·综 述·

内皮素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病研究进展

顾思捷，范 瑛，汪年松*
（上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

摘要：糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）慢性微血管并发症之一，也是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要原因。我国 DM 相关慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患病率已超过肾小球肾炎（glomerulonephritis，GN）相关 CKD，DN 已成为危害我国居民健康的一大社会问题。DN 治疗方案主要为生活方式改变和药物治疗，但目前临床常用药物仅能减轻症状，延缓疾病进展，需新型药物以改善 DN 患者总体结局。内皮素受体拮抗剂（endothelin receptor antagonist，ERA）是一类近年被应用于 DN 治疗的新型药物，效果良好。现对 ERA 在 DN 治疗中的临床研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：内皮素受体拮抗剂；糖尿病肾病；慢性微血管并发症
中图分类号：R587.1；R587.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2023)01-0008-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.002

Research progress on endothelin receptor antagonist in the treatment of diabetic nephropathy

GU Sijie, FAN Ying, WANG Niansong*
(*Department of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is a chronic microvascular complication of diabetes mellitus (DM), which is also the main cause of end-stage renal disease (ESRD). The prevalence rate of DM related chronic kidney disease (CKD) has exceeded that of glomerulonephritis (GN) related CKD. DN has become a big social problem for Chinese residents. The main treatment options for DN are lifestyle change and drug therapy, but currently common drugs can only reduce symptoms and delay disease progression, and new drugs are needed to improve the overall outcome of DN patients. Endothelin receptor antagonist (ERA), a new class of drugs used in DN in recent years, has shown good effects. This article summarized the clinical research progress of ERA in the treatment of DN, aiming to provide reference for clinical practice.

Key words: endothelin receptor antagonist; diabetic nephropathy; chronic microvascular complication

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）的一种慢性微血管并发症，可导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）。目前，DN 治疗方案主要包括生活方式改变及药物治疗，但药物治疗仅能缓解相关症状，延缓疾病进展，改善 DN 患者的总体结局还需新型药物的帮助。内皮素（endothelin，ET）受体（endothelin receptor，ETR）拮抗剂（endothelin receptor antagonist，ERA）是一类近年被应用于 DN 的新型药物，临床效果良好。现对 ERA 在 DN 治疗中的研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

1 ET、ETR 与肾脏

20 世纪 80 年代，ET 被首次发现，因其强大的血管调节作用而成为热点[1—2]。ET-1 表达广泛，其高度表达于血管内皮细胞和平滑肌细胞等，是人体血管系统中最有效、最持久的促血管收缩分子[3]。

收稿日期：2022-11-28
作者简介：顾思捷，主治医师，博士研究生在读，研究方向：中西医结合。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤的发病机制和防治。

ET 是一种 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体，分为 ETA 及 ETB 两个亚型。肾脏各亚器官结构富含 ETR，但 ETA 和 ETB 受体在肾脏的分布并不相同。在肾小球足细胞，ETA 受体表达量高于 ETB 受体；在肾血管系统，ETA 和 ETB 受体共同调控入球、出球小动脉收缩[4]；ETA 和 ETB 受体在近端小管可被免疫检测手段测得[5]，但总体表达量较低。集合管是肾脏内 ET-1 和 ETR 表达最丰富的区域，尤其在内髓集合管中[6]。ETB 受体在集合管系统中占主导地位，调节肾脏水盐代谢[7—8]。

2 ET 通路参与 DN 的病理生理机制

血流灌注异常可直接导致 DN 发生。ET-1 有极强的收缩血管能力，是肾脏微血管功能和肾小球血流动力学的重要调节剂[9]。研究证实，ET-1 通过 ETA 受体在入球、出球小动脉中介导血管收缩作用，而刺激 ETB 受体可使出球小动脉显著舒张[10]。ETB 受体部分舒张血管作用是通过激活一氧化氮（nitric oxide，NO）实现[11]。Zhang 等[12] 研究发现，DN 患者 Wnt 信号通路的激活促进活性氧生成，增强入球小动脉对 ET-1 的反应，加剧血管功能异常。此外，ET-1 可促进血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ分泌，Ang Ⅱ亦能激活 ET-1 产生[13]，二者协同促进血管收缩。Spires 等[14] 在 1、2 型 DM 相关 DN 大鼠模型中应用了 ETA 受体阻滞剂，发现肾脏血流量增加了 33%，滤过分数和肾血管阻力分别降低 23% 和 20%。

