

• 综述 •

慢性肾病及相关并发症治疗药物研究进展

杨一歌^{1,2}, 李鹤¹, 张秀立¹, 谭晓川¹, 张宇佳¹, 郑稳生^{1*}

(1. 北京协和医学院、中国医学科学院药物研究所, 药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050;
2. 天津大学, 天津 100072)

摘要: 慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种伴随着多种并发症 (心血管疾病、代谢性酸中毒和贫血等) 的进行性疾病, 在人群中有着较高的发病率和死亡率。目前的主要治疗药物包括肾素-血管紧张素-醛固酮通路抑制剂及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂, 都只能延缓 CKD 向终末期肾病的进展, 而不能彻底治疗 CKD。随着更多在 CKD 进展中起到关键作用的通路被发现, 新的有前景的治疗方法也有望被研发出来。本文对 CKD 和其并发症的主要疗法及新兴疗法进行了总结, 以期 CKD 新疗法的研发提供支持。

关键词: 慢性肾病; 并发症; 药物研发; 终末期肾病; 临床试验药物

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)09-2682-14

Progress on research and development of drug for chronic kidney disease and related comorbidities

YANG Yi-ge^{1,2}, LI He¹, ZHANG Xiu-li¹, TAN Xiao-chuan¹, ZHANG Yu-jia¹, ZHENG Wen-sheng^{1*}

(1. Beijing City Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulation, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Tianjin University, Tianjin 100072, China)

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is a progressive disease with many complications (eg, cardiovascular disease and acidosis and anemia) and high morbidity and mortality occurs in the population. There is no cure for this disease, current treatments including renin-angiotensin-aldosterone pathway inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors can only delay the progression to end-stage renal disease. With the identification of more key factors and mechanisms in CKD development, new potential therapeutic approaches for CKD can be developed. This review summarizes the mainstays of therapy and strategies for CKD and related comorbidities to support the development of novel treatments.

Key words: chronic kidney disease; comorbidity; drug development; end-stage renal disease; clinical trial drug

慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种进行性疾病, 其特征是由于各种原因导致的肾脏结构和功能发生改变^[1]。引起 CKD 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的原因有很多, 包括糖尿病、

高血压、肾小球肾炎、多囊肾病等^[2], 心血管疾病仍然是 CKD 患者死亡的主要原因^[3]。CKD 最常用的定义是基于对肾小球滤过率的估计 (estimated glomerular filtration rate, eGFR), eGFR 降低 (低于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) 至少 3 个月可被用于诊断 CKD, 国际 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 指南基于 GFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$), 提出了不同 CKD 阶段的划分标准用于研究和治疗^[4]: G1 阶段, GFR 大于 90; G2 阶段,

收稿日期: 2022-01-27; 修回日期: 2022-03-26.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助 (2021-I2M-1-028).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165233, E-mail: zhengwensheng@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0134

GFR为60~90; G3A阶段, GFR为45~60; G3B阶段, GFR为30~45; G4阶段, GFR为15~30; G5阶段, GFR低于15。G5阶段即为ESRD, 又称肾衰竭。CKD的一个更广泛的定义也在使用中, 它考虑了结构、功能和影像学异常。肾功能的降低及肾脏损害的标志, 如蛋白尿、血尿或实验室检测和成像异常存在至少3个月可被用于诊断CKD。

CKD在全球疾病负担中占相当大比例, 而且还在不断增长: 全世界大约10%的成年人受到某种形式的慢性肾脏疾病的影响, 每年导致120万人死亡^[5,6]。随着老年人群中糖尿病、高血压和代谢综合征比例的上升, 肾脏疾病的发病率将会进一步恶化^[7], 到2040年CKD预计将成为全球第5大死亡原因。

CKD在早期症状并不明显, 随着肾功能的丧失, 会逐渐发展为肾衰竭。肾功能丧失的速度因病因和干预措施而异, 在大多数情况下, 进展为肾衰竭通常需要数月数十年。肾衰竭的体征和症状是由进行性尿毒症、贫血、电解质异常、矿物质和骨骼紊乱及酸血症引起的, 如果不及时治疗, 会不可避免地导致死亡^[8]。治疗ESRD的方法只有肾脏替代法, 无论是以慢性透析或肾移植的形式, 都是一种能够维持肾衰竭患者生命的治疗。由于肾脏供体的短缺, 透析仍然是大多数肾衰竭患者的主要治疗选择, 然而需要透析的肾衰竭往往与生活质量显著下降和高死亡率有关^[9]。

对于CKD患者来说, 保留肾脏功能, 延缓向ESRD的进展是至关重要的。保留肾功能能够改善患者结果, 可以通过非药物策略(如饮食和生活方式的调整)和针对CKD的药物干预策略来实现。本文对CKD和相关并发症的临床治疗药物及临床阶段的研发情况进行了分析总结, 以期为CKD的治疗和药物研发提供参考。

1 CKD已上市药物

改变肾内血流动力学的药物治疗, 如肾素-血管紧张素-醛固酮通路(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)调节剂和钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂, 可以通过降低肾小球内压来保护肾功能, 而不依赖于血压和血糖控制, 其他药物(如盐皮质激素受体拮抗剂)可能通过抗炎或抗纤维化机制来保护肾脏。而一些肾小球肾病和囊性肾病可能受益于疾病特异性的治疗。

1.1 CKD的一线疗法-非特异性治疗药物

1.1.1 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和1型血管紧张素II受体阻滞剂[type 1 angio-tensin II receptor (AT₁) blockers, ARB] 临床前研究表明, 在部分肾脏切除的

超滤性大鼠肾病模型中, ACEI疗法能够降低肾小球内血流动力学压力, 同时减少蛋白尿^[10], 随后在2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)和肾病患者中也观察到AT₁阻断的类似的有益作用^[11-13], 证明了ARB在减缓肾功能下降方面的有效性。随后的研究将ACEI和ARB疗法扩展到晚期CKD患者。

临床试验表明ACEI和ARB的治疗益处与eGFR的早期减少及蛋白尿的减少密切相关^[14], 因此ACEI和ARB能够降低肾小球内过滤压力。ACEI和ARB现在被认为是慢性蛋白尿肾病的标准治疗, 任何新的疗法都必须证明在ACEI或ARB治疗的背景下有额外的好处。

鉴于RAAS在肾脏疾病进展中的明显作用, 通过更完全的RAAS阻断(药物联合应用), 或许可以阻止疾病的持续进展, 从而实现更好的治疗效果。为了研究这一点, 已经进行了几项调查ACEI和ARB联合使用的试验。一些临床试验表明, ACEI和ARB的联合使用能够更显著地降低蛋白尿水平^[15,16]。但是也有临床试验的结果表明了对联合治疗的安全问题的担忧, 在ONTARGET试验中, 与单药治疗组相比, 联合治疗组透析、血清肌酐翻倍或死亡的患者数量显著增加^[17]。此外, 与单药治疗相比, 联合治疗可使高钾血症和急性肾损伤的风险增加1倍^[17]。基于以上这些结果, ACEI-ARB联合治疗还不能被广泛推荐用于临床实践。

1.1.2 SGLT2抑制剂 SGLT2是近端小管中主要负责肾葡萄糖重吸收的转运蛋白, SGLT2抑制剂通过抑制肾糖吸收, 降低血糖浓度, 作为糖尿病患者的血糖控制药物已进入临床实践^[18]。通过阻断葡萄糖偶联的钠重吸收, SGLT2抑制增加了钠向致密斑的输送, 激活了传入小动脉的收缩信号, 从而降低了肾小球滤过压力。SGLT2抑制剂保护肾脏的潜在机制除了降低血糖之外, 还有促进抗炎和抗纤维化, 改善肾氧合, 降低肾小球高血压和高滤过性等途径^[19,20]。由于肾小球高血压的减少, SGLT2抑制减少了蛋白尿, 在T2D和微量或大量白蛋白尿患者中, SGLT2抑制使蛋白尿减少30%~50%, SGLT2抑制也降低了eGFR下降的速度^[21-23]。临床研究表明, 无论患者是否患有T2D的CKD, SGLT2抑制剂达格列净(dapagliflozin)都能够降低蛋白尿的水平^[24]并降低肾衰竭和心血管死亡/心衰住院的风险, 延长了患者的生存期^[25]。

