

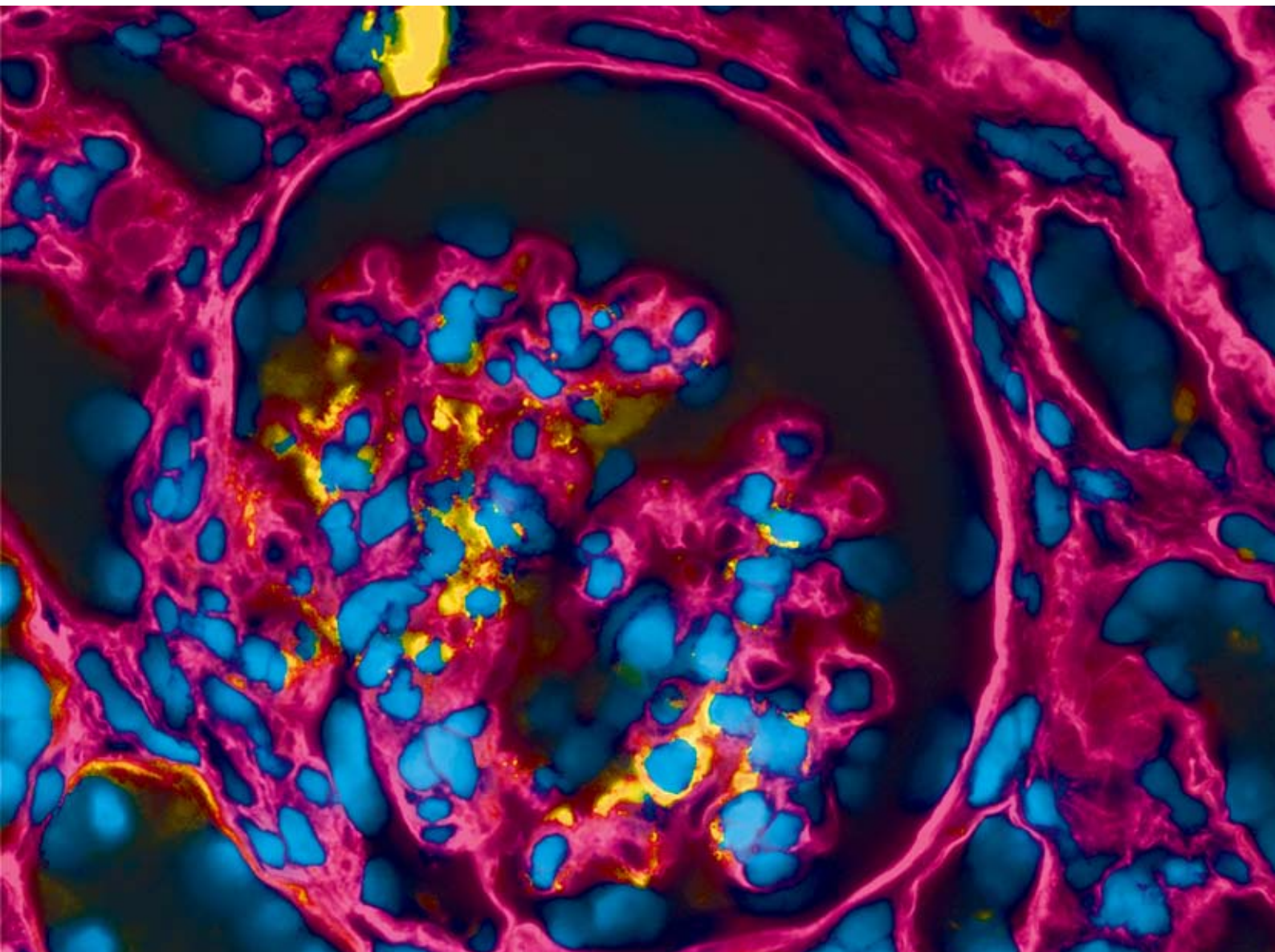
nature

REVIEWS

Sep 2014 volume 2 no. 3
www.nature.com/reviews

中文版

NEPHROLOGY



中文版 主 编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

责任编辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

副 主 编 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

编 辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵明辉 (北京大学第一医院) 梅长林 (上海长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

An official publication of



Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrneph@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of
Medicine, USA

Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada

Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt

Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia

Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada

David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA

Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA

John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK

Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany

Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA

Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France

Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Japan

Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education
and Research, India

Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA

Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong

Moshe Levi ISN member
University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada

Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA

Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China

Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA

Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine,
Japan

Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA

Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School,
South Africa

Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research, Italy

Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil

Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany

Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela

Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy

Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France

Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and
Adolescent Medicine, Germany

Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge,
Sweden

Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA

Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium

Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for
Human Integrative Physiology, Switzerland

Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR

Jenna Johnston

MANAGING PRODUCTION EDITOR

Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER

Kelly Hopkins

ART EDITOR

Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine
Issue editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University
Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital
Editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University
Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University
Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Weiming Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

经自然学科亚太分会授权重印
ISSN 2187-5820
著期登字: 2013-088882/R
世界图书出版上海有限公司

COPYRIGHT © 2014 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759-5061 [print]; 1759-507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* **vol**, xxx - xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 **不尽相同**——PA21可以减少高磷血症患者的服药负担
Less of the same—PA21 can reduce pill burden in patients with hyperphosphataemia
- 2 促红细胞生成素抑制人类T细胞的增殖
Erythropoietin inhibits proliferation of human T cells
- 3 步行可减轻透析前CKD患者的炎症
Walking reduces inflammation in predialysis CKD
- 4 血管紧张素1-7的肾脏保护作用
Renoprotective effects of angiotensin 1-7
- 5 水合状态与造影剂诱导性急性肾损伤风险有关
Hydration status linked to risk of contrast-induced AKI
- 6 Empagliflozin——在II型糖尿病和CKD患者中距离血糖控制更近一步？
Empagliflozin—one step closer to glycaemic control in patients with type II diabetes and CKD?
- 7 表观遗传学逆转减轻肾脏纤维化
Epigenetic reversal attenuates renal fibrosis
- 8 对胰岛素敏感性指数进行测试
Indices of insulin sensitivity put to the test

NEWS & VIEWS

- 9 利妥昔单抗对肾病综合征的治疗是否有作用？
Is there a role for rituximab in nephrotic syndrome?
- 11 假手术对于肾脏去神经支配疗法是“有毒的”吗？
Is the sham procedure 'toxic' for renal denervation?
- 13 顽固性高血压——ESRD的一个危险因素
Treatment-resistant hypertension—a risk factor for ESRD
- 15 BOLD评估——RAAS抑制在CKD中的作用
BOLD assessment—effects of RAAS inhibition in CKD
- 17 T细胞耗竭——平衡急性排异反应与癌症风险
T-cell depletion—balancing acute rejection and cancer risk
- 19 移植中的T_{REG}细胞——一把双刃剑？
T_{REG} cells in transplantation—a double-edged sword?

REVIEWS

- 21 RAS系统以外的糖尿病肾病治疗方法
Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS
- 47 肾脏去神经支配——对于慢性肾病的意义
Renal denervation—implications for chronic kidney disease



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences. Eight new clinical titles complement the existing seven titles in the life sciences.

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

**For more information visit:
www.nature.com/reviews**

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

临床试验

不尽相同——PA21可以减少高磷血症患者的服药负担

Less of the same—PA21 can reduce pill burden in patients with hyperphosphataemia

Nature Reviews Nephrology 10, 297 (2014); 在线发表于2014年4月8日; doi:10.1038/nrneph.2014.62

慢性肾脏病 (CKD) 患者往往会出现高磷血症, 这可导致骨矿物质疾病和心血管问题, 并最终可以导致患者死亡。虽然磷酸盐结合性药物可用来控制血磷水平, 但常需患者口服大量药片, 这样会降低患者依从性。而减少对药物的依赖性, 不仅能够提高患者的生活质量, 而且还可以增加患者继续接受治疗的可能性。现在, *Kidney International* 杂志报告的一项III期临床试验显示, 磷酸盐结合剂PA21 (羟基氧化蔗糖铁) 维持磷酸盐水平的作用与常用药物碳酸司维拉姆相比同样有效, 关键是患者不必口服那么多药片。

“血磷控制是透析患者管理中的重大挑战之一”, 该论文的主要作者, 德国亚琛工业大学医院的Jürgen Floege解释道。“现有药物都具有局限性, 如服药负担高、适口性差、胃肠道不良反应等, 这些都可能导致依从性较低和不良转归。”事实上, 有时透析患者会发现自己每天要吃30多粒药片, 其中高达50%都是磷酸盐结合剂。

Floege继续解释说: “PA21是一种新型无钙的铁基磷酸盐结合剂, 在I期和II期研究中获得了很有前景的结果”。该药物剂型为可不用水冲服的简单咀嚼片, 而不是像司维拉姆那样需与水混合服用的硬质药片或粉末。

这项多中心、开放标签的前瞻性研究共招募了1,059名正在接受透析治疗的高磷

血症患者。患者被随机分配, 餐时服用最高达3.0 g/d的PA21 ($n=694$) 或4.8-14.4 g/d的碳酸司维拉姆 ($n=347$)。总体来看, 共1,041名受试者 (平均年龄为56岁) 完成了试验。经过2-4周的“洗脱”期, 以确保既往的磷结合剂治疗不会影响转归后, 受试者接受了为期24周的治疗。在前8周内, 根据耐受性和疗效调整碳酸司维拉姆组和PA21组的给药剂量, 然后用4周时间根据耐受性进行剂量调整。

在最初12周的治疗期间, PA21降低血磷水平的作用不低于碳酸司维拉姆 (分别为平均-0.71 mmol/l和-0.79 mmol/l), 且在接下来的12周中一直维持该水平。在24周的治疗结束后, 服用PA21的100名患者又分为两组, 一组服用维持剂量, 另一组变为低剂量对照 (II期研究中显示的无效剂量250 g/d), 以此再用3周时间评估维持剂量是否具有优越性。结果, 接受低剂量治疗的患者血磷显著增加了0.6 mmol/l ($P<0.001$), 这个结果显示了维持剂量治疗的优越性。

虽然PA21治疗获得的血磷降低水平和耐受性与碳酸司维拉姆近似, 但是服用PA21的受试者报告了更多的胃肠道不良反应, 如腹泻和恶心等, 而服用碳酸司维拉姆者则更有可能报告便秘。总体而言, 两种治疗方法的不良反应水平相当。

本次试验的一个关键结果是提高了患

者对治疗的依从性。从基线到24周终点, 服用PA21的患者依从性为82.6%, 而与之相比, 服用碳酸司维拉姆者仅为77.2%。此外, 服用PA21的患者比服用碳酸司维拉姆的患者只需服用更少的药片就可获得近似的血磷降低程度。“服用PA21的患者与服用碳酸司维拉姆者血磷水平的降低程度近似,” Floege强调, “平均而言, 仅需每天服用3到4片PA21 (约每餐一粒), 而相比而言, 碳酸司维拉姆则要每天服用八到九片。”

遗憾的是, 由于不同的药片类型 (咀嚼片与硬片)、给药频率和服用PA21的患者有不同颜色粪便的事实, 本研究并非双盲试验。此外, 治疗依从性由每名患者归还的药片数量决定, 而其准确度被认为是有限的。

最近PA21已被FDA批准在美国使用, 在欧洲则正处于监管部门审批过程中。高磷血症患者不久之后就可以服用更少的药片, 这绝对是一件好事。

Tim Geach

原文: Floege, J. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2014.58

移植

促红细胞生成素抑制人类T细胞的增殖

Erythropoietin inhibits proliferation of human T cells

Nature Reviews Nephrology **10**, 299 (2014); 在线发表于2014年4月15日; doi:10.1038/nrneph.2014.73

新的研究数据表明促红细胞生成素可以抑制人类T细胞的增殖。在接受肾移植的患者中贫血较为常见，使用促红细胞生成素纠正贫血能够改善这些患者的转归。因此，促红细胞生成素对同种异体反应性T细胞具有免疫抑制作用，这可能是这种疗法在动物模型和临床研究中除了促进红细胞生成作用以外获得其它有益作用的潜在机制。

对于Peter Heeger和他的转化免疫学研究小组，本项研究是一个相对较新的研究领域。“我们注意到Pallet及其同事的一篇文章，文章中报告了接受促红细胞生成素治疗的肾移植受体转归改善，”Heeger解释道。“虽然其中的机制尚未明确，但是我们的文献综述表明，促红细胞生成素在小鼠模型中可能具有抗炎作用，所以我们决定检测其对人类T细胞的影响。”他将他们的研究结果描述为“出乎预料和引人注目”。

首先，Heeger及其同事发现，来自健康捐献者的静息状态CD4⁺和CD8⁺T细胞表达低水平的促红细胞生成素受体RNA和

细胞表面蛋白。虽然这些蛋白的表达水平在抗-CD3和抗-CD28单克隆抗体的刺激下会发生上调，但是促红细胞生成素能够明显抑制这些抗体所诱导的T细胞增殖。

在混合淋巴细胞反应中，促红细胞生成素对人CD4⁺T细胞增殖，扩增和产生干扰素（IFN）的抑制作用呈现剂量依赖性，但其并不会诱导细胞死亡或影响诱导调节性T细胞。促红细胞生成素的抑制作用是直接通过与表达于T细胞表面的促红细胞生成素受体结合并参与中断IL-2受体信号通路介导的，这条信号通路在T细胞扩增过程中具有一定作用。“这些研究结果表明，促红细胞生成素信号传导的生化机制在T细胞和红细胞前体之间有所不同”，Heeger说。

最后，研究者们使用了一种人类抗小鼠移植物抗宿主病模型，探讨促红细胞生成素在体内潜在的免疫抑制作用。他们将经过标记的人类初始CD4⁺T细胞和同系CD4耗竭的外周血单核细胞注射到NOD^{scidyc^{null}}小鼠体内（无T细胞、B细胞及自然杀伤细胞），并评估带标记的T细胞对

内源性小鼠抗原的增殖反应。与体外数据一致，促红细胞生成素治疗组与未经处理对照组小鼠相比，人类CD4⁺T细胞增殖和IFN- γ 的生成都减少。

“我们的研究结果提出了一种可能性，即在肾移植受体中，促红细胞生成素治疗具有免疫抑制作用，并且这些作用可能至少部分解释为什么接受促红细胞生成素治疗的患者移植转归获得改善”，Heeger总结道。研究者计划开展进一步的研究，专门测试促红细胞生成素是否能够抑制移植受体体内T细胞的同种异体免疫反应，以及抑制程度如何。

Ellen F. Carney

原文：Cravedi, P. *et al.* Immunosuppressive effects of erythropoietin on human alloreactive T cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2013090945

延伸阅读：Choukroun, G. *et al.* Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 360–368 (2012)

慢性肾脏疾病

步行可减轻透析前CKD患者的炎症

Walking reduces inflammation in predialysis CKD

Nature Reviews Nephrology **10**, 300 (2014); 在线发表于2014年4月22日; doi:10.1038/nrneph.2014.75

从免疫学角度来看，步行运动是安全的，而且根据João Viana及其同事的新数据，步行运动在透析前慢性肾脏疾病（CKD）患者中具有抗炎作用。他们建议鼓励此类患者参加规律运动，因为这将会促进一种健康、更加积极且可能对心血管有益处的生活方式。

CKD患者的免疫功能异常与免疫细胞功能受损相关，进而使患者易于发生感染和慢性炎症，这些都与心血管疾病风险增加相关。“锻炼可能会产生抗炎作用、提高机体免疫力，但这些潜在受益大部分都尚未在CKD患者，特别是不进行透析治疗的CKD患者中进行研究。” Viana说。

为了解决这方面的知识空白，研究

人员调查了急性和规律性运动对透析前的CKD患者免疫细胞功能和全身炎症标志物的影响。“我们选择步行作为运动干预方法，是因为几乎所有患者都可以在家里自己进行这种锻炼，” Viana解释道。

在急性运动研究（ $n=15$ ）中，在跑步机上进行30分钟中等强度的行走，对T细胞或单核细胞激活没有影响，但可以增强中性粒细胞的功能，并诱导出一种全身性抗炎环境（通过1小时恢复期内血浆IL-10水平增加即可证明）。类似的，与习惯性体育活动组（ $n=20$ ）相比，为期6个月的规律性锻炼计划（每周散步5次，每次30分钟）可导致干预组患者T细胞和单核细胞激活以及全身炎症标志物水平降低（ $n=20$ ）。没

有证据显示急性或规律性运动对免疫细胞或炎症反应有不良影响。

“我们的研究表明仅需适量运动即可在CKD患者中产生抗炎作用，并可由此降低心血管疾病较高的发病风险，” Viana总结道。研究者希望他们的工作以及关于体育活动对CKD患者影响的深入研究，能有助于在未来针对这部分人群量身定制运动指南。

Ellen F. Carney

原文：Viana, J. L. *et al.* Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2013070702

