

慢性肾病药物研发进展

王玉婷, 陈建华*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2022年4月20日; 录用日期: 2022年5月20日; 发布日期: 2022年5月27日

摘要

慢性肾病(Chronic kidney disease, CKD)是由各种原发和(或)继发性肾脏病于急性阶段未经控制后逐渐发展而来的临床综合征, 不仅因为终末期肾病对患者带来的严重健康危害, 同时高昂的医疗费用也为社会带来了巨大的经济负担, 所以CKD已逐渐成为严重的医疗问题和社会性问题。虽然临床上有部分CKD及其并发症(贫血、高磷血、甲旁亢等)的治疗药物, 但整体上对CKD进展的控制仍不尽人意。对临床使用的治疗CKD的药物和在临床试验阶段的药物进行系统总结, 对新机制药物及其细胞治疗和基因治疗等新靶点、新技术进行梳理, 以期对CKD药物的研发及产业化提供支持。

关键词

慢性肾病, 药物研发, 细胞与基因治疗

The Research Status of Drugs for Chronic Kidney Disease

Yuting Wang, Jianhua Chen*

College of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Apr. 20th, 2022; accepted: May 20th, 2022; published: May 27th, 2022

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a clinical syndrome gradually developed after various primary and (or) secondary kidney diseases are not controlled in the acute stage, not only because of the serious health harm brought by END-stage kidney disease to patients, but also the high medical costs have brought huge economic burden to the society. Therefore, CKD has gradually become a serious medical and social problem. Although there are some therapeutic drugs for CKD and its complications (anemia, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, etc.), the overall control of the progression of CKD is still unsatisfactory. Systematically summarize the drugs used in the clinical

*通讯作者。

treatment of CKD and those in clinical trials, and sort out new mechanism drugs, new targets and new technologies such as cell therapy and gene therapy, in order to provide support for the research and development and industrialization of CKD drugs.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Drug Development, Cell and Gene Therapy

Copyright © 2022 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

慢性肾脏疾病(Chronic Kidney Disease, CKD)是一种肾脏结构、功能或者两者的持续性改变并影响个体健康的综合征, CKD 是导致非传染性疾病高发率和死亡率的重要因素之一[1], 而且, CKD 被认为是心血管疾病的危险因素, 同时也是高血压和糖尿病患者的危险倍增因素, CKD 已经逐渐成为人类健康的新杀手, 其发病率逐年升高, 治愈率低、治疗费用高, 已经严重影响人类的生活质量。

2. 流行病学

CKD 逐渐成为重要且急迫的重大全球健康问题, 不仅因为终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)对患者带来的严重健康危害, 同时高昂的医疗费用也为社会及个人带来了巨大的经济负担。全球改善肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)于 2002 年首次将慢性肾病定义为持续三个月以上的对健康有害的肾脏结构损伤或者功能性病变[1]。对于病程进展至 ESRD 的患者, 肾脏移植是目前最有效的干预手段, 但因医疗费用高昂且供体不足, 全球目前仅有 250 万患者接受了肾脏移植手术, 大量的患者由于不能及时进行肾脏移植手术而死亡。数据显示, CKD 带来的医疗成本约占医疗总支出的 2%, 这包括疾病相关的检查、治疗、并发症控制、护理等开支[2]。CKD 逐渐成为人类重大的健康问题, 临床上的在研药物(包括化学药、生物药、基因治疗、细胞治疗)种类和数量不断增加, 近年来在 CKD 的临床治疗实践中也取得了较大的进展, 展现出明显的优势, 因此, 本文对 CKD 的流行病学、临床治疗药物以及临床阶段的研发情况进行了分析总结, 以期对 CKD 的防控、治疗和药物研发提供参考[3]。尿毒症不是一个独立的疾病, 是各种晚期的肾脏疾病共有的临床综合征, 是慢性肾脏疾病(CKD)进入终末阶段时出现的一系列临床表现所组成的综合征[4]。