在非糖尿病肾病患者中, 也观察到了SGLT2抑制的肾脏保护作用, DAPA-CKD(dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease)试验^[26]表明, 达格列净能够降低肾衰竭、心血管死亡或心衰住院的风险并能够延长CKD患者的生命, 无论患

者是否同时患有T2D。

1.1.3 盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 醛固酮是盐皮质激素的一种,除了能够通过调节离子的分泌与重吸收来扩张血管内体积、提高血压外,还可以直接调节多种促纤维化分子的表达。因此MRA的作用机制可能还包括阻断肾小球损伤和纤维化等^[27]。MRA可分为甾体类[如依普利酮(eplerenone)、螺内酯(spironolactone)]或非甾体类[如非奈利酮(finerenone)、埃沙西林酮(esaxerenone)],它们在分子和药理特性上存在关键差异。使用甾体类MRA阻断醛固酮的主要局限性是高钾血症^[28,29],而非甾体类MRA可以减少高钾血症患者的数量^[30]。

新型的非甾体选择性MRA非奈利酮在大型III期临床试验FIDELIO-DKD (efficacy and safety of finerenone in subjects with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease)中显著降低了CKD和T2D患者的主次要复合终点,表明非奈利酮可阻止CKD和T2D患者肾衰竭的进展,FIGARO-DKD (efficacy and safety of finerenone in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease)研究将进一步探讨非奈利酮是否可以降低该患者群体中不良心血管事件的风险。

1.2 特异性CKD治疗药物

1.2.1 法布雷肾病 (Fabry nephropathy, FN) 治疗药物

法布雷病 (Fabry disease, FD) 是一种X染色体连锁遗传的溶酶体贮积症,其发病机制是 α -半乳糖苷酶A基因突变导致该酶活性丧失,造成其底物鞘糖脂(主要是三己糖酰基鞘脂醇, GL-3)在细胞溶酶体及其他细胞室蓄积,最终引起的一系列脏器病变, FN是FD的一种并发症。临床试验表明,使用重组人半乳糖苷酶 (agalsidase-alfa, agalsidase-beta) 的酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT) 可清除肾细胞中的GL-3,并能稳定轻中度FD患者的肾功能^[31]。然而ERT疗法可能会导致抗体的形成并影响治疗效果,口服药理学伴侣能够替代ERT。米加司他 (migalastat) 是一种药理学伴侣,通过与 α -半乳糖苷酶活性位点的结合稳定了某些突变酶,从而促进这些酶运输到溶酶体,在溶酶体里米加司他的解离促使 α -半乳糖苷酶分解积累的底物。然而临床前研究表明,在无论 α -半乳糖苷酶突变形式是否适合米加司他治疗的患者中,米加司他组与安慰剂组在6个月内减少患者50%或更多的GL-3肾间质毛细血管累计方面没有显著差异^[32]。

1.2.2 原发性膜性肾病 (primary membranous nephropathy, PMN) 治疗药物 PMN是一种肾脏特异性的、

自身免疫性的肾小球疾病,表现为尿蛋白增加,与肾小球损伤的病理模式相关。PMN是全球非糖尿病成人中特发性肾病综合征最常见的原因,在60岁以上的成人中患病率高达40%。大约30%的患者出现自发性缓解,而在持续患有肾病综合征的患者中,10年内发生ESRD的概率在40%~50%之间^[33]。大多数PMN是由M型磷脂酶A2受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 抗体(85%)、含有7A的1型血栓反应蛋白结构域抗体(3%~5%)或其他尚未确定的机制(10%)介导的^[34]。在具有抗PLA2R抗体的患者中,抗体水平与疾病活动性密切相关,表明两者之间存在因果关系^[35,36]。

对膜性肾病患者的初步治疗是支持性的,对于患有持续性肾病综合征的患者,推荐进行免疫抑制治疗。糖皮质激素和环磷酰胺(烷基化剂)交替治疗方案对60%~70%的患者有效,但在临床上有显著的毒性作用,包括高血糖、骨髓抑制、感染、不孕症和癌症。钙调神经磷酸酶抑制剂,包括环孢霉素 (cyclosporine), 对治疗膜性肾病是有效的,然而这些药物停药后复发率超过50%,且会引起高血压和肾毒性等不良反应^[37]。B细胞在PMN的发病机制中起关键作用,因此有研究使用利妥昔 (rituximab) 单抗靶向B细胞^[38]。多项使用利妥昔单抗的非对照性研究显示,大多数患者在开始免疫抑制治疗后,在长达24个月的时间中,蛋白尿减少了60%~80%^[39-41]。

1.2.3 非典型溶血性尿毒症综合征 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) 治疗药物

aHUS是一种补体介导的罕见肾脏疾病,其特征是替代补体通路的过度激活,aHUS患者有发生重大并发症的风险,包括溶血性贫血和全身性器官损伤或功能衰竭^[42]。2011年FDA批准依库珠单抗 (eculizumab) 用于治疗aHUS,依库珠单抗是一种人源化的单克隆抗体,可以阻止C5 (complement component 5) 分子的裂解,从而阻断末端通路的激活和膜攻击复合物C5b-9的形成^[43]。

1.2.4 IgA肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 治疗药物

IgAN是最常见的原发性肾小球肾炎,是由遗传和环境因素的相互作用引起的自身免疫性疾病,可导致30%~50%的患者在20~30年内发生ESRD。其致病机制是免疫复合物的形成和沉积,这些复合物沉积在肾小球系膜中,激活系膜细胞和补体系统,引起系膜细胞的增殖及细胞外基质和细胞因子的产生,这可能改变足细胞基因表达和肾小球通透性^[44]。

KDIGO指南对于IgAN治疗的建议包括抗蛋白尿和抗高血压治疗 (ACEI、ARB), 皮质甾类药物[甲泼尼龙 (methylprednisolone)], 免疫抑制剂治疗 [类固

醇、环磷酰胺、(硝基)咪唑硫嘌呤]等^[45,46]。

1.2.5 常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 治疗药物 ADPKD 是全球最常见的单基因疾病,可导致肾囊肿的进行性发展、肾疼痛、高血压,并最终导致肾功能衰竭^[47]。

血管加压素是由神经垂体释放的一种抗利尿激素,能够调节水分平衡和心血管稳态,作用于3种受体,这些受体已在越来越多的组织中被发现,其中V2受体位于肾远端小管和集合管中,刺激水分重吸收^[48]。对动物模型的研究表明血管加压素和其第二信使腺苷-3',5'-环单磷酸 (adenosine-3'-5'-cyclic monophosphate, cAMP) 能够促进肾囊肿细胞的增殖和管腔液的分泌^[49],因此血管加压素V2受体阻断能减轻囊肿负担,保护肾功能。研究报道,血管加压素受体拮抗剂在减缓肾脏生长速度和肾小球滤过率下降方面均有作用^[50]。

2014年3月,日本制药和医疗器械管理局批准血管加压素受体拮抗剂tolvaptan用于抑制高肾容量和肾容量快速增长患者的ADPKD进展。临床研究表明在末期ADPKD中,tolvaptan能够减缓eGFR降低的速度^[51]。

