·综 述·

甲基巴多索隆对慢性肾脏病临床效果评价

虎 璇[1]，赵 凡[1]，沈秉正[2]，苏 可[1*]
（1. 武汉大学人民医院肾内科，湖北武汉 430060；2. 武汉大学人民医院药学部，湖北武汉 430060）

摘要：氧化应激和炎症是导致慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展至终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的共同因素，而甲基巴多索隆是一种抗氧化和抗炎因子核因子红细胞系 2 相关因子激动剂，可提高 CKD 患者肾小球滤过率，但因其可增加心血管事件、蛋白尿发生风险，未能改善 ESRD 发生率，故最终未能成为 CKD 治疗药物。现综述甲基巴多索隆在多种因素引发的 CKD 药物临床试验中的影响，旨在为临床应用提供参考。

关键词：甲基巴多索隆；慢性肾脏病；核因子红细胞系 2 相关因子激动剂；肾小球滤过率
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)04-0411-005
引用：虎璇, 赵凡, 沈秉正, 等. 甲基巴多索隆对慢性肾脏病临床效果评价[J]. 世界临床药物, 2025, 46(4): 411-415. DOI：10.13683/j.wph.2025.04.015

Evaluation of the clinical efficacy of methylbardoxolone in the treatment of chronic kidney disease

HU Xuan[1], ZHAO Fan[1], SHEN Bingzheng[2], SU Ke[1*]
(*1. Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China;*
2. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China)

Abstract: Oxidative stress and inflammation are common factors that lead to the progression of chronic kidney disease(CKD) to end-stage renal disease(ESRD), and methylbardoxolone is an agonist of antioxidant and anti-inflammatory factors such nuclear factor erythroid-related factor 2. It can increase the glomerular filtration rate(GFR) of patients with CKD. Methylbardoxolone has a good effect in increasing GFR. However, because it can increase the risk of cardiovascular events and proteinuria, and fails to improve the incidence of ESRD, it ultimately failed to become a therapeutic drug for CKD. This article reviewed the effects of methylbardoxolone in clinical trials of CKD drugs caused by multiple factors, aiming to provide a reference for its application.

Key words: methylbardoxolone; chronic kidney disease; nuclear factor erythroid-related factor 2 agonist; glomerular filtration rate

氧化应激和炎症是多种肾脏疾病发生、发展的关键因素，氧化应激导致氧自由基和其他活性氧（reactive oxygen species，ROS）物质产生过量，损伤肾脏细胞，引发肾脏炎症反应，激活肾素 - 血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS），加速纤维化过程，加剧肾功能损害。然而，RAS 抑制剂、钠 - 葡萄糖共转运体 2 抑制剂、盐皮质激素拮抗剂等药物并不能彻底阻断或逆转慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）。抗氧化药物甲基巴多索隆

收稿日期：2024-08-28；**修回日期：**2025-02-12
作者简介：虎璇，硕士研究生，研究方向：糖尿病肾病诊治。
通信作者：苏可，硕士生导师，副主任医师，研究方向：糖尿病肾病诊治。
基金项目：湖北省自然科学基金(2021CFB360)

（bardoxolone methyl）在肾脏疾病治疗中展现其优势，显示出增加 GFR 的效用，但美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）于 2023 年仍决定不予批准甲基巴多索隆在 CKD 中的应用。近年来，甲基巴多索隆在延缓 CKD 进展中作用的相关研究重新成为热点。现就甲基巴多索隆在 CKD 中研发历程、药物临床试验结果及其能否作为治疗 CKD 的新型药物进行归纳、整理和评价。

1 甲基巴多索隆的设计机制

甲基巴多索隆属于三萜类齐墩果酸衍生物[1]，为核因子红细胞系 2 相关因子（nuclear factor erythroid-related factor 2，Nrf2）强效激活剂，最初由 Reata 制药和艾伯维公司联合开发，是一种口服抗氧化炎症调节剂。

甲基巴多索隆通过与 Nrf2 的负调控因子 Kelch 样 ECH 关联蛋白（Kelch-like ECH-associated protein，Keap）1 的特定半胱氨酸残基共价结合，减少 Nrf2 蛋白被 Keap1 结合后的泛素化降解，促进 Nrf2 释放入核，并激活 Nrf2 调控的下游抗氧化应激元件，减少氧化应激损伤，发挥维持细胞稳态作用[1—2]。此外，甲基巴多索隆通过抑制核因子（nuclear factor，NF）-κB 活化，减少炎症因子和 ROS 释放[3]。甲基巴多索隆具备激活 Nrf2 和抑制 NF-κB 的双重作用机制，且其在氧化应激和炎症相关疾病中展示出巨大治疗潜力，故其最初被应用于肿瘤疾病的治疗。Ⅰ期临床试验[4]显示，甲基巴多索隆可显著增加实体肿瘤、血液系统恶性肿瘤患者估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR），并降低其血肌酐（serum creatinine，Scr）水平。研究人员发现甲基巴多索隆在 CKD 治疗中的前景，认为其可作为逆转 CKD 的药物，因而后续尝试将甲基巴多索隆作为肾脏病治疗方案之一。