糖尿病肾病

血管紧张素1-7的肾脏保护作用

Renoprotective effects of angiotensin 1-7

Nature Reviews Nephrology **10**, 240 (2014); 在线发表于2014年3月11日; doi:10.1038/nrneph.2014.39

在一项新研究中, Gavin Oudit及其同事报告, 血管紧张素 (Ang) 1-7可通过减轻肾脏纤维化、氧化应激、炎症和脂毒性等作用, 改善糖尿病肾病。

肾素-血管紧张素系统激活和血管紧张素 II 生成在糖尿病肾病的发病机制中发挥关键作用。尽管已知血管紧张素1-7对血管紧张素 II 有拮抗作用, 而且在糖尿病肾病中具有肾脏保护作用, 但其具体机制却尚不完全清楚。

为调查血管紧张素1-7如何在糖尿病肾脏中发挥有益作用, 研究者使用了一种广泛被接受的2型糖尿病基因模型动物-*db/db*小鼠。“我们对6月龄的小鼠进行研究, 在此阶段肾病已经形成,” Oudit解释道。

研究者发现, 与野生型对照小鼠相比, *db/db*小鼠的肾脏和身体重量、肾小球系膜大小和尿白蛋白排泄率均有所增加。血管紧张素1-7治疗 (使用皮下微渗透泵给药28天) 增加了血管紧张素1-7的水平, 显

著降低了肾脏 (但不是身体) 的重量, 减轻了肾小球系膜扩张并使尿白蛋白排泄率恢复正常。

糖尿病肾病的标志之一, 肾脏纤维化, 以及对纤维化发展有重要作用的磷酸化STAT3水平, 在*db/db*小鼠中也较野生小鼠有所增加。这些特征在血管紧张素1-7治疗之后都显著减轻。

由于氧化应激、脂毒性和炎症都参与了糖尿病肾病的进展, 研究者也调查了血管紧张素1-7对*db/db*小鼠中氧自由基 (ROS)、脂质和炎症的影响。研究结果显示血管紧张素1-7治疗可减少ROS生成、NADH氧化酶活性和脂质在肾脏内的聚集, 并可减小脂肪细胞体积, 减轻巨噬细胞浸润和小鼠肾周脂肪组织纤维化。

“在我们的小鼠模型中, 血管紧张素1-7明显的肾脏保护作用是由炎症和脂毒性降低导致的,” Oudit总结说。与这些研究结果一致的是, 他的研究小组最近还发

现, 血管紧张素1-7可通过类似的机制使*db/db*小鼠免于发生糖尿病性心脏病。

Oudit及其同事相信血管紧张素1-7治疗是很有前景的糖尿病肾病治疗新措施。

“我们需要在糖尿病肾脏中提高血管紧张素1-7的水平” Oudit说, “在这种情况下, 使用血管紧张素1-7的稳定类似物将特别具有吸引力。当然, 增强可将血管紧张素 II 裂解为血管紧张素1-7的血管紧张素转换酶2的作用, 也非常值得考虑。”

Ellen F. Carney

原文: Mori, J. *et al.* Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation and lipotoxicity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* doi:10.1152/ajprenal.00655.2013

延伸阅读: Mori, J. *et al.* Angiotensin 1-7 ameliorates diabetic cardiomyopathy and diastolic dysfunction in *db/db* mice by reducing lipotoxicity and inflammation. *Circ. Heart Fail.* doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000672

急性肾损伤

水合状态与造影剂诱导性急性肾损伤风险有关

Hydration status linked to risk of contrast-induced AKI

Nature Reviews Nephrology **10**, 241 (2014); 在线发表于2014年3月4日; doi:10.1038/nrneph.2014.33

可以通过生物阻抗矢量分析 (BIVA) 对择期冠状动脉造影患者的术前液体水平进行准确地评估。根据最近发表在 *Journal of the American College of Cardiology* 杂志上的研究结果, 这种分析的结果还可预测造影剂诱导性急性肾损伤 (CI-AKI) 的发生。

作为血管造影操作中注射造影剂后最常见的肾脏并发症, CI-AKI与长期心血管风险增加有关。尽管以前的研究表明在水合良好的患者中CI-AKI发生率较低, 但是缺乏精确测量水合状态的工具却可以让患者处于危险之中。“除非能够清楚地表明我们的水合方案有效, 否则我们无法证明水合处理在预防CI-AKI方面的重要性。”研究员Claudio Ronco解释道, “解决方案

就是使用一种简单的、非侵袭性液体评价方法-BIVA。”

虽然肾脏科医师常规使用BIVA来监测透析患者的液体水平, 但是该项技术并没有在接受造影操作的患者中进行评估。因此, 在900名稳定性冠状动脉疾病 (CAD) 患者中, 研究人员在进行冠状动脉造影之前即刻使用BIVA对患者的液体状态进行了评估。

总体而言, 54名 (6%) 患者发生了CI-AKI, 他们都在注射造影剂前后的12小时内接受了标准静脉注射生理盐水水合处理。发生CI-AKI的患者的术前BIVA指数均显著高于未发病患者, 表明他们的液体水平较低。当患者按BIVA值进行四分位数分组时, CI-AKI发生率从第一个四分位数

(低BIVA值, 液体总量高) 到第四个四分位数 (高BIVA值, 液体耗尽) 逐渐增高。具有最高BIVA值的患者的CI-AKI发病率, 较具有最低值者升高三倍。

“在对注射造影剂的CAD病患者进行围手术期液体水平评估时, 床旁BIVA是一种易于使用、快速、简单的工具,” 研究人员在报告中称。他们继续说道, “为确保患者有最佳的液体状态, 应建议使用BIVA指导的输液监测。”

David Holmes

原文: Maioli, M. *et al.* Pre-procedural bioimpedancevectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* doi:10.1016/j.jacc.2014.01.025

慢性肾脏疾病

Empagliflozin——在II型糖尿病和CKD患者中距离血糖控制更近一步?

Empagliflozin—one step closer to glycaemic control in patients with type II diabetes and CKD?

Nature Reviews Nephrology **10**, 181 (2014); 在线发表于2014年2月18日; 在线修改于2014年2月27日; doi:10.1038/nrneph.2014.20

根据最近发表在*The Lancet Diabetes & Endocrinology*杂志上的一项III期随机对照试验的结果, 钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂——empagliflozin, 作为现有治疗的辅助方法, 能够改善II型糖尿病 (T2DM) 和2期或3期慢性肾脏疾病 (CKD) 患者的血糖控制, 并能降低患者体重和血压。使用empagliflozin治疗的患者, 其体内估算肾小球滤过率 (eGFRs) 和尿白蛋白/肌酐比值也有所降低, 更重要的是, 研究者报告在52周内此药的耐受性良好。

糖尿病是导致CKD的主要原因, 而且在糖尿病患者中, 有效控制血糖水平在减慢肾功能下降速度和减少并发症发生风险方面非常重要——T2DM和CKD都是心血管疾病的危险因素。SGLT2仅在近曲小管中表达, 并且负责在肾单位中重吸收绝大多数的葡萄糖。

“SGLT2抑制剂能够阻断肾脏近曲小管对滤过性葡萄糖的重吸收, 从而增加尿糖排泄并降低血糖水平。”澳大利亚悉尼Kolling医学研究所教授Carol Pollock解释道, 她并没有参与这项研究。她的同事Usha Panchapakesan继续说道, “鉴于这些抑制剂的作用模式, 目前存在两个问题——它们作为治疗糖尿病的药物在有肾脏功能损害的患者中是否有效, 它们除了预期的改善血糖控制作用之外, 是否能够提供肾脏保护作用?”

在EMPA-REG RENAL试验中, 来自15个国家的使用现有治疗方法不能成功控制血糖的T2DM和CKD患者, 除了目前正在使用的降糖药物治疗外, 还被随机分配接受empagliflozin治疗或者安慰剂治疗。总的来说, 290名2期CKD患者 (估算肾小球滤过率为60–90 ml/min/1.73m²) 接受了安慰剂或empagliflozin (10 mg或25 mg) 治疗, 374名3期CKD患者 (估算肾小球滤过率为30–60 ml/min/1.73m²) 接受了安慰剂或每日25 mg的empagliflozin治疗, 持续治疗52周。

在第24周时, 10 mg empagliflozin治疗组中的CKD2期患者与安慰剂组相比, 经校正后的基线糖化血红蛋白变化 (HbA1c) 平均差异是-0.52% (95% CI -0.72到-0.32, $P < 0.0001$); 25 mg empagliflozin治疗组的患者与安慰剂组相比, 此差异为-0.68% (95% CI -0.88到-0.49, $P < 0.0001$)。在3期CKD患者中, 基线HbA1c的变化水平与安慰剂组相比, 经校正后的平均治疗差异在24周时为-0.42% (95% CI -0.56到-0.28, $P < 0.0001$)。本项研究还报告, 在24周和52周时两种剂量的empagliflozin都可降低患者体重、收缩压和舒张压。

在 empagliflozin 治疗组中也报告了 eGFR 稍有降低。然而, 在停止治疗 3 周以后 eGFR 恢复到基线水平, 表明该药对肾脏功能没有长期不利影响。在同一杂志的一个相关评论中, Piero Ruggenenti 和 Giuseppe

Remuzzi 阐述: “这一发现还表明, 在 SGLT2 抑制剂治疗期间, 可逆性 eGFR 和蛋白尿减少, 可由以下方式解释, 即血液动力学发生的改变是通过将增加的 NaCl 运转至因 SGLT 阻断而诱导的致密斑来维持的。”

值得注意的是, 不良反应在 empagliflozin 治疗组和安慰剂治疗组患者之间相似。事实上, 试验的研究者认为“在2期和3期CKD患者中应当在现有治疗药物的基础上添加 empagliflozin, 这样可以安全、有效地降低 HbA1c水平”, panchapakesan评论道。然而, 由于肾功能下降, 其改善血糖控制的效果有所下降。“对于4期CKD患者, 仍然缺乏 empagliflozin 疗效的相关证据, 但是在这些患者中使用口服降糖药替代治疗时可能会产生严重的不良反应,” Pollock说。

如果未来的研究证实 empagliflozin 具有肾脏和心脏保护作用, 且没有严重不良反应, 那么包括 empagliflozin 或其它 SGLT2 抑制剂在内的联合治疗方法将可能成为 T2DM 患者的标准治疗方法。

Bryony Jones

原文: Barnett, A. H. *et al.* Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0

延伸阅读: Ruggenenti, P. & Remuzzi, G. Dreaming of normoglycaemia with fewer diet restrictions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* doi:10.1016/S2213-8587(14)70002-6

遗传学

表观遗传学逆转减轻肾脏纤维化

Epigenetic reversal attenuates renal fibrosis

Nature Reviews Nephrology **10**, 184 (2014); 在线发表于2014年2月18日; doi:10.1038/nrneph.2014.21

根据德国哥廷根大学医学中心、MD安德森癌症中心和美国休斯顿的研究人员的研究发现，通过注射骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) —— 一种抗肝纤维化治疗的首要候选药物——可以抑制小鼠的肾纤维化，这与病理性表观遗传学修饰的逆转有关。

“人类和小鼠的慢性肾脏疾病总是与异常的DNA甲基化相关——在这一过程中基因是关闭的——并且有强的相关性证据表明表观遗传学在进展性肾脏疾病中起到作用，”首席研究员Michael Zeisberg解释道。先前的研究工作表明*RASAL1*启动子甲基化，它能够编码RasGAP-激活样-蛋白1，并且随后使肾脏纤维化中的*RASAL1*变得不活跃，研究人员调查用抗肝纤维化治疗联

合BMP-7是否可以逆转*RASAL1*的病理性甲基化。

在四种肾脏纤维化的小鼠模型中——单侧输尿管梗阻、链脲佐菌素诱导的糖尿病性肾病、*COL4A3*基因敲除，和5/6肾切除术——用BMP-7治疗，纤维化TGF- β 的强效拮抗剂（已知的异常*Rasal1*甲基化的诱导剂），抑制肾脏纤维化，并与*Rasal1*启动子甲基化恢复正常有关。为了研究这种甲基化校正的潜在机制，研究人员集中在10-11转位酶（Tet1、Tet2和Tet3）已知的生理去甲基化的调节剂。在所有四种纤维化模型中，Tet3的表达水平，而非Tet1或Tet2，显著下降。此外，这种减少可以通过有效的BMP-7治疗来逆转，证实了Tet3

参与了BMP-7介导的*Rasal1*基因正常甲基化的过程。

“肾脏的内源性机制涉及Tet3纠正疾病设置中的表观基因异常并且在小鼠体内有效的抗肝纤维化BMP-7的治疗确实与表观遗传组学的修复有关，”Zeisberg阐述道。“表观遗传学是一种很有前景的治疗靶点而且Tet3的诱导可能是一种潜在的治疗肾脏纤维化的治疗方法，”他总结道。

David Holmes

原文：Tampe, B. *et al.* Tet3-mediated hydroxymethylation of epigenetically silenced genes contributes to bone morphogenic protein 7-induced reversal of kidney fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2013070723

IN BRIEF

慢性肾病

对胰岛素敏感性指数进行测试

Indices of insulin sensitivity put to the test

Nature Reviews Nephrology **10**, 182 (2014); 在线发表于2013年2月18日; doi:10.1038/nrneph.2014.24;

一项在超过1,000名男性（平均年龄70岁）中进行的研究证实，胰岛素敏感性指数（ISIs）在有或没有慢性肾脏疾病的患者中表现类似。在ISIs中，与高胰岛素正糖葡萄糖钳夹法（HEGC;葡萄糖

处置检测金标准）相比，口服葡萄糖耐量试验表现优于空腹血糖检测，且不受肾功能偏差影响。此外，不管肾功能如何，HEGC和ISIs在本研究中均与患者死亡率无关。因此，肾功能可能独立于胰

岛素敏感性相关转归。

原文： Jia, T. *et al.* Validation of insulin sensitivity surrogate indices and prediction of clinical outcomes in individuals with and without impaired renal function. *Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2014.1

靶向治疗

利妥昔单抗对肾病综合征的治疗是否有作用？

Is there a role for rituximab in nephrotic syndrome?

John Feehally

抗CD20疗法已经越来越多地用于治疗各种类型的成人和儿童肾病综合征。然而，使用这种疗法主要是基于观察性研究的结果和专家意见。因此，迫切需要设计良好的随机对照试验，来确定这种昂贵治疗方法的作用。

Feehally, *J. Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 245–247 (2014); 在线发表于2014年3月11日; doi:10.1038/nrneph.2014.37

在最近的观察性试验中，Ruggenti及其同事调查了利妥昔单抗——一种能够耗竭B细胞的抗CD20单克隆抗体——对30位成人和儿童激素敏感性肾病综合征患者治疗后复发率的影响¹。经过肾脏穿刺活检的患者，其病理特征如下：微小病变性肾病（MCD；*n*=19），系膜增生性肾小球肾炎（*n*=3）和局灶节段性肾小球硬化（FSGS；*n*=3）。在开始进行利妥昔单抗治疗时，尽管已经使用了至少一个疗程的无激素免疫抑制治疗和持续性激素治疗（在所有患者中，除了一名患者），但是仍有25位肾病综合征患者出现激素依赖性或频繁复发。

在12个月的研究内，报告的肾病综合征复发频率明显减少，但有四名患者治疗无效。与利妥昔单抗治疗前相比，这些患者只需要较少剂量的持续性免疫抑制治疗和较低剂量的类固醇激素就可以在疾病复发后获得缓解。尽管报告的复发率明显下降，但是在某些情况下，利妥昔单抗似乎仅能作为抑制剂而非药物，在1年时仍有40%的患者需要使用其他治疗方法才能维持病情缓解，虽然与利妥昔单抗治疗前相比，其它治疗药物的剂量有所降低。在利妥昔单抗治疗后，减少类固醇激素和其他免疫抑制剂的剂量可能会减少治疗相关性毒性反应。然而，在Ruggenti等人的研究中唯一可测量的治疗益处¹就是利妥昔单抗能够提高儿童生长速度以及轻度降低儿童收缩压，这可能是与较低剂量的类固醇暴

露有关。

“...为什么这些医学中心不能协调一致来完成这些临床迫切需要的随机对照试验研究呢？”

本项研究中令人鼓舞的结果与其它已发表数据表明，利妥昔单抗可能在治疗少数频繁复发型或激素依赖型激素敏感性肾病综合征患者中扮演重要作用，这些患者尽管使用了传统治疗方法（反复使用类固醇激素治疗并且使用多种不含激素的药物治疗）却仍无明显疗效。在过去十年中，利妥昔单抗已受到肾脏科医师的广泛青睐并被用于治疗肾小球疾病。目前利妥昔单抗被广泛认为是一种安全，不良反应耐受性良好的治疗方法，因此它优于其它多种现有的免疫调节剂，包括环磷酰胺和钙调磷酸酶抑制剂。在激素敏感性肾病和膜性肾病患者中，目前经常使用利妥昔单抗进行治疗，而且也有越来越多的人提出使用多次给药的治疗方法。专家意见和观察性研究已经对此进行了广泛讨论并支持这一观点，而且这种治疗策略也被大多数人认为是肾小球疾病治疗的一个组成部分²。