在过去的 10 年里, 慢性肾脏疾病作为一个主要的公共卫生问题越来越受到关注。根据世卫组织全球卫生估计, 2012 年有 864226 例死于慢性肾病死亡(占全世界死亡的 1.5%)。慢性肾病在死亡的主要原因中排名第 14 位, 每 10 万人中就有 12.2 人死于慢性肾病。来自全球卫生观测站的预测表明, 未来 15 年内将会下降, CKD 的死亡率将继续上升, 到 2030 年时将达到每 10 万人就有 14 人死于慢性肾病[5]。2012 年中国展开了一项全国性的慢性肾脏疾病调查, 共纳入了 47204 个成年人样本, 结果显示患有慢性肾脏疾病的样本占 10.8%, 按照中国庞大的人口来估计全国慢性肾脏疾病患者约有 1.195 亿之多。中国慢性肾脏疾病 1~4 期患者占总人口数的百分率分别为 5.7%, 3.4%, 1.6%和 0.1% [6]。随着中国经济的发展, 人民的生活水平不断提高, 各阶段慢性肾病患者的分布最终会向发达国家看齐, 并且在未来的几十年, 中国目前已有大量早期患者的病情发展进入中晚期, 由此产生的庞大的患者人群势必对我国医疗保障

体系带来巨大压力。

3. 已上市 CKD 药物研究进展

CKD 是一种病因较为复杂的疾病, 在导致 CKD 的多种病因中, 高血压和糖尿病是其中两大主要原因, 其他病因包括多囊肾病、间质性肾炎、肾脏感染、自身免疫性疾病、遗传性肾病和某些癌症引起的尿路阻塞等。根据 CKD 病因的不同、临床方案以及治疗路径的不同, 可将 CKD 临床药物分为以下几类。

3.1. 非特异性 CKD 治疗药物——肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 药物

3.1.1. 血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(Angiotensin II Receptor Blockage, ARB)

ACEI 和 ARB 作为降低尿蛋白、延缓 CKD 进展以及降低患者心血管系统性风险的基础疗法, 越来越多的临床证据表明, 伴随尿蛋白的糖尿病肾病及非糖尿病肾病的患者中[7], 使用高于降压剂量的 RAAS 药物, 对患者表现出了肾脏保护的功能。血管紧张素 II 通过作用于肾小球中的血管紧张素 II-1 型受体, 参与肾小管间质纤维化的发生, 同时血管紧张素 II 通过参与肾脏炎症细胞对细胞因子和趋化因子的募集, 促使转化生长因子- β (transforming growth factor- β)、结缔组织生长因子、表皮生长因子等趋化因子的产生[8]。在 Pionedi 试验中, 对慢性肾病患者以赖诺普利 20 mg 加厄贝沙坦 300 mg 的联合治疗与赖诺普利 20 mg 和厄贝沙坦 300 mg 的单药治疗进行了比较, 对患者随访 32 个月后发现, 3 组药物对尿蛋白减少比例相似, 并没有慢性肾病恶化或不利影响的差异, 表明应该根据患者的个体化差异, 优化 RAAS 药物的剂量和联用方案[9]。

3.1.2. 醛固酮拮抗剂(Selective Aldosterone Receptor Antagonist, SARA)

RAAS 药物联合 ASRA 在临床上别用于 CKD 患者的治疗, 该治疗策略可有效控制蛋白尿和延缓 CKD 发展。临床上应用的 SARA 包括第 1 代药物甾体结构的坎利酮, 第 2 代非甾体结构的非奈利酮等, 不同药物对醛固酮受体表现出不同的选择性。与血管紧张素 II 不同, 醛固酮的作用机制包括阻断肾小球的损伤、内皮损伤和纤维化等作用[10]。螺内酯和选择性更强的依普利酮即使在低剂量的情况下和 ACEI、ARB 联合治疗, 也有一定的降压、心脏保护和降低尿蛋白的作用[11]。

3.2. 特异性 CKD 治疗药物

3.2.1. DN 治疗药物

DN 是引起 ESRD 最重要的原因, 约三分之一的 1 型糖尿病患者和近一半的 2 型糖尿病患者会进展至 DN [10]。钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 (Sodium Glucose Cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂作为一种新型降糖药, 具有在降糖作用以外的对肾脏的保护作用。SGLT2 抑制剂可以通过一系列机制降低蛋白尿的发展或肾功能恶化的风险, 这些机制包括降低血压, 降低肾小球内压和超滤, 改变炎症过程, 减少缺血相关的肾脏损伤, 以及升高胰高血糖素等[12]。基于卡格列净的三期临床研究显示, 与安慰剂 + 标准护理(ACEI + ARB)相比, 卡格列净 100 mg+ 标准护理将主要复合终点的风险降低了 30% [13]。