1.3 CKD并发症治疗药物

1.3.1 心血管疾病 (cardiovascular disease) 治疗药物 心血管疾病是导致CKD患者死亡的一个主要原因,因此在缓解CKD进展的同时,要重点注意降低心血管风险。降低CKD中心血管风险的主要因素包括改变生活方式、使用RAAS途径调节剂降低血压、使用他汀类药物降低血脂和一些特定药物降低血糖^[52,53]。其中RAAS途径的调节剂(ACEI和ARB)近20年来都被用于治疗心衰及用于蛋白尿CKD的管理。降糖类药物SGLT2抑制剂已被证明可以减少eGFR下降、肾脏疾病进展或肾衰竭(包括肾死亡、透析或肾移植的需要),以及T2D患者心衰住院和心血管死亡的风险^[13]。在包含T2D和蛋白尿CKD患者的临床试验中,与安慰剂相比,卡格列净(canagliflozin)降低了肾衰竭和严重心血管事件的风险。最近,在患有及未患有糖尿病的蛋白尿肾病患者DAPA-CKD试验中,达格列净降低了严重肾脏结果、心衰住院率和死亡率。在EMPEROR-Reduced (empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction) 试验中,恩格列净(empagliflozin)降低了心血管死亡或心衰住院和首次及复发性心衰住院的综合风险,减缓了肾功能的进行性下降,并降低了糖尿病患者和非糖尿病患者发生严重肾脏事件的风险^[54]。

1.3.2 慢性肾病矿物质及骨代谢紊乱 (CKD-mineral

and bone disorder, CKD-MBD) 治疗药物 CKD-MBD 是一种系统性疾病,在心血管并发症的发病机制中起着关键作用,表现为甲状旁腺激素(parathyroid, PTH)、钙、磷和维生素D水平异常,骨骼异常和骨骼外钙化。2017年的KDIGO指南为治疗CKD-MBD提供了建议,包括降低血清磷酸盐水平和维持血清钙水平(避免血钙水平过高)、治疗PTH异常、使用抗吸收药物等。

治疗高磷血症的方法包括调整饮食、降低磷酸盐治疗和强化透析,其中降低磷酸盐水平可以使用磷酸盐黏合剂(phosphate binders, PB)。磷酸盐黏合剂主要可分为3类:①含钙类PB(碳酸钙、醋酸钙);②含铝类PB(氢氧化铝);③不含钙类PB(氢氧化镁、碳酸镧、柠檬酸铁、羟基氧化超铁等)^[55]。治疗药物的选择应综合考虑患者的CKD阶段、透析情况及血钙、PTH水平等影响因素。

PTH升高可能是对高磷血症的代偿反应,并增加了对PTH的骨抗性。对于需要降低PTH水平的CKD G5期患者,2017年的KDIGO指南建议使用拟钙剂(calcimimetics)、骨化三醇(calcitriol)或维生素D类似物,然而在非透析CKD患者中,不鼓励常规使用骨化三醇和维生素D类似物来预防继发性甲状旁腺功能亢进。拟钙剂盐酸西那卡塞片(cinacalcet)作为治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的一种替代方法的出现,能够避免大剂量的含钙类PB和骨化三醇/维生素D固醇引起的高钙血症和高磷血症。拟钙剂、骨化三醇或维生素D类似物都被认为是降低CKD 5期PTH的一线选择,应根据血清钙、磷酸盐和PTH水平来选择用药^[56]。

1.3.3 贫血 (anemia) 治疗药物 在非透析依赖性CKD患者中,贫血是一种常见的并发症,其发病率随着CKD的进展而增加,近50%的5期CKD患者有贫血^[7]。贫血是由衰竭肾导致的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)生产的绝对或相对减少引起的,其他一些因素(铁和维生素缺乏、感染、炎症、氧化应激、透析不足和甲状旁腺功能亢进)也能够导致贫血的发展。目前,对CKD患者的治疗方案包括静脉注射铁、促红细胞生成剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)的使用和红细胞输血^[58]。ESA是一种外源性促红细胞生成素药物,用于刺激骨髓红细胞的生成,已被FDA批准的药物有阿法依伯汀(epoetin alfa)和阿法达贝汀(darbepoetin alfa)。

缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶(hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH)抑制剂治疗是一种有潜力的疗法,HIF-PH抑制剂通过暂时和可逆地抑制HIF-PH介导的HIF- α 降解并诱导HIF调节肾和肝的促

红细胞生成素基因的表达来刺激促红细胞生成素的合成^[59]。HIF-PH抑制剂罗沙司他(roxadustat)于2018年12月在中国获得批准,用于透析依赖性慢性肾脏病成人患者治疗贫血,2019年8月,该药获批新适应症,用于非透析依赖性慢性肾脏病成人患者治疗贫血。

SGLT2抑制剂卡格列净和达格列净已被证明可以改善T2D和CKD患者的贫血。SGLT2抑制剂对T2D和CKD贫血患者红细胞生成的影响有待进一步研究^[60,61]。

1.3.4 代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 治疗药物 当CKD患者血浆或静脉血中碳酸氢盐浓度在 $22\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下,就会被诊断为代谢性酸中毒,约20%的CKD患者会发生代谢性酸中毒。代谢性酸中毒是一种酸碱紊乱,可导致许多系统和器官的功能障碍及促进CKD的进展。目前,碳酸氢钠是主要用于治疗CKD患者代谢性酸中毒的药物^[62]。

维瑞聚姆(veverimer)是一种新型的口服盐酸黏合剂。它不是离子交换器,也不引入钠离子。维瑞聚姆的结构和性质表明,在摄入时被质子化,并选择性地与阴离子结合,导致胃肠道中盐酸的减少和去除。临床试验的数据表明维瑞聚姆对CKD相关的酸中毒有效,能够提高患者的碳酸氢盐水平^[63]。尽管如此,仍需要多中心随机对照试验和大规模试验来支持这一临床证据。

1.3.5 高钾血症 (hyperkalemia) 治疗药物 高钾血症是一种危及生命的并发症,严重时可能导致心律失常,甚至心脏骤停^[64]。高钾血症是CKD患者中常见的一种电解质异常,并与CKD死亡率的增加有关^[65]。CKD和ESRD患者发生高钾血症的风险升高。

RAAS抑制剂是蛋白尿和糖尿病肾病患者的主要治疗药物,然而RAAS抑制剂相关的血钾升高风险限制了RAAS抑制剂的使用剂量。患有严重CKD的患者通常有严格的饮食要求,包括限制摄入液体、蛋白质、钠、磷酸盐和 K^+ ,这些患者可能需要依赖高钾血症的医疗管理来维持RAAS抑制剂的使用及减少饮食限制。

静脉注射胰岛素和葡萄糖可以在细胞内快速转移钾,如碳酸氢钠治疗和 β -2肾上腺素能激动剂(beta-2 adrenergic agonist therapy)治疗,这些药物只在细胞内转移钾,并没有引起体内钾的净损失。能去除体内钾的方法包括使用钾结合剂[聚苯乙烯钠、环硅酸锆(sodium zirconium cyclosilicate, SZC)、帕替罗姆钙(patiromer calcium)]及透析^[64]。环型利尿剂也被认为是治疗急性高钾血症的一种选择,特别是对于容量过载的患者,但没有足够的证据证明其去除钾的有

效性^[66]。

2 CKD临床试验药物

2.1 靶向炎症类药物

持续的低度炎症被认为是CKD的重要组成部分,在其病理生理学中扮演着独特的角色^[67],无论是在CKD的早期还是晚期都能发现炎症通路激活的证据,因此抑制重要的炎症信号通路有望在延缓CKD进展中发挥作用,靶向炎症类药物汇总见表1。

2.1.1 CC-趋化因子受体2 (CC-chemokine receptor 2, CCR2) 拮抗剂 CC-趋化因子受体2 (CC-chemokine ligand 2, CCL2; 也被称为MCP1)是一种长度为99个氨基酸的分泌蛋白,与T细胞和巨噬细胞上的CCR2相互作用,将这些细胞招募到组织损伤部位^[68],这种细胞因子主要在肾小管间质中表达。在患有蛋白尿糖尿病肾病的患者中,肾脏CCL2的表达增加,尿液中CCL2的水平提高,对动物模型的研究表明CCL2抑制能够减缓糖尿病肾病的进展。

ChemoCentryx和辉瑞公司正在进行CCL2-CCR2口服受体拮抗剂(CCX140; ChemoCentryx)和CCR2-CCR (PF-04634817; 辉瑞公司)的临床开发项目,测试这些拮抗剂降低糖尿病肾病患者蛋白尿的能力。研究报告,CCX140能够在一年内持续减少患者蛋白尿水平^[69],然而蛋白尿的减少是否会转化为患者预后的长期改善并降低肾功能恶化的发生率仍有待检验。临床研究表明,PF-04634817能够降低患者的肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR),并具有良好的安全性^[70]。