另一方面，目前对利妥昔单抗的疗效进行评价的随机对照试验（RCTs）证据非常有限，并且也存在对利妥昔单抗治疗长期安全性的质疑，同时在一些疾病中利妥昔单抗可能的作用方式还不清楚，且这种治疗的成本过高使其在世界许多地方

用受限。所以，如何平衡这些问题？RCTs通常因试验设计困难或试验费用太高而难以实施。Ruggenti及其同事们为他们的研究设计辩护，指出在难以实施RCTs的情况下（如罕见疾病，干预方法费用昂贵等），对不良事件发生率较高且特征明确的人群进行患者间对照的纵向试验设计能够产生足够的统计学强度¹。然而，他们的研究假定疾病复发率在研究期间不会发生自发性改变，因此，每名患者的临床变化都是由利妥昔单抗导致。这个假设即使在一定时期内复发较为规律的肾病综合征患者身上也是不完善的；复发率的自发性变化早已在临床实践中得到公认。在儿童激素依赖性肾病综合征患者中进行的一个小型、开放标签的随机对照试验³也支持Ruggenti及其同事的结论¹，但在利妥昔单抗的疗效获得公认之前仍需要进行其它RCTs来确认这些令人鼓舞的结果。此外，在儿童激素抵抗型肾病综合征患者中使用利妥昔单抗也越来越受欢迎，但一项小型RCT的结果却表明利妥昔单抗并未获得治疗益处⁴，这个结果可能会削弱使用利妥昔单抗的热情。

在肾病综合征患者中使用利妥昔单抗耗竭B细胞的理论依据是明确了膜性肾病患者体内的循环抗体对磷脂酶A2受体（PLA2Rs）具有致病作用⁵。利妥昔单抗已用于治疗未接受肾脏活检明确主要病理类型是MCD或FSGS的儿童肾病综合征患者。对MCD和FSGS之间不同发病机理的争

表1 使用利妥昔单抗治疗肾病综合征的已发表报告*

研究人群	首次报告日期	已发表的论文总数	治疗人数	已发表的RCTs
激素敏感性肾病综合征 (儿童)	2004	21	333	Ravani <i>et al.</i> (2011) ³ 减少复发率 (n = 54)
激素抵抗性肾病综合征 (儿童)	2008	8	97	Magnasco <i>et al.</i> (2012) ⁴ 没有疗效 (n = 31)
微小病变 (成人)	2007	12	75	无
局灶节段性肾小球硬化 (成人)	2008	4	18	无
膜性肾病 (成人)	2002	29	313	无

*数据来自2014年2月16日对PubMed数据库进行的数据检索。缩略词: RCT, 随机对照试验。

论仍在继续,但利妥昔单抗可以治疗这两种疾病的基础都很脆弱;没有证据支持B细胞或自身抗体在MCD和FSGS致病过程中起到了关键性作用这一假设⁶。最近的证据表明,利妥昔单抗可能对足细胞有直接的作用,这一过程并不依赖于其耗竭B细胞的作用⁷,这个结果将会受到之前没有明确病理基础就使用利妥昔单抗治疗的临床医生的欢迎。

尽管利妥昔单抗用于治疗肾病综合征已有十年经验,但是迄今为止只报告过2项RCTs研究,其余均为观察性研究(表1)。考虑到利妥昔单抗较高的成本,目前的现实状况特别令人失望;大多数健康经济体都迫切需要证据基础来评估使用这种药物的合理性。肾病综合征亚型相对稀少也常被视为缺少RCTs的原因。然而,在观察性研究中报告了许多病例数充足的单中心报告——为什么这些医学中心不能协调一致来完成这些临床迫切需要的RCTs研究呢?这一情景突出了对肾小球疾病的治疗研究缺乏有效的国家和国际网络这个事实。相比之下,在过去十年里已经有效建立了狼疮性肾炎和肾脏血管炎临床试验网络,通过跨国联盟的共同努力,一系列高质量RCT研究已经改变了医疗实践。在这两种疾病中,抗CD20治疗已经在RCTs中进行了测试,尽管对其使用比较乐观,但并不

没有证据显示在安全性和有效性的预设主要终点方面这种方法优于传统疗法^{8,9}。

虽然抗CD20治疗的长期安全性数据大体上是可靠的,但是文献报告多种自身免疫性疾病患者在开始使用这种治疗后的3年内死亡率为3%¹⁰,主要死于感染。当然,联合使用其它免疫抑制剂治疗使得无法进行明确的直接归因和作用判定;尽管如此,现已发现,在儿童和成人肾病综合征患者中使用抗CD20治疗与进行性多灶性白质脑病,需要心脏移植的重症病毒性心肌炎,致命性肺炎囊虫肺炎和肺纤维化等疾病的发生有关。

大多数已发表的观察性研究没有关注这方面的争论。目前仍需能够为肾病综合征患者使用抗CD20治疗提供有效性,安全性和医疗费用数据的RCTs。国际肾脏病学界对RCTs没有良好的记录,并且似乎更偏向于基于观察性研究的专家意见来获得相对容易的治疗指导。建立多国临床网络来实施和完成RCTs是在这一领域工作的肾病科医师的职责。依我的判断,我们有能力这样做。

通讯作者: The John Walls Renal Unit, Leicester General Hospital, Gwendolen Road, Leicester LE5 4PW, UK.
Email: jf27@le.ac.uk

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Ruggenti, P. *et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013030251>.
- Kattah, A. G., Fervenza, F. C. & Roccatello, D. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmun. Rev.* **12**, 854–859 (2013).
- Ravani, P. *et al.* Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1308–1315 (2011).
- Magnasco, A. *et al.* Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1117–1124 (2012).
- Glassock, R. J. The pathogenesis of membranous nephropathy: evolution and revolution. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **21**, 235–242 (2012).
- Cara-Fuentes, G. *et al.* Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2534-4>.
- Chan, A. C. Rituximab's new therapeutic target: the podocyte actin cytoskeleton. *Sci. Transl. Med.* **3**, 85ps21 (2011).
- Gregersen, J. W. & Jayne, D. R. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 505–514 (2012).
- Specks, U. *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **369**, 417–427 (2013).
- Tony, H. P. *et al.* Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res. Ther.* **13**, R75 (2011).

高血压

假手术对于肾脏去神经支配疗法是“有毒的”吗？

Is the sham procedure ‘toxic’ for renal denervation?

Costas Tsioufis

Medtronic公司宣告SYMPPLICITY HTN-3试验未能达到其主要疗效终点，这使得人们对肾脏去神经支配法的降血压效果产生了疑问。然而，这种方法的安全性已经获得了证实，而这增加了一种可能性，即除了降血压以外，这种方法也可能对肾脏有益。

Tsioufis, C. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 186–187 (2014); 在线发表于2014年3月4日; doi:10.1038/nrneph.2014.28

赞助公司¹最近意外地宣布，SYMPPLICITY HTN-3²肾脏去神经支配法试验在6个月时未能达到其主要疗效终点，而这引发了人们对于肾脏去神经支配法降血压作用的担忧。赞助公司Medtronic（明尼阿波利斯，美国）在正式数据发布前就宣布了疗效终点，这一点不同寻常；这样的公告通常只与安全性终点有关³。SYMPPLICITY HTN-3是首个包括假手术对照组的前瞻性随机研究，并且至少按照已发表的实验方案来看²，试验设计是为了显示在治疗组间收缩压（SBP）有 ≥ 5 mmHg的差异，以及在主动治疗组中SBP有 ≥ 15 mmHg的下降。然而，我们应该承认，SYMPPLICITY HTN-3与之前所有的肾脏去神经支配法研究一致，即达到了与主要不良事件发生率有关的主要安全性终点，其中包括随机分配后1个月的肾脏转归¹。

要想明确阐述与SYMPPLICITY HTN-3试验相关的所有可能问题，我们必须等到研究数据全部发表之后。目前我们只能假定研究设计、操作技术或二者都可能对疗效产生了不利影响。与使用单尖消融导管有关的操作原因可致个体操作者对该技术的学习曲线陡峭，且各中心之间的经验不均衡，这可能会导致肾动脉的无效消融。SYMPPLICITY HTN-3的确是在美国多个中心进行的，估计每个中心平均治疗4-5名患者。此外，与之前主要包括白人患者的肾脏去神经支配研究相比，本项研究包括了黑人患者可能也是“治疗反应不佳”

的一个特殊原因，而通过种族分层来进行事后分析则可以阐明这一问题⁴。

在之前的SYMPPLICITY HTN-2试验中，对照组患者（所有参与者均维持使用降压药）没有接受假手术干预，而且这些患者在6个月时的SBP没有变化⁵。相比之下，在两项随机性有意的降压试验中，Carter⁶和Coope及Warrender⁷等人，将一种活性药物（在后一试验中是甲基多巴、苄二甲胍或异哇胍，在前一试验中是阿替洛尔和苄氟噻嗪）与不治疗进行对比，发现对照组患者的SBP平均显著降低16 mmHg（表1）。考虑到所有方法学局限性，本次仅基于几项研究的结果表明，肾脏去神经支配试验和药物试验的未治疗对照组之间可能存在差异。

在SYMPPLICITY HTN-3试验中，对照组接受了一种“类似安慰剂”的假手术干预。主要的问题在于假手术是否能够模拟药物试验中传统的安慰剂治疗，以及假手术对于血压或肾功能指标的作用在干预后的不同时间点是否能够持续。同样的，需要完整的SYMPPLICITY HTN-3数据来确定假手术对于这些转归的影响。然而，治疗组和对照组之间SBP存在的差异可能有助于了解为什么会发生疗效缺失，正如在所有安慰剂对照随机试验中，估算的SBP权重下降与基线水平相比 ≥ 16.0 mmHg（表1）。这些分析显示，安慰剂组中SBP与基线水平相比的权重下降为12.8 mmHg，而两组之间存在的SBP差异为11.8 mmHg。

因此，假设假手术效果与药物试验中安慰剂效果相似，与之相符的是，在假手术组中，预计SBP会有相当大的偏差——接近于15 mmHg，按照SYMPPLICITY HTN-3实验方案，在主动治疗组中，这是与基线水平相比最小的预先设定SBP偏差²。换句话说，包含类似安慰剂的假手术与肾脏去神经支配法进行比较可能会抵消主动疗法在6个月时的肾脏降血压效果。最后，尽管表1中所选药物试验与SYMPPLICITY HTN-3试验的基线血压水平没有差异，但在此类比较中，顽固性高血压表型的作用不应该被忽视。迄今为止，在大型试验中还没有研究过安慰剂对顽固性高血压的作用，但是，不能排除它们对合理用药的影响。

在肾脏方面，SYMPPLICITY HTN-3试验招募了估算肾小球滤过率 ≥ 45 ml/min/1.73m²的患者。考虑到此项研究达到了1个月组合安全性终点¹，因此个别肾脏转归（例如，终末期肾病、肾脏梗死和肾动脉并发症）可能不会受到去神经支配疗法的不利影响，这与之前的经验一致⁸⁻¹⁰。不过，此项研究还不足以证实每个肾脏转归的差异。的确，尽管针对预期使用目的缺少效果，但这种方法除了对血压的作用以外，对肾脏可能也有着有益效果，因此，这种方法可能仍是一种有前景的干预措施。至于肾脏去神经支配法在降血压方面所宣称的无效是否与除血压以外的肾脏长期受益相关，仍有待进一步观察。

由于我们正在等待完整试验数据的发

表1 随机对照试验中的SBP下降*

研究	设计	不同组之间达到的SBP差异	对照组中SBP较基线水平的差异
来自Carter (1979) ⁶ 和Coope和Warrender (1986) ⁷ 的合并数据	降压药 vs. 无治疗	- 17.8 mmHg	- 16.0 mmHg
SYMPPLICITY HTN-2 (2010) ⁵	肾脏去神经支配法加降压药 vs. 降压药	- 33.0 mmHg	+1.0 mmHg
来自有意降压试验的合并数据	主动治疗 vs. 安慰剂	- 11.8 mmHg	- 12.8 mmHg
SYMPPLICITY HTN-3 ^{1,2}	肾脏去神经支配法加降压药 vs. 假手术加降压药	尚未报道	尚未报道

*所有估算的数值都按照整体研究的样本大小(达到SBP差异)或对照组的大小(SBP较基线水平的差异)进行加权。[†]研究包括Wolff (1966)、VA-1 (1967)、VA-2 (1970)、HSCSG (1974)、MRC-1 (1980)、Sprackling (1981)、EWPHE (1985)、SHEP-pilot (1989)、SHEP (1991)、STOP (1991)、MRC-2 (1992)、TEST (1995)、Hunan Province (1997)、Syst-Eur (1997)、Syst-China (1998)、HYVET-pilot (2003)、SCOPE (2003)和HYVET (2008)。缩写词: SBP, 收缩压。

表, SYMPPLICITY HTN-3在疗效方面的意外失败使得人们不仅有些担忧这一治疗方法在临床实践中的适用范围, 也有些担心在整个领域未来对照研究的设计。在安全性范围内, 这种方法对肾脏是安全的, 这意味着将来的研究——通过合适的随机对照试验——在肾病患者中研究肾脏去神经支配法除治疗顽固性高血压之外的效果, 如今变得更加重要。

通讯作者: First Cardiology Clinic, University of Athens, Hippokraton Hospital, 114 Vassilissis Sofias Avenue, 11527 Athens, Greece.
Email: ktsioufis@hippocratio.gr

竞争性利益

C.T. 声明从Medtronic获得旅行费用并从St Jude Medical公司获得研究资助和酬金。他是ENLIGHTN I研究的主要研究者, 也是Enlightenment指导委员会的成员。

参考文献

1. Medtronic announces U.S. renal denervation pivotal trial fails to meet primary efficacy endpoint while meeting primary safety endpoint. *Medtronic* [online], <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1889335&highlight> (2014).
2. Kandzari, D. E. *et al.* Catheter-based renal denervation: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Clin. Cardiol.* **35**, 528–535 (2012).
3. Novartis announces termination of AL-TITUDE study with Rasilez®/Tekturna® in high-risk patients with diabetes and renal impairment. *Novartis* [online], <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml> (2014).
4. Calhoun, D. A. *et al.* Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* **63**, 451–458 (2014).
5. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 trial): a randomized controlled trial. *Lancet* **376**, 1903–1909 (2010).
6. Carter, B. A. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* **295**, 485–489 (1970).
7. Coope, J. & Warrender, T. S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* **293**, 1145–1150 (1986).
8. Esler, M. D. *et al.* Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* **126**, 2976–2982 (2012).
9. Worthley, S. G. *et al.* Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the Enlighten I trial. *Eur. Heart J.* **34**, 2132–2140 (2013).
10. Petras, D., Koutrotsos, K., Kordalis, A., Tsioufis, C. & Stefanadis, C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr. Clin. Pharmacol.* **8**, 197–205 (2013).