3.2.2. 常染色体显性多囊肾病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)治疗药物

ADPKD 主要表现为双侧肾脏出现大小不一的囊肿, 囊肿进行性增大, 最终破坏肾脏结构和功能导致终末期肾衰竭。在临床试验中, 血管加压素 V2 受体拮抗剂药物相对于安慰剂组有一定的疗效和安全性[14] [15]。

血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦的三期临床研究披露了详细的临床数据, 共入组了 1370 例, 主

要终点是 eGFR 治疗前的基线水平与治疗后的对比, 治疗组 eGFR 的降低幅度显著小于安慰剂组, 达到了研究的主要终点[16]。

3.3. CKD 并发症治疗药物

在 CKD 发生和发展的不同阶段, 患者通常会出现多种并发症, 包括肾性贫血、高血磷、矿物质代谢紊乱和肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进和血压血脂异常等情况。目前, 基于 CKD 伴随的并发症, 也开发出了不同的临床药物。

3.3.1. CKD 贫血治疗药物

贫血不仅在 CKD 人群中发病率高, 而且贫血的发生率随肾功能的下降逐渐增加, 肾性贫血的治疗药物包括重组人促红细胞生成素、铁剂、雄性激素拮抗剂等。此外, 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂类贫血药物也是当前产业研发的热门靶点药物[17]。

肾性贫血的治疗药物包括重组人促红细胞生成素、铁剂、雄激素拮抗剂等, 其中重组人促红细胞生成素是肾性贫血的主要治疗药物, 包括依伯汀等短效及长效药物, 此外, 罗沙司他于 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[18]。

3.3.2. CKD 高磷血症治疗药物

高磷血症是 CKD 患者常见的并发症, 流行病学调查显示, 高磷血症与 CKD 心血管疾病发生率和死亡率增加相关。CKD 高磷血症的治疗药物包括: 铝制剂(氢氧化铝)、钙盐(碳酸钙等)、树脂类结合剂(司维拉姆)和非树脂类结合剂(碳酸镧)等[19]。

3.3.3. CKD 甲状旁腺功能亢进治疗药物

继发性甲状旁腺功能亢进是指在慢性肾功能不全、肠吸收不良综合征、肾小管酸中毒、维生素 D 缺乏等情况下, 甲状旁腺长期受到低血钙、低血镁或高血磷的刺激而分泌过量的甲状旁腺激素, 以提高血钙、血镁和降低血磷的一种慢性代偿性临床表现, 也是 CKD 的重要并发症之一。治疗药物包括活性维生素 D 类似物(骨化三醇、阿法骨化醇、帕里骨化醇等)、拟钙剂(西那卡塞、维拉卡肽)、调节血钙药物、调节血磷的药物[20]。

4. CKD 靶向新药研发

4.1. 创新靶点药物

4.1.1. 转录因子 E2 相关因子(Nf-E2-RELATED FACTOR 2, Nrf2)激活剂

越来越多的证据表明, CKD 与氧化应激有关。CKD 患者肾脏组织中线粒体功能异常, 同时伴随着内质网应激, 会导致氧化稳态失衡, 产生大量活性氧自由基, 促进 CKD 病情发展。Nrf2 在受到活性氧的刺激后, 通过与 Keap1 蛋白解离进入细胞核内, 与 ARE 序列结合, 发挥调节氧化应激的作用[21] [22]。

巴多索龙作为 Nrf2 激活剂选择性结合 Keap1 蛋白, Keap1 蛋白可响应细胞应激从而控制 Nrf2 的活性, 巴多索龙通过与 Keap1 蛋白结合, 可稳定 Nrf2 并增加其活性[23]。

4.1.2. 血管加压素 V1a 受体拮抗剂

血管加压素是下丘脑垂体分泌的一种肽类激素, 通过与相应的受体结合可调节人体内水的重吸收, 发挥维持体液渗透压、血压和血容量等作用。血管加压素 V1a 受体通过激活磷脂酶 C 增加细胞内钙离子浓度, 分别介导血管收缩、肝糖原分解、血小板聚集和子宫收缩。血管加压素 V1a 受体拮抗剂主要通过阻断过度产生的精氨酸加压素, 使非溶质水排出增加, 达到升高血浆渗透压的作用, 对此类药物的进一