2 甲基巴多索隆在 CKD 中的应用研究

自 2008 年，Reata 制药公司发起甲基巴多索隆应用于糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的相关临床研究，以期观察甲基巴多索隆在 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）合并 CKD 中的有效性及安全性。

其中，一项纳入 20 例 T2DM 合并 CKD 3 ～ 4 期的首个、小型Ⅱa 期临床试验[5]（NCT00664027）证实，在短期（口服，一日 25 ～ 75 mg，56 d）应用甲基巴多索隆时，安全性良好，可提高 eGFR。Ⅱ期临床试验[6]BEAM（NCT00811889）证实，甲基巴多索隆一日 25 、75 及 150 mg 这 3 个治疗剂量可分别使 eGFR 在治疗 24、52 周时提升，且 75、150 mg 甲基巴多索隆可升高尿白蛋白 / 肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR），而停药洗脱 4 周后 UACR 可回归至原基线值，故推测 GFR 的增加可能使 UACR 升高。一项多中心、双盲、随机对照Ⅲ期临床试验[7]BEACON（NCT01351675）显示，在 2 185 例 T2DM 合并 CKD 4 期患者中，甲基巴多索隆（一日 20 mg）虽可使 eGFR、UACR 较基线期升高，但并不能降低受试者进展为 ESRD 和（或）心血管原因引起死亡复合终点事件发生率；此外，因甲基巴多索隆治疗组早期心力衰竭（heart failure，HF）和心血管事件发生率增加，该临床试验仅在研究平均中位随访 9 个月后即被提前终止。研究团队事后分析，在治疗第 4 周时，甲基巴多索隆治疗组尿量、钠排泄量显著减少，故体液潴留、后负荷增加即心率升高可能是 HF 发生率升高的原因[8]。此外，一项分析 UACR 与 eGFR 关系的事后研究[9]显示，eGFR 升高是导致 UACR 升高的的主要因素。

虽然，上述 3 项 T2DM 合并 CKD 的临床研究均显示甲基巴多索隆可提升 eGFR、UACR，但甲基巴多索隆长期使用会选择性地增加 CKD 4 期患者体液负荷，增加早期 HF 不良事件发生。

为排除体液负荷过重和心血管风险对甲基巴多索隆疗效的影响，日本 Kyowa Kirin 公司在保留甲基巴多索隆安全剂量和受试疾病相同条件下，针对

无 HF 风险的 CKD 3 ～ 4 期患者，发起甲基巴多索隆短期（16 周）使用的安全性 II 期临床研究 [10]（NCT02316821）TSUBAKI、BARD 长期（3 ～ 4 年）使用的安全性、有效性的 III 期临床研究 [11]（NCT03550443）AYAME，证实较基线期，甲基巴多索隆能提升受试者 GFR、UACR[12]，可增加无心血管风险患者的脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平。此外，无论 CKD 3 ～ 4 期患者是否存在心血管风险，甲基巴多索隆均可增加体液负荷和 HF 风险。研究 [11,13] 显示，观察甲基巴多索隆疗程中发生 eGFR 较基线下降≥ 30% 或 40% 及进展至 ESRD 的比例，发现虽然未出现重大安全问题，但甲基巴多索隆较安慰剂并未能降低 ESRD 发生率。甲基巴多索隆在 T2DM 合并 CKD 3 ～ 4 期患者的临床试验中，均能表现出提升 eGFR 的优势，但其提升 UACR、增加 HF 风险不良反应、无法降低 ESRD 发生率等情况，阻止其成为 DN 的治疗药物。

基于甲基巴多索隆前期在 T2DM 合并 CKD 中增加 eGFR 效果的一致性，Reata 公司在免疫球蛋白 A 肾病（immunoglobulin A nephropathy）、局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）、常染色体显性遗传性多囊肾（autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD）、1 型 DM 以及 Alport 综合征（Alport syndrome）这几种非 T2DM 合并 CKD 中，观察甲基巴多索隆的有效性和安全性，以拓宽其在 CKD 中的适应证。PHOENIX 研究 [14—15]（NCT03366337）、CARDINAL 研究 [16—17]（NCT03019185）、EAGLE 研究 [18—19]（NCT03749447）、FALCON 研究（NCT03918447）以及 MERLIN 研究 [20]（NCT04702997）均证实，无论是 2 ～ 4 年的长期治疗或是 12 周的短期治疗，甲基巴多索隆均可提升患者 eGFR，停药后 eGFR 随停药而降低，eGFR 下降程度大于安慰剂组 [21]，且甲基巴多索隆治疗虽未引发新的不良反应，但关于非 T2DM 合并 CKD 患者 UACR 是否增加，目前并未公开报道。由此，美国 FDA 批准甲基巴多索隆作为治疗 Alport 综合征的孤儿药；随后其重新评估甲基巴多索隆用于治疗 Alport 综合征的有效性，认为该药物不具备有利的风险 - 效益特征 [17]，由此美国 FDA 最终于 2022 年 2 月 25 日拒绝批准甲基巴多索隆用于治疗 Alport 综合征 [22]。