高血压

顽固性高血压——ESRD的一个危险因素

Treatment-resistant hypertension—a risk factor for ESRD

Markus P. Schlaich

在高血压患者中，即便使用了三种甚至更多种降压药也无法实现血压控制的情况正变得越来越常见。尽管已知顽固性高血压与心血管事件发生风险增加有关，但新的证据表明，顽固性高血压也是终末期肾病的一个重要危险因素。

Schlaich, M. P. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 189–190 (2014); 在线发表于2014年2月25日; doi:10.1038/nrneph.2014.26

在 Tanner 等人¹最近发表的一项研究中，为顽固性高血压与终末期肾病 (ESRD) 发病风险之间的关联提供了重要信息。他们的分析包括了 9,974 名在基线水平没有 ESRD 的高血压受试者，这些受试者来自卒中地理及种族差异原因 (REGARDS) 研究。他们对顽固性高血压的定义是：同时使用三种类型降压药，但是血压仍不受控制，三种降压药中包括一种利尿剂；或是不论血压水平如何，需要使用四种或更多种降压药对血压进行控制，其中包括一种利尿剂¹。根据此定义，发现 2,147 名 (21.5%) 患者患有顽固性高血压²。通过将 REGARDS 研究的受试者与美国肾脏数据库系统相连，Tanner 等人¹发现，与实现了血压控制的高血压患者相比，顽固性高血压患者中 ESRD 的发生率要高得多 (每 1,000 患者年的 ESRD 发生率分别为 8.86 vs. 0.88)。在多变量校正之后，顽固性高血压患者中 ESRD 的危害比为 6.32。此项研究的结果与高血压患者有关，并且有一定的临床意义。

“...肾病的预防策略应该...集中于血压升高的个体”

高血压已累及超过 25% 的成年人，并且还是缺血性心脏病、脑血管疾病以及慢性肾病的一个主要危险因素³。尽管已有许多安全且有效的降压药，但高血压的发生率仍在上升，并且接受治疗的患者中只有

三分之一能够实现充分的血压控制³。在一项高血压患病率研究中，来自国家健康及营养调查 (NHANES) 的数据表明，在使用降压药治疗的人群中，有 12.8% 符合顽固性高血压的标准⁴。在西班牙进行的一项大规模登记研究中，强调了动态血压监控与确认真正顽固性高血压之间的关联，这一数据证实在接受高血压治疗的患者中有 12% 存在顽固性高血压，但这些患者中超过三分之一的动态血压监测正常，24 小时平均血压 < 130/80 mmHg⁵。最近，来自 205,750 名偶发性高血压患者的数据显示，从开始治疗时起，在中位数 1.5 年内，有 1.9% 的患者会发展为顽固性高血压 (每 100 例患者随访年中有 0.7 名患者)⁶。

“...将血压降低至目标水平是预防肾脏事件最有效的策略之一”

这些数字令人担忧，尤其是鉴于心血管事件风险上升与顽固性高血压相关。Pierdomenico 等人⁷证实，在为期约 5 年的随访期内，对使用降压药治疗并实现了血压控制 (办公室及动态血压) 的患者，每 100 患者年中致死和非致死心血管事件的发生率为 0.87。在假性顽固性高血压 (即办公室血压升高但动态血压正常) 患者中，这些心血管事件的发生率为 1.2，而在真性顽固性高血压 (办公室及动态血压均升高) 患者中则为 4.1。

在一个有 560,352 名参与者组成、中位

随访时间为 6.8 年的大型队列中，对血压、血糖水平、总胆固醇水平与肾死亡之间的关联进行了观察⁸。收缩压成为肾死亡最强的危险因素；与平均收缩压相比，每上升一个标准差 (19 mmHg)，肾脏事件的发生风险就会上升 > 80% (危害比 1.84；95% CI 1.60-2.12)⁸，这表明肾病的预防策略应该主要集中于血压升高的个体。在另一项临床研究中，也凸显了对这种预防策略的需要，这项临床研究在 436 名已存在慢性肾病的患者中进行，其中顽固性高血压的患病率为 22.9%⁹。在顽固性高血压患者中，心血管 (1.98) 以及肾脏事件的危害比 (2.66) 都高于持续性高血压 (分别为 1.11 和 2.14) 或假性顽固性高血压 (分别为 1.24 和 1.18) 患者。

Tanner 等人¹的研究强调了血压是 ESRD 的一个危险因素，并扩展了我们对顽固性高血压这个特殊高血压患者群体的认识。由受过训练的技术人员在一次家庭检查中获取两次办公室血压读数并取平均值，同时检查药瓶获取降压药物治疗记录，将二者结合在一起，可以将受试者分为两组：存在或不存在顽固性高血压的患者。未能记录降压药剂量以及遗漏了动态血压监控是该研究设计的内在弱点，并在一定程度上导致人们怀疑顽固性高血压诊断的正确性⁵。由于缺少动态血压记录，真性顽固性高血压的患病率可能被高估。在他们的分析中可能包含了相当数量的假性顽固性高血压患者，而这可能导致危害比

要低于只包含真性顽固性高血压患者情况下的预期值。

在这种情况下，与使用三种或更少药物即可控制血压的高血压患者相比，在血压不受控制的顽固性高血压患者中，经多变量校正后的ESRD危害比特别高（7.68），而在血压受控的顽固性高血压患者中，这一数值也有所升高（2.89）¹。这些结果证实血压本身就是ESRD的一个危险因素，并且表明顽固性高血压与ESRD发病风险上升相关，顽固性高血压的诊断标准是同时使用四种或更多种降压药，其中包含一种利尿剂，而不论血压是否受控。这一结果或许可以为继续使用顽固性高血压的这一定义提供一些支持，而之前顽固性高血压的定义曾受到一些内科医生的批评。

根据这份报告和之前的研究，可以让临床医生确信，将血压降低至目标水平是预防肾脏事件最为有效的策略之一。不过，还有许多临床难点有待解决，尤其是关于在有或没有合并症的高血压患者中，降低心血管及肾脏事件风险所需的最佳血

压目标。应使用的理想的联合用药以及各种降压药的剂量、基于新型设备的方法例如肾脏去神经支配法在降低血压及交感神经活动性方面的潜力以及其它问题¹⁰，都还有待探究。

通讯作者: *Neurovascular Hypertension and Kidney Disease Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, PO Box 6492, St Kilda Road Central, Melbourne, Vic 8008, Australia.*
Email: markus.schlaich@bakeridi.edu.au

竞争性利益

M.P.S.声明他从Abbott、Boehringer Ingelheim、Medtronic、Novartis、Pfizer和Servier等公司收到过咨询费，和/或旅行及研究支持。

参考文献

1. Tanner, R. M. *et al.* Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am. J. Kidney Dis.* <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.11.016>.
2. Calhoun, D. A. *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* **51**, 1403–1419 (2008).

3. Chobanian, A. V. *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* **42**, 1206–1252 (2003).
4. Persell, S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* **57**, 1076–1080 (2011).
5. de la Sierra, A. *et al.* Clinical features of 8,295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* **57**, 898–902 (2011).
6. Daugherty, S. L. *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* **125**, 1635–1642 (2012).
7. Pierdomenico, S. D. *et al.* Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* **18**, 1422–1428 (2005).
8. O’Seaghdha, C. M. *et al.* Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560,352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension* **54**, 509–515 (2009).
9. De Nicola, L. *et al.* Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 2461–2467 (2013).
10. Hering, D., Esler, M. D. & Schlaich, M. P. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation. *EuroIntervention* **9** (Suppl. R) R127–R135 (2013).

影像学

BOLD评估——RAAS抑制在CKD中的作用

BOLD assessment—effects of RAAS inhibition in CKD

Lilach O. Lerman

血-氧-水平-依赖性MRI能够对肾脏脱氧血红蛋白水平和组织缺氧情况进行无创性评估。由于组织氧合减少可能会导致急性和慢性肾病（CKD），因此这种检查工具已经被用于检查CKD患者。实际上，肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的有益作用可能在一定程度上就是通过氧合增加导致的。

Lerman, L. O. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 247–248 (2014); 在线发表于2014年3月25日; doi:10.1038/nrneph.2014.58

已知有多种有害刺激物都可以促进肾脏组织纤维化、微血管减少以及组织缺氧，这些问题会导致自动蔓延的肾脏损伤循环。在过去二十年间，对组织缺氧在慢性肾病（CKD）发病过程中的作用已经引发了大量关注，但是一直以来很难获得证明。在实验中，可以通过对哌莫硝唑进行免疫染色来评估组织样本内的缺氧情况，哌莫硝唑在给药时会在哺乳动物细胞内激活并在氧分压 <10 mmHg处形成蛋白加合物，或者可以通过对缺氧诱导因子进行免疫染色进行评估，这些因子在缺氧情况下会发生积聚并与细胞核缺氧反应元件结合从而激活适应性信号传导。氧气供给的两项常见评估方法——局部红细胞流速（微血管灌注的一项指标，通过激光多普勒流速探针进行评估）以及氧张力（通过氧微电极进行测量）——受到需要进行肾脏组织取样的限制。通过在肾动脉和静脉中进行氧分压采样来测量肾脏耗氧量这种方法是有用的，但是因为这是一种有创检查，限制了这种方法的常规使用。此外，这些测量指标并不必然与肾脏内的局部变化相关¹。因此，缺少能够评估患者肾脏组织缺氧的无创技术，一直限制了对CKD的研究。

血-氧-水平-依赖性（BOLD）MRI是一种新型的强大工具——这种方法通常作为“功能性MRI”用于大脑——它已经成为一项用于评估肾脏氧合作用的引人注目的技术。BOLD-MRI使用的内源性造影剂是顺磁性脱氧血红蛋白，随着其浓度增

加，它会加速信号衰减（即缩短 $T2^*$ ），并相应的增加BOLD指数 $R2^*$ （ $1/T2^*$ ）。 $R2^*$ 增加被认为与组织缺氧相关。由于MRI具有断层成像的能力，因此可以在图像中观察到的肾脏任何区域对 $R2^*$ 进行采样，并可以在肾脏中区分皮质和髓质的氧合水平。此外，还可以使用选择性试验来观察氧依赖性肾功能储备。例如，呋塞米可以抑制髓质髓升支粗段中的氧依赖运输，降低耗氧量并增加氧合水平；因此，对这种利尿剂的反应可以被认为是基底肾小管氧依赖运输的一个指标。

Siddiqi等人²最近使用BOLD-MRI技术，分别在急性或慢性抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）前后，对10名CKD高血压患者进行了评估。这些患者在停止之前的RAAS抑制剂3周后接受了BOLD-MRI，并在使用肾素抑制剂阿利吉仑（300 mg每天， $n=5$ ）进行慢性治疗6周后再次接受BOLD-MRI，或是在使用血管紧张素转化酶抑制剂甲硫丙脯酸（50 mg， $n=5$ ）进行急性治疗后1小时再次接受BOLD-MRI。为了进行对比，还在使用甲羟丙脯酸之前及之后1小时对5名健康（并年轻很多）志愿者进行了扫描。BOLD-MRI数据表示为 $T2^*$ 以及皮质和髓质 $T2^*$ 的比值。作者发现，在阿利吉仑和甲硫丙脯酸治疗后，CKD患者的血压都会降低。在组内或组间，没有发现皮质和髓质 $T2^*$ 数值之间存在显著差异，且对RAAS抑制的反应也没有发生变化²。在治疗后，CKD患者的

皮质和髓质 $T2^*$ 比值趋于下降，但只有在将两个治疗组合并时才能达到统计学意义。作者推测，这些观察结果与CKD患者中RAAS抑制剂治疗可以改善肾脏氧合水平的观点相一致，尤其是在髓质中。这一效果可能继发于灌注改变²，但这个结论无法获得本次研究所收集数据的支持。

正如Siddiqi等人²所承认的，样本量较小导致在大多数参数中都无法检测到显著差异。在RAAS抑制后出现的皮质和髓质 $T2^*$ 的比值变化趋势的特异性并没有与其它降压药或血管性药物或安慰剂进行比较。此外，大多数患者都在使用利尿剂，而这会增强RAAS活性。不过在整个研究过程中，利尿剂的使用都保持稳定，因而被认为不会干扰RAAS抑制剂的作用。

从RAAS对肾脏氧合水平的这项研究中，我们能学到什么呢？难以推断RAAS抑制的感知作用到底是由于髓质灌注增加、耗氧量减少还或皮质变化导致的——尤其考虑到一半的CKD患者存在血管疾病，且组织氧合水平反映了氧气供给和消耗之间的一种平衡。然而，最近的一项研究支持RAAS在CKD中具有一定作用，这项研究在14名CKD患者中（其中7名患者还同时患有2型糖尿病）³，使用BOLD-MRI技术检测到了明显的肾脏内皮质组织缺氧，尽管没有评估髓质氧合水平以及肾灌注水平。在使用血管紧张素受体阻断剂奥美沙坦（20 mg）后1小时，组织缺氧获得了缓解。有趣的是，Welch等人⁴的研究显示，血管紧张素

II可导致肾脏皮质组织缺氧并可降低氧运输的效率。此外, Palm和Wilcox的研究还发现, 在正常大鼠中, RAAS抑制会增加皮质和髓质组织的氧分压。综合考虑, 这些结果表明, RAAS阻断可以通过改善组织灌注和氧气使用效率来增加肾脏氧合水平。

另一个重要的结论在于, BOLD-MRI技术是一种强大的工具, 可以检测肾实质的氧合水平⁶。无法区分皮质和缺氧髓质之间的T2*可能与所用的MRI仪器的磁场强度有关, Siddiqi等人²没有指明这个参数。在另一项研究中, Gloviczki等人⁷表示, 与1.5 T MRI相比, 3 T MRI能够更有效地检测到皮质髓质氧合梯度以及耗氧量的改变。此外, BOLD信号对磁场不均一很敏感, 这可能会干扰对不同扫描仪和不同条件下获得结果进行的比较。潜在的病因异质性可能还会妨碍使用BOLD-MRI区分不同阶段的CKD患者⁸。例如, 在合并2型糖尿病的高血压患者中⁹, RAAS阻断不会提高肾脏组织氧合水平, 而这种工具却可以在肾动脉狭窄患者中获得效果¹⁰。

Siddiqi等人²进行的这项研究证实了BOLD-MRI技术的潜在能力, 但同样重要的是, 也证实了需要对研究进行仔细设计和谨慎的数据解读。这项研究的结果鼓励人们进行更多研究, 以求最终将这种技术的使用从研究领域扩展到对CKD患者的临床管理。

通讯作者: Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA.
Email: lerman.lilach@mayo.edu

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Gloviczki, M. L. *et al.* Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. *Hypertension* **58**, 1066–1072 (2011).
- Siddiqi, L. *et al.* Inhibition of the renin-angiotensin system affects kidney tissue oxygenation evaluated by magnetic resonance imaging in patients with chronic kidney disease. *J. Clin. Hypertens.* **16**, 214–218 (2014).
- Manotham, K. *et al.* Angiotensin II receptor blocker partially ameliorated intrarenal hypoxia in chronic kidney disease patients: a pre-/post-study. *Intern. Med. J.* **42**, e33–e37 (2012).
- Welch, W. J., Mendonca, M., Aslam, S. & Wilcox, C. S. Roles of oxidative stress and AT1 receptors in renal hemodynamics and oxygenation in the postclipped 2K,1C kidney. *Hypertension* **41**, 692–696 (2003).
- Palm, F., Onozato, M., Welch, W. J. & Wilcox, C. S. Blood pressure, blood flow, and oxygenation in the clipped kidney of chronic 2-kidney, 1-clip rats: effects of tempol and angiotensin blockade. *Hypertension* **55**, 298–304 (2010).
- Inoue, T. *et al.* Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1429–1434 (2011).
- Gloviczki, M. L. *et al.* Comparison of 1.5 and 3 T BOLD MR to study oxygenation of kidney cortex and medulla in human renovascular disease. *Invest. Radiol.* **44**, 566–571 (2009).
- Michaely, H. J. *et al.* Renal BOLD-MRI does not reflect renal function in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **81**, 684–689 (2012).
- Pruijm, M. *et al.* Blockade of the renin-angiotensin system and renal tissue oxygenation as measured with BOLD-MRI in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **99**, 136–144 (2013).
- Textor, S. C. *et al.* The use of magnetic resonance to evaluate tissue oxygenation in renal artery stenosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 780–788 (2008).

移植

T细胞耗竭——平衡急性排异反应与癌症风险

T-cell depletion—balancing acute rejection and cancer risk

Uttam G. Reddy 和 Gabriel M. Danovitch

最近一项研究的作者指出，急性排异反应的促炎症状态结合T细胞耗竭抗体疗法的使用，可能可以解释为何肾移植术后会出现癌症风险升高。不过他们的研究结果并不完全支持这一结论；单独使用T细胞耗竭抗体也有可能增加癌症发病风险。

Reddy, U. G. & Danovitch, G. M. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 301–302 (2014); 在线发表于2014年4月8日; doi:10.1038/nrneph.2014.61

在肾移植受体中，癌症发生率至少比一般人群高1.5倍¹。癌症风险增加，被认为是由于使用免疫抑制药物导致，这可能会限制器官移植对患者的益处。事实上，免疫抑制患者的癌症发生与免疫抑制剂的类型和总剂量、病毒感染以及来源于供者的肿瘤有关²。尽管在实体器官移植受者中，免疫抑制与癌症发生率上升之间的关系已经获得了公认³，但还不清楚急性排异反应是否也会导致癌症发病风险上升。

“T细胞耗竭抗体...必须理智且审慎的使用以获得最佳的患者转归”

临床前和体外癌症模型表明，全身性炎症在癌症发生过程中有一定作用⁴，但数据显示，排异反应单独增加恶性肿瘤发病风险的情况十分罕见⁵。现在，基于此项新研究的发现，Lim等⁶人提出，由急性排异反应导致的促炎症状态与治疗排异反应使用的T细胞耗竭抗体可能是导致移植后癌症发病风险增加的原因。在他们的研究中，使用了澳大利亚和新西兰透析和移植登记研究 (ANZDATA) 的数据，这项研究对7,153名在1997至2009年间接受肾移植的患者进行了中位数为5.1年的随访。作者报告称，467名在研究期间罹患癌症的受体中，有143名曾发生一次或多次排异反应。泌尿系统癌症 (31.5%) 是最常见的癌症类型，其次是移植后淋巴组织增生性疾病 (20.1%) 和黑色素瘤 (17.3%)，以及结直肠癌 (9.4%)、

前列腺癌 (8.1%)、肺癌 (6.6%) 和乳腺癌 (3.8%)。类似的，在美国的一项肾移植受者 ($n=35,765$) 研究中，与一般人群相比，肾移植受者中的结直肠癌、肺癌、前列腺癌、食道癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌以及乳腺癌的发病率要高出两倍；睾丸癌和膀胱癌的发病率要高出近三倍；而肾癌的发病率要高出约15倍⁷。