DN 一大临床特征是产生白蛋白尿。在高糖刺激下，ET-1 表达量增多[15]。ET-1 的过表达可加速肾小球微灌注恶化，破坏肾小球滤过膜，引发蛋白尿[16]。选择性拮抗 ETA 可减少 DM 大鼠尿蛋白排泄，而拮抗 ETB 并无此功效[17]，这表明 ETA 对于肾小球滤过膜功能的重要作用。ET-1 可通过改变细胞外周 F-肌动蛋白的分布来影响足细胞稳态[18]。Lenoir 等[19] 的研究结果显示，ET-1 可直接激活核因子（nuclear factor，NF）-κB 和 β- 连环蛋白途径，导致足细胞丢失和肾小球硬化。乙酰肝素酶（heparanase）可选择性破坏肾小球基底膜 HS 侧链以促进蛋白尿。在 DN 小鼠模型中，学者发现 ET-1 激活乙酰肝素酶，在 DN 小鼠足细胞中特异性敲除 *ETR*，乙酰肝素酶生成减少，肾小球内皮糖萼厚度下降，蛋白尿得到控制[20]，使用 ETR 拮抗药物如阿曲生坦（atrasentan）可通过恢复肾小球内皮糖萼、调整肾小球 M1 和 M2 巨噬细胞稳态等途径，达到类似减少蛋白尿效果[21]。肾小球血栓调节蛋白的降低参与 DN 发病机制中的早期促炎步骤，以阿曲生坦阻断 ETA 受体也可使 DM 模型小鼠的肾小球血栓调节蛋白水平恢复到正常水平[22]。

肾小球系膜细胞增生是 DN 向肾功能衰竭（renal failure）进展的重要原因[23]，ET-1 可诱导肾小球系膜细胞分泌Ⅰ、Ⅳ型胶原，并激活磷脂酶 A_2 产生前列腺素 E_2、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 和血栓素 B_2，加快肾小球系膜细胞肥大、增殖及细胞外基质积聚过程[24]。Zou 等[25] 发现，ETB 受体敲除的 DN 小鼠尿蛋白增多，ET-1 表达上调，进一步的机制研究结果表明，ET-1/ETA 受体可在 DN 中激活肾小球系膜细胞 RhoA/ROCK 通路，加速系膜细胞增殖，而 ET-1/ETB 受体通过抑制 NF-κB 通路减少 ET-1 在肾小球系膜细胞中的表达，从而对 DN 产生保护性作用。

肾小管间质纤维化是 DN 走向不可逆损伤的核心原因，ET-1 在纤维化进程中有着明确的促进作用，可诱导成纤维细胞增殖和细胞外基质聚集，也可促进转化生长因子 -β 通路、Ang Ⅱ通路，以促进纤维化发生[26]。DN 肾小管上皮细胞表现为早期肥大，并随病程进展逐渐丢失原有上皮细胞表型特征，转化为肌成纤维细胞，即上皮细胞 - 间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）[27]，导致 DN 向终末期进展。Tang 等[28] 研究发现，ET-1/ETA 受体在 DN 中诱导 EMT，加重 DN 纤维化表型，该过程受上游低氧诱导因子 -1α 的调控。

氧化应激可促进 DN 患者的肾小球硬化和肾小管纤维化，是近年来的研究热点。氧化应激可激活肾脏 ET-1 表达[12]。在 1 型 DM 相关 DN 大鼠模型中阻断 ETA 受体可有效缓解肾内缺氧，提高肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）[29]。最新研

究显示，降糖药物二甲双胍（metformin）可通过抑制DN大鼠肾动脉Ang Ⅱ 1型受体/ET-1/诱导型NO合酶轴抑制炎症、氧化应激，减轻肾功能损伤[30]。

3 ERA在DN临床研究中的概况

3.1 ERA分类

ERA是一类靶向ETR药物，围绕其展开了发一系列关于心血管疾病、肺动脉高压（pulmonary hypertention）、肾脏疾病以及肿瘤等动物试验及临床研究[31]。ERA靶向的ETR种类可分为ETA受体选择性ERA，代表药物为阿伏生坦（avosentan）、阿曲生坦，及非选择性ERA，代表药物为波生坦（bosentan）[32]。

3.2 ERA在DN中的临床研究

近年来，ERA在DN中的作用在临床上得到充分研究，开展了许多高证据等级的随机对照试验。综合这些结果，ERA在DN中有着确切疗效，但其应用中产生的一些并发症，尤其是体液潴留，对患者造成了额外的风险[33]，也限制其在临床上的广泛应用。

