

盐皮质激素受体拮抗剂对糖尿病肾病的作用研究进展

王璇^{1,2*}, 谢席胜^{1,2#}

¹川北医学院第二临床学院(南充市中心医院)肾内科, 四川 南充

²慢性肾脏病基础与临床研究南充市重点实验室, 四川 南充

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月17日

摘要

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病(diabetes mellitus, DM)的一个常见且严重并发症, 目前已成为全球终末期肾衰竭(ESRD)的主要病因。因此, 预防和治疗DKD至关重要。盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)通过阻断盐皮质激素受体(MR)过度活化引起的氧化应激、炎症、纤维化作用实现对DKD的肾、心双重获益, 成为延缓DKD进展的新选择之一。本文就盐皮质激素及MR的病理生理作用机制以及MRA对DKD作用研究等内容进行综述。

关键词

糖尿病肾病, 盐皮质激素受体拮抗剂, 醛固酮, 肾心保护

Research Progress of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Diabetic Kidney Disease

Xuan Wang^{1,2*}, Xisheng Xie^{1,2#}

¹Department of Nephrology, The Second Clinical College, North Sichuan Medical College (Nanchong Central Hospital), Nanchong Sichuan

²Key Laboratory of Basic and Clinical Research of Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

Received: Dec. 17th, 2022; accepted: Jan. 9th, 2023; published: Jan. 17th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王璇, 谢席胜. 盐皮质激素受体拮抗剂对糖尿病肾病的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 427-435. DOI: 10.12677/acm.2023.131065

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD), a common and serious complication of diabetes mellitus (DM), has become the main cause of end-stage renal disease (ESRD) worldwide. Therefore, prevention and treatment of DKD are crucial. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) can achieve both renal and cardiac benefits of DKD by blocking the oxidative stress, inflammation and fibrosis caused by the over-activation of mineralocorticoid receptor (MR), becoming one of the new options to delay the progression of DKD. This paper reviews the pathophysiological mechanism of mineralocorticoid and MR as well as the effects of MRA on DKD.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Aldosterone, Renal Heart Protection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题,根据国际糖尿病联盟(IDF)估计,2019年全球20~79岁的人群中有4.63亿患有DM,预计至2045年该类人群将达到7亿,其中中国DM患病率近10.9%,位居全球首位[1]。据统计,约40%DM患者出现肾脏受累,进展为糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD) [2]。DKD以持续性白蛋白尿和(或)肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)进行性下降为主要特征,患者病情往往不可逆转,不断进展,最终成为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD) [3]。美国最新USRDS数据显示,DKD占ESRD的46.9% [4];在中国,DKD也已成为ESRD的主要原因[5],仅以2015年中国大陆透析患者数据为例,约27%的患者因DKD进入透析,这种局面对DM患者的生活质量产生严重威胁,并给社会带来沉重的经济负担[6]。鉴于此,迫切需要有效的治疗来延缓DKD的进展。

目前DKD治疗策略众多(包括改善生活饮食习惯、控制血糖、血压、血脂及蛋白尿),其中阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),仍然是减缓DKD病情发展的关键。有研究发现尽管早期使用一线药物血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin-receptor blocker, ARB)能显著降低尿蛋白及延缓肾功能下降的速度,但并没有降低DKD患者进入ESRD的概率。

近年来,盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)成为DKD治疗领域的关注焦点之一,有研究结果显示,MRA联合ACEI/ARB双重阻断RAAS可进一步减少DKD患者心肾损害[7],因此,MRA对DKD患者心肾保护的作用及机制值得深入研究。本文就盐皮质激素及其受体(mineralocorticoid receptor, MR)的病理生理作用机制以及MRA对DKD作用研究等内容进行综述。

2. 醛固酮及MR活化相关作用概述

盐皮质激素是肾上腺皮质球状带细胞分泌的类固醇激素,主要包括醛固酮、11-去氧皮质酮和11-去

氧皮质醇等。主要生理作用是维持人体内的水盐代谢平衡。当血中钠低钾高、小管液 Na^+ 浓度降低、动脉压下降或循环血容量减少时, 均可促进盐皮质激素生物活性增强, 刺激肾上腺皮质释放醛固酮。醛固酮能够通过增强 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵转运以及增加膜对 Na^+ 的通透性等作用来加强 Na^+ 的主动重吸收, 同时伴随水的重吸收量增加, 导致细胞外液容量增加。在高盐负荷或活性氧(ROS)生成增加等机体异常情况发生时, 可能导致醛固酮过量释放, 引起钠水潴留、低血钾等代谢紊乱, 并促使趋炎性因子形成(如肿瘤坏死因子、白细胞介素 1、纤连蛋白和核因子), 导致靶器官炎症和纤维化。因此, 醛固酮与 MR 结合实现保钠排钾、升高血压、引发心脑血管靶器官损伤等作用[8]。