Lim等人⁶的研究清楚的显示，与没有发生急性排异反应因而不需要使用T细胞耗竭抗体治疗的肾移植受者相比，发生急性排异反应并使用T细胞耗竭抗体进行治疗的肾移植受者有着明显更高的癌症发病风险 (校正后的危害比[HR]1.42, 95% CI 1.02-1.99, $P=0.039$)。有趣的是，他们指出，急性排异反应的促炎症环境也可能造成癌症发病风险升高。然而，与没有发生急性排异反应的患者相比，在发生急性排异反应但没有使用T细胞耗竭抗体治疗的患者中并没有明显更高的癌症发病风险 (校正后的HR为1.33, 95% CI 0.95-1.95, $P=0.112$)，表明T细胞耗竭治疗本身就可导致癌症发病风险升高。

之前对ANZDATA人群进行的一项研究显示，T细胞耗竭抗体疗法不论是作为诱导疗法还是排异反应治疗方法，都与肾移植后非霍奇金氏淋巴瘤发病风险上升有关⁸。此外，研究发现，与IL-2受体拮抗剂相比，使用T细胞耗竭抗体进行诱导治疗会导致肾移植受者中癌症发病风险升高⁹。在敏感性分析中，Lim等人⁶排除了接受了T细

胞耗竭抗体诱导治疗的患者，并显示在接受T细胞耗竭疗法治疗急性排异反应的患者中，总体癌症发生率以及泌尿系统癌症发生率仍然明显高于没有发生急性排异反应的患者。不论使用了什么样的诱导治疗，发生排异反应但没有使用T细胞耗竭抗体的患者所面临的癌症发病风险并没升高。

可惜的是，作者并没有将癌症发病风险与用药剂量或T细胞耗竭疗法的持续时间进行关联。通常情况下，与T细胞耗竭抗体疗法仅用于诱导的患者相比，用于治疗急性排异反应的患者会接受更长时间的T细胞耗竭抗体治疗。尽管Lim等人⁶的报告称，少于5%的研究参与者接受了超过一个疗程的T细胞耗竭抗体疗法对急性排异反应进行治疗，但他们并没有给出有关疗程的更多信息，而这些信息可能无法获得，因为这是一项对登记数据进行的回顾性分析。接受这种治疗的患者中癌症发病风险升高可能与治疗剂量和持续时间有关。

较高的泌尿系统癌症发生率与美国肾脏数据系统中的数据一致，后者显示在终末期肾病患者中，膀胱癌和肾癌的发生率要高于其它恶性肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤和肺癌⁷。泌尿系统癌症常常来源于原生肾脏疾病。然而，在移植人群中这些癌症发病风险的增加也可能部分是由于在患者中高发病毒性感染 (例如EB病毒、人乳头瘤病毒和BK多瘤病毒)，这些患者由于排异反应而使用了大剂量免疫抑制药物。因为T细胞耗竭降低了细胞毒性T细

胞反应的功效，所以这些患者易受感染，因此发生病毒相关性泌尿系统癌症的风险可能更高。

Lim等人⁶首次报告了这方面的研究，即特别分析了肾移植后排异反应与整体及特定位置癌症发病风险之间的关联。值得称赞的是，他们的研究显示使用T细胞耗竭药物会使癌症发病风险增加，尽管从其分析中排除了所有非黑色素细胞皮肤癌和癌前病变或原位病变。移植受体中非黑色素细胞皮肤癌的发生率升高是一个公认的现象¹⁰，而排除这些癌症可以增加作者研究结果的可靠性。然而，本项研究也确实存在一些明显的局限性。由于ANZDATA登记研究没有收集T细胞耗竭抗体药物制剂的相关数据，因此有关哪种剂型会导致更高的癌症发病风险，仍无法得出结论。此外，研

究也没有列出任何有关移植前免疫抑制暴露的信息。这种暴露是尚未得到足够重视的因素并可能导致移植后发生恶性肿瘤。还需要进一步的研究来调查T细胞耗竭抗体不同剂型以及累积暴露对于癌症发病风险的影响，从而指导在此患者人群中的临床决策。

研究者发现，在发生急性排异反应并接受T细胞耗竭抗体治疗的肾移植受者中，癌症的发生率升高，这一发现应该引起治疗这些患者的临床医生的注意。然而，免疫抑制的好处与坏处之间的相互作用并非新闻，它一方面需要抵抗感染和癌症，另一方面要抵抗排异反应。对于发生排异反应的移植受体，临床医生必须平衡两种风险，其中一种是与免疫抑制有关的癌症发病风险升高，另一种则是有限治疗时可能

出现的移植物丢失风险。在计划急性排异反应治疗时，应该考虑以下因素，包括患者年龄、既往免疫抑制史、免疫状况、急性排异反应时间、预期的移植转归以及若需重新移植可能遇到的困难。在移植患者中，T细胞耗竭抗体可能是一把双刃剑，因而必须理智而审慎的使用，以使患者获得最佳转归。

通讯作者: Division of Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA, 7-155 Factor Building, 10833 Le Conte Boulevard, Los Angeles, CA 90095-1689, USA (U.G.R., G.M.D.).

Email: gdanovitch@mednet.ucla.edu

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

免疫学

移植中的T_{REG}细胞——一把双刃剑?T_{REG} cells in transplantation—a double-edged sword?

Fadi G. Lakkis

在移植和自身免疫性疾病中常用的免疫抑制药物都与癌症发生率增加有关。现在，一项新研究报告称，血液中调节性T细胞数量与肾脏移植受者中侵袭性皮肤癌的发生风险存在直接关联。

Lakkis, F. G. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 185–186 (2014); 在线发表于2014年3月11日; doi:10.1038/nrneph.2014.35

一把双刃剑在战场上有着明显的优势——它两边都可以砍杀。使用这种武器的骑士能够在不调整握姿的情况下，杀死无数从四面八方袭击他的敌人。然而如果旋转过头，双刃剑也会很快对骑士自己造成重大伤害。这种血腥的场景似乎像是巨蟒剧团电影中的一幕，但事实上，它也是目前免疫抑制治疗在器官移植中作用的准确写照。

“...在癌症确诊时，T_{REG}细胞的数量出现增加...”

众所周知，免疫抑制药物是把双刃剑；它们可以防止排异，但是也可能导致移植受体出现许多副作用，包括癌症¹。因此，移植的一个目标就是在不增加排异反应发生率的情况下将免疫抑制的副作用降至最低。通过识别早期生物标记物或许可以实现这一目标，使医生可以及时进行干预来减小副作用，或者可以通过开发新型特异性免疫调节治疗方法来减少或消除非特异免疫抑制药物负担。Hope等人²最近的一项研究针对这两种方法提供了有价值的见解。

Hope及其同事检测了116名肾移植受者血液中的免疫细胞表型并进行了为期15个月的前瞻性随访，其中65名患者目前或曾经患有实质器官癌症或皮肤鳞状细胞癌(SCC)²。这一人群中较高的癌症发生率使得虽然样本量依旧很小，却仍然达到了统计学显著性，这并不令人惊讶，因为这

一研究是在澳大利亚进行的，在那里器官移植后SCC的发生率要明显高于其它西方国家（最有可能的原因是暴露于高水平的紫外线）³。

研究人员报告了三项重要的观察结果。首先，与没有罹患癌症的肾移植受者相比，目前或曾经患有癌症的肾移植受者血液中通常有着明显更多或更高比例的调节性T (T_{REG}) 细胞。其次，在之前患有SCC的患者中，大量的T_{REG}细胞可以预测免疫表型检测后100天内会发生侵袭性SCC，而且敏感性(80%)和特异性(78%)都相当高。此外，T_{REG}细胞的数量在癌症确诊时出现增加，而在肿瘤成功切除后可返回基线水平。这些结果表明，T_{REG}细胞数量与肾移植后癌症发生率之间存在着强烈关联，可能是一种因果关系。

有趣的是，Hope等人²在这个患者人群中还发现，癌症与类别转换记忆B细胞数量之间存在一定关联。在一个患者亚组中，癌症患者($n=23$)中调节性B细胞(B_{REG})的比例要高于非癌症患者($n=12$)，但这一差异未达到统计学显著水平。由于对B_{REG}细胞的数量及功能进行定量十分复杂⁴，因此还需要进一步的研究来探查B_{REG}细胞与癌症之间的潜在关联。

T_{REG}细胞属于一类自然生成且可以抑制免疫反应的T细胞子集⁵；它们导致癌症发生与发展的作用已经获得了公认⁶。然而，T_{REG}细胞还会抑制排异反应-已经有人提出，获得性转移这些细胞可以成为一种实现移植接受的方法，而不需要完整剂

量的免疫抑制⁷。数项在移植受者中进行的获得性T_{REG}细胞疗法临床试验目前都还处于规划阶段⁷，目标是减少免疫抑制药物负担并改善移植转归。Hope等人²的研究在此方面提供了两项重要的见解，首先，数据表明T_{REG}细胞的比例或数量可以作为肾移植后发生癌症的生物标记物或预测因子，尤其是在之前有过癌症病史的侵袭性癌症高危患者中。其次，他们提出了一种可能性，即T_{REG}细胞治疗可能也是一把双刃剑：一方面它可以防止移植排异，另一方面它可能导致癌症发生率升高或进展。因此，很明显需要开发抗原特异性或供体特异性T_{REG}细胞疗法，以抑制直接针对移植物的免疫反应，而不抑制急需的针对癌症和感染的有益免疫反应。

在Hope等人²的研究中，还存在一些可能会混淆数据解读的变量。例如，癌症患者的年龄明显比非癌症患者大(中位数分别为50岁 vs. 41岁, $P=0.01$)，这提出了一种可能性，即免疫表型不同可能是由于年龄不同造成的。的确，有报道发现在健康人中，自然生成(来自胸腺)的T_{REG}细胞数量随年龄增长而增加⁸。但是，这些细胞数量的增多出现在比该研究参与者老得多(年龄>70岁)的个体中^{9,10}。

此外，当移植受者中发生癌症时，医师通常会降低免疫抑制的水平，而本研究中似乎也是这样；癌症患者所接受的抗恶性肿瘤增生药物比非癌症患者少。这一差异使读者思考，是否是较低剂量的免疫抑制导致了癌症组中T_{REG}细胞数量增加。然

而，在癌症确诊前、确诊时以及切除后， T_{REG} 细胞数量的暂时变化表明， T_{REG} 细胞数量与癌症发病之间确实存在真实的关联，而不是由免疫抑制剂量差异所导致的假象。

总之，这项新研究突出了调节性免疫细胞与肾移植受者中癌症发病风险之间的重要关联。这种关联可以鼓舞人们对生物标记物的研究，以预测移植后癌症的发生，并且还可以传递警告信息，在不考虑注射细胞抗原特异性的情况下应慎重使用免疫调节细胞疗法来防止排异。

通讯作者: Thomas E. Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh School of Medicine and University of Pittsburgh Medical Center, BST-W1548, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15261, USA.
Email: lakkisf@upmc.edu

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Webster, A. C., Craig, J. C., Simpson, J. M., Jones, M. P. & Chapman, J. R. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* **9**, 2140–2151 (2007).
2. Engels, E. A. *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* **306**, 1891–1901 (2011).
3. Vadjic, C. M. *et al.* Cancer before and after kidney transplantation. *JAMA* **296**, 2823–2831 (2006).
4. Borsing, L., Wolf, M. J., Roblek, M., Lorentzen, A. & Heikenwalder, M. Inflammatory chemokines and metastasis—tracing the accessory. *Oncogene* <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2013.272>.
5. Caforio, A. L. *et al.* Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* **102** (Suppl. 3), III222–III227 (2000).
6. Lim, W. H. *et al.* Acute rejection, T-cell depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation* <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000442773.38510.32>.
7. Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. T. & Wang, C. Cancer after kidney transplantation in the US. *Am. J. Transplant.* **4**, 905–913 (2004).
8. Webster, A. *et al.* Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 1. Art. No.: D003897. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003897.pub3>.
9. Euvrard, S., Kanitakis, J. & Claudy, A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1681–1691 (2003).
10. van Leewun, M. *et al.* Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood* **114**, 630–637 (2009).

RAS系统以外的糖尿病肾病治疗方法

Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS

Beatriz Fernandez-Fernandez, Alberto Ortiz, Carmen Gomez-Guerrero 和 Jesus Egido

摘要：尽管血糖和血压控制获得了一定改善，并且肾素-血管紧张素系统（RAS）阻断剂能有效减少蛋白尿，但是在发达国家，糖尿病肾病仍然是导致终末期肾病的最常见原因。这个结果与下列假说一致，即目前使用的治疗方法并没有调节或终止可以导致肾脏疾病进展的关键致病机制。虽然大量研究阐述了糖尿病肾病进展的分子信号机制，但是许多关于肾脏保护药物的临床试验都以失败告终，说明对该病的致病机制的了解仍然不足。这些临床试验包括使用帕立骨化醇治疗早期糖尿病肾病和使用甲基巴多索隆治疗晚期疾病的临床试验。临床前研究显示，基于受体拮抗剂、中和抗体、激酶抑制剂、小分子化合物和肽的技术具有一定的肾脏保护作用，根据这些研究结果，目前正在进行随机对照试验对这些治疗方法进行验证。II期临床试验正在研究针对炎症、纤维化和信号传导通路的治疗策略。然而，目前仅有一项试验对潜在的肾脏保护药物（阿曲生坦）进行上市前许可研究，未来还需进一步对新型降糖药物的肾脏保护作用进行研究。

Fernandez-Fernandez, B. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 325–346 (2014); 在线发表于2014年5月6日; doi:10.1038/nrneph.2014.74

前言

糖尿病的患病率已经达到普遍的程度。在世界范围内，约有3.47亿糖尿病患者，预计到2030年，该数字将增加至4.3亿¹。虽然预计发展中国家的糖尿病发生率增长速度最快，但发达国家的发病率也在增加²。1988-1994年NHANES III调查（ $n=14,622$ ）显示，美国42%的糖尿病患者存在肾脏疾病（定义为白蛋白尿和或肾功能下降）³。患有糖尿病肾病的患者，其心血管事件发生风险和死亡风险均增加^{3,4}。目前的治疗方法，除了优化代谢和血压控制外，主要依赖于肾素-血管紧张素系统阻断后的肾脏保护、抗蛋白尿和抗高血压作用^{5,6}。然而，对于大部分的患者，这种治疗不足以阻止疾病向终末期肾病（ESRD）进展⁷。因此，在发达国家，糖尿病仍然是导致ESRD的最常见原因，后者可见于25-40%的新发患者⁸。在新的有效的糖尿病肾病治疗方法开发出来之前，全球范围内ESRD患者和相关心血管疾病患者人数的增加，将超过医疗资源的承受能力，可能会导致大部分地区出现人间悲剧。

在本篇综述中，我们描述了糖尿病肾病的进展和过去10年间肾脏保护治疗的发展，着重分析了失败的随机、对照临床试验。此外，我们还讨论糖尿病肾病潜在的治疗方法，这些方法已经在动物模型中得到证实的或者目前正在进行临床随机对照试验。

糖尿病肾病的进展

糖尿病肾病可被用于描述肾脏疾病的临床、分

要点

- 当前糖尿病肾病的治疗基于血压控制和肾素-血管紧张素系统阻断剂的抗蛋白尿和抗高血压作用
- 糖尿病肾病仍然是终末期肾病最为常见的原因，这提示有必要寻找除RAS治疗之外的治疗方法
- 在过去数年间，数项主要临床试验并未显示新的糖尿病肾病治疗手段能使患者获益
- 对药物机制和糖尿病肾病致病机制的了解不足、缺少诊断金标准、临床试验入选人群存在异质性以及缺少硬转归指标可能是导致试验获得阴性结果的原因。
- 正在进行的糖尿病肾病临床试验，目前正就针对信号通路、炎症和纤维化的新治疗手段进行研究
- 不幸的是，大部分这些临床试验的主要转归是白蛋白尿（这可能与肾功能丢失无关）或估算肾小球滤过率（GFR），这可能并不能充分地反映实际GFR

析和病理学特征，最早于20世纪70年代在1型糖尿病（T1DM）患者中首先描述，随后在2型糖尿病（T2DM）患者中也观察到了该病^{9,10}。糖尿病肾病的经典表现包括初始微量白蛋白尿（尿白蛋白排泄率[UAER]为30-300 mg/24 h）随后进展为大量白蛋白尿（UAER \geq 300 mg/24 h），随着疾病进展，肾功能逐渐恶化，最终进展为ESRD¹¹。然而，血管损伤和合并症也会影响该病的自然病程，特别是在T2DM患者中。约有25-35%的糖尿病合并肾功能下降患者会其蛋白尿是正常的或仅有微量白蛋白尿，这就对导致肾脏损伤的机制和潜在的治疗靶点提出了新的问题^{12,13}。即使是在RAS阻断治疗成为糖尿病肾病标