3.2.1 波生坦

波生坦作为一种非选择性ERA，对两种ETR均有反应，在DN治疗中的效果较差。一项随机临床试验（NCT01357109）在2型DM相关DN患者中探究波生坦的有效性。试验纳入56例2型DM相关DN患者，治疗组起始剂量为一日125 mg，后两周剂量增加为一日250 mg。结果显示，波生坦在DN患者中可有效改善小血管内皮功能，但对大血管功能无显著影响。应用波生坦前后，血压、血糖、尿白蛋白/肌酐比值（urine albumin creatine ratio，UACR）以及肌酐等均无显著变化，但血红蛋白显著下降，有1例患者出现面部水肿[34]。由此，波生坦对于DN尤其是蛋白尿控制效果不佳者有诱发不良反应的风险。

3.2.2 阿伏生坦

阿伏生坦较波生坦对ETA受体的选择性更高，理论上能更好地抑制ETA受体功能，并减少抑制ETB受体的不良反应，但因其心血管风险，在DN中也未进一步应用。

Wenzel等[35]纳入286例尿微量白蛋白排泄率（urine urinary albumin excretion rate，UAER）在0.2～5.6 mg/min的大量蛋白尿患者，以探究阿伏生坦治疗DN的有效性及安全性。在4周常规Ang转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）/Ang Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker，ARB）治疗后，阿伏生坦治疗组根据剂量进一步分为一日5、10、25及50 mg，共服药12周。结果显示，阿伏生坦各剂量组UAER均显著降低，且总胆固醇亦降低。在试验过程中，56.3%的患者出现不良反应，常见不良反应包括水肿、贫血及头痛。

阿伏生坦在高剂量时的不良反应在ASCEND试验（NCT00120328）中得到进一步证实。该研究共纳入1 392例2型DM相关DN患者，在持续应用ACEI/ARB类药物基础上，随机分为药物一日25、50 mg的干预组和对照组。尽管干预组UACR下降40%～50%，但两组GFR估算值却也随时间而下降。上述试验在开展数个月后因药物相关心血管事件而终止。治疗组约45%患者出现液体超负荷症状，对照组仅为30%；治疗组11%～13%出现贫血，对照组为3%。25 mg组5.9%患者出现充血性心力衰竭（heart failure，HF），而安慰剂对照仅为2.2%。因心血管事件的发生，与对照组相比，药物干预组患者死亡率亦略有上升。

3.3.3 阿曲生坦

阿曲生坦较阿伏生坦对ETA受体的选择性更强，对心血管影响更小。Kohan等[36]开展的一项小型Ⅱ期临床试验（NCT00920764）共纳入89例非ESRD的DN患者，药物干预8周。阿曲生坦治疗组被分为一日0.25、0.75及1.75 mg组，仅在后两组中观察到UACR显著下降，且药物并未影响GFR，其减少蛋白尿的作用也独立于降压作用。不良反应主要为外周性水肿，且随剂量增加愈发常见，但水肿程度总体较轻。在该研究的事后分析中，学者发现，水肿呈药物剂量依赖性，且主要方式发生于治疗的前4

周；此外，炎症指标在各组间无显著差异，而尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白这一肾小管损伤标志物，在 1.75 mg 组中显著降低，提示阿曲生坦对肾小管损伤有独立作用 [37]。

阿曲生坦治疗 DN 的Ⅲ期临床试验（SONAR 试验，NCT01858532）因治疗组肾脏终点事件的发生率显著低于预期而提前终止，中位随访时间达 22 个月。结果显示，与安慰剂相比，阿曲生坦使血清肌酐水平加倍的风险降低 39%，ESRD 的发生风险降低 27%。最常见的不良反应仍是体液潴留及贫血，治疗组因 HF 住院人数略高于安慰剂组，但药物对心血管的复合结局无影响。对于阿曲生坦敏感且耐受性良好的患者，接受阿曲生坦治疗可显著改善肾脏结局 [38]。