2.1.2 JAK-STAT 抑制剂 JAK和STAT是红细胞生成素、生长激素和前表皮生长因子受体及炎症信号干扰素-6(interferon-6, IL-6)、干扰素-12(interferon-12, IL-12)、干扰素-23(interferon-23, IL-23)和干扰素 α (interferon- α , IFN α)的重要细胞内介质^[71],这些配体和受体结合以后会引起JAK和STAT的磷酸化,磷酸化的STAT进入细胞核中,促进包括CCL2和IL-24等促炎靶基因的转录,这些基因表达的增加构成了糖尿病肾病和狼疮肾炎的主要遗传特征。在肾脏疾病的动物模型中观察到JAK-STAT被激活^[72],JAK的非选择性抑制剂AG-490能够在糖尿病小鼠中减少蛋白尿的排泄^[73]。

JAK抑制剂托法替尼(tofacitinib)和巴瑞克替尼(baricitinib)已经在临床试验中被发现对自身免疫性炎症疾病有效,包括类风湿关节炎和溃疡性结肠炎。一项II期临床试验研究了JAK1和JAK2抑制剂巴瑞克替尼治疗对糖尿病肾病的影响,结果表明巴瑞克替尼可降低T2D和糖尿病肾病患者的蛋白尿,然而需要进

Table 1 Drugs with new targets for CKD. FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis; T2D: Type 2 diabetes; CKD: Chronic kidney disease; DKD: Diabetic kidney disease; ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease; DN: Diabetic nephropathy; IgAN: IgA nephropathy

Target	Agent	Disease	Phase	Status		
Target inflammation	CCR2	CCX140-B	FSGS	Phase II (NCT03703908)	Unknown	
			T2D	Phase II (NCT01440257)	Completed	
	JAK-STAT	PF-04634817	DN	Phase II (NCT01712061)	Completed	
			DKD	Phase II (NCT01683409)	Completed	
		Selonsertib (GS-4997)	CKD	Phase II (NCT05237388)	Not yet recruiting	
			DKD	Phase II (NCT02177786)	Completed	
			CKD/T2D	Phase II (NCT02358096)	Completed	
Target fibrosis	Galectin-3	5-LOX	Phase II (NCT04492722)	Recruiting		
		DKD	Phase IIb (NCT02312050)	Unknown		
	TGF β 1	Pirfenidone	CKD	Phase II (NCT02155673)	Completed	
			FSGS/fibrosis	Phase II (NCT04258397)	Recruiting	
Target metabolism	AMPK	Metformin	CKD	Phase II (NCT02252081)	Completed	
			CKD	Phase III (NCT03831464)	Recruiting	
			ADPKD	Phase III (NCT04939935)	Not yet recruiting	
		miR-21	Lademirsen	Alport syndrome	Phase II (NCT0285268)	Recruiting
				Alport syndrome	Phase II, Phase III (NCT03019185)	Completed
		Nrf2	Bardoxolone methyl	ADPKD	Phase III (NCT03918447)	Recruiting
	DKD			Phase III (NCT03550443)	Active, not recruiting	
	T2D with DN			Phase II (NCT02010242)	Completed	
	T2D/CKD			Not applicable (NCT02608177)	Completed	
	CKD/DKD			Phase II (NCT04741074)	Recruiting	
	Target podocytes	TRPC	GFB-887	T2D	Phase III (NCT03819153)	Active, not recruiting
DN/FSGS				Phase II (NCT04387448)	Recruiting	
α v β integrin		VPI-2690B	DN	Phase II (NCT02251067)	Completed	
CD80		Belatacept	Chronic kidney failure	Phase III (NCT04013620)	Not yet recruiting	
Other targets	PDE	Pentoxifylline	CKD	Phase III (NCT05284656)	Enrolling by invitation	
			DKD	Phase IV (NCT03625648)	Recruiting	
	ETA	Atrasentan	IgAN/FSGS/ Alport syndrome/DKD	Phase II (NCT04573920)	Recruiting	
			FSGS	Phase II (NCT04340362)	Completed	
	APOL1	VX-147	Kidney diseases	CKD	Phase II (NCT04123613)	Recruiting
				Phase I (NCT03795389)	Completed	
	sGC	Runcaciguat	DN	Phase II (NCT04722991)	Recruiting	
CKD			Phase II (NCT04507061)	Active, not recruiting		

一步的研究来确定其是否能降低糖尿病肾病的进展^[74]。

2.1.3 凋亡信号激酶 1 (ASK1, apoptosis signalling kinase 1, 也称为 MAP3K5) 抑制剂 ASK1 是一种可以被活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、TNF 受体等多种刺激激活的压力相应激酶。ASK1 信号通过下游的激酶级联引起编码炎症因子的靶基因表达, 临床前研究表明 ASK1 抑制能够在糖尿病动物模型中改善肾小球硬化的症状。

Gilead Sciences 公司启动了一项 II 期临床研究来验证选择性 ASK1 抑制剂瑟隆舍替 (selonsertib, GS-4997) 的效果, 结果表明瑟隆舍替组和安慰剂组相比 UACR 并没有显著差异, 尽管该试验未达到主要终点, 综合性事后分析表明瑟隆舍替可能减缓糖尿病肾病的进展^[75]。

2.1.4 血管黏附蛋白 1 (vascular adhesion protein 1, VAP1, 又称 AOC3) 抑制剂 VAP1 是一种内皮型唾液糖蛋白, 炎症条件能够诱导其在细胞表面表达。VAP1 具有单胺氧化酶活性, 也与白细胞黏附分子 (Siglec-9、Siglec-10) 相互作用^[76]。越来越多的证据表明, 肾炎症在进行性肾脏疾病的发病机制中起作用^[77], 阻止炎症细胞经毛细血管迁移到病变肾脏或许为治疗肾脏疾病提供了新策略。

基于这些发现, Astellas 公司启动了一项 ASP8232 (一种 VAP1 活性的小分子抑制剂) 的 II 期临床研究: ASP8232 作为 ACEI 或 ARB 的附加治疗在 T2D 和 CKD 患者中降低蛋白尿的研究, 该研究评估了 ASP8232 相对于安慰剂的疗效和安全性, 主要终点是 UACR 治疗前后水平的对比, 研究结果表明 ASP8232 显著降低了 UACR, 能够有效减少糖尿病肾病患者的

蛋白尿,安全且耐受性良好^[78]。

2.1.5 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 活化蛋白抑制剂 白三烯是一种有效的促炎性和血管收缩性脂质介质,是引起CKD的病因之一^[79],5-LOX作为生物体内一种重要的双加氧酶,是催化花生四烯酸生成白三烯类的关键酶^[80],因此5-LOX活化蛋白抑制剂能够减少促炎介质白三烯的产生,可能用于治疗肾脏和其他器官炎症相关的疾病。

AZD5718是一种有效的、选择性的、可逆的5-LOX活化蛋白抑制剂,可以抑制白三烯的产生。在健康志愿者中,AZD5718剂量依赖性地降低了尿白三烯E4水平和体外血液中白三烯B4的产生^[81],一项评估AZD5718在蛋白尿慢性肾病患者中的安全性和有效性的临床研究正在进行中(NCT04492722)。

2.2 靶向纤维化类药物

肾小管间质纤维化是CKD常见的组织学表现,几乎与疾病的病因无关。肾小管间质纤维化与其他纤维化情况相似,包括肺纤维化和肝硬化,因此被批准用于治疗其他器官纤维化的药物也有望在治疗肾脏纤维化方面发挥作用。纤维化的常见机制包括:上皮损伤、成纤维细胞活化、基质沉积和炎症,这些都能够成为潜在的治疗靶点,靶向纤维化类药物汇总见表1。