框1 导致DKD进展的潜在原因*

- 血液动力学介导的急性肾损伤反复发作
- 合并有肾脏疾病
- 血管疾病
- 高尿酸水平
- 全身或局部炎症
- 高血糖导致的肾小管细胞损伤

*白蛋白尿<300 mg/g的患者。缩略词：DKD：糖尿病肾病

准治疗之前，在未出现大量蛋白尿的情况下，肾功能也会出现下降¹⁴。

EDIC/DCCT研究入选了1,439名T1DM患者，在平均19年的随访期内出现3期CKD（定义为估算肾小球滤过率[eGFR] <60 ml/min/1.73 m²）的患者，24%的蛋白尿是正常的，16%存在微量白蛋白尿，61%存在大量白蛋白尿¹²。虽然与正常蛋白尿相比，大量白蛋白尿与eGFR下降更快相关（分别为每年5.7%和1.2%），但是微量白蛋白尿的患者较正常蛋白尿患者仅有轻微的恶化（eGFR下降为每年1.8%）¹²。此外，在英国前瞻性糖尿病研究（n=5,102）中，61%的T2DM合并正常白蛋白尿的偶发性患者出现eGFR下降，其中39%从来没有出现白蛋白尿¹⁵。在NHANES III调查中，20%的糖尿病合并4期CKD（GFR <30 ml/min/1.73m²）患者存在正常白蛋白尿（尿白蛋白与肌酐比[UACR] <30 mg/g）¹⁶，在DEMAND研究中，20%的T2DM合并eGFR <60 ml/min/1.73m²的患者（n=11,315）存在正常白蛋白尿，仅有31%的患者存在微量白蛋白尿¹⁷。这些数据并不支持经典的理论，即在糖尿病肾病的进展过程中，白蛋白尿总是出现在肾脏损伤之前。

目前也提出了一些假设，旨在解释在正常白蛋白尿或微量白蛋白尿患者中的糖尿病肾病进展的原因（框1）。急性肾脏损伤（AKI）反复发作且恢复不完全、血流动力学变化和肾脏血管疾病可能是其致病因素^{18,19}。虽然某些因素可能在老年个体中更为常见，但是也可以在年轻的T1DM患者中观察到无蛋白尿的糖尿病肾病（平均年龄为30±7岁）¹²。长期T1DM（≥10年）、平均年龄为35岁的105名正常白蛋白尿患者中，22%存在eGFR下降（<90 ml/min/1.73m²）²⁰。当患者合并有与糖尿病无关的肾脏

疾病时，缺少肾脏活检有可能会漏诊¹⁸。在接受肾脏活检的某些T2DM患者中，出现微量白蛋白尿或大量蛋白尿的23名患者中有22名患者出现糖尿病肾病的经典变化，但在正常白蛋白尿的8名患者中仅3名出现这些变化，这说明其他因素（如：年龄、血压控制和动脉粥样硬化）也有可能参与了肾脏损伤过程²¹。然而，该报告同样描述了在无白蛋白尿的情况下仍然出现病理学变化的情况。

高尿酸血症和全身炎症与无蛋白尿的糖尿病肾病有关^{22,23}。高尿酸血症也与血浆肾素活性增加和高血压相关²⁴，而正常高值范围（315.27 μmol/l）内的血清尿酸水平与364名正常白蛋白尿的T1DM患者以及311名微量白蛋白尿的T1DM患者的肾功能下降相关²⁵。在这些患者中，基线尿酸水平能预测GFR丢失情况，但与UAER增加无关²³。此外，肾小管细胞是高血糖和葡萄糖降解产物的直接靶点^{26,27}。因此，即使在无明显白蛋白尿时，高血糖仍有可能直接增加肾小管细胞的死亡或激活这些细胞中的炎症介质²⁷。然而，残余白蛋白尿仍然是糖尿病肾病进展的主要危险因素，正常白蛋白尿患者常常能够获得最佳的临床转归^{12,15}。

某些患者的白蛋白尿与GFR进行性丢失会出现分离现象，这也就对在随机对照临床试验中使用替代性终点指标（如：白蛋白尿）评价疗效的有效性提出了质疑。在某些备受瞩目的临床试验^{14,28}中，针对白蛋白尿的抗蛋白尿治疗获益与GFR增加或硬终点（如：死亡或需要透析）下降无关。尽管存在这些问题，但是在大部分针对肾脏保护药物治疗糖尿病肾病的临床试验中，都将白蛋白尿作为主要转归，因为这样设计的研究随访期更短，样本量需求也较小^{29,34}。然而，这些研究中获得的阳性结果并不能为预防肾功能恶化提供证据。

标准治疗方法

使用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或I型血管紧张素II受体阻断剂（ARBs），是目前糖尿病肾病患者控制血压、降低蛋白尿和延缓肾功能丢失的标准治疗方法。2014年修订的美国糖尿病协会（ADA）糖尿病标准治疗指南也推荐，使用ACE抑制剂或ARB治疗微量白蛋白尿或大量白蛋白尿⁶。患有T2DM和高血压的正常白蛋白尿患者，RAS阻断能延缓微量白蛋白尿的进展¹⁴。然而，ARB和ACEI均

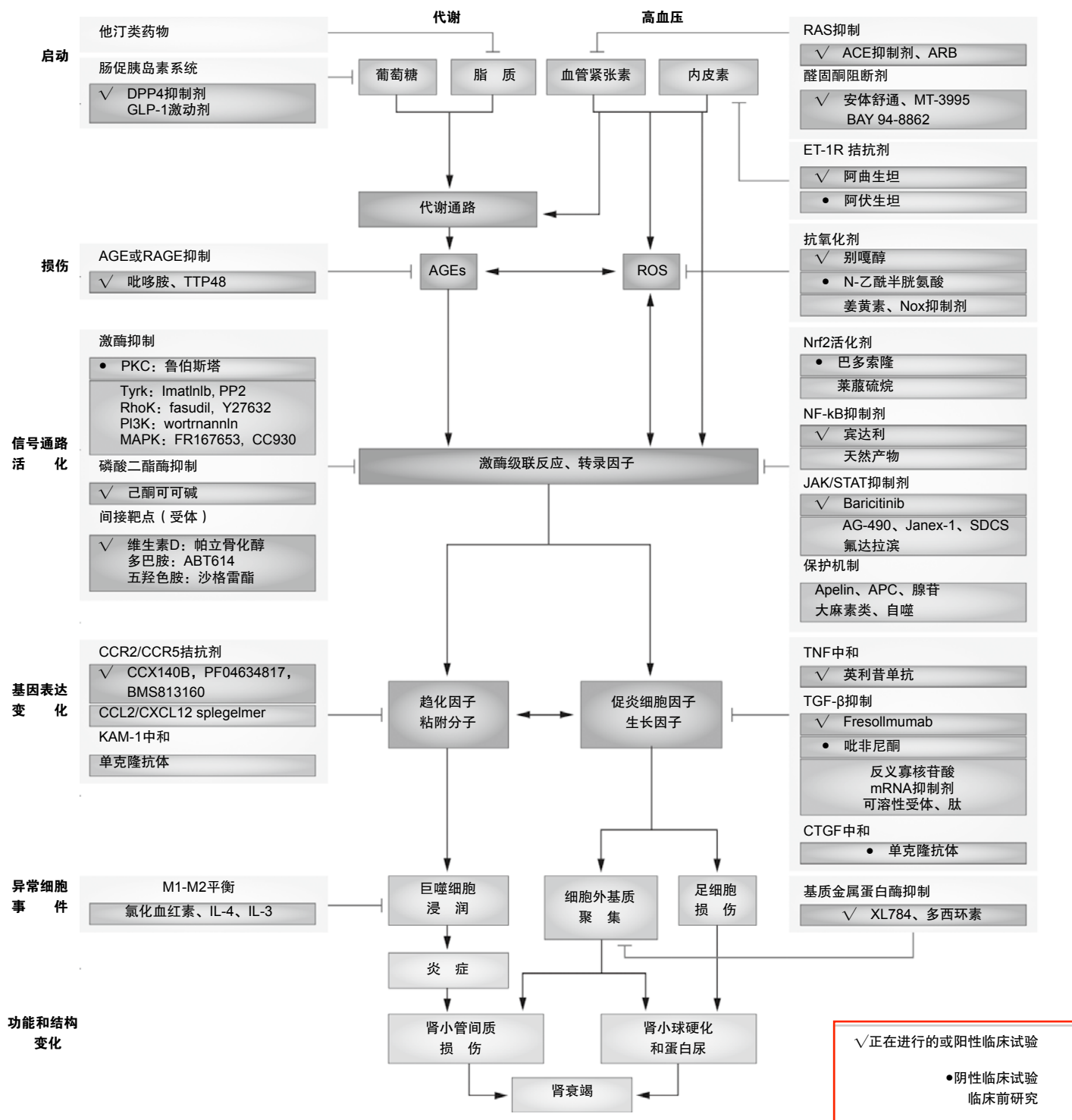


图1 糖尿病肾病的致病机制和治疗靶点。模式图显示了某些因素参与糖尿病肾病的进展和治疗干预时的潜在靶点。基于相关临床试验（包括获得阳性结果、阴性结果和正在进行的临床试验）和动物模型研究结果选择的复合物。缩略词：ACE：血管紧张素转换酶；APC：活化蛋白C；ARB：血管紧张素受体阻断剂；RAS：肾素-血管紧张素系统；ROS：氧自由基

未显示能够预防正常血压的T1DM患者出现微量蛋白尿³⁵。因此，2012年针对糖尿病和CKD的KDOQI指南³⁶和2014年的ADA指南⁶都不推荐使用ACE抑制

剂或ARBs作为正常血压、正常白蛋白尿的糖尿病肾病患者的主要预防措施。与单一-RAS阻断相比（ACEI剂或ARB），双重

阻断RAS (ACEI联合ARB) 有可能更有效的降低蛋白尿。然而, 基于对肾功能的分析, 该项措施并未额外增加疗效, 反而增加不良反应的发生率和严重程度, 因此, 2012年KDOQI指南³⁶、2012年KDIGO指南⁵和2014年ADA指南⁶都不推荐双重阻断RAS的方法。ALTITUDE³⁷和VA NEPHRON-D³⁸随机对照临床试验显示, 与单一RAS阻断相比, 就肾功能来说, 联合治疗并未使获益增加。相反, 两项研究都因为安全原因而提前终止。在ALTITUDE研究中, T2DM患者在RAS阻断标准治疗中, 额外增加了肾素抑制剂阿利吉仑, 尽管双重RAS阻断组的血压和白蛋白尿更低, 但并未显示能够降低复合终点 (包括ESRD) 的发生³⁷。与此类似, 在VA NEPHRON-D研究中, 在T2DM、UACR >300 mg/g和eGFR 30–89 ml/min/1.73 m²患者中, 比较了ACEI (赖诺普利) 联合ARB (氯沙坦) 与安慰剂的疗效。结果显示, 联合治疗并未在主要终点事件 (包括肾功能恶化和死亡) 的发生率上获益更多³⁸。在两项研究中, 双重RAS阻断能增加患者罹患高钾血症和AKI的风险。目前正在进行的随机对照临床试验, 研究了RAS阻断联合盐皮质激素受体拮抗剂 (MRAs) 的疗效, 后者能影响醛固酮作用的发挥。

2007年KDOQI糖尿病和CKD指南推荐, 在糖尿病肾病患者中, 目标血压应该控制在 $\leq 130/80$ mmHg³⁹。然而, 2012年KDIGO指南⁵推荐, 对于正常白蛋白尿的糖尿病患者, 目标血压应该控制在 $\leq 140/90$ mmHg, 因为ACCORD研究⁴⁰发现, 对于老年患者 (平均年龄62岁) 和有合并症、明显的收缩压型高血压或严重自主神经病变患者, 更为严格的血压控制反而有害。在对伴有CKD和白蛋白尿的糖尿病患者进行血压调节治疗时, 目前KDIGO推荐的目标血压值为 $\leq 130/80$ mmHg⁵。相反, 2014年ADA指南推荐, 虽然对于年轻患者或孕妇, 目标收缩压 <130 mmHg可能是合适的, 但一般情况下血压应该控制在 $<140/80$ mmHg⁶。预期寿命较长的患者, 其目标血压值应该比老年患者更低, 因为降低血压有助于降低白蛋白尿。

尽管目前的指南做了一些推荐, 但是对于在CKD患者中使用的RAS阻断治疗对肾脏和全身的安全性 (尤其是在老年患者和晚期肾脏疾病患者中) 仍存在疑问^{41,42}。例如, 在正常白蛋白尿的T2DM患者 ($n=44,447$) 中, 比较ARB奥美沙坦与安慰剂疗

效的ROADMAP试验发现, 奥美沙坦治疗组患者白蛋白尿 >30 mg/d的延迟发生与更低的血压和更高的心血管死亡率相关¹⁴。这些结果说明, 有必要开发新的、安全有效的方法来治疗糖尿病肾病。

代谢控制方面的新进展

糖尿病肾病患者的代谢控制, 需要优化血糖和血脂水平。高血糖是糖尿病并发症的一个驱动因素, 而高脂血症也能增加心血管死亡率⁴³。整体来说, 优化代谢控制、新型抗糖尿病药 (如: 基于肠促胰岛素的治疗)、减轻体重和他汀类药物都是糖尿病肾病的治疗措施。

血糖控制

在DCCT研究中共入选了1,441名T1DM患者, 结果显示, 严格的血糖控制 (血红蛋白A_{1c}[HbA_{1c}]=7.3%) 和常规的血糖控制 (HbA_{1c}=9.1%) 能延缓微血管并发症 (糖尿病肾病和视网膜病) 的发生和进展⁴⁴。尽管在随访期内, 严格控制组和常规控制组的平均HbA_{1c}相似, 但这些疗效在干预治疗后能够分别维持4年和18年^{45–47}。与此类似, ADVANCE试验显示, 在T2DM患者 ($n=11,140$) 中, 与标准血糖控制 (HbA_{1c}=7.3%) 相比, 严格血糖控制 (平均HbA_{1c}=6.5%) 组5年内的平均ESRD风险下降65%、微量白蛋白尿风险下降9%以及大量白蛋白尿风险下降30%^{48,49}。随后在T1DM患者中进行的观察性研究也支持目标HbA_{1c} $<7.5\%$ ⁵⁰。

2014年ADA指南推荐, HbA_{1c}的目标值为7%左右, 可以降低微血管和大血管并发症风险、避免潜在的威胁生命的低血糖发生⁶。然而, 指南指出, 对于有合并症、晚期微血管/大血管病变的患者, 如果在严格血糖控制上存在困难, 允许HbA_{1c}维持在8%左右。其中就包括晚期糖尿病肾病患者。

基于肠促胰岛素系统的治疗

对于糖尿病患者, 针对肠促胰岛素进行的治疗, 可能有助于改善血糖控制、降低微血管和大血管并发症。人体摄取食物后, 肠道细胞分泌肠促胰岛素抑胃肽 (GIP) 以及胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)。这些肠促胰岛素能抑制胰高血糖素的分泌并能够刺激胰岛素分泌, 从而降低血糖⁵¹。由于二肽基肽酶-4 (DPP4) 能降解整合素, 针对肠促胰岛素的药物包括DPP4抑制剂和活化GLP-1受体的DPP4耐受肽⁵¹。

DPP4抑制剂（西他列汀、维格列汀、沙格列汀、利拉利汀和阿格列汀）和GLP-1激动剂（艾塞那肽和利拉鲁肽）能改善T2DM患者的血糖和体重控制，降低低血糖风险⁵²。目前已有的肠促胰岛素类似物仅能调节胰腺、肾脏和其他器官中存在的一种整合素受体（大部分针对GLP-1）。然而，在动物模型中，与单一激动剂相比，GIP和GLP-1受体的两个肽类激动剂，能更有效地降低血糖和体重⁵³。在啮齿类和人体试验中，基于肠促胰岛素的药物也能抑制肾小管对钠的重吸收、降低肾小球压力和白蛋白尿⁵⁴。

动物研究显示，DPP4抑制剂在不能改善血糖控制的剂量下，有可能改善糖尿病肾病，但是这些研究的结果尚未在人体试验中证实^{55,56}。针对4项研究进行的汇总分析，共入选了217名使用了RAS阻断剂的合并白蛋白尿（UACR >30 mg/g）的T2DM患者，利拉利汀治疗24周能显著降低白蛋白尿（UACR下降32%， $P<0.05$ ）⁵⁷。安慰剂UACR仅下降6%（无显著性差异）。该疗效与HbA_{1c}水平无关。然而，研究没有比较利拉利汀和其它糖尿病药物，也未评价该药对GFR或硬终点（如：死亡和需要透析治疗）的影响。一项初步研究显示，在12名使用ARB治疗的T2DM和残余微量白蛋白尿患者中，与西他列汀相比，阿格列汀能更有效的降低白蛋白尿⁵⁸。与阿格列汀相比，西他列汀组血浆GLP-1水平更高，具体原因尚不清楚⁵⁹。为了阐明该问题，有必要进行随机对照临床试验，将GFR和硬性肾脏终点作为主要转归指标，对肠促胰岛素和其它抗糖尿病药物进行比较。