MR 主要在醛固酮靶器官中表达(如肾脏、心脏、血管、眼、皮肤和下丘脑), 其中最主要的表达脏器为肾脏及心血管[9]。RAAS 系统兴奋时, 醛固酮以自分泌或旁分泌方式进入靶细胞与 MR 结合, MR 可转入细胞核, 与特异的 DNA 位点结合发挥上述作用。

除了在正常生理学中观察到的影响之外, 过量分泌的醛固酮与 MR 结合, 会引发 MR 过度活化并介导靶器官的病理损害[10]。在肾脏方面, MR 过度活化通过促炎症、促纤维化、促氧化应激、诱导足细胞损伤、收缩出球小动脉、促进血管平滑肌增殖降低血管顺应性等多种途径导致肾纤维化、肾小球肥大及硬化, 导致肾功能逐渐丧失, 最终进入 ESKD [11]。在心脏中也观察到类似的醛固酮介导的炎症、纤维化及氧化应激损伤作用, 并且 MR 过度活化可以直接损伤心肌细胞, 诱发其电生理改变甚至凋亡, 由此导致的心室功能下降、心室重构和心肌灌注减少可能表现为心力衰竭、恶性心律失常和心肌梗死[12]。Fraccarollo 等人[13]在心肌梗死小鼠模型研究中发现心肌细胞特异性 MR 缺失改善了梗塞愈合并防止了进行性不良心脏重塑、收缩功能障碍和缺血性心力衰竭的分子改变, 突出了阻断心肌细胞 MR 活化对延缓心力衰竭发展和进展的重要性。因此, MR 过度活化对肾心危害极大, 值得关注。

3. DKD 中的 MR 过度活化的相关因素及机制

DKD 早期可出现 eGFR 增高, 而后逐渐出现微量白蛋白尿、持续性蛋白尿及进行性 eGFR 降低直至 ERS D [14]。蛋白尿是患者肾功能下降和心血管疾病风险升高的标志。DKD “三高”(高灌注、高滤过、高血压)状态增加了 MR 过度活化风险, 而 MR 过度活化使患者早期出现蛋白尿, 反过来又加速了 DKD 的病程, 增加了肾心不良事件发生的机率[15]。

从配体水平上来说, 除了经典的 RAAS 途径外, 促肾上腺皮质激素、一氧化碳、内皮素和血钾水平亦被认为是肾上腺球状带释放醛固酮的主要驱动因素。醛固酮、糖皮质激素与 MR 亲和力相似, 且血浆中糖皮质激素浓度为醛固酮的 1000 倍, 生理状态下, 糖皮质激素被 11β -羟基类固醇脱氢酶 2 型 (11β -HSD2) 转化为与 MR 亲和力极低的皮质酮, 减少与 MR 结合[16]。但在 DKD 病理生理条件下, 11β -HSD2 活性下降, 皮质醇转化减少, 过量糖皮质激素导致 MR 过度活化, 引起肾功能减退[17]。

从受体水平上来说, 高血糖、高盐摄入、肥胖、炎症等危险因素可导致 Rac1 依赖的 MR 活性增加, 为 MR 过度活化另一原因之一[18] [19] [20]。研究表明 MR 受体表达上调也是 MR 存在过度活化的因素。Quinkler M 等人[21]纳入 95 例接受肾活检的肾病患者, 检测其 MR 及其靶基因—血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (sgk1-为 MR 下游醛固酮反应蛋白基因, 提示 MR 激活)的表达与炎症标志物、血清醛固酮水平的相关性。研究结果显示, 重度蛋白尿患者的 MR 和 sgk1 的 mRNA 表达较无蛋白尿、微量蛋白尿分别增加 4.6 和 3.4 倍, 其心肾损害和器官衰竭进展风险明显增高。

4. 醛固酮逃逸及机制研究

MR 活化受多通路调控, 仅抑制 RAAS 无法充分阻断 MR 受体活化。研究发现在开始 RAAS 阻断治疗 6~12 个月后, 血清醛固酮水平超过基线值, 称这种现象为“醛固酮逃逸” [22]。目前, 醛固酮逃逸的