研究表明，蛋白尿的减少与体质量的变化无关，提示阿曲生坦减少白蛋白尿的疗效不受液体潴留的影响 [39]。其次，阿曲生坦使 HF 的发生风险总体上升了 2% ～ 7%，但较对照组无显著差异，表明其能够在不显著增加 HF 发生风险的基础上改善肾脏结局 [40]。关于阿曲生坦干预的剂量，当药物用量为一日 0.75 mg 时，UACR 与体质量的个体反应曲线交叉，表明该剂量对肾脏有最佳保护作用，同时体液潴留情况达到最低 [41]。一项分析显示，阿曲生坦存在有助于稳定线粒体功能相关的代谢物 [42]。此外，一项临床研究（NCT01399580）比较北美与亚洲人群对阿曲生坦的反应性，结果显示，在相同药物浓度下，亚洲人群白蛋白尿水平降低更多，但不会引起额外的体液潴留 [43]。综上，一日 0.75 mg 被定为阿曲生坦的干预剂量，进入Ⅲ期临床试验 [44]。

学者发现只要在富集期使用阿曲生坦，治疗组和对照组肾脏终点事件的风险均有所降低 [45]。在事后分析中，研究者用群体药代动力学模型估算了个体的浓度 - 时间曲线下面积（area under the curve，AUC），发现有更高 AUC 的患者 UACR 水平下降更多，脑利尿钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平上升更明显；白种人较黑种人 UACR 下降幅度及 BNP 升高幅度都更大 [46]。对参与研究的患者进行基因相关性分析，发现编码肝脏有机阴离子转运体 1B1 的 *SLCO1B1* 基因的两处单核苷酸多态性（rs4149056、rs2306283）与阿曲生坦血浆暴露的关联性最强 [47]。

ERA 的心血管风险是制约其临床应用的重要因素。另一项事后分析比较阿曲生坦应用对肾脏事件风险和心血管风险的影响，结果显示，药物对肾脏风险的预防保护作用大于心血管事件增加的风险 [48]。HF 的发生风险与患者基线时高 BNP、在富集期 BNP 升高百分比相关，若将富集期 BNP 升高≥ 25% 的患者排除，其余患者发生 HF 的风险比下降到 1.02，故早期监控 BNP 的变化可预测 HF 的发生，指导患者应用阿曲生坦 [49]。

一项 SONAR 试验事后分析显示，联合使用钠 - 葡萄糖耦联转运体抑制剂 2（sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor，SGLT-2i）和阿曲生坦可能增强其减少蛋白尿的效果，并减轻体液潴留。学者发现 14 例患者联用 SGLT-2i 和阿曲生坦，体质量平均下降 1.2 kg，UACR 较对照组额外下降 27.6%[50]。因此，联用两种新型药物或能增强疗效，减轻不良反应。

3.4.4 ERA 在 DN 中正在进行的临床试验

正在开展的 ALIGN 试验（NCT04573478）和 AFFINITY 试验（NCT04573920）评价了阿曲生坦在免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A 肾病和蛋白尿性肾小球疾病中的有效性及安全性。其中 AFFINITY 试验的中期结果表明，使用阿曲生坦可显著降低 IgA 肾病患者尿蛋白；ALIGN 试验首次纳入我国患者，将为阿曲生坦最终临床注册和在我国的获批提供最关键的临床数据。

SONAR 试验显示，SGLT-2i 与 ERA 联用可能获得更好的疗效 [50]。ZENITH- 慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）试 验（NCT04724837）和 ZODIAC 试验（NCT05570305）将探究齐泊腾坦（zibotentan）联合 SGLT-2i 达格列净（dapagliflozin）在 CKD 及 DN 患者中的有效性，预计于 2023 年可有初步结果。

3.5 ERA 在 DN 治疗中的不良反应

ERA 药物最常见的不良反应为体液潴留及贫血。体液潴留可表现为外周性水肿，严重者甚至发生 HF 等心血管事件，导致患者住院风险增加。阿曲生坦相较其他 ERA 药物，心血管事件发生风险已显著降低。最新 SONAR 研究表明，事先对患者进行充分评估，确保其对阿曲生坦有一定耐受性后，在 DN 患者中应用该药物是十分安全且有效的。未来，对患者应用 ERA 时，事先对其耐受性进行评估是避免不良反应的重要途径。

4 结语

ERA 类药物在肾脏疾病尤其是 DN 中的疗效主要表现为大幅降低蛋白尿，该效应已得到许多基础及临床试验证实。然而，由于 ERA 类药物可引发体液潴留和心血管事件发生风险增加，其在 DN 临床治疗的广泛应用长期以来受限。同时，联用新型降糖药物 SGLT-2i 已成为 ERA 治疗 DN 的一种可能策略，已有临床研究对该课题进行深入探索。相信在不远的将来，以阿曲生坦为代表的 ERA 类药物将正式成为肾脏疾病的治疗药物，造福广大肾脏疾病患者。

参考文献：

[1] Rubanyi GM. The discovery of endothelin: the power of bioassay and the role of serendipity in the discovery of endothelium-derived vasocative substances[J]. Pharmacol Res, 2011, 63(6): 448-454.

