碍，也是限制AHF患者早期启用MRA的核心顾虑[18－19]。FINEARTS-HF试验中非奈利酮组高钾血症发生率达14.6%[10]，而本研究仅为3.5%。这一差异可能与以下因素有关：本组基线血钾较低（中位值为4.1 mmol/L vs. 4.4 mmol/L[10]）；AHF急性期常规静脉使用袢利尿剂促进尿钾排泄；非奈利酮10 mg起始剂量比例高（83.0%），而FINEARTS-HF中多数患者的靶剂量为20～40 mg；此外，AHF患者住院期间血钾监测频率更高、干预更及时，也可能降低了高钾血症事件的发生率。

血钾轨迹方面，早期与中晚期启动组基线血钾接近（约4.06 mmol/L），早期启动组血钾先降后升，中晚期启动组于3～4 d达峰后回落。线性混合效应模型校正混杂因素后，时间主效应及启动时机与时间的交互项均无统计学意义，提示总体血钾随时间无显著变化趋势，且两组血钾轨迹无显著差异。

本研究结果提示，非奈利酮联合SGLT2i对高钾风险呈保护趋势，但需结合肾功能动态变化审慎评估。两者联用在单变量Logistic回归中与高钾血症风险降低相关（OR＝0.18，P＝0.032），该结果与FIDELITY试验[20]（10.3% vs. 14.3%）及CONFIDENCE试验[21]（9.3% vs. 11.4%）的研究趋势一致，但该联合治疗的获益并非适用于所有患者，临床需个体化甄别适用人群。CONFIDENCE试验预设分析显示，联合治疗组eGFR急性下降≥30%的发生率（22%）高于单药组，但属可逆的血流动力学改变；在eGFR下降≥30%的患者中，严重高钾血症发生率较无显著下降者升高超过4倍[22]，提示总体高钾血症获益可能主要源于未出现明显血流动力学波动的患者。

尽管本队列联用螺内酯亚组（n＝16）未观察到高钾血症事件，但鉴于该亚组样本量极小，无法对联合用药的安全性做出可靠推断，绝不能将“零事件”解读为“联用安全”的依据。说明书明确警示避免二者联用，然而在真实世界中，AHF患者入院前常已长期服用螺内酯，急诊或早期治疗阶段药物重整不充分可能导致两药合用；同时，非奈利酮上市时间较短，部分临床医师对其与其他MRA联用的相互作用风险认识不足。上述因素提示，临床需加强药物重整，确保在启用非奈利酮前及时停用螺内酯。

3.3 AKI发生情况与影响因素分析

本队列AKI发生率为13.5%，显著高于FINEARTS-HF试验的3.1%[10]，但与AHF真实世界研究报道的10%～20%[23－24]一致。这一差异主要归因于患者人群特征：AHF住院患者常伴血流动力学不稳定、肾静脉充血、肾灌注压下降等，这些因素本身即可导致肾功能损伤[25]，而非药物直接的肾毒性作用所致。单变量Logistic回归分析结果显示，入院时使用正性肌力药物与AKI显著相关（OR＝15.37，95%CI为2.63～89.64，P＝0.002）。尽管因暴露例数有限而未纳入多变量Logistic回归模型，但该强关联支持入院正性肌力药物使用者病情更重、血流动力学更不稳定的推断。本队列AKI诊断参照KDIGO标准，轻微血肌酐升高即纳入，与临床试验中更严格的终点定义存在差异[26－27]。尽管AKI发生率较高，但多数为轻中度，因AKI或高钾血症合并AKI停药者仅为4例（2.3%），提示严密监测下风险可控。敏感性分析显示，排除eGFR＜25 mL/（min·1.73 m^2）的患者后总体AKI发生率未见明显下降（排除后13.4% vs. 排除前13.5%），说明AKI风险主要由AHF本身的病理生理过程驱动。

3.4 早期启动非奈利酮的安全性依据与临床价值

目前国内外指南对MRA在AHF住院期间启动时机的推荐较为保守，主要源于对高钾和肾功能恶化的担忧[5,11,28]。本研究早期启动者占64.3%，PSM和sIPTW分析均未显示早期启动会显著增加高钾血症、AKI或复合终点风险（均P＞0.05）。既往研究显示，AHF急性期神经内分泌和盐皮质激素通路过度激活，早期阻断可能带来更大的临床获益[19,29]。本研究早期启动组血钾先降后升，但无显著统计学趋势，均值仍在正常范围，提示严密监测下早期启用非奈利酮的安全性可接受[30]。FINEARTS-HF试验中约20%患者在近期心力衰竭事件后7 d内被入组，该亚组获益与整体一致[10]，为本研究早期启动非奈利酮的可行性提供了间接支持。

3.5 高危人群的识别与临床管理

尽管本队列病情重于FINEARTS-HF试验人群，但非奈利酮的院内安全性仍良好，经适当筛选[基线血钾＜5.0 mmol/L、eGFR≥25 mL/（min·1.73 m^2）]并严密监测，可早期启用。因此，本研究提出以下临床建议：（1）严重肾功能不全者须谨慎使用非奈利酮。本队列中eGFR＜25 mL/（min·1.73 m^2）亚组高钾血症发生率为13.6%（3/22）；且敏感性分析显示，排除该亚组后高钾发生率显著降至2.0%，提示严重肾功能不全是高钾血症事件的核心驱动因素，须审慎权衡并加强监测。（2）起始剂量应个体化。eGFR＜60 mL/（min·1.73 m^2）者推荐以10 mg、qd作为起始剂量。（3）避免与螺内酯联用。尽管本队列联用组未观察到高钾血症事件，但考虑到极小样本的局限性及二者机制上的高钾血症风险叠加，临床仍应严格避免联用。（4）启动后3 d内检测血钾、血肌酐，此后每周检测1次直至情况稳定。（5）联合SGLT2i时，若eGFR下降≥30%，应优先评估血流动力学及容量状态，排查可逆因素，而非立即停药。

