糖尿病肾病药物治疗新靶点及进展专题

·综 述·

# 盐皮质激素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病研究进展

杨叶萍，张朝云*
（复旦大学附属华山医院内分泌科，上海 200040）

**摘要：**糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是导致终末期肾病（end-stage renal disease）的主要因素，但目前治疗药物种类及效果均有限。盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）对 DN 患者具有一定肾脏保护作用，其机制可能与抑制炎症、减少肾脏纤维化及改善氧化应激失衡等有关。现就 MRA 对 DN 的影响作进一步归纳、总结，旨在为临床诊治提供一定参考。

**关键词：**盐皮质激素受体拮抗剂；糖尿病肾病；肾脏纤维化
**中图分类号：**R587.1；R692.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）09-0895-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.001



# Research progress on mineralocorticoid receptor antagonist in the treatment of diabetic nephropathy

YANG Yeping, ZHANG Zhaoyun*
（*Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China*）

**Abstract:** Diabetic nephropathy（DN） is the main factor leading to end-stage renal disease, but the types and effects of current therapeutic drugs are limited. Mineralocorticoid receptor antagonist（MRA） has certain renal protection effect in patients with DN, and its mechanism may be related to inhibiting inflammation, reducing renal fibrosis and improving oxidative stress imbalance. This article further summarized the effects of MRA on DN, in order to provide some reference for clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** mineralocorticoid receptor antagonist; diabetic nephropathy; renal fibrosis

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要原因，30% ～ 40% 的糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者可发生 DN。目前，临床 DN 治疗药物包括钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂及肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）抑制剂，即血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）和血管紧张素 II 受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB），均能显著延缓部分 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者进展为 ESRD[1]，但因疗效个体差异及不良反应使得药物使用受限，亟待新的治疗方案。

盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）能竞争性抑制醛固酮与 MR 结合，同时抑制 MR 过度激活，目前被推荐用于慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）及心力衰

**收稿日期：**2023-06-18
**作者简介：**杨叶萍，住院医师，研究方向：糖尿病并发症。
**通信作者：**张朝云，主任医师，研究方向：糖尿病并发症。
**基金项目：**国家自然科学基金项目（82170841、81970716、82100882、82200921）；中华国际医学交流基金项目（Z-2017-26-1902）；上海医苑新星杰出人才培养计划（3030255001）

竭（heart failure，HF）的治疗。研究显示，MRA 可有效减少 T2DM 伴 CKD 患者蛋白尿 [2—3]，并减少肾脏复合终点及心血管事件发生 [4—6]，故其成为一种新型 DN 治疗用药。

## 1 MRA 分类及临床应用

MRA 最初主要用于高血压（hypertension）及 HF 的治疗，但随着对 MRA 在 DM 及肾脏疾病治疗中作用的认识增加，发现其可利尿，且能减少心肾炎症、纤维化及氧化应激失衡等，其肾脏保护作用使其临床应用拓展至 CKD 的治疗。

MRA 分为甾体类及非甾体类。甾体类 MRA 主要包括螺内酯（spironolactone）、依普利酮（eplerenone），非甾体类 MRA 则包括非奈利酮（fenelidone）和艾沙利酮（ethalidone）。依普利酮对 MR 具有高选择性，且对雄激素、孕酮受体亲和力较低，故相关不良反应较少，临床常被用于高血压及 HF 的治疗，但存在高钾血症（hyperpotassaemia）的发生风险，用药后需定期监测血钾水平。第三代 MRA 非奈利酮因其非甾体结构，对 MR 具有更高的亲和性，可均匀分布于心肾，半衰期更短，高钾血症发生风险更低，目前已被批准用于 T2DM 合并 CKD 的治疗。

## 2 MRA 对 DM 合并 CKD 的作用

研究显示，依普利酮能在不影响血糖、血压的前提下，显著减少 db/db T2DM 小鼠蛋白尿，并改善肾小球损伤、系膜扩张和肾间质纤维化 [7]。非奈利酮可减少肥胖 DM 大鼠蛋白尿，改善肾小球滤过膜损伤及肾小管损伤 [8]。

依普利酮与 RAAS 抑制剂联用可使 DM 患者蛋白尿减少 23% ～ 61%[9]。另有多项研究显示，针对 T2DM 伴 CKD 患者，非奈利酮可减少 18% 主要肾脏事件发生率，显著改善心血管终点事件 [5—6]。艾沙利酮联合 RAAS 抑制剂可显著降低 T2DM 伴蛋白尿患者尿蛋白 / 肌酐比（urinary protein creatinine ratio，UPCR）[10]。