机制尚不完全清楚,其可能的机制包括:非肾素(组织蛋白酶 G、组织纤溶酶原、内皮素、糖皮质激素等)或者非血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)途径形成的血管紧张素 II 刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮;另一方面,心脏、大血管、脑等器官组织存在独立于经典 RAAS 之外的外周醛固酮形成系统,在醛固酮合成酶作用下以自分泌与旁分泌的形式分泌醛固酮等[23]。因此,醛固酮逃逸会抵消 ACEI 或 ARB 的治疗获益,并不能有效减少肾病进展及心血管事件风险。在探究肾衰竭进展终点事件的 RENAAL 试验中,氯沙坦组对比安慰剂组风险仅降低 16% [24]。一项纳入 4683 例 DKD 患者的 meta 分析亦显示 ACEI 或 ARB 治疗的心血管事件风险仅比对照组降低 6% [25]。另外,一项系统性综述发现慢性肾衰竭患者在使用 RAAS 抑制剂后两年内醛固酮逃逸发生率为 40%~53%之间[26]。因此,单用 RAAS 抑制剂在很大程度上不能实现对 MR 受体活化的长期抑制。

研究者们曾试图通过双重 RAAS 抑制剂联用方法来克服醛固酮逃逸,以期全面阻滞 RAAS 系统,但 ALTITUDE 试验[27]及 VA NEPHRON-D 试验[28]等均因严重的高钾血症风险而提前中止,因此,联合使用 RAAS 抑制剂并未带来肾心终点的进一步获益,且安全性欠佳。

研究证实,代谢、血流动力学、炎症和纤维化因素是驱动 DKD 疾病进展的“三驾马车”[29] [30],尽管多种新型制剂,如钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(SGLT2i)、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP1-RA)以及中药制剂(如雷公藤苷)等逐渐成为治疗 DKD 的重要药物,这些药物通过控制代谢和血流动力学等危险因素,并且在一定程度上减少醛固酮逃逸,达到延缓 DKD 疾病进展的目的,但 DKD 管理仍存在心肾发病率和死亡率的巨大残余风险。因此,研究者们一直在寻找针对炎症、纤维化、氧化应激等途径的新治疗来进一步干预醛固酮逃逸。MRA 通过抑制 MR 过度活化,降低炎症及纤维化风险,从而减少 DKD 患者的残余风险,成为 DKD 新型治疗的焦点之一。

5. MRA 在 DKD 中的临床应用研究

5.1. 第一代 MRA

螺内酯是第一个被研究的甾体类 MRA,化学结构与醛固酮相近,与醛固酮在同一位点与 MR 结合,对 MR 有很高的亲和力,但解离更快,使受体不稳定并阻碍辅激活因子的聚集[8]。1960 年, FDA 批准其为第一种具有弱利尿作用的醛固酮拮抗剂,用于水肿、原发性高血压和原发性醛固酮增多症患者的治疗。目前大量研究已经证实了螺内酯对肾脏的保护作用,螺内酯在 DKD 患者中的应用被广泛研究。一项双盲试验纳入 81 例 DKD 患者,所有患者均接受赖诺普利(每日 80 mg)治疗并被随机分配到为期 48 周的安慰剂组、氯沙坦组(每日 100 mg)或螺内酯(每日 25 mg)进行观察,结果显示螺内酯组的尿蛋白/肌酐比值(UACR)降低 34.0%,明显高于氯沙坦组的 16.8% [31]。随后 Esteghamati 等人[32]做了相似的试验,进一步证实螺内酯联合 RAAS 系统抑制剂比双重 RAAS 抑制剂治疗在减少蛋白尿方面更有效。Makhlough 等人[33]的研究还发现螺内酯单药治疗(每日 25 mg),同样能降低 DKD 患者蛋白尿。我国一项纳入了 16 项随机对照试验(RCT)的荟萃分析表明可以将螺内酯添加到现有的 RAAS 系统抑制治疗中,通过减少蛋白尿来预防或减缓 DKD 的进展[34]。然而在最新的 PRIORITY 研究[35]中, Tofte 等人利用尿蛋白质组风险分类器将不同尿蛋白水平患者分为低风险及高风险组,随机给予 25 mg 螺内酯或安慰剂,随访结果发现螺内酯并不能阻止高危患者进展为微量蛋白尿,因此关于螺内酯治疗 DKD 的疗效还需更高质量的循证医学证据来支持。尽管螺内酯在心脏的浓度仅为肾脏的 1/6,但是对 DKD 患者心血管的保护作用仍值得关注。螺内酯第一个重要临床试验 RALES 试验早在 1999 年发表,该研究是在 1663 名射血分数降低($\leq 35\%$)的心血管疾病患者中进行,与安慰剂组相比,螺内酯显著降低重度心力衰竭(NYHA III/IV)患者的住院风险和死亡风险[36]。然而十年之后 Pitt 等人完成的 TOPCAT 试验结果显示,螺内酯并没有降低射血分数保留患者的心血管意外事件发生风险[37]。这可能与螺内酯本身的药理学特性所致副作用相关,与 DKD