2.2.1 凝集素3 (galectin-3) 拮抗剂 凝集素3是凝集素家族的一员,对细菌和真菌具有抗菌活性,参与一系列生物学过程,包括细胞黏附、生长、分化、纤维化、心脏病、癌症和脑卒中^[82]。人体研究表明,凝集素3水平与ESRD、肺纤维化、心脏病和癌症之间存在相关性^[83]。

GCS-100是一种从柑橘果胶中提取的多糖,能够结合并阻断循环的凝集素3,在临床开发中用于治疗癌症。一项GCS-100的IIa期临床试验表明低剂量的GCS-100导致eGFR轻微的上升,但在高剂量时不会引起变化。由于公司没有按照FDA的要求提供关于GCS-100的额外化学表征,一项关于GCS-100对eGFR影响的IIb期临床试验被终止^[84]。

2.2.2 转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF β 1) 抑制剂 TGF β 1是胶原蛋白和活化的肌成纤维细胞积累的关键驱动因素,因此抑制TGF β 1可能起到抗纤维化作用。吡非尼酮(pirfenidone)是TGF β 1的抑制剂,已经被批准用于特发性肺纤维化。吡非尼酮在一项II期临床试验中,与安慰剂组相比,升高了糖尿病肾病患者的eGFR^[85],目前有临床研究探究其对于延缓CKD进展的效果。

2.3 靶向代谢失调类药物

代谢失调,特别是血糖控制不良,与1型和2型糖

尿病患者的肾脏疾病等并发症的发展率增加有关。线粒体氧化酶或质膜氧化酶产生ROS的增加被认为是导致细胞损伤的原因。在高葡萄糖水平或高脂肪酸水平的条件下培养的细胞代谢图谱会发生显著变化。因此,靶向代谢是一种很有前途的治疗策略,靶向代谢失调类药物见表1。

2.3.1 5'-AMP活化蛋白激酶 (5'-AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活剂 肾小管和肾小球上皮细胞需要较高的能量水平,因此这些细胞充满了线粒体,其主要能量来源是脂肪酸氧化。过氧化物酶增殖激活受体- α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR α)是肾小管细胞脂肪酸代谢的关键调节因子,其上游靶向通路AMPK也可能提供治疗效果^[86]。AMPK激动剂二甲双胍是治疗糖尿病的药物,研究表明,其在糖尿病肾病和其他形式的CKD小鼠模型中显示出显著的益处^[87]。目前,大量研究的结果支持二甲双胍在轻度至中度肾损害(eGFR 30~60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73⁻¹ m²)中的安全使用,然而,在严重肾功能损害(eGFR < 30 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73⁻¹ m²)患者中使用二甲双胍仍是一个有争议的问题^[88]。

2.3.2 miR-21拮抗剂 miR-21是最早被发现的miRNAs之一,数量相当丰富,而且与许多其他miRNAs相似的是,其具有与TGF β 和肿瘤抑制相关的多种功能^[89],小鼠模型研究报告了miR-21拮抗剂在心脏纤维化发展中的保护作用^[90]。肾脏中的miR-21影响聚集在PPAR α 上的多种代谢通路,最终改善线粒体功能和代谢。

由赛诺菲-健赞开发的一种反义寡核苷酸(anti-sense oligonucleotide, ASO) lademirsen能够抑制miR-21,增强足细胞线粒体功能,目前正在Alport综合征患者中进行临床评估(NCT02855268)。

2.3.3 转录因子核因子红细胞样2相关因子 (transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 激活剂 CKD相关的氧化应激是由于ROS的产生增加和抗氧化能力下降。后者主要是由Nrf2激活受损引起的,Nrf2是一种转录因子,调节编码抗氧化和解毒分子的基因。在动物模型中,Nrf2激活物可以改善氧化应激、炎症和肾脏疾病,证明了Nrf2的保护作用,而Nrf2缺失会导致自身免疫性肾炎^[91]。因此,Nrf2激活剂可能促进线粒体健康。Reata制药公司研发了Nrf2小分子激活因子甲基巴多索隆(bardoxolone methyl),有一项临床研究验证其在Alport综合征中的有效性与安全性,在频繁使用ACEI或ARB治疗的情况下,试验人群在基线时仍表现出不同程度的肾功能受损。日本的一项II期临床研究表明,甲基巴多

索隆能够提高患者的eGFR水平, 日本的另一项III期研究正在进行中, 其终点为eGFR下降 $\geq 30\%$, 目的是评估甲基巴多索隆治疗G3期和G4期DKD患者的疗效和安全性^[92]。

2.3.4 NADPH氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 抑制剂 线粒体来源的ROS产生增加促进了糖尿病并发症的发展, 线粒体和质膜的NOX都有助于糖尿病患者ROS水平的增加。此外, 抑制质膜特异性NOX在不同动物纤维化模型中均显示出显著的益处。Genkyotex公司研发了NOX4和NOX1的抑制剂GKT137831, I期临床试验结果表明GKT137831在口服给药后安全且耐受性良好, 另一项II期临床试验表明GKT137831对蛋白尿的主要终点和eGFR没有影响, 但对炎症和肝损伤的次要疗效终点有统计学意义的有益影响^[93]。

2.3.5 二肽基肽酶 [dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor] 抑制剂 DPP4是一种广泛表达的多功能丝氨酸蛋白酶, 以细胞膜结合或可溶性形式存在于血浆和其他体液中, DPP4可调节几种循环激素、神经肽和细胞因子的生物活性^[94]。对DPP4的药理抑制能够增加胰岛素的分泌并改善血糖控制^[95], 因此DPP4抑制剂常被广泛用于改善T2D的血糖控制。

最近一项对23项随机对照试验进行的分析表明, 与安慰剂或其他抗糖尿病药物相比, DPP4抑制剂降低了T2D患者发生蛋白尿或发生蛋白尿进展的风险^[96]。此外, DPP4抑制剂治疗降低了非糖尿病肾病模型中的蛋白尿、肾小球和肾小管损伤。DPP4抑制剂对肾脏疾病和终末期肾脏疾病的作用, 在CARMELINA (cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus) 试验中进行了正式评估, 该试验显示利格列汀 (linagliptin) 并没有增加心血管事件的风险, 但也没有降低肾衰竭或肾死亡的风险。因此, 现有的数据表明, DPP4抑制剂并不能有效地降低T2D患者的肾脏疾病进展的风险。

2.3.6 胰高血糖素样肽-1受体 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist] 激动剂 GLP-1是胃肠道细胞在摄入食物时分泌的一种激素, 其水平在餐后会急剧且短暂地升高。GLP-1增强胰岛素分泌, 同时减少胰岛细胞的胰高血糖素释放, 最终降低餐后血糖水平。在T2D患者中, GLP-1的循环水平与正常血糖的个体相似, 然而T2D患者能够抵抗其作用^[97], 这种抵抗作用可以通过升高GLP-1水平来克服^[98], 因此GLP-1受体激动剂被开发用于临床改善T2D患者的血糖控制。

对GLP-1受体激动剂的临床研究表明, 利西那肽

(lixisenatide) 能够减少微量和大量蛋白尿患者的UACR水平, 杜拉糖肽 (dulaglutide) 能够减少大量蛋白尿患者的UACR水平。对一些临床试验的整合分析表明, GLP-1受体激动剂显著降低了复合肾脏结果 [包括蛋白尿进展、肾功能实质性丧失 (eGFR降低40%或57%)、肾功能衰竭或肾相关死亡] 的风险, 然而, 这种减少似乎主要是由对蛋白尿的影响所驱动的, 没有观察到其他对肾脏结果的明显益处^[52]。目前还没有任何足够有力的研究结果来证明使用GLP-1受体激动剂对临床重要的肾脏结果的影响, 还需要更多的临床试验证明GLP-1受体激动剂在肾脏保护方面的作用。一项III期临床试验将要启动, 该项目将以索马鲁肽 (semaglutide) 对蛋白尿和eGFR下降的患者的影响进行为期5年的研究, 该试验将显示GLP-1受体激动剂是否可以成为治疗DKD的有用工具。