## 3 MRA 对 DN 的作用机制

### 3.1 MR 在肾脏中的表达和作用

MR 是一种类固醇激素受体，亦是一类配体激活的转录因子，主要表达于肾脏远端小管主细胞，在血管内皮细胞、足细胞、成纤维细胞及炎症细胞中亦有表达 [11]。当肾血流量减少、流经远端小管的钠离子减少时，远曲小管的化学感受器致密斑被激活，导致球旁细胞分泌肾素，激活肾脏局部 RAAS 系统，产生的醛固酮与远端小管主细胞内的 MR 结合，增加管腔侧细胞膜钠离子通道和基底膜侧钠 - 钾腺苷三磷酸酶的表达 [12]，进而促进钠离子重吸收和钾离子排泄，发挥调节体液平衡作用。

MR 不仅能与醛固酮结合，亦能与糖皮质激素结合，且与两种激素亲和力相似。尽管循环中糖皮质激素水平高于醛固酮，但远端小管主细胞高表达 11-β- 羟基类固醇脱氢酶 2，该酶可降解糖皮质激素，使其失活进而不能发挥糖皮质激素效应 [13]，故在生理状态下，醛固酮与 MR 的结合占主导。DM 可使患者肾脏 MR 表达增加 [14]，进一步增加 MR 相关信号通路的激活。相较甾体类 MRA，非奈利酮不仅可竞争性抑制醛固酮与 MR 结合，还可减少 MR 与类固醇受体共激活因子 -1 的募集及结合，从而减少该转录因子下游调控相关基因的表达 [15]。

### 3.2 减少肾脏炎症损伤

既往研究显示，MR 参与肾脏炎症反应，且可能分别通过巨噬细胞及 T 细胞来实现 [16]。在缺血造成的急性肾损伤（acute kidney injury）小鼠模型中，非奈利酮干预或骨髓特异性敲除 MR 均可减少促炎性巨噬细胞浸润，促进巨噬细胞发生极化，成为具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞 [17]。

T 细胞表达 MR，MR 作用于 T 细胞，可与活化 T 细胞核因子和转录因子激活蛋白 -1 相互作用，参与 T 细胞活化，亦能促进辅助 T 细胞 17 极化，减少调节 T 细胞数量，起到促炎作用 [18—19]。既往研究显示，T 细胞特异性敲除 MR 转基因小鼠，对血管紧

张素Ⅱ诱导的高血压具有保护作用，该保护作用可能是通过减少产生干扰素γ的T细胞，进而减少血管和肾脏损伤[20]。

**3.3** 拮抗肾脏纤维化

肾脏纤维化是DN发生与发展中重要的病理机制。在单侧肾脏切除的CKD大鼠中使用醛固酮，大鼠肾脏胶原表达增加，髓质及皮质纤维化[21]。在体外表达MR的成纤维细胞中使用醛固酮，可进一步激活细胞外调节蛋白激酶1/2磷酸化及胶原信使RNA表达[22]。此外，醛固酮与MR结合后，通过激活c-Jun氨基端蛋白激酶信号通路，可进一步增加纤维连接蛋白表达[23]。在肾脏成纤维细胞中激活MR，可激活下游生长因子受体及磷脂酰肌醇3激酶/促分裂原活化的蛋白激酶信号通路[24]。以上均提示MR参与肾脏纤维化过程。

**3.4** 减轻肾脏氧化应激损伤

在大鼠肾小球系膜细胞中使用醛固酮可激活MR，增加系膜细胞凋亡，同时增多超氧阴离子生成[25]。醛固酮干预可使小鼠腹腔巨噬细胞、主动脉段内皮细胞中的超氧阴离子生成增多，同时伴烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶亚基向巨噬细胞膜转位增加[26]，提示氧化应激增加。氧化应激失衡会进一步降低一氧化氮生物利用度，引起血管内皮舒缩功能障碍[27]。对T2DM小鼠使用艾沙利酮干预，可观察到肾脏氧化应激失衡显著改善[28]。螺内酯可通过增加葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性减少肾脏氧化应激[29]，亦可增加内皮细胞一氧化氮合酶磷酸化，促进超氧歧化酶-1及过氧化氢酶表达，从而减轻氧化应激损伤[30]。

## 4 结语与展望

MRA在治疗或延缓DN方面具有重要作用，可能与其可减轻肾脏炎症和纤维化、改善氧化应激失衡有关。然而，目前临床仅非奈利酮具有治疗T2DM合并CKD的适应证，且尚无MRA对1型DM合并CKD保护作用的相关临床研究。另外，MRA肾脏保护作用的分子机制尚需进一步深入探讨，未来期待开展更多研究。

## 参考文献：


[1] The EMPA-KIDNEY collaborative group. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2023, 388(2): 117-127.