没有关联。螺内酯在治疗 DKD 的同时也存在潜在的高钾血症的风险, 其竞争性拮抗醛固酮, 阻碍钾离子排泄, 使高钾血症风险增加。一项纳入 13 项随机对照试验(random controlled trial, RCT)研究的 meta 分析显示, 相较标准治疗, 螺内酯组高钾血症风险升高 4.58 倍[7]。除此之外, 螺内酯对 MR 具有低选择性, 并受剂量依赖性副作用的限制, 拮抗雄激素受体, 激活孕酮受体, 导致男性出现女性化第二性征或性功能障碍, 女性出现毛发变粗、月经失调等[38]。因此, 在螺内酯的治疗过程中应定期监测相关指标, 减少不良事件的发生。

5.2. 第二代 MRA

依普利酮是螺内酯的衍生物, 也是扁平结构的甾体 MRA, 但 MR 的选择性更高, 抗醛固酮活性是螺内酯的 2 倍, 半衰期比螺内酯短, 在体内作用后不产生活性代谢产物, 不会在体内产生显著的药物蓄积效应, 并且对性激素受体的亲和力更低, 降低了与性腺轴相关的不良影响[39]。与螺内酯相似, 依普利酮在 DKD 的治疗中也展示出良好的效果。Epstein 等人最先将依普利酮用于 2 型 DM 患者治疗研究。一项为期 24 周的双盲研究结果显示, 215 名患有轻中度动脉高血压和蛋白尿(UACR ≥ 50 mg/g)的 DM 患者使用 200 mg 依普利酮治疗后 UACR 均显著降低, 且不依赖于血压的降低[40], 并且在 4 年后的第二项研究中使用较低剂量的依普利酮(50 或 100 mg/d)亦得到类似的抗蛋白尿作用[41]。最近的研究中, Mokadem 等人将 75 例 2 型 DM 合并微量白蛋白尿的患者以 1:1:1 的比例随机分为 3 组: 雷米普利 10 mg 组(25 例)、依普利酮组(25 例)和依普利酮/雷米普利 50/10 mg 联合治疗组(25 例)。经过 24 周随访后, 与基线水平相比, 雷米普利和依普利酮单药治疗显示 UACR 显著降低, 依普利酮/雷米普利联合治疗组显示比单药治疗更显著的 UACR 缓解[42]。同期, MIRAD 研究也得出了相同的结果。这是一项单中心、随机、双盲试验, 总共招募了 140 名(每组 70 名)具有高风险或已确诊心血管疾病(CVD)的 2 型 DM 患者, 随机接受高剂量(100~200 mg)依普利酮或剂量匹配的安慰剂, 持续 26 周。结果显示, 依普利酮组比安慰剂组 UACR 降低了 34% [43]。另一项关于依普利酮对 DKD 疗效和安全性的荟萃分析支持上述观点, 该研究纳入了 8 项 RCT, 总共 838 名患者, 研究表明依普利酮通过显著降低尿白蛋白对 DKD 产生有益作用, 而不增加高钾血症和其他不良事件的发生率[44]。依普利酮对 DKD 患者肾脏的保护作用已经被证实, 但对这类患者心脏的影响作用仍缺乏相关的临床试验数据。目前, 仅发表了两项直接用于心血管疾病治疗的研究, EPHEBUS 研究[45]以及 EMPHASIS-HF 研究[46]都纳入了上千名心力衰竭患者, 并且在随访完成后得出相同的结论, 与安慰剂相比, 依普利酮显著降低了患者死亡风险。尽管依普利酮副作用比螺内酯少, 但是目前亦没有证据表示其疗效或不良事件发生率等方面优于螺内酯。所以, 依普利酮并未大量投入国际市场, 人们一直致力于研究出更高效、安全的 MRA。