2.4 靶向足细胞类药物

足细胞无法分裂, 且可以被替换的能力有限, 在蛋白尿和肾小球硬化中起着至关重要的作用。虽然蛋白尿和足突消失是可逆的, 但由于细胞凋亡、脱离或去分化, 20%的足细胞丢失以后将达到不可逆的临界点, 此时肾小球硬化的发展将导致GFR的下降, 靶向足细胞类药物见表1。

2.4.1 瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channels, TRPC) 抑制剂 TRPC是一种位于足突的非选择性的阳离子通道, 被氧化应激或血管紧张素释放等局部因素激活后, 允许Ca²⁺进入足细胞并使其作为第二信使调节肌动蛋白-肌凝蛋白组装, 激活活化T细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 等转录因子^[99]。TRPC家族的受体TRPC6在一系列肾脏疾病中表达增加^[100], 大约1%~2%的FSGS患者存在TRPC6突变。TRPC疾病相关突变的一个共同特征是, 它们增加了钙调神经磷酸酶的激活, Ca²⁺通过钙调素和钙调神经磷酸酶激活NFAT及RhoA (主要通过TRPC6, TRPC6与RhoA形成分子复合物并抑制细胞迁移) 和RAC1 (主要通过TRPC5, TRPC5与RAC1形成分子复合物并促进细胞迁移)^[101,102], 这些信号重塑肌动蛋白形成应力纤维, 破坏正常的肌动蛋白-肌凝蛋白收缩装置, 导致足突消失、蛋白尿和细胞功能障碍。临床前研究表明, TRPC6抑制可能对血管紧张素水平高的肾脏疾病有用, 如高血压性肾脏疾病^[103], TRPC5的选择性小分子抑制剂在FSGS模型和血管紧张素驱动的高血压肾病模型中证明了疗效, 能够在GFB损伤的情况下延缓肾病的进展^[104]。

Angen公司开发了许多包括AM-1473在内的选择性的TRPC6通道活性抑制剂, 目前还没有临床试验。

Goldfinch Bio 公司开发了一种小分子 GFB-887, 可以选择性地抑制 TRPC5, 该公司已经启动了一项 II 期研究试验 (NCT04387448), 以评估该化合物在 SRNS、FSGS 或糖尿病肾病患者中的作用。

据报道, 虽然 TRPC5-RAC1 和 TRPC6-RhoA 对足细胞迁移有相反的作用, 但在足细胞中强制激活 RhoA 或 RAC1 均可导致 GFB 的破坏, 因此 TRPC 抑制剂的开发在慢性肾病的治疗方面有较好的前景。

2.4.2 尿激酶纤溶酶原激活剂表面受体 (soluble urokinase plasminogen activator surface receptor, uPAR) 抑制剂 uPAR 是一种糖基磷脂酰肌醇固定的受体, 调节纤溶酶原激活, 活化的纤溶酶原转化为纤溶酶, 并作用于凝块裂解。uPAR 可以被裂解成可溶性形式, 称为 suPAR。suPAR 亚型已被确定为在肾移植后严重蛋白尿复发的患者中导致 GFB 破坏的候选循环因子^[105], 全长的 suPAR 的毒性较小, 一些亚型易被蛋白裂解, 可产生有毒片段, 这些片段与 $\alpha v \beta 3$ 整合素的结合激活了足细胞局灶黏连的下游信号事件, 最终导致足突消失, GFB 结构受损^[106]。

瓦尔登生物科学公司正在开发中和抗体, 以防止 suPAR 片段与 $\alpha v \beta 3$ 整合素相互作用, 但尚未宣布临床研究; Janssen 公司的 VPI-2690B 是一种阻断 $\alpha v \beta 3$ 信号传导的抗体, 并已在糖尿病肾病中被评估对 GFB 的保护作用, 该研究结果尚未披露。

2.4.3 CD80 拮抗剂 CD80 (也被称为 B7) 是一种发现于活化抗原呈递细胞上的膜蛋白, 可以产生一种共刺激信号来增强 T 细胞的活性, 部分 FSGS 患者的足细胞中 CD80 表达增加。贝拉西普 (belatacept) 是一种融合蛋白, 能够结合 CD80 和 CD86, 从而阻断与 CD28 受体的相互作用及由此产生的激活 T 淋巴细胞的共刺激信号。一项临床研究表明, 贝拉西普作为免疫抑制剂, 与环孢霉素组相比, 能够在肾移植后提高患者的肾功能 (提高 GFR 水平)^[107]。

2.4.4 整合素 (integrin) 抑制剂 VPI-2690B 是一种单克隆抗体, 可以结合到 $\alpha v \beta 3$ 整合素 c-环结构域序列, 这种抗体已被证明可以减少糖尿病大鼠的蛋白尿和糖尿病猪的动脉粥样硬化^[108], 这些效应可能是通过阻断血管平滑肌和系膜细胞中的胰岛素样生长因子 1 信号的激活来实现的。有一项 II 期临床试验评估 VPI-2690B 在糖尿病肾病患者中的作用, 然而研究结果尚未披露。

2.5 其他靶点药物

2.5.1 环核苷酸磷酸二酯酶 (phosphodiesterases, PDEs) 抑制剂 PDEs 是一类能将 cAMP 和环鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水解成 5-

AMP 和 5-GMP 的酶。简言之, 通过控制第二信使分子 cAMP 和 cGMP 的降解速率来调节其细胞水平。PDEs 4、7 和 8 选择性水解 cAMP; PDEs 5、6 和 9 水解 cGMP。PDEs 参与调节许多生理和代谢过程, 包括炎症、离子通道信号、细胞分化、凋亡、肌肉收缩和脂肪生成等^[109]。许多实验和临床数据表明, 一种非选择性 PDE 抑制剂己酮可可碱 (pentoxifylline) 有可能延缓 CKD 进展, 然而需要大规模的随机临床试验来确定己酮可可碱是否可以减少 DKD 患者和 ESRD 患者及其死亡率^[110], 目前有临床试验对 pentoxifylline 在 DKD 和 CKD 的作用进行评估。

2.5.2 内皮素受体拮抗剂 内皮素是血管收缩剂, 通过和内皮素 A 型 (endothelin type A, ET_A) 受体和内皮素 B 型受体结合发挥作用。在糖尿病肾病或 FSGS 患者中观察到尿液中内皮素水平升高^[111,112], 内皮素和 ET_A 结合导致血管收缩, 增大了肾小球对白蛋白的渗透性。

内皮素受体拮抗剂的作用机制可能是: ① 抑制 ET_A 受体能够引起肾小球舒张; ② 内皮素和肾脏炎症有关, 抑制 ET_A 受体能够缓解炎症; ③ 内皮素和胶原蛋白的沉积及纤维化有关, 因此 ET_A 受体拮抗剂可能会减少肾脏纤维化。

AbbVie 公司研发的 atrasentan 是一种 ET_A 受体拮抗剂, 临床试验结果表明, 对于 T2D 和 CKD 患者, 短期使用 atrasentan 能够显著降低血清肌酐翻倍的风险, 长期使用 atrasentan 能够降低 ESRD 的风险^[113], 目前有临床试验评估 atrasentan 在 IgA 肾病、局灶性节段性肾小球硬化症及 Alport 综合征中的作用。

2.5.3 载脂蛋白 L1 (apolipoprotein L1, APOL1) 抑制剂 APOL1 主要在肝脏中产生, 并在高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 复合物中循环, 其主要功能是杀死进入血液的锥虫^[114], APOL1 编码区的常见变异被称为 G1 和 G2, 目前已确定为肾脏疾病发展的基因风险因素^[115]。在美国的慢性肾病患者中, 黑人患者患终末期肾病的风险比白人患者更高, 这是因为 G1 和 G2 变异只在当前或最近有非洲血统的个体中发现。除了在 HDL 复合物中循环外, APOL1 在整个肾脏的血管壁中都有表达, 包括在 GECs 和足细胞中, 这种表达是在炎症期间干扰素水平较高时被诱导的, 特别是在对病毒感染的反应中。