[2] Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, *et al*. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells[J]. Am J Physiol, 1985, 248(5 Pt 1): C550-C556.

[3] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(8): 491-502.

[4] Anguiano L, Riera M, Pascual J, *et al*. Endothelin blockade in diabetic kidney disease[J]. J Clin Med, 2015, 4(6): 1171-1192.

[5] Yamamoto T, Suzuki H, Kubo Y, *et al*. Endothelin A receptor-like immunoreactivity on the basal infoldings of rat renal tubules and collecting ducts[J]. Arch Histol Cytol, 2008, 71(2): 77-87.

[6] Takemoto F, Uchida S, Ogata E, *et al*. Endothelin-1 and endothelin-3 binding to rat nephrons[J]. Am J Physiol, 1993, 264(5 Pt 2): F827-F832.

[7] Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, *et al*. Different localization of two types of endothelin receptor mRNA in microdissected rat nephron segments using reverse transcription and polymerase chain reaction assay[J]. J Clin Invest, 1992, 90(1): 107-112.

[8] Bäcker A, Bokemeyer D, Kramer HJ. Endothelin synthesis and receptors in porcine kidney[J]. Acta Physiol Scand, 2001, 171(1): 105-112.

[9] Guan Z, Vanbeusecum JP, Inscho EW. Endothelin and the renal microcirculation[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(2): 145-155.

[10] Inscho EW, Imig JD, Cook AK, *et al*. ETA and ETB receptors differentially modulate afferent and efferent arteriolar responses to endothelin[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(7): 1019-1026.

[11] Schildroth J, Rettig-Zimmermann J, Kalk P, *et al*. Endothelin type A and B receptors in the control of afferent and efferent arterioles in mice[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 779-789.

[12] Zhang S, Huang Q, Wang Q, *et al*. Enhanced renal afferent arteriolar reactive oxygen species and contractility to endothelin-1 are associated with canonical Wnt signaling in diabetic mice[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3): 860-871.

[13] Barton M, Shaw S, D'uscio LV, *et al*. Angiotensin Ⅱ increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity *in vivo*: role of ETA receptors for endothelin regulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 238(3): 861-865.

[14] Spires D, Poudel B, Shields CA, *et al*. Prevention of the progression of renal injury in diabetic rodent models with preexisting renal disease with chronic endothelin A receptor blockade[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(4): F977-F985.

[15] Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, *et al*. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells[J]. FEBS Lett, 1990, 267(1): 16-18.

[16] Barton M, Sorokin A. Endothelin and the glomerulus in chronic kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(2): 156-167.

[17] Saleh MA, Boesen EI, Pollock JS, *et al*. Endothelin receptor A-specific stimulation of glomerular inflammation and

injury in a streptozotocin-induced rat model of diabetes[J]. Diabetologia, 2011, 54(4): 979-988.

[18] Morigi M, Buelli S, Angioletti S, *et al*. In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies[J]. Am J Pathol, 2005, 166(5): 1309-1320.

[19] Lenoir O, Milon M, Virsolvy A, *et al*. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes diabetic glomerulosclerosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5): 1050-1062.

[20] Garsen M, Lenoir O, Rops AL, *et al*. Endothelin-1 induces proteinuria by heparanase-mediated disruption of the glomerular glycocalyx[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3545-3551.

[21] Boels MG, Avramut MC, Koudijs A, *et al*. Atrasentan reduces albuminuria by restoring the glomerular endothelial glycocalyx barrier in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2016, 65(8): 2429-2439.

[22] Van Aanhold CCL, Dijkstra KL, Bos M, *et al*. Reduced glomerular endothelial thrombomodulin is associated with glomerular macrophage infiltration in diabetic nephropathy[J]. Am J Pathol, 2021, 191(5): 829-837.

[23] Thomas HY, Ford Versypt AN. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation[J]. J Biol Eng, 2022, 16(1): 19.

[24] Sorokin A, Kohan DE. Physiology and pathology of endothelin-1 in renal mesangium[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 285(4): F579-F589.