步研究发现其可以延缓多囊肾病的进展[24]。

BAY2327949 是拜耳医药开发的一种新型的选择性血管加压素 V1a 受体拮抗剂, 其可通过增加肾脏灌注改善器官的氧气及营养供养, 对心肾疾病患者具有潜在的益处, 但临床试验显示公司于 2020 年 12 月及 2021 年 5 月分别终止了部分国家的临床试验[25]。

4.1.3. 重组人组织激肽释放酶(Recombinant Human Tissue Kallikrein 1, rh-KLK1)

DM199 是一种 rh-KLK1, 可以通过激活激肽释放酶-激酶系统释放激肽, 产生扩张血管、抗炎、修复细胞和减少细胞凋亡等效应。临床试验显示可以减缓肾病发展[26]。

4.1.4. 细胞治疗和基因治疗

CKD 进展至终末期会引起肾纤维化, 细胞因子的过度表达将导致肾单位损害, 以及肾脏组织结构破坏及功能的丧失。所以在器官损伤严重、单一靶点药物不能有效治疗的情况下, 细胞治疗成为先进治疗策略, 成为 CKD 有前景的研究方向之一。内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)在修复受损微血管、促进血管新生方面也发挥着重要作用。基于再生内皮细胞的能力, EPCs 被认为是一种有前途的治疗 CKD 的治疗手段, EPCs 不仅可以促进生成新生血管, 还可以催化新生血管的稳定和成熟, 从而起到肾脏保护作用[27]。

基因治疗是一种有潜力的 CKD 药物研发方向, 如蛋白磷酸酶 2A、血小管反应蛋白 1 等相关基因都与 CKD 的进展存在一定的关系[28]。

5. 结语和展望

CKD 逐渐成为严重的医疗问题和社会性问题, 全球 CKD 患者数量也达到了 6.975 亿, 虽然临床上有关 RASS、SARA、SGLT2 类治疗药物及 CKD 并发症治疗药物, 但是 30 年间 CKD 的全球年龄标准化死亡率只下降了 2.8%, 远低于癌症、心血管系统、呼吸系统疾病的改善情况。具有新机制、新靶点的 CKD 创新药物的研发已经成为药物公司研发的热点, 具有巨大的社会意义和市场前景。本文对 CKD 经典治疗靶点、新靶点机制以及细胞治疗和基因治疗, 在临床试验阶段的药品进行了总结, 并对比了不同产品的临床终点情况以及患者的收益情况, 为 CKD 的临床药物使用和开发提供了参考。

随着老年化社会程度的加剧, CKD 发病率在未来仍然会进一步上升, 相关药物市场潜力巨大。由于 CKD 病因及其复杂, 在加大新药研发的基础上, 对其发病机制、肾损伤的内在调控方面应该加大投入, 从源头上发现新型的治疗靶点, 为新药的研发奠定基础, 对于 CKD 的创新疗法的开发具有重要意义。

参考文献

- [1] Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culleton, B., Lee Hamm, L., *et al.* (2003) Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, **108**, 2154-2169. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>
- [2] Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H.M., Okpechi, I., *et al.* (2015) Worldwide Access to Treatment for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review. *Lancet*, **385**, 1975-1982. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9)
- [3] Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., *et al.* (2003) Review on Uremic Toxins: Classification, Concentration, and Interindividual Variability. *Kidney International*, **63**, 1934-1943. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x>
- [4] Wang, Z., Luo, Y., Yang, S., *et al.* (2021) Premature Deaths Caused by Smoking in Sichuan, Southwest China, 2015-2030. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79606-2>
- [5] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Liu, J., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)