减轻体重

由于肥胖一般在糖尿病之前即已经出现，而且肥胖与糖尿病呈现强相关性，因此，在治疗T2DM及其并发症时，减轻体重是首先考虑的一个措施。对于患有T2DM的肥胖患者，减轻体重能降低糖尿病肾病早期的白蛋白尿水平⁶⁰。与此类似，对于患有进展期糖尿病肾病（eGFR <40 ml/min/1.73m²和UAE >30 mg/d）的肥胖患者，12周低热量、生酮性减肥饮食、鼓励患者进行锻炼，能使体重降低12%，白蛋白尿降低36%，可以显著降低血清肌酐和胱抑素C，并能够改善血糖控制⁶¹。然而，并未检测GFR，并且肌肉量减少和全身炎症减少也有可能上述观察到的血清肌酐和胱抑素C下降。在无糖尿病的肾脏疾病超重患者中，也观察到减轻体重有助于改善白蛋白尿⁶²。减肥手术能降低血压、

白蛋白尿和炎症，有可能是糖尿病和大量白蛋白尿的肥胖患者的一个治疗选择⁶³。到目前为止，尚没有研究评价减肥手术对这些患者白蛋白尿的影响。

血脂控制

T2DM患者的血脂异常发生率很高，这也是其心血管疾病风险增加的原因⁶⁴。糖尿病患者中的血脂异常形式包括高甘油三酯血症、低HDL、小致密LDL颗粒增加以及氧化性LDL胆固醇增加⁶⁴。2013年KDIGO指南针对CKD患者的脂质调节治疗，推荐所有患糖尿病的CKD成人患者，不管其LDL胆固醇水平如何，都应该使用某种他汀类药物或一种他汀类药物联合依泽替米贝治疗⁴³。该指南与2013年美国心脏病学院-美国心脏协会的推荐一致⁶⁵。在T2DM患者中，他汀类药物与贝特类或烟酸联合治疗能增加不良反应（转氨酶异常和横纹肌溶解症）的发生风险，也没有证据显示这种治疗方法能改善患者的转归⁶⁶。因此，这个治疗措施没有在目前的指南中推荐⁶⁵。

总体来说，心血管疾病中危或高危的糖尿病患者，他汀类药物的获益证据令人信服。诸多研究已经证实了这种治疗方法在心血管事件上的收益。一些小型临床试验也显示，他汀类药物能延缓糖尿病肾病的进展^{67,68}。虽然SHARP研究的数据并不支持使用他汀类药物（每日20 mg辛伐他汀联合10 mg依泽替米贝）能够预防CKD患者进展为ESRD（ $n=9,270$ ），但这种治疗方法确实能降低主要动脉粥样硬化事件的发生率⁶⁹。

在FIELD研究中，将接近10,000名T2DM和eGFR >30 ml/min/1.73m²的患者随机分配，接受长期降脂治疗（5年；非诺贝特）或安慰剂治疗，结果显示，干预组的总体心血管事件发生率下降，但ESRD发生率无显著差异⁷⁰。相反，在ACCORD临床试验中，入选了5,518名T2DM患者，与单独他汀类药物联合非诺贝特治疗与心血管获益无关⁷¹。此外，48%接受非诺贝特联合他汀类药物治疗的患者在治疗4个月后，血清肌酐增加≥20%⁷²。肌酐增加对预后的影响尚不清楚。

新型治疗方法

双重RAS阻断治疗并未获得成功，说明与单一RAS阻断相比，要额外增加疗效，需要寻找其它糖尿病肾病的治疗措施。任何新的治疗方法，要

表1 DKD时除RAS阻断剂之外的辅助治疗临床试验*

治疗方法	状态	参考文献
Nrf2激活剂		
甲基巴多素隆	完成临床II期; 临床III期终止	32,81
维生素D受体激活剂		
帕立骨化醇	完成临床II期	29
内皮素受体拮抗剂		
阿伏生坦	临床III期终止	131
阿曲生坦	完成临床II期; 临床III期正在进行	30,136,227
抗纤维化治疗		
吡非尼酮	完成临床II期	124
CTGF单克隆抗体FG3019	完成临床I期; 临床II期终止	125,126
TGF- β 1单克隆抗体	临床II期正在进行	147
AGE/RAGE抑制剂		
吡哆胺	完成临床II期	100
TTP488	完成临床II期	184
糖胺聚糖		
舒洛地特	完成临床III期; 临床IV期终止	31,104
抗氧化剂		
N-乙酰半胱氨酸	完成临床II期; 完成临床III期	115,228
普罗布考	完成临床II期; 临床II期正在进行	229,230
GKT137831	临床II期正在进行	113
INV-144	完成临床II期	118
蛋白激酶C-β 抑制剂		
鲁伯斯塔	完成临床II期	34
盐皮质激素受体阻断剂		
MT-3995	临床I期正在进行; 临床II期正在进行	139
安体舒通	临床IV期完成	231
BAY94-8862 (Finerenone)	临床II正在进行	140
Cs3150	完成临床II期	232
LY2623091	完成临床II期	233
黄嘌呤氧化酶抑制剂		
别嘌醇	临床III期正在进行	143
抗炎药物		
NF- κ B (宾达利)	完成临床II期	234
趋化因子抗体/趋化因子受体CCX 140-B	临床II期正在进行	235
趋化因子抗体/趋化因子受体PF-04634817	临床II期正在进行	162
趋化因子抗体/趋化因子受体BMS-813160	临床II期正在进行	163
秋水仙碱	临床II期正在进行	236
NOXE36		237
MMP/ADAM抑制剂		
XL784	完成临床II期	167
米诺环素	临床IV期正在进行	238
JAK1和JAK2抑制剂		
Baricitinib	临床II期正在进行	182
多巴胺受体拮抗剂		
ABT614	完成临床I期	239

么在头对头比较中实现比ACE抑制剂或ARB更为有效的肾功能丢失预防效果，要么与RAS阻断联合使用时能改善转归。虽然一些新型治疗措施在II期和III期临床随机对照试验后已经被放弃，但是，仍有一些试验对其它一些有前景的药物进行研究（图1和表1）。

阴性结果、没有结论或终止的临床试验

在过去数年间，在一系列随机、对照临床试验中研究了糖尿病肾病的新型治疗方法，但仅获得了阴性结果或未能得出结论，或者由于安全性考虑或缺乏疗效而终止（表2和3）。对这些临床试验失败的原因进行分析，有助于改善未来的试验设计。在这些失败的临床试验中，主要转归都是白蛋白尿或eGFR，而且对于大部分患者，干预治疗的药物常常与标准的ACE抑制剂或ARB治疗联合使用。下面，我们对最为重要的临床试验、研究的结果以及可能的失败原因进行介绍。

甲基巴多索隆

甲基巴多索隆是一种人工合成的三萜化合物，能活化核因子E2相关因子2（Nrf2）转录通路、抑制核因子 κ B（NF- κ B）⁷³。甲基巴多索隆能降低肿瘤患者的血清肌酐水平⁷⁴，实验动物研究也显示，Nrf2具有肾脏保护作用⁷³。然而，针对Nrf2和糖尿病肾病的基础研究结果存在矛盾。虽然Nrf2缺陷小鼠在链脲佐菌素诱导高血糖后不会出现肾脏超滤，但与野生

型小鼠相比，这些小鼠的肾功能恶化更快⁷⁵。该项研究还发现，Nrf2缺陷小鼠的蛋白尿进展更慢、蛋白尿水平也更低⁷⁵，但其它研究却显示，患有糖尿病的Nrf2基因敲除小鼠，其白蛋白尿比Nrf2野生型小鼠更为严重^{76,77}。有意思的是，Nrf2激活剂莱菔硫烷能降低糖尿病小鼠的白蛋白尿、改善血糖控制⁷⁷。因此，白蛋白尿的改善是血糖控制更好的一个结果还是药物的直接作用尚不清楚。之后，有实验研究了另一种人工合成的甲基巴多索隆三萜类似物。结果显示，在Zucker糖尿病大鼠中，该化合物能降低体重、增加血压、导致蛋白尿恶化和阻碍雷米普利发挥肾脏保护作用，说明这种甲基巴多索隆类似物并不具有肾脏保护作用⁷⁸。此外，研究还发现，在很多糖尿病啮齿类动物中，都对甲基巴多索隆具有很好的耐受性⁷⁹。这些临床前研究数据可用性延迟已经备受批评，这也被认为是导致针对甲基巴多索隆进行的III期BEACON随机对照临床试验失败的一个原因，以下将对此项试验进行讨论⁸⁰。

II期BEAM随机、安慰剂对照临床试验研究了使用甲基巴多索隆（25 mg、50 mg或75 mg）联合RAS阻断剂治疗52周，对227名T2DM、3b-4期CKD患者eGFR的影响³²。该项研究显示，巴多索隆治疗24周时，eGFR增加了5.8–10.5 ml/min/1.73m²，这种改善一直持续到52周³²。安慰剂组未见eGFR增加。巴多索隆的主要不良反应是体重下降、低镁血症和肌肉痉挛。虽然体重下降是T2DM肥胖患者所期望的，但导致体重下降的原因（恶心和厌食）也可导致CKD

表1 （续）DKD时除RAS阻断剂之外的辅助治疗临床试验*

治疗	状态	参考文献
5-HT_{2A}和5-HT-2B拮抗剂		
沙格雷酯	正在进行临床IV期	187
获得性转移		
间充质前体细胞	正在进行临床I期	189
表皮生长因子配体抑制剂		
TGF- α /表皮调节素抑制剂 LY3016859	正在进行临床II期	240
维生素B1		
硫胺素	完成临床IV期	185, 241
磷酸二酯酶抑制剂		
己酮可可碱	正在进行临床IV期	124,155
CTP499	正在进行临床II期	157
PF0489791	正在进行临床II期	158

*为2013年11月15日时的状态。缩略词：DKD：糖尿病肾病；mAb：单克隆抗体；RAS：肾素血管紧张素系统

患者发生营养不良。一些肾脏相关数据也令人担忧：尽管出现体重下降，但使用巴多索隆75 mg治疗的患者还出现了白蛋白尿和血压增加。血压的增加无法解释，动物研究的结果也未提示哪种机制参与了这个过程。

BEAM临床试验具有革命性的潜在影响。该项研究显示，对肾脏产生与RAS阻断剂相反作用（GFR、白蛋白和血压增加）的药物，有可能对糖尿病肾病具有肾脏保护作用，这对目前的对糖尿病肾病致病机制的了解提出了质疑。然而，旨在证实巴多索隆疗效和安全性的BEACON临床III期随机、对照试验则因为考虑到安全性的问题而提前终止⁸¹。该试验在2,185名T2DM和eGFR为15–30 ml/min/1.73m²的患者中研究了甲基巴多索隆不同剂量（20 mg）和不同剂型的作用。患者平均治疗7个月。安慰剂组和甲基巴多索隆组在ESRD或心血管死亡的主要复合转归上未见显著差异。与安慰剂组相比，甲基巴多索隆治疗能增加eGFR（分别为5.5 ml/min/1.73m²和–0.9 ml/min/1.73m²； $P<0.001$ ），但也能显著增加心力衰竭、非致命性心肌梗塞和非致命性卒中的风险。全因死亡率和心血管死亡率虽然在甲基巴多索隆组有所增加，但无统计学显著性。与安慰剂患者相比，接受甲基巴多索隆治疗的患者体重下降更多、血清镁含量更低，而且这些患者的收缩压与舒张压、UACR和B型利钠肽（BNP）也有所增加。BEACON试验的不良反应相对于BEAM试验更为严重，这可能与药物暴露时间（患者-月）较长、受试者的糖尿病肾病更为严重和药物的不同剂型有关。

BEACON试验中导致心力衰竭的原因尚不清楚。然而，与对照组相比，甲基巴多索隆治疗组的血压、白蛋白尿更高、GFR也有所增加，这与原发性钠潴留的症状一致⁸¹。此外，体重下降也有可能影响对甲基巴多索隆组患者液体状态的准确评价。事后，在BEAM试验中，尽管出现体重下降，但血压出现轻度上升³²，这促使有必要对容量状态（包括生物阻抗）进行更加全面的评价。另一个关心的方面是评价eGFR，而非检测到的GFR。eGFR的评价基于血清肌酐水平，后者在理论上会随着体重下降（因肌肉量下降）而下降。BEACON随机、对照临床试验未能获得阳性结果，目前，开发针对Nrf2的方法来治疗肾脏疾病已经暂缓。现在重要的是，

确定BEACON研究中甲基巴多索隆的毒性是具有剂型特异性、药物特异性还是种类特异性。就这方面来说，在III期随机临床试验中发现，Nrf2激活剂（而非甲基巴多索隆）能有效、安全的治疗多发性硬化⁸²。

维生素D受体激活剂

在人体中，维生素D缺乏与炎症、免疫功能异常、内皮功能异常和心血管疾病相关^{83,84}。然而，研究维生素D受体（VDR）激活剂的干预性随机对照临床试验并未获得硬终点，这些药物是否能改善这些问题尚不清楚。有意思的是，足细胞能够表达VDR，后者活化能直接抑制高血糖导致的这些细胞的炎症反应⁸⁵。在糖尿病动物模型中，VDR缺陷能增加白蛋白尿，而VDR激活剂骨化三醇或帕立骨化醇具有抗蛋白尿和抗炎作用^{84,85}。基于对血清钙和磷的影响，相对于天然的VDR配体骨化三醇来说，帕立骨化醇具有一些临床优势⁸⁶。在体内研究中，有关帕立骨化醇和骨化三醇对VDR多效性作用的影响是否还存在其他差异，目前尚无定论。

在人体中，早期的偶然观察发现，蛋白尿（使用试纸检测）在开始帕立骨化醇治疗后呈现下降，随后小型的概念验证性研究显示，该药具有抗蛋白尿作用⁸⁷⁻⁸⁹。然而，VITAL临床III期随机对照试验在281名T2DM合并2-4期CKD患者中研究了同时使用RAS阻断剂和帕立骨化醇（1 μg 或 2 μg/24h）的抗蛋白尿作用，结果显示，就主要终点（24周时UACR变化百分数）来说两组无显著差异（帕立骨化醇与安慰剂组的组间差异为–15%，95% CI –28%至1%， $P=0.071$ ）²⁹。在24周时，在2 μg/24h组，次要转归24h白蛋白尿显著下降（–717 mg；安慰剂组为–463 mg），同时UACR持续下降（–18%；安慰剂组为–28%； $P=0.014$ ）。然而，患者对2 μg/24h的帕立骨化醇耐受性较差，主要因为过度抑制甲状旁腺激素，因此42%的患者进行了减量。事后分析显示，帕立骨化醇改善白蛋白尿的作用仅限于高剂量组患者，而这些患者并未遵守低盐饮食²⁹。也就是说，帕立骨化醇的疗效仅限于因为饮食中过度摄入钠而不太可能通过RAS阻断剂治疗获益的患者。PROCEED安慰剂-对照随机试验目前正在T2DM、UACR >300 mg/24 h和具有较低/高盐摄入量的患者中，研究2 μg/d帕立骨化醇联合RAS阻断剂治疗4个月的抗