APOL1 在锥虫溶酶体和线粒体中寡聚形成多亚基阳离子孔, 导致渗透性肿胀和线粒体去极化从而杀死锥虫机体, 因此在肾脏细胞中插入孔是 APOL1 损伤足细胞最可能的机制。因此, 抑制 APOL1 或者沉默 APOL1 有望成为 CKD 的新疗法。

目前, 有两种抑制 APOL1 毒性功能的治疗方法正在临床试验中: Vertex 制药公司研发了一种 APOL1 的小分子口服抑制 VX-147, 有一项 II 期临床试验评价 VX-147 在患有 FSGS 和基因型为 G1/G1、G1/G1/G2 或 G2/G2 的成人中的有效性、安全性和药代动力学 (NCT04340362); Ionis 制药公司和阿斯利康公司已经开发了一种 ASO, 通过全身注射传递 ASO 以抑制肾脏中 APOL1 的产生, 并计划在 FSGS 患者中评估该分子。

2.5.4 重组人组织激肽释放酶 在人体中, 肾脏、胰腺、肌肉和前列腺等均可分泌人组织激肽释放酶 (kallikrein 1, KLK1)。激活激肽释放酶-激肽系统 (kallikrein-kinin-system) 具有多方面的作用, 能够抗炎、促进水和电解质的排出、调节血压等。DM199 是一种重组人组织激肽释放酶, 目前有 2 项临床研究: 评估 DM199 在 1 型糖尿病或 2 型糖尿病和 3 或 4 期慢性肾病受试者中的应用 (NCT03795389) 以及评估多剂量 DM199 对慢性肾病患者的影响 (NCT04123613)。

2.5.5 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂 一氧化氮 (nitric oxide, NO)、可溶性鸟苷环化酶 (soluble guanylyl cyclase, sGC)、cGMP 信号级联 (NO-sGC-cGMP 通路) 是调节多种细胞、组织和器官功能的关键信号通路, cGMP 产生的下降不仅会导致血管的进行性损伤, 还会引发心脏和肾脏的终末器官损伤。sGC 是 NO-sGC-cGMP 通路中的关键酶, 与 NO 结合后能够催化 cGMP 的形成^[116], 因此直接激活 sGC 正在成为一种潜在的治疗肾脏疾病的新方法。

在包括高血压和糖尿病肾病、单侧输尿管梗阻和急性肾小球肾炎导致的 CKD 临床前模型中, sGC 激动剂 BAY41-2272、BAY41-8543、BAY60-4552、BI703704 和 GSK2181236A 显示出一致的肾保护作用^[117]。

拜耳公司发现了新型口服 sGC 激活剂 run-caciguat, 选择性地结合氧化的且无血红素的 sGC, 导致体外 cGMP 产量浓度依赖的增加和血管舒张, 体内血压降低, 对治疗 CKD 很有前景^[118]。另一种口服 sGC 激活剂 praliguat 虽然在主要疗效分析中并没有显著减少蛋白尿, 但是观察到的 UACR、血压和代谢变量的变化支持其在糖尿病肾病中的进一步研究^[119]。

3 结语与展望

CKD 是一种发病率较高疾病, 在全球疾病负担中占相当大比例, 但在过去 27 年里, 与其他重要非传染性疾病相比, CKD 的负担没有明显的下降。尽管现在有用用于治疗 CKD 的 ACEI、ARB、SGLT2 抑制剂等一线疗法, 具有新机制、新靶点的 CKD 创新药物的研发仍然具有巨大的社会意义和市场前景。未来 CKD 药物

的研发应在早期减缓 CKD 进展, 并防止 ESRD 和心血管并发症的发展。

一旦单个药物通过延缓肾脏功能衰退而表现出临床益处, 那么可以尝试药物联合策略以期实现更好的治疗效果。可以将靶向炎症、靶向代谢、靶向足细胞、靶向纤维化的药物和其他靶点的药物联合使用, 这或许会比单独用药在肾脏功能保护方面益处更大。

未来的研究需要继续完善当前的干预措施, 并研究新的模型和策略, 以期在不透析的情况下延长 CKD 患者生存期。

作者贡献: 杨一歌、李鹤执笔、作图; 张秀立、谭晓川调研文献、整理资料; 张宇佳指导和修改; 郑稳生审校。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2021, 398: 786-802.
- [2] Breyer MD, Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 568-588.
- [3] Weiner DE, Carpenter MA, Levy AS, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12: 2437-2445.
- [4] Stevens PE, Levin A, Kidney DIG. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 825.
- [5] Bikbov B, Purcell C, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395: 709-733.
- [6] Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 [J]. *Kidney Int*, 2018, 94: 567-581.
- [7] McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, et al. Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30: 127-135.
- [8] Zarantonello D, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Novel conservative management of chronic kidney disease *via* dialysis-free interventions [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30: 97-107.
- [9] Tamura MK, Desai M, Kappahn KI, et al. Dialysis *versus* medical management at different ages and levels of kidney function in veterans with advanced CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 2169-2177.
- [10] Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular

- capillary hypertension [J]. *J Clin Invest*, 1986, 77: 1925-1930.
- [11] Anonymous. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1315-1325.
- [12] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2001, 345: 851-860.
- [13] 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]. *New Engl J Med*, 2001, 345: 861-869.
- [14] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2001, 345: 870-878.
- [15] Heerspink HJ. Therapeutic approaches in lowering albuminuria: travels along the renin-angiotensin-aldosterone-system pathway [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18: 290-299.
- [16] Ferrari P, Marti HP, Pfister M, et al. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade [J]. *J Hypertens*, 2002, 20: 125-130.
- [17] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369: 1892-1903.
- [18] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events [J]. *New Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559.
- [19] DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichyanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3169-3176.
- [20] Cherney D, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 28.
- [21] Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, et al. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1083.
- [22] Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2016, 59: 1860-1870.
- [23] Cherney D, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 610-621.
- [24] Heerspink H, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycaemic effects [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 368-375.
- [25] Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 755-766.
- [26] McMurray J, Wheeler DC, Stefansson BV, et al. Effects of dapagliflozin in patients with kidney disease, with and without heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9: 807-820.
- [27] Heerspink H, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35: 274-282.
- [28] Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury [J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 1-9.
- [29] McMurray J, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone - trial and tribulations [J]. *New Engl J Med*, 2004, 351: 526-528.
- [30] Blankenburg M, Fett AK, Eisenring S, et al. Patient characteristics and initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease in routine clinical practice in the US: a retrospective cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20: 171.
- [31] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2453-2463.
- [32] Ferverza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease [J]. *Biologics*, 2008, 2: 823-843.
- [33] Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375: 545-555.
- [34] Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission [J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 1199-1205.
- [35] Couser WG. Primary membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 983-997.
- [36] Beck LH, Bonegio R, Lambeau G, et al. M-Type phospholipase A (sub 2) receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. *New Engl J Med*, 2009, 361: 11-21.
- [37] Beck LH, Ferverza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA(2)R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1543-1550.
- [38] Ferverza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy [J]. *New Engl J Med*, 2019, 381: 36-46.
- [39] Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe mem-