- [6] Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O'Callaghan, C.A., Lasserson, D.S., *et al.* (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **11**, Article ID: e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- [7] Burgess, E., Muirhead, N., Rene de Cotret, P., Chiu, A., Pichette, V., Tobe, S., *et al.* (2009) SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 893-900. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040416>
- [8] Shabaka, A., Cases-Corona, C. and Fernandez-Juarez, G. (2021) Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 645187. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.645187>
- [9] Fernandez Juarez, G., Luño, J., Barrio, V., *et al.* (2013) Effect of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System on the Progression of Type 2 Diabetic Nephropathy: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **61**, 211-218. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.011>
- [10] Cosimato, C., Agoritsas, T. and Mavrakanas, T.A. (2021) Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients with Chronic Kidney Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **219**, Article ID: 107701. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107701>
- [11] Teasdale, E.J., Leydon, G., Fraser, S., *et al.* (2017) Patients' Experiences After CKD Diagnosis: A Meta-ethnographic Study and Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **70**, 656-665. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.019>
- [12] Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., *et al.* (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- [13] Milder, T.Y., Stocker, S.L., Samocha-Bonet, D., *et al.* (2019) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes-Cardiovascular and Renal Benefits in Patients with Chronic Kidney Disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **75**, 1481-1490. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02732-y>
- [14] Spithoven, E.M., Kramer, A., Meijer, E., Orskov, B., Wanner, C., Abad, J.M., *et al.* (2014) Renal Replacement Therapy for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) in Europe: Prevalence and Survival—An Analysis of Data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 15-25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu017>
- [15] Wu, T.C., Chang, W.H., Lu, H.Y. and Shih, C.C. (2022) Tolvaptan Reduces Angiotensin II-Induced Experimental Abdominal Aortic Aneurysm and Dissection. *Vascular Pharmacology*, **144**, Article ID: 106973. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106973>
- [16] Blair, H.A. (2019) Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*, **79**, 303-313. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1056-1>
- [17] Afkarian, M., Zelnick, L.R., Hall, Y.N., Heagerty, P.J., Tuttle, K., Weiss, N.S., *et al.* (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *JAMA*, **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- [18] Akihisa, T., Manabe, S., Kataoka, H., *et al.* (2021) Dose-Dependent Effect of Tolvaptan on Renal Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney360*, **2**, 1148-1151. <https://doi.org/10.34067/KID.0007342020>
- [19] Kong, X., Zhang, L., Zhang, L., Chen, N., Gu, Y., Yu, X., *et al.* (2012) Mineral and Bone Disorder in Chinese Dialysis Patients: A Multicenter Study. *BMC Nephrology*, **13**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-116>
- [20] Portillo, M.R. and Rodriguez-Ortiz, M.E. (2017) Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 79-95. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9421-4>
- [21] Himmelfarb, J. and Tuttle, K.R. (2013) New Therapies for Diabetic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 2549-2550. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1313104>
- [22] Garreta, E., Prado, P., Stanifer, M.L., *et al.* (2022) A Diabetic Milieu Increases ACE2 Expression and Cellular Susceptibility to SARS-CoV-2 Infections in Human Kidney Organoids and Patient Cells. *Cell Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.009>
- [23] Kanda, H. and Yamawaki, K. (2020) Bardoxolone Methyl: Drug Development for Diabetic Kidney Disease. *Clin Exp Nephrol*, **24**, 857-864. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01917-5>
- [24] Vincent, K.M., Alrajhi, A., Lazier, J., Bonin, B., Lawrence, S., Weiler, G., *et al.* (2022) Expanding the Clinical Spectrum of Autosomal-Recessive Renal Tubular Dysgenesis: Two Siblings with Neonatal Survival and Review of the Literature. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **10**, Article No. e1920. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1920>
- [25] Vaziri, N.D., Liu, S., Farzaneh, S.H., *et al.* (2015) Dose-Dependent Deleterious and Salutary Actions of the Nrf2 Inducer dh404 in Chronic Kidney Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **86**, 374-381.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.022>

- [26] Chade, A.R., Zhu, X., Lavi, R., Krier, J.D., Pislaru, S., Simari, R.D., *et al.* (2009) Endothelial Progenitor Cells Restore Renal Function in Chronic Experimental Renovascular Disease. *Circulation*, **119**, 547-557. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788653>
- [27] Wang, Z. and Sun, D. (2018) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A New Tool for the Treatment of Renal Fibrosis. *Stem Cells and Development*, **27**, 1406-1411. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0304>
- [28] Cartón-García, F., Saande, C.J., Meraviglia-Crivelli, D., Aldabe, R. and Pastor, F. (2021) Oligonucleotide-Based Therapies for Renal Diseases. *Biomedicines*, **9**, Article No. 303. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030303>