[25] Zou HH, Wang L, Zheng XX, *et al*. Endothelial cells secreted endothelin-1 augments diabetic nephropathy via inducing extracellular matrix accumulation of mesangial cells in ETBR(-/-) mice[J]. Aging(Albany NY), 2019, 11(6): 1804-1820.

[26] Clozel M, Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan[J]. Ann Med, 2005, 37(1): 2-12.

[27] Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(1): 1-12.

[28] Tang L, Li H, Gou R, *et al*. Endothelin-1 mediated high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1): 176-182.

[29] Franzen S, Palm F. Endothelin type A receptor inhibition normalises intrarenal hypoxia in rats used as a model of type 1 diabetes by improving oxygen delivery[J]. Diabetologia, 2015, 58(10): 2435-2442.

[30] Dawood AF, Maarouf A, Alzamil NM, *et al*. Metformin is associated with the inhibition of renal artery AT1R/ET-1/iNOS axis in a rat model of diabetic nephropathy with suppression of inflammation and oxidative stress and kidney injury[J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1644.

[31] Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy[J]. Hypertension, 2019, 74(6): 1232-1265.

[32] Zhou Y, Chi J, Huang Y, *et al*. Efficacy and safety of endothelin receptor antagonists in type 2 diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabet Med, 2021, 38(1): e14411.

[33] Mann JF, Green D, Jamerson K, *et al*. Avosentan for overt diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 527-535.

[34] Rafnsson A, Bohm F, Settergren M, *et al*. The endothelin receptor antagonist bosentan improves peripheral endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: a randomised trial[J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 600-607.

[35] Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, *et al*. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 655-664.

[36] Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, *et al*. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 763-772.

[37] Andress DL, Coll B, Pritchett Y, *et al*. Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease(CKD)[J]. Life Sci, 2012, 91(13-14): 739-742.

[38] Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, *et al*. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease(SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. The Lancet, 2019, 393(10184): 1937-1947.

[39] Kohan DE, Lambers Heerspink HJ, Coll B, *et al*. Predictors of atrasentan–associated fluid retention and change in albuminuria in patients with diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc

Nephrol, 2015, 10(9): 1568-1574.

[40] Schievink B, De Zeeuw D, Smink PA, *et al*. Prediction of the effect of atrasentan on renal and heart failure outcomes based on short-term changes in multiple risk markers[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(7): 758-768.

[41] Koomen JV, Stevens J, Mostafa NM, *et al*. Determining the optimal dose of atrasentan by evaluating the exposure-response relationships of albuminuria and bodyweight[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(8): 2019-2022.

[42] Pena MJ, De Zeeuw D, Andress D, *et al*. The effects of atrasentan on urinary metabolites in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(5): 749-753.

[43] Heerspink HJ, Makino H, Andress D, *et al*. Comparison of exposure response relationship of atrasentan between North American and Asian populations[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(4): 545-552.

[44] Lin CW, Mostafa NM, L Andress D, *et al*. Relationship between atrasentan concentrations and urinary albumin to creatinine ratio in western and Japanese patients with diabetic nephropathy[J]. Clin Ther, 2018, 40(2): 242-251.

[45] Heerspink HJL, Xie D, Bakris G, *et al*. Early response in albuminuria and long-term kidney protection during treatment with an endothelin receptor antagonist: a prespecified analysis from the SONAR trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(11): 2900-2911.

[46] Koomen JV, Stevens J, Bakris G, *et al*. Inter-individual variability in atrasentan exposure partly explains variability in kidney protection and fluid retention responses: a post hoc analysis of the SONAR trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 561-568.

[47] Smeijer JD, Koomen JV, Kohan DE, *et al*. Organic anion transporter gene variants associated with plasma exposure and long-term response to atrasentan in patients with diabetic kidney disease[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(5): 1098-1107.

[48] Koomen JV, Stevens J, Bakris G, *et al*. Individual atrasentan exposure is associated with long-term kidney and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(6): 1631-1638.

[49] Smeijer JD, Koomen J, Kohan DE, *et al*. Increase in BNP in response to endothelin-receptor antagonist atrasentan is associated with incident heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(7): 498-507.

[50] Heerspink HJL, Kohan DE, De Zeeuw D. New insights from SONAR indicate adding sodium glucose co-transporter 2 inhibitors to an endothelin receptor antagonist mitigates fluid retention and enhances albuminuria reduction[J]. Kidney Int, 2021, 99(2): 346-349.

(编辑：虞 瑛)