3 甲基巴多索隆对 CKD 模型动物肾功能效果评价

在临床试验中，甲基巴多索隆显示出既可提升 eGFR 亦可提升 UACR 的这一肾脏疾病治疗的“矛盾性”，引发众多基础研究的开展，学者们试图探索甲基巴多索隆靶点 Nrf2 的功能特性。

在肥胖糖尿病（zucker diabetic fatty，ZDF）大鼠中，应用甲基巴多索隆类似物 RTA405（一日 50、100 mg/g，连续灌胃 30 d），ZDF 大鼠表现出蛋白尿、肾小球硬化和肾小管损伤恶化的情况 [23]。在 FSGS 或血管紧张素受体阻滞剂诱导的蛋白尿模型小鼠中，Nrf2 激活剂 CDDO- 咪唑内酯显示出加重蛋白尿的作用 [24]。CDDO-dhTFEA 小剂量（5 mg/kg，灌胃 3 个月）应用能提高 ZDF 大鼠 eGFR，减少 RTA405 剂量（≤ 20 mg/kg）对 ZDF 大鼠肾功能（Scr、尿素氮）并无影响 [25]。此外，在 1 型和 2 型 DM 合并肾脏疾病的模型小鼠中，Nrf2 表达和 GFR 轻度升高，在 Nrf2 基因全身敲除的 1 型和 2 型 DM 模型小鼠中，敲除 Nrf2 可引起 GFR、UACR 降低 [26—27]，提示 Nrf2 本身可能参与 GFR 调节，可能通过调节入球小动脉肾小球血流动力 [28]、抑制系膜细胞收缩增加滤过表面积实现 [29]。故而，虽然大剂量 Nrf2 激活剂可使 DM 或蛋白尿模型动物的肾脏功能和结构发生恶化，但小剂量激活 Nrf2 可提升 eGFR、UACR。

4 结语

尽管 Nrf2 作为一种抗氧化反应的核心调控因子在 CKD 的治疗中备受关注，但其特异性激动剂甲基巴多索隆的临床转化却呈现出显著的疗效悖论。其虽能短期内提升 CKD 患者 eGFR，尤其在 DN 亚

群中观察到蛋白尿减少，但Ⅲ期临床试验揭示其显著增加心血管事件风险，尤其诱发非 HF 患者体液潴留及新发 HF 风险的升高。更关键的是，甲基巴多索隆未能改变 CKD 患者 ESRD 进展轨迹，提示单纯激活 Nrf2 通路可能打破氧化还原系统的动态平衡。这种短期肾功能改善与长期预后脱节的“治疗矛盾”，提示未来我们需重新审省 Nrf2 靶点的作用，评估氧化应激在 CKD 肾脏中的平衡点。

参考文献：

[1] WONG MH, BRYAN HK, COPPLE IM, *et al*. Design and synthesis of irreversible analogues of bardoxolone methyl for the identification of pharmacologically relevant targets and interaction sites[J]. J Med Chem, 2016, 59(6): 2396-2409.

[2] SUZUKI T, YAMAMOTO M. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 88(Pt B): 93-100.

[3] WARDYN JD, PONSFORD AH, SANDERSON CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-κB response pathways[J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43(4): 621-626.

[4] HONG DS, KURZROCK R, SUPKO JG, *et al*. A phase Ⅰ first-in-human trial of bardoxolone methyl in patients with advanced solid tumors and lymphomas[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(12): 3396-3406.

[5] PERGOLA PE, KRAUTH M, HUFF JW, *et al*. Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and stage 3b-4 CKD[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(5): 469-476.

[6] PERGOLA PE, RASKIN P, TOTO RD, *et al*. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2011, 365(4): 327-336.

[7] DE ZEEUW D, AKIZAWA T, AUDHYA P, *et al*. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(26): 2492-2503.

[8] CHIN MP, WROLSTAD D, BAKRIS GL, *et al*. Risk factors for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl[J]. J Card Fail, 2014, 20(12): 953-958.

[9] ROSSING P, BLOCK GA, CHIN MP, *et al*. Effect of bardoxolone methyl on the urine albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2019, 96(4): 1030-1036.