[2] Schjoedt KJ, Schjoedt KJ, Juhl TR, *et al*. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2006, 70(3): 536-542.

[3] Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(1): 44-49.

[4] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, *et al*. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2015, 314(9): 884-894.

[5] Bakris GL, Agarwal L, 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.

[6] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, *et al*. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. Circulation, 2022, 145(6): 437-447.

[7] Guo C, Martinez-Vasquez D, Mendez GP, *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonist reduces renal injury in rodent models of types 1 and 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinology, 2006, 147(11): 5363-5373.

[8] Lachaux M, Barrera-Chimal J, Nicol L, *et al*. Short- and long-term administration of the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone opposes metabolic syndrome-related cardio-renal dysfunction[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(10): 2399-2407.

[9] Mavrakanas TA, Gariani K, Martin PY. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin Ⅱ receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(2): 173-176.

[10] Ito S, Kashihara N, Shikata K, *et al*. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(12): 1715-1727.

[11] Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis[J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 302-319.

[12] Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system[J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(5): 261-273.

[13] 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.

[14] Taira M, Toba H, Murakami M, *et al*. Spironolactone exhibits direct renoprotective effects and inhibits renal renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 589(1-3): 264-271.

[15] 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.

[16] Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, *et al*. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats[J]. Kidney Int, 2003, 63(5): 1791-1800.

[17] 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.

[18] Armanini D, Endres S, Kuhnle U, *et al*. Parallel determination of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in T- and B-lymphocytes of human spleen[J]. Acta Endocrinol(Copenh), 1988, 118(4): 479-482.

[19] Sun XN, Li C, Liu Y, *et al*. T-cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating interferon-γ[J]. Circ Res, 2017, 120(10): 1584-1597.

[20] Li C, Sun XN, Zeng MR, *et al*. Mineralocorticoid receptor deficiency in T cells attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through modulating T-cell activation[J]. Hypertension, 2017, 70(1): 137-147.

[21] Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, *et al*. Local angiotensin Ⅱ and transforming growth factor-$\beta_1$ in renal fibrosis of rats[J]. Hypertension, 2000, 35(5): 1078-1084.

[22] Nagai Y, Miyata K, Sun GP, *et al*. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 1039-1045.

[23] Chen D, Chen Z, Park C, *et al*. Aldosterone stimulates fibronectin synthesis in renal fibroblasts through mineralocorticoid receptor-dependent and independent mechanisms[J]. Gene, 2013, 531(1): 23-30.

[24] Huang LL, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, *et al*. Aldosterone induces kidney fibroblast proliferation via activation of growth factor receptors and PI3K/MAPK signalling[J]. Nephron Exp Nephrol, 2012, 120(4): e115-e122.

[25] Miyata K, Rahman M, Shokoji T, *et al*. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 2906-2912.

[26] Keidar S, Kaplan M, Pavlotzky E, *et al*. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin Ⅱ and aldosterone[J]. Circulation, 2004, 109(18): 2213-2220.

[27] Barrera-Chimal J, Prince S, Fadel F, *et al*. Sulfenic acid modification of endothelin B receptor is responsible for the benefit of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in renal ischemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(2): 398-404.

[28] Bhuiyan AS, Rafiq K, Kobara H, *et al*. Effect of a novel nonsteroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist, esaxerenone(CS-3150), on blood pressure and renal injury in high salt-treated type 2 diabetic mice[J]. Hypertens Res, 2019, 42(6): 892-902.

[29] Pessôa BS, Peixoto EB, Papadimitriou A, *et al*. Spironolactone improves nephropathy by enhancing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and reducing oxidative stress in diabetic hypertensive rat[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2012, 13(1): 56-66.

[30] Silva MA, Bruder-Nascimento T, Cau SB, *et al*. Spironolactone treatment attenuates vascular dysfunction in type 2 diabetic mice by decreasing oxidative stress and restoring NO/GC signaling[J]. Front Physiol, 2015, 6: 269.

(编辑：虞 瑛)