5.3. 第三代 MRA

以非奈利酮为代表的新型 MRA 与甾体类结构完全不同, 它是基于二氢吡啶 DHP-1 结构研发的大块状结构, 通过大量范德华力及氢键与 MR 蛋白稳定结合, 完全拮抗醛固酮-MR 受体复合物引起的转因子聚集。非奈利酮对 MR 的强效结合力使其抑制肾脏炎症、纤维化的作用更强。非奈利酮在肾心分布比例接近 1:1, 在性腺无分布, 并且不通过血脑屏障, 与螺内酯和依普利酮相比, 其对 MR 的选择性更高, 半衰期最短, 仅有 2 小时, 而且没有活性产物, 非奈利酮对 MR 的强效结合力使其抑制肾脏炎症、纤维化的作用更强, 同时, 性激素相关风险及高钾血症风险更低, 具有更有效的保护肾心的作用[10] [47] [48]。2013 年, Pitt 等人进行了关于非奈利酮的耐受性研究(ARTS), 这是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行、多中心的 IIa 研究, 目的是探索非奈利酮在射血分数降低性心力衰竭同时伴有轻中度 CKD 患者治疗中的疗效和安全性, 研究表明非奈利酮(5 或 10 mg/d)在降低蛋白尿及改善心衰指标方面与螺内酯(25 或 50 mg/d)

同样有效, 且高钾血症和肾功能恶化风险更低[49]。该研究为后续的临床研究奠定了基础。ARTS-DN 研究共纳入 823 名预先接受了 RAAS 抑制剂标准治疗的 T2DM 伴蛋白尿患者(UACR ≥ 30 mg/g, eGFR > 30 ml/min/1.73m² 且血钾浓度 ≤ 4.8 mmol/L), 随机接受每天口服非奈利酮(1.25、2.5、5、7.5、10、15 和 25 mg) 或安慰剂治疗 90 天, 主要结局变量是 UACR、血清钾以及 eGFR 相对于基线的变化。与安慰剂相比, 非奈利酮以剂量依赖的方式降低 UACR: 7.5、10、15 和 20 mg 组分别为 0.79、0.76、0.67、0.62, 蛋白尿的减少与血压或 eGFR 的变化无关, 但高钾血症发生率升高[50]。由于该研究持续时间较短, 且纳入的肾结局指标单一, 随后开展的迄今为止最大型 III 期临床研究(FIDELITY 研究), 为非奈利酮用于 DKD 肾脏保护提供了更可靠证据。其中, FIDELIO-DKD 研究以肾脏复合终点为主要结局变量, 该研究将 5734 名 CKD 和 2 型 DM 患者(UACR 30~300 mg/g 且 eGFR 为 25~60 ml/min/1.73m² 或 UACR 300~5000 mg/g 且 eGFR 为 25~75 ml/min/1.73m²)以 1:1 的比例随机分配接受非奈利酮或安慰剂治疗, 所有患者入组前均接受最大负荷剂量的 RAAS 抑制剂, 中位随访 2.6 年后, 结果显示 eGFR 从基线持续下降 40% 以上, 同时肾脏原因导致死亡的主要终点事件发生率在非奈利酮组为 17.8% 明显低于安慰剂组的 21.1%, 次要终点是发生心血管原因死亡、非致死性心梗、非致死性卒中或心衰住院, 其发生率也降低(13.0% vs. 14.8%; HR, 0.86; 95% CI, 0.75~0.99)。不良事件发生率两者没有显著差异, 但非奈利酮组因高钾血症中止治疗的发生率约为安慰剂组的 2~3 倍[51]。总之, 非奈利酮治疗可延缓 DKD 患者的肾病进展, 并降低心血管事件的风险。同期的 ARTS-HF 试验[52]及 FIGARO-DKD 试验[53]结果以 DKD 患者的心血管结局为主要研究终点, 均证实了非奈利酮用于 DKD 患者的有益心血管保护作用。我国指南[3]明确指出, 可使用非奈利酮治疗 CKD 伴 T2DM, 以降低尿蛋白, 延缓肾功能持续下降, 降低终末期肾病、心血管死亡、非致死性心肌梗死以及因心力衰竭住院的风险, 因此, 非奈利酮对在 2 型 DM 患者重点应用值得我们关注。