- branous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 348-358.
- [40] Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1416-1425.
- [41] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2188-2198.
- [42] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2008, 73: 117-125.
- [43] Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185: 297-310.
- [44] Portoles J, Huerta A, Arjona E, et al. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14: 1173-1180.
- [45] Maixnerova D, Tesar V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 9064.
- [46] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62: 403-441.
- [47] Lv JC, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy the TESTING randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318: 432-442.
- [48] Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Lancet*, 2019, 393: 919-935.
- [49] Wang XF, Wu YH, Ward CJ, et al. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 102-108.
- [50] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367: 2407-2418.
- [51] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377: 1930-1942.
- [52] Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 776-785.
- [53] Amott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e014908.
- [54] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function insights from EMPEROR-reduced [J]. *Circulation*, 2021, 143: 310-321.
- [55] Gosik R, Danel K. The rising risk of chronic kidney disease (CKD) and how it is dealt with: a review of current and potential phosphate binders (PB) [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21: 3052-3061.
- [56] Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019, 12: 263-276.
- [57] Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165: 473.
- [58] Coyne DW, Roger SD, Shin SK, et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6: 624-635.
- [59] Raichoudhury R, Spinowitz BS. Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2021, 11: 26-34.
- [60] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21: 713-720.
- [61] Stefansson BV, Heerspink H, Wheeler DC, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complicat*, 2020, 34: 107729.
- [62] Adameczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with CKD: epidemiology, pathogenesis, and treatment [J]. *Kidney Dis*, 2021, 7: 452-467.
- [63] Liu WL, Li LL, Zhang XM, et al. Efficacy and safety of veverimer in the treatment of metabolic acidosis caused by chronic kidney disease: a meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643128.
- [64] Rastogi A, Hanna RM, Mkrtychyan A, et al. Sodium zirconium cyclosilicate for the management of chronic hyperkalemia in kidney disease, a novel agent [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14: 1055-1064.
- [65] An JN, Lee JP, Jeon HJ, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality [J]. *Crit Care*, 2012, 16: R225.
- [66] Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, phase 3 study [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2021, 36: 137-150.
- [67] Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease [J]. *Blood Purif*, 2015, 39: 84-92.
- [68] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview [J]. *J Interf Cytok Res*, 2009, 29: 313-326.
- [69] de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with

- type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 687-696.
- [70] Gale JD, Gilbert S, Blumenthal S, et al. Effect of PF-04634817, an oral CCR2/5 chemokine receptor antagonist, on albuminuria in adults with overt diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3: 1316-1327.
- [71] Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT pathway at twenty [J]. *Immunity*, 2012, 36: 503-514.
- [72] Berthier CC, Zhang H, Schin M, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 469-477.
- [73] Marrero MB, Banes-Berceli AK, Stern DM, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290: F762-F768.
- [74] Tuttle KR, Brosius FC, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a phase 2 randomized controlled clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33: 1950-1959.
- [75] Chertow GM, Pergola PE, Chen F, et al. Effects of selonsertib in patients with diabetic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30: 1980-1990.
- [76] Salmi M, Kalimo K, Jalkanen S. Induction and function of vascular adhesion protein-1 at sites of inflammation [J]. *J Exp Med*, 1993, 178: 2255-2260.
- [77] Ledo N, Ko YA, Park A, et al. Functional genomic annotation of genetic risk loci highlights inflammation and epithelial biology networks in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 692-714.
- [78] de Zeeuw D, Renfurm RW, Bakris G, et al. Efficacy of a novel inhibitor of vascular adhesion protein-1 in reducing albuminuria in patients with diabetic kidney disease (ALBUM): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6: 925-933.
- [79] Pettersen D, Broddefalk J, Emtenas H, et al. Discovery and early clinical development of an inhibitor of 5-lipoxygenase activating protein (AZD5718) for treatment of coronary artery disease [J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 4312-4324.
- [80] Peters-Golden M, Henderson WR. Mechanisms of disease: leukotrienes [J]. *New Engl J Med*, 2007, 357: 1841-1854.
- [81] Ericsson H, Nelander K, Lagerstrom-Fermer M, et al. Initial clinical experience with AZD5718, a novel once daily oral 5-lipoxygenase activating protein inhibitor [J]. *ClinTransl Sci*, 2018, 11: 330-338.
- [82] Pugliese G, Iacobini C, Fantauzzi CB, et al. The dark and bright side of atherosclerotic calcification [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238: 220-230.
- [83] Drechsler C, Delgado G, Wanner C, et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 2213-2221.
- [84] Perez-Gomez MV, Sanchez-Nino MD, Sanz AB, et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials [J]. *Expert Opin Investig Drug*, 2016, 25: 1045-1058.
- [85] Sharma K, Ix JH, Mathew AV, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1144-1151.
- [86] Han SH, Malaga-Dieguez L, Chinga F, et al. Deletion of Lkb1 in renal tubular epithelial cells leads to CKD by altering metabolism [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 439-453.
- [87] Dugan LL, You YH, Ali SS, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 4888-4899.
- [88] Tanner C, Wang G, Liu N, et al. Metformin: time to review its role and safety in chronic kidney disease [J]. *Med J Aust*, 2019, 211: 37-42.
- [89] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nature*, 2013, 499: 43-49.
- [90] Xu HF, Ding YJ, Zhang ZX, et al. MicroRNA-21 regulation of the progression of viral myocarditis to dilated cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 161-168.
- [91] Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 83: 1029-1041.
- [92] Kanda H, Yamawaki K. Bardoxolone methyl: drug development for diabetic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24: 857-864.
- [93] Reutens AT, Jandeleit-Dahm K, Thomas M, et al. A physician-initiated double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of inhibition of NADPH oxidase with the first-in-class Nox-1/4 inhibitor, GKT137831, in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin excretion: protocol and statistical considerations [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 90: 105892.
- [94] Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2003, 40: 209-294.
- [95] Reimer MK, Holst JJ, Ahren B. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146: 717-727.
- [96] Bae JH, Kim S, Park EG, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrinol Metab*, 2019, 34: 80-92.
- [97] Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 203-216.
- [98] Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group

- study [J]. *Lancet*, 2002, 359: 824-830.
- [99] Greka A, Mundel P. Calcium regulates podocyte actin dynamics [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32: 319-326.
- [100] Riehle M, Buscher AK, Gohlke BO, et al. TRPC6 G757D loss-of-function mutation associates with FSGS [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 2771-2783.
- [101] Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, et al. ARHGDI mutations cause nephrotic syndrome *via* defective RHO GTPase signaling [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3243-3253.
- [102] Akilesh S, Suleiman H, Yu HY, et al. Arhgap24 inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4127-4137.
- [103] Eckel J, Lavin PJ, Finch EA, et al. TRPC6 enhances angiotensin II-induced albuminuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 526-535.
- [104] Zhou Y, Castonguay P, Sidhom EH, et al. A small-molecule inhibitor of TRPC5 ion channels suppresses progressive kidney disease in animal models [J]. *Science*, 2017, 358: 1332-1336.
- [105] Wei CL, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nat Med*, 2011, 17: 952-970.
- [106] Wei CL, Li J, Adair BD, et al. uPAR isoform 2 forms a dimer and induces severe kidney disease in mice [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129: 1946-1959.
- [107] Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation [J]. *New Engl J Med*, 2016, 374: 333-343.
- [108] Maile LA, Gollahon K, Wai C, et al. Blocking alpha V beta 3 integrin ligand occupancy inhibits the progression of albuminuria in diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 421827.
- [109] Ookawara M, Nio Y. Phosphodiesterase 4 inhibitors in diabetic nephropathy [J]. *Cell Signal*, 2022, 90: 110185.
- [110] Leehey DJ, Carlson K, Reda DJ, et al. Pentoxifylline in diabetic kidney disease (VA PTXRx): protocol for a pragmatic randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11: e053019.
- [111] Zeravica R, Ilincic B, Cabarkapa V, et al. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Med Pregl*, 2016, 69: 140-145.
- [112] Zanatta CM, Gerchman F, Burtet L, et al. Endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80: 299-304.
- [113] Heerspink H, Parving HH, Address 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]. *Lancet*, 2019, 393: 1937-1947.
- [114] 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: 1631-1638.
- [115] Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans [J]. *Science*, 2010, 329: 841-845.
- [116] Buys ES, Zimmer DP, Chickering J, et al. Discovery and development of next generation sGC stimulators with diverse multidimensional pharmacology and broad therapeutic potential [J]. *Nitric Oxide*, 2018, 78: 72-80.
- [117] Stasch JP, Schlossmann J, Hofer B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the pre-clinical evidence [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 21: 95-104.
- [118] Stehle D, Xu MZ, Schomber T, et al. Novel soluble guanylyl cyclase activators increase glomerular cGMP, induce vasodilation and improve blood flow in the murine kidney [J]. *Br J Pharmacol*, 2021. DOI:10.1111/bph.15586.
- [119] Hanrahan JP, de Boer IH, Bakris GL, et al. Effects of the soluble guanylate cyclase stimulator pralicyguat in diabetic kidney disease a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16: 59-69.