[10] NANGAKU M, KANDA H, TAKAMA H, *et al*. Randomized clinical trial on the effect of bardoxolone methyl on GFR in diabetic kidney disease patients (TSUBAKI study)[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(6): 879-890.

[11] NANGAKU M, TAKAMA H, ICHIKAWA T, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with diabetic kidney disease: design and baseline characteristics of the AYAME study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(5): 1204-1216.

[12] MATSUO S, IMAI E, HORIO M, *et al*. Collaborators developing the japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(6): 982-992.

[13] AKIZAWA T, YAMAWAKI K, ICHIKAWA T, *et al*. AYAME study: randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of bardoxolone methyl in diabetic kidney disease (DKD) patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(5): 1204-1216.

[14] PABLO P, ANJALI A, GERALD A, *et al*. FP117SAFETY and efficacy of bardoxolone methyl in patients with rare chronic kidney diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, doi: 10.1093/ndt/gfz106.FP117.

[15] PABLO P, ANJALI A, GERALD A, *et al*. FP152SAFETY and efficacy of bardoxolone methyl in patients with focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, doi: 10.1093/ndt/gfz106.FP152.

[16] CHERTOW GM, APPEL GB, ANDREOLI S, *et al*. Study design and baseline characteristics of the CARDINAL trial: a phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome[J]. Am J Nephrol, 2021, 52(3): 180-189.

[17] WARADY BA, PERGOLA PE, AGARWAL R, *et al*. Effects of bardoxolone methyl in Alport syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(12): 1763-1774.

[18] NOZU K, APPEL G, CHIN M, *et al*. POS-540 interim analysis of the eagle trial: an open-label study to assess the long-term safety and tolerability of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(2): S233-S234.

[19] PERGOLA PE, APPEL GB, CHIN M, *et al*. Interim analysis

of the EAGLE trial: an open-label study to assess the long-term safety and tolerability of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(10S): 417.

[20] PERGOLA PE, KOOIENGA L, GOLDSBERRY A, *et al*. Results of phase 2 MERLIN: an evaluation of safety, tolerability, and efficacy of bardoxolone methyl in patients with rapidly progressing CKD: SA-PO919[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(11S): 858-858.

[21] AVULA UMR, HARRIS L, HASSANEIN M. Bardoxolone for CKD: the paradox of confusion and dogma[J]. Kidney360, 2022, 3(11): 1955-1960.

[22] BONEBRAKE L. The board and staff of Alport Syndrome Foundation(ASF) want to ensure the community of Alport patients and families are aware of the FDA's recent decision not to approve bardoxolone methyl as a treatment for Alport syndrome[EB/OL]. USA: ASF, (2022-02-25)[2024-06-12]. https://www.Alportsyndrome.org/wp-content/uploads/2022/02/ASF-Press-Release-FDA-Decision-on-Bardoloxone-Methyl-2_25_22.pdf.

[23] CHIN M, LEE CY, CHUANG JC, *et al*. Bardoxolone methyl analogs RTA 405 and dh404 are well tolerated and exhibit efficacy in rodent models of type 2 diabetes and obesity[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(12): F1438-F1446.

[24] RUSH BM, BONDI CD, STOCKER SD, *et al*. Genetic or pharmacologic Nrf2 activation increases proteinuria in chronic kidney disease in mice[J]. Kidney Int, 2021, 99(1): 102-116.

[25] ZOJA C, CORNA D, NAVA V, *et al*. Analogs of bardoxolone methyl worsen diabetic nephropathy in rats with additional adverse effects[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(6): F808-F819.

[26] SU K, ZHAO SL, YANG WX, *et al*. Nrf2 deficiency attenuates diabetic kidney disease in Db/Db mice via down-regulation of angiotensinogen, SGLT2, CD36, and FABP4 expression and lipid accumulation in renal proximal tubular cells[J]. Antioxidants(Basel), 2023, 12(9): 1715.

[27] ZHAO S, LO CS, MIYATA KN, *et al*. Overexpression of Nrf2 in renal proximal tubular cells stimulates sodium-glucose cotransporter 2 expression and exacerbates dysglycemia and kidney injury in diabetic mice[J]. Diabetes, 2021, 70(6): 1388-1403.

[28] KIDOKORO K, KADOYA H, CHERNEY DZI, *et al*. Insights into the regulation of GFR by the Keap1-Nrf2 pathway[J]. Kidney360, 2023, 4(10): 1454-1466.

[29] DING Y, STIDHAM RD, BUMEISTER R, *et al*. The synthetic triterpenoid, RTA 405, increases the glomerular filtration rate and reduces angiotensin II-induced contraction of glomerular mesangial cells[J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 845-854.

(编辑：虞 瑛)