除此之外, 其他新型 MRA 亦表现出对 DKD 肾脏方面的保护作用。如阿帕瑞酮和艾莎司酮, 均为长效、高选择性的非甾体类 MRA, 至于前者, 目前仅发表了一项用于 DKD 患者的疗效研究, 该研究中患者每日服用 1 次阿帕瑞酮, 持续 24 周, 其降低 UACR 的效果得到证实, 且 52 周的服用是安全和可耐受的[54]。而艾莎司酮相关的 IIb 以及 III 期试验, 也为 MRA 降低 DKD 患者蛋白尿的结论提供了有力证据[55] [56]。近期一项纳入 12 项 RCT, 共 15492 例应用了各种类型 MRA 患者的网状 meta 分析结果发现, 高剂量的非奈利酮(MD 0.31, 95% CI: -0.52~-0.11)、艾莎司酮(MD 0.54, 95% CI: -0.72~-0.30)和阿帕瑞酮(MD 0.63, 95% CI: -0.90~-0.35)与 DKD 患者蛋白尿的显著减少相关, 该研究首次探索了 MRA 中治疗 DKD 的最佳替代方案, 并揭示了 20 mg 非奈利酮的优越性[57]。即使非甾体类 MRA 仍有血钾升高的风险, 但目前没有高钾血症死亡报道, 并且其他严重不良事件发生率明显低于甾体类, 这类药物的临床应用前景广大。2022 年版 KDIGO 指南[58]指出, 非甾体类 MRA 适用人群为 eGFR ≥ 25 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²、血钾水平正常以及在最大耐受剂量的 ACEI/ARB 使用后仍出现蛋白尿的 DKD 患者, 尤其是存在 CKD 进展和伴心血管事件风险的患者。但从治疗初始应该严密监测患者血钾情况。

6. 总结

综上所述, DKD 的 MR 过度活化可通过多种途径导致肾心结局不良, 仅 RAAS 抑制无法充分阻断 MR 过度活化的有害作用。尽管联合甾体类 MRA 在一定程度上减少蛋白尿产生, 但对肾脏的远期获益尚缺乏大型临床数据证实, 且不良反应多。新一代非甾体类 MRA 非奈利酮, 强效抑制 MR, 选择性高, 显著改善肾脏及心脏不良结局, 显示出良好的疗效及安全性, 为 DKD 患者带来肾心双获益。目前, 如阿帕瑞酮和艾莎司酮等新型 MRA 用于 DKD 的研究甚少, MRA 单用或与广泛使用的 SGLT2i 及 GLP1-RA 等药物联合使用对于 DKD 治疗的效果和安全性尚缺少大样本数据, 期待未来有更多大型的临床试验进一步研究证实。