3.6 本研究局限性

本研究存在以下局限性：（1）本研究采用单中心回顾性设计且样本量较小（n＝171），高钾血症事件仅6例，存在选择偏倚，多因素分析效能有限，结论仍属探索性。尽管采用PSM、sIPTW及Firth惩罚似然法控制偏倚，但样本量限制仍使结论需审慎解读。（2）缺乏出院后长期随访数据，无法评估心力衰竭再入院、肾功能恶化及死亡等终点事件。（3）未设对照组，无法直接比较与其他MRA的安全性差异。（4）血钾监测非标准化，可能影响血钾轨迹分析的精确性。

综上，本队列中非奈利酮启动早、起始剂量合理，联合SGLT2i比例高，反映了AHF患者早期“多通路联合”治疗的实践趋势；其早期启动不增加院内高钾血症或AKI风险，总体安全性良好，且联合SGLT2i在高钾风险方面具有潜在的保护关联。本队列病情重于FINEARTS-HF试验人群，凸显了在真实世界高风险人群中验证非奈利酮安全性的重要意义。上述发现为临床实践提供了初步安全性证据，但仍需前瞻性研究进一步验证。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Yang X, Zhao Z P, Shi Y, et al. The evolving burden of heart failure in China: a 34-year subnational analysis of trends and causes from the Global Burden of Disease Study 2023[J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 65.

[2] 国家心血管病中心，国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会，中国医师协会心力衰竭专业委员会，等. 国家心力衰竭指南2023[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2023，7(4)：215-311.

[3] 中华医学会心血管病学分会，中国医师协会心血管内科医师分会，中国医师协会心力衰竭专业委员会，等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志，2024，52(3)：235-275.

[4] Pitt B, Zannad F, Remme W J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators[J]. N Engl J Med, 1999, 341(10): 709-717.

[5] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2023, 145(18): e674.

[6] Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović A N, et al. True

rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis[J]. Am Heart J, 2017, 188: 99-108.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Rubin E J, Leopold J, Morrissey S. NEJM at ESC: finerenone in heart failure for mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2024, 391(16): e35.

[11] 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. 非奈利酮在老年疾病临床应用的中国专家共识: 2025版[J]. 中华老年医学杂志, 2025, 44(12): 1623-1634.

[12] Zheng Y M, Guo H, Song W Q, et al. Real-world prescription patterns of guideline-recommended therapies in heart failure across China[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2026, 399(9): 14055-14065.

[13] 《中华内科杂志》编辑委员会, 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用共识专家组. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识: 2022[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 981-999.

[14] Bagattoli V, dos Santos H S, Giorgi J, et al. Finerenone, eplerenone, and spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a Bayesian network meta-analysis of efficacy and safety[J]. Eur J Heart Fail, 2026, 28(3): 473-483.

[15] 《非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)》专家组. 非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识: 2023版[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(10): 800-808.

[16] 《非奈利酮临床应用多学科专家共识(2025版)》专家组. 非奈利酮临床应用多学科专家共识: 2025版[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(11): 1-11.

[17] Vaduganathan M, Claggett B L, Lam C S P, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: rationale and design of the FINEARTS-HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(6): 1324-1333.

[18] Henrysson J, Thunström E, Chen X J, et al. Hyperkalaemia as a cause of undertreatment with mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(1): 66-79.

[19] Marchetta M, Parato A G, Vizzari G, et al. Effects of early initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiol, 2025, 86(4): 321-327.

[20] Rossing P, Anker S D, 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.

[21] Agarwal R, Green J B, Heerspink H J L, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2025, 393(6): 533-543.

[22] Agarwal R, Correa-Rotter R, Navaneethan S D, et al. Acute eGFR changes and their mediation of albuminuria reduction with empagliflozin and finerenone[J]. JASN, 2026, 37(9): 1969-1978.

[23] Doshi R, Dhawan T, Rendon C, et al. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure[J]. Intern Emerg Med, 2020, 15(3): 421-428.

[24] Xu R C, Chen K Y, Wang Q, et al. Nomogram model to predict acute kidney injury in hospitalized patients with heart failure[J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25(8): 293.

[25] Sohal S, Uppal D, Mathai S V, et al. Acute cardiorenal syndrome: an update[J]. Cardiol Rev, 2024, 32(6): 489-498.

[26] Kellum J A, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary(Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204.

[27] Mc Causland F R, Vaduganathan M, Claggett B L, et al. Finerenone and kidney outcomes in patients with heart failure the FINEARTS-HF trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 85(2): 159-168.

[28] 陈牧雷, 李萍, 孙志军, 等. 心力衰竭药物治疗相关高钾血症防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(6): 537-546.

[29] Varghese T P, Tazneem B. Unraveling the complex pathophysiology of heart failure: insights into the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS)[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(4): 102411.

[30] Desai A S, Vaduganathan M, Claggett B L, 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.

(收稿日期: 2026-06-19　修回日期: 2026-08-26)

(本文责编: 舒安琴)