基金项目

四川省中医药管理局科研专项基金(2020JC0079); 四川省科技厅科研专项基金(2021YFS0259); 南充市科技局(22JCYJPT0005)。

参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Ruiz-Ortega, M., Rodrigues-Diez, R.R., Lavozy, C., *et al.* (2020) Special Issue “Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment”. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 813. <https://doi.org/10.3390/jcm9030813>
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学专家工作组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.
- [4] Saran, R., *et al.* (2020) US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, A6-A7.
- [5] Cheng, H.T., Xu, X., Lim, P.S., *et al.* (2021) Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care*, **44**, 89-97. <https://doi.org/10.2337/dc20-1913>
- [6] Wang, F., Yang, C., Long, J., *et al.* (2019) Executive Summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network (CK-NET). *Kidney International*, **95**, 501-505. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.011>
- [7] Zuo, C. and Xu, G. (2019) Efficacy and Safety of Mineralocorticoid Receptor Antagonists with ACEI/ARB Treatment for Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, e13413. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13413>
- [8] Jaisser, F. and Farman, N. (2016) Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, **68**, 49-75. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011106>
- [9] Guichard, J.L., Clark, D., Calhoun, D.A., *et al.* (2013) Aldosterone Receptor Antagonists: Current Perspectives and Therapies. *Vascular Health and Risk Management*, **9**, 321-331. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33759>
- [10] Yang, P., Huang, T. and Xu, G. (2016) The Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Diabetic Kidney Disease: Progress and Challenges. *Metabolism*, **65**, 1342-1349. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.06.001>
- [11] Shrestha, A., Che, R.C. and Zhang, A.H. (2019) Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1165**, 325-346. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_15
- [12] Young, M.J. and Rickard, A.J. (2015) Mineralocorticoid Receptors in the Heart: Lessons from Cell-Selective Transgenic Animals. *Journal of Endocrinology*, **224**, R1-13. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0471>
- [13] Fraccarollo, D., Berger, S., Galuppo, P., *et al.* (2011) Deletion of Cardiomyocyte Mineralocorticoid Receptor Ameliorates Adverse Remodeling after Myocardial Infarction. *Circulation*, **123**, 400-408. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983023>
- [14] Alicic, R.Z., Rooney, M.T. and Tuttle, K.R. (2017) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- [15] Nishiyama, A. (2019) Pathophysiological Mechanisms of Mineralocorticoid Receptor-Dependent Cardiovascular and Chronic Kidney Disease. *Hypertension Research*, **42**, 293-300. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0158-6>
- [16] Mongia, A., Vecker, R. and George, M., *et al.* (2012) Role of 11betaHSD Type 2 Enzyme Activity in Essential Hypertension and Children with Chronic Kidney Disease (CKD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3622-3629. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1411>
- [17] Gant, C.M., Minovic, I., Binnenmars, H., *et al.* (2018) Lower Renal Function Is Associated with Derangement of 11-beta Hydroxysteroid Dehydrogenase in Type 2 Diabetes. *Journal of the Endocrine Society*, **2**, 609-620. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00088>
- [18] Nagase, M. and Fujita, T. (2013) Role of Rac1-Mineralocorticoid-Receptor Signalling in Renal and Cardiac Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 86-98. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.282>
- [19] Kawarazaki, W. and Fujita, T. (2021) Kidney and Epigenetic Mechanisms of Salt-Sensitive Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 350-363. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00399-2>
- [20] Hall, J.E., Do Carmo, J.M., Da Silva, A.A., *et al.* (2019) Obesity, Kidney Dysfunction and Hypertension: Mechanistic Links. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 367-385. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>
- [21] Quinkler, M., Zehnder, D., Eardley, K.S., *et al.* (2005) Increased Expression of Mineralocorticoid Effector Mechanisms in Kidney Biopsies of Patients with Heavy Proteinuria. *Circulation*, **112**, 1435-1443.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122>
- [22] Staessen, J., Lijnen, P., Fagard, R., *et al.* (1981) Rise in Plasma Concentration of Aldosterone during Long-Term Angiotensin II Suppression. *Journal of Endocrinology*, **91**, 457-465. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0910457>
- [23] Navaneethan, S.D. and Bravo, E.L. (2013) Aldosterone Breakthrough during Angiotensin Receptor Blocker Use: More Questions than Answers? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 1637-1639. <https://doi.org/10.2215/CJN.07370713>
- [24] Barry, M.B., Renner, M.D. and Mark, E. (2001) Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- [25] Shunan, F., Jiqing Y., Xue D. (2018) Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Cardiovascular Events in Patients with Diabetes and Overt Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **19**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1470320318803495>
- [26] Bombard, A.S. and Klemmer, P.J. (2007) The Incidence and Implications of Aldosterone Breakthrough. *Nature Clinical Practice Nephrology*, **3**, 486-492. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0575>
- [27] Parving, H.H., Brenner, B.M., McMurray, J.J., *et al.* (2012) Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2204-2213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>
- [28] Fried, L.F., Emanuele, N., Zhang, J.H., *et al.* (2013) Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1892-1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
- [29] Bauersachs, J., Jaisser, F. and Toto, R. (2015) Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. *Hypertension*, **65**, 257-263. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>
- [30] Mora-Fernandez, C., Dominguez-Pimentel, V., De Fuentes, M.M., *et al.* (2014) Diabetic Kidney Disease: From Physiology to Therapeutics. *The Journal of Physiology*, **592**, 3997-4012. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.272328>
- [31] Mehdi, U.F., Adams-Huet, B., Raskin, P., *et al.* (2009) Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 2641-2650. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070737>
- [32] Esteghamati, A., Noshad, S., Jarrah, S., *et al.* (2013) Long-Term Effects of Addition of Mineralocorticoid Receptor Antagonist to Angiotensin II Receptor Blocker in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **28**, 2823-2833. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft281>
- [33] Makhloogh, A., Kashi, Z., Akha, O., *et al.* (2014) Effect of Spironolactone on Diabetic Nephropathy Compared to the Combination of Spironolactone and Losartan. *Nephro-Urology Monthly*, **6**, e12148. <https://doi.org/10.5812/numonthly.12148>
- [34] Hou, J., Xiong, W., Cao, L., *et al.* (2015) Spironolactone Add-On for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*, **37**, 2086-2103e2010. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.508>
- [35] Tofte, N., Lindhardt, M., Adamova, K., *et al.* (2020) Early Detection of Diabetic Kidney Disease by Urinary Proteomics and Subsequent Intervention with Spironolactone to Delay Progression (PRIORITY): A Prospective Observational Study and Embedded Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 301-312. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7)
- [36] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., *et al.* (1999) The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 709-717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- [37] Pitt, B., Pfeffer, M.A., Assmann, S.F., *et al.* (2014) Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1383-1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
- [38] Funder, J.W. (2019) Aldosterone Research: 65 Years, and Counting. *Vitamins and Hormones*, **109**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.09.001>
- [39] Kolkhof, P., Jaisser, F., Kim, S.Y., *et al.* (2017) Steroidal and Novel Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handbook of Experimental Pharmacology*, **243**, 271-305. https://doi.org/10.1007/164_2016_76
- [40] Epstein, M., Buckalew, V. and Martinez, F. (2002) OR-54: Antiproteinuric Efficacy of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril Combination Therapy in Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria. *American Journal of Hypertension*, **15**, 24A. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02333-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02333-6)
- [41] Epstein, M., Williams, G.H., Weinberger, M., *et al.* (2006) Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces

- Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **1**, 940-951. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240106>
- [42] El Mokadem, M., Abd El Hady, Y. and Aziz, A. (2020) A Prospective Single-Blind Randomized Trial of Ramipril, Eplerenone and Their Combination in Type 2 Diabetic Nephropathy. *Cardiorenal Medicine*, **10**, 392-401. <https://doi.org/10.1159/000508670>
- [43] Brandt-Jacobsen, N.H., Johansen, M.L., Rasmussen, J., *et al.* (2021) Effect of High-Dose Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eplerenone on Urinary Albumin Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Data from the MIRAD Trial. *Diabetes & Metabolism*, **47**, Article ID: 101190. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.08.005>
- [44] Hu, H., Zhao, X., Jin, X., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Eplerenone Treatment for Patients with Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **17**, e0265642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265642>
- [45] Pitt, B.R.W., Zannad, F., *et al.* (2003) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 1309-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- [46] Zannad, F.M.J. and Krum, H. (2011) Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- [47] Amazit, L., Le Billan, F., Kolkhof, P., *et al.* (2015) Finerenone Impedes Aldosterone-Dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 21876-21889. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.657957>
- [48] Agarwal, R., Kolkhof, P., Bakris, G., *et al.* (2021) Steroidal and Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiorenal Medicine. *European Heart Journal*, **42**, 152-161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
- [49] Pitt, B., Kober, L., Ponikowski, P., *et al.* (2013) 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. *European Heart Journal*, **34**, 2453-2463. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs187>
- [50] Bakris, G.L., Agarwal, R., Chan, J.C., *et al.* (2015) Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **314**, 884-894. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- [51] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., *et al.* (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- [52] Pitt, B., Anker, S.D., Bohm, M., *et al.* (2015) Rationale and Design of MinerAlocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): A Randomized Study of Finerenone vs. Eplerenone in Patients Who Have Worsening Chronic Heart Failure with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *European Journal of Heart Failure*, **17**, 224-232. <https://doi.org/10.1002/ejhf.218>
- [53] Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., *et al.* (2021) Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 2252-2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- [54] Wada, T., Inagaki, M., Yoshinari, T., *et al.* (2021) Apararenone in Patients with Diabetic Nephropathy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Dose-Response Study and Open-Label Extension Study. *Clinical and Experimental Nephrology*, **25**, 120-130. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01963-z>
- [55] Ito, S., Shikata, K., Nangaku, M., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Esaxerenone (CS-3150) for the Treatment of Type 2 Diabetes with Microalbuminuria: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 1161-1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.14751218>
- [56] Ito, S., Kashihara, N., Shikata, K., *et al.* (2020) Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1715-1727. <https://doi.org/10.2215/CJN.06870520>
- [57] Wu, Y., Lin, H., Tao, Y., *et al.* (2022) Network Meta-Analysis of Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 967317. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.967317>
- [58] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>