表2 定义有肾脏终点的、针对糖尿病患者的、已完成的随机、对照临床试验*

试验 (阶段)	药物 (对照)	靶点	治疗时间 (月)	研究人群 (n)	结果
NCT00421733 (II) ²⁹	帕立骨化醇1 μ g 或 2 μ g/24 h (安慰剂)	维生素D受体	6	eGFR为15 - 90 ml/min/1.73m ² , UACR为100 - 3,000 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (281)	UACR变化: 帕立骨化醇vs安慰剂的组间差异为15% (95% CI - 28 到 1; P=0.071); 使用2 μ g 帕立骨化醇治疗后UACR较基线降低18 - 28% (P=0.014)
NCT01424319 (II) ²⁵⁰	高剂量或低剂量的阿曲生坦 (安慰剂)	ETA:ETB (1,200:1)	3	GFR >30 ml/min/1.73m ² , UACR \geq 200 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (58)	暂缺
RADAR NCT 1356849 (II) ²²⁷	高剂量或低剂量的阿曲生坦 (安慰剂)	ETA:ETB (1,200:1)	3	eGFR 30 - 75 ml/min/1.73m ² , UACR为300 - 3,500 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者(149)	12周时UACR较基线改变: 0.75 mg 阿曲生坦为 - 36%, 1.25 mg 阿曲生坦为 - 44%, 安慰剂为2% (P<0.001)
NCT00920764 (II) ³⁰	阿曲生坦0.25 mg, 0.75 mg 或1.75 mg /天 (安慰剂)	ETA:ETB (1,200:1)	3	eGFR >20 ml/min/1.73m ² , UACR为100 - 3,000 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (89)	0.75 mg 和1.75 mg阿曲生坦能够将平均UACR降低42% (P=0.023) 和35% (P=0.073)
NCT01399580 (II) ²⁴⁵	高剂量或低剂量的阿曲生坦 (安慰剂)	ETA:ETB (1,200:1)	3	eGFR为30 - 75 ml/min/1.73m ² , UACR为300 - 3,500 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (48)	暂缺
NCT00811889 (II) ³²	甲基巴多索隆	Nrf2	6	eGFR为20 - 45 ml/min/1.73m ² , 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (227)	在75 mg甲基巴多索隆治疗组中, eGFR增加了11.4 \pm 1.5 ml/min/1.73m ²
NCT00552409 (II/II) ²⁵¹	维生素D3 (安慰剂)	维生素D受体	12	eGFR \geq 60 ml/min/1.73m ² , UACR 为30 - 1,000 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (22)	与安慰剂组相比, 维生素D3治疗组患者的UACR低17%
NCT00130208 (III) ³¹	舒洛地特 (安慰剂)	糖胺聚糖	8.5	sCr \leq 132.6 μ mol/l, UACR为35 - 200 mg/g (M) 或45 - 200 mg/g (F), 未接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (1,056)	治疗组中15.4%的患者白蛋白尿减少50%, 安慰剂组为17.6%的患者UACR无差异
NCT00556465 (II/III) ¹¹⁵	N - 乙酰半胱氨酸 (安慰剂)	氧化应激	3	sCr \leq 265.2 μ mol/l, 蛋白尿>500 mg/24h, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者(60)	治疗组蛋白尿下降程度更大, 但是在2个月时无显著差异
NCT01028287 (II) ³³	促肾上腺皮质激素 vs 安慰剂	ACTH受体	6	蛋白尿>3,000 mg/24h 或使用抗蛋白尿药物时>2,000 mg/24h, 接受RAS阻断剂治疗的T1DM或T2DM患者 (15)	促肾上腺皮质激素能够稳定肾功能并降低尿蛋白水平
NCT00312780 (II) ¹⁶⁷	XL 784 (安慰剂)	ADAM 和MMP 金属蛋白酶	6	ACR \geq 500 mg/g, GFR \geq 40 ml/min/1.73m ² , 接受RAS阻断剂治疗的T1DM或T2DM患者 (125)	XL 784没有减少白蛋白尿, 治疗组eGFR降低2.5 ml/min/1.73m ² , 对照组降低6.2 ml/min/1.73m ² (P=0.077)
NCT00287183 (II) ²⁴⁶	PF-04494700 (安慰剂)	RAGE抑制剂	6	eGFR \geq 30 ml/min/1.73m ² , UACR 为60 - 1,800 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (110)	对UACR无影响
NCT01109212 (II) ²³⁴	宾达利加伊贝沙坦 (伊贝沙坦)	NF- κ B	3	sCr <265.2 μ mol/l, UACR >20 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者(100)	白蛋白尿
NCT00734253 (II) ¹⁰⁰	盐酸吡哆胺(安慰剂)	AGE形成	12	sCr为114.92 - 291.72 μ mol/l (F) 或132.6 - 309.4 μ mol/l (M), UPCR \geq 600 mg/g, 接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (317)	在52周时sCr水平没有显著组间差异
NCT00044148 (II) ³⁴	LY333531 [鲁伯斯塔] (安慰剂)	PKC- β	12	UACR为200 - 2,000 mg/g,未接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (123)	鲁伯斯塔组的UACR显著降低(- 24 \pm 9%, P=0.020)
NCT01464320 (II) ²³⁹	ABT-614 (安慰剂)	多巴胺受体D3	0.5	eGFR \geq 30 ml/min/1.73m ² , UACR 为100 - 5000 mg/g,接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者 (16)	无已发表结果

来源: www.clinicaltrials.gov; 访问于2013年11月15日。缩略词: eGFR: 估算肾小球滤过率; F: 女性; GFR: 肾小球滤过率; M: 男性; RAS: 肾素-血管紧张素系统; sCr: 血清肌酐; UACR: 尿白蛋白与肌酐比值; UPCR: 尿蛋白与肌酐比值

白蛋白尿作用⁹⁰。

除了帕立骨化醇具有低度至中度疗效之外，VITAL临床试验还提出了数个需要关注的问题。在高剂量组（2 μg）中，帕立骨化醇治疗能够可逆性将eGFR降低5%左右，同时ESRD或死亡的发生率是安慰剂组的6.6倍（分别为7.3%和1.1%）²⁹，但无显著差异（ $P=0.0646$ ）。研究者认为，高剂量帕立骨化醇组（ $n=95$ ）出现的3例死亡与潜在的疾病有关，而非研究药物导致。然而，接受安慰剂或低剂量帕立骨化醇治疗的186名患者未出现死亡。根据作者的描述，三组在基线时的人口统计学参数、临床特征和生化特征与同时接受的治疗均相似²⁹。高剂量帕立骨化醇组eGFR的下降，同时伴随有血压下降，后者有可能是导致白蛋白尿和eGFR下降的原因。作者认为，eGFR下降可能与肾小管肌酐分泌减少有关，后者在使用骨化三醇治疗银屑病的患者已经观察到^{29,91}。有意思的是，帕立骨化醇作用的两种模式（降低血浆肾素活性和降低全身炎症）均来源于实验动物研究⁸³，并未在人体试验中获得证实²⁹。帕立骨化醇对血浆肾素活性无效与一个病例报告一致：一名长期使用双重RAS阻断治疗的蛋白尿患者，尽管使用高剂量的帕立骨化醇，仍然出现严重的肾小球旁过度增生⁹²。

总之，当与RAS阻断治疗联合使用时，VDR激活剂在某些T2DM患者中具有抗蛋白尿作用。然而，目前尚没有这些药物能延缓CKD进展的证据。此外，帕立骨化醇的作用不能归为药物药理剂量的治疗作用，因为这有可能是纠正之前已经存在的VDR活化缺陷造成的，因为VITAL临床试验已经发现大部分患者均存在维生素D缺陷⁹³。如果确实这种情况，通过食物供给维生素D来纠正维生素D缺陷也有可能获得类似的结果。因此，未来的试验应该研究VDR激活剂是否存在除了治疗维生素D缺陷以外的其它作用，阐明哪些患者有可能从干预治疗中获益，更为重要的是要阐述VDR激活剂是否能保护肾功能。不幸的是，PALIFE随机、对照临床试验在随机分组之前通过纠正营养性维生素D缺乏来阐述了维生素D缺陷的作用，但该项研究因为患者募集较慢导致资金撤离而终止⁹⁴。1 μg帕立骨化醇胶囊的专利到2013年12月24日到期，2 μg帕立骨化醇胶囊的专利到2014年6月24日到期⁹⁵，研究VDR激活剂是否能保护肾功能的随机、对照临床试验不太可能在接下来的

数年内获得资金资助。

AGE形成抑制剂

糖尿病患者中存在晚期糖基化终产物（AGE）的聚集⁹⁶，后者有可能活化AGE受体（RAGE），导致蛋白功能异常和损害胶原的更新⁹⁶。匹马吉定（也被称为氨基胍）能够抑制AGE的形成，延缓动物模型中糖尿病并发症的进展⁹⁷。在对T1DM引起的肾病和视网膜病变患者（ $n=690$ ）进行的随机、对照临床试验中，匹马吉定治疗（每日150 mg或300 mg，维持2-4年）与血清肌酐水平翻倍的发生率轻度下降相关（20% vs 26%， $P=0.099$ ）⁹⁸。然而，大剂量匹马吉定组有3名患者发生肾小球肾炎；针对T2DM患者的III期随机、对照临床试验因为不良反应而终止⁹⁹，药物也不再进行开发。

吡哆胺是天然形式的吡哆醇（维生素B6），也能预防AGE的形成。2项II期随机对照临床试验已经在T1DM或T2DM、血清肌酐 $<309.4 \mu\text{mol/l}$ 的患者中对该药进行了评价^{100,101}。这些试验比较了不同剂量的吡哆胺联合RAS阻断剂与安慰剂联合RAS阻断剂的疗效。结果显示，在汇总数据集中，吡哆胺能降低24周内血清肌酐的变化幅度，而不会影响尿白蛋白的分泌¹⁰¹。在对317名T2DM、蛋白与肌酐比值平均值为 $2,973 \text{ mg/g} \pm 1,932 \text{ mg/g}$ 和平均血清肌酐为 $194.48 \mu\text{mol/l} \pm 53.04 \mu\text{mol/l}$ 的患者进行的II期随机临床试验中，患者随机接受安慰剂或二盐酸吡哆胺（150 mg/bd 或 300 mg/bd）治疗52周，结果显示，干预组和安慰剂组之间在主要转归（52周内血清肌酐水平的变化）方面无显著差异¹⁰⁰。尽管出现了这样的结果，还是进行了产生假设性观察，即药物有可能对肾功能保存良好（定义为：eGFR $>60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）的患者有益。

舒洛地特

舒洛地特由数个糖胺聚糖硫酸酯多糖组成（80%的低分子肝素、5%的高分子肝素和20%的硫酸皮肤素），后者经口吸收，无抗凝作用。研究显示，该药能降低实验性糖尿病性肾小球硬化患者的肾小球和肾小管基质聚集、抑制TGF-β1 mRNA的表达并能降低白蛋白尿¹⁰²。针对223名糖尿病（T2DM或T1DM）患者进行的小型研究显示，舒洛地特单独或联合一种ACEI能显著降低白蛋白尿¹⁰³。然而，

大型随机、对照临床试验并未显示舒洛地特对糖尿病患者的白蛋白尿和肾功能恶化具有治疗作用。例如，在一项针对1,056名T2DM、白蛋白尿患者进行的研究中，舒洛地特联合RAS阻断剂治疗26周并未能显著降低UACR³¹。Sun-MACRO II期安慰剂-对照随机临床试验研究了舒洛地特联合一种ARB对T2DM和蛋白尿 (>900 mg/24h) 患者的主要复合终点 (基线血清肌酐水平加倍、ESRD或血清肌酐 $\geq 530.40 \mu\text{mol/l}$) 的治疗作用¹⁰⁴。研究需要入选2,240名患者，在入选1,248名患者后发现，干预治疗并未能使患者获益，舒洛地特组有26名患者达到主要终点，安慰剂组有30名患者达到主要终点，因此研究被终止。

抗氧化剂

高血糖诱导的氧化应激可导致肾脏细胞功能异常。研究发现，多种抗氧化剂 (包括维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、维生素A、姜黄素、d-糖酸-1,4-内酯) 都能降低糖尿病肾病动物的肾脏炎症和纤维化^{105,106}。通过使异常的超氧化物歧化酶功能恢复正常并诱导血红素加氧酶和Nrf2活性 (如：使用木犀草素、血晶素、白藜芦醇或菜菔硫烷) 来改善氧化还原平衡，也具有潜在的治疗作用^{77,107,108}。此外，能够干扰NADPH氧化酶 (Nox) 活性的治疗方法 (如：夹竹桃麻素、水飞蓟宾、牛磺酸和选择性Nox1/Nox4抑制剂GKT136901)，也能使糖尿病肾病动物的细胞内氧自由基生成恢复正常并能纠正细胞外基质聚集¹⁰⁹⁻¹¹²。有关Nox1/Nox4抑制剂GKT137831的II期临床试验有望能在2014年12月之前完成¹¹³。

抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸能保护造影剂肾病¹¹⁴。对70名T2DM (24 h尿蛋白>300 mg、血清肌酐水平<159.12 $\mu\text{mol/l}$) 的患者进行的概念验证性随机、对照临床试验显示，与氯沙坦单药治疗相比，N-乙酰半胱氨酸 (600 mg，每日两次) 联合氯沙坦 (25 mg，每日两次) 治疗2个月并未在改善蛋白尿上显现优势¹¹⁵。然而，该试验的样本量太小，治疗持续时间也太短，因而不能获得确切的结论。另一项临床试验发现，N-乙酰半胱氨酸和奶蓟提取物水飞蓟宾 (水飞蓟素的活性成分) 能降低T2DM和糖尿病肾病患者的尿白蛋白分泌¹¹⁶。在一项对60名T2DM患者进行的研究中，尽管使用了RAS阻断剂治疗，白蛋白尿仍然>300 mg/24 h、eGFR >30 ml/

min/1.73m²，水飞蓟素能降低患者的尿白蛋白和TNF分泌、降低血清氧化应激标记物丙二醛的含量¹¹⁷。在INV-144 II期临床试验中，T2DM、高血压和白蛋白尿患者使用了氯沙坦和Nrf2激活剂 α -硫辛酸进行治疗，试验虽然已经完成，但结果尚未公布¹¹⁸。

蛋白激酶C- β 抑制剂

糖尿病肾病的动物实验和人体试验都显示，蛋白激酶C (PKC) 活化能增加纤维化和血管通透性¹¹⁹。2005年，一项在123名T2DM、持续性白蛋白尿 (尽管使用RAS阻断治疗，ACR仍然位于200-2,000 mg/g) 患者中进行的临床II期随机、对照试验显示，使用PKC- β 抑制剂鲁伯斯塔治疗1年能显著降低微量白蛋白尿，而不会降低eGFR³⁴。安慰剂组的致纤维化细胞因子尿转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 与基线水平相比增加了43%，相反，干预组TGF- β 1未见显著变化¹²⁰。尿TGF- β 1分泌的下降可能反映了肾脏内该细胞因子水平降低。

在2007年，一项为期3年的临床III期安慰剂-对照试验对中度至重度糖尿病视网膜病患者进行了研究。结果显示，鲁伯斯塔对视力减退具有潜在保护作用¹²¹，该药的新用途也在FDA和欧洲药品管理局 (EMA) 进行了备案。然而，由于缺少证据显示该药在中度至重度非增殖性糖尿病性视网膜病成人患者中存在疗效，EMA出台了一份鲁伯斯塔的安全性报告，主要的安全考虑与QT间期延长相关，因此该药的开发已经终止¹²²。一项在1,157名糖尿病眼病的患者中进行的随机、对照临床试验，研究了鲁伯斯塔的疗效。结果显示，安慰剂组和干预组的长期 (33-39个月) 肾脏转归 (血清肌酐翻倍、出现4-5期CKD) 和死亡率相似¹²³。

抗纤维化治疗

吡非尼酮和结缔组织生长因子 (CTGF) 抗体具有抗纤维化作用，虽然对这种作用已经进行了研究，但不再在糖尿病肾病中进行研究。一项在77名T2DM和eGFR为20-75 ml/min/1.73m² 的患者中进行的初步研究中，患者随机接受安慰剂或吡非尼酮 (1,200 mg/d和2,400 mg/d) 治疗，主要终点为eGFR变化。低剂量吡非尼酮组在治疗1年后获得了主要终点 (3.3 ml/min/1.73 m² \pm 8.5 ml/min/1.73 m²；安慰剂组：-2.2 ml/min/1.73m² \pm 4.8 ml/min/1.73m²，

表3 定义有肾脏终点的、针对糖尿病患者的、已终止的随机、对照临床试验*

试验 (阶段)	药物 (对照)	靶点	终止原因	治疗时间 (月)	n	研究人群 (n)	主要转归
NCT00120328 (III) ¹³¹	内皮素拮抗剂 (安慰剂)	ETA:ETB 阻断300:1	安全性; 液体超载; 充血性心力衰竭	4-16	1,402	sCr为114.92-265.2 μmol/l (M) 或 106.08-265.2 μmol/l (F), UACR ≥300 mg/g,接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者	sCr 水平、ESRD或死亡
NCT01351675 (24206459) (III) ⁸¹	甲基巴多索隆 (安慰剂)	Nrf2	安全性; 过多心血管事件	9 [†]	2,185	eGFR为 15-30 ml/min/1.73m ² ,接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者	ESRD复合终点或心血管死亡
NCT00130312 (IV) ¹⁰⁴	舒洛地特 (安慰剂)	糖胺聚糖	缺乏疗效	24	1,248 (目标2,240)	sCr 115-265 μmol/l μmol/l (F) 或 133-265 μmol/l (M), UPCR ≥900 mg/g (F) 或≥650 mg/g (M), 未接受RAS阻断剂治疗的T2DM患者	sCr 水平、ESRD、安全性和耐受性

来源: www.clinicaltrials.gov; 访问于2013年11月15日。计划的持续时间为24个月。缩略词: eGFR: 估算肾小球滤过率; ESRD: 终末期肾病; F: 女性; GFR: 肾小球滤过率; M: 男性; RAS: 肾素-血管紧张素系统; sCr: 血清肌酐; T2DM: 2型糖尿病; UACR: 尿白蛋白与肌酐比值

$P=0.026$)。然而, 在高剂量吡非尼酮组, 由于疲劳和胃肠道不良反应等影响, 有44%的患者终止了治疗¹²⁴。尽管早期的结果很好, 但就我们所知, 目前尚未有随机、对照研究证实该药的疗效。

针对抗CTGF单克隆抗体FG-3019的I期临床试验对24名糖尿病肾病和微量白蛋白尿患者进行了研究, 结果显示, 该药能显著降低UACR, 将其从基线水平的48 mg/g降至治疗56天时的20 mg/g ($P=0.027$)¹²⁵。然而, 评价FG-3019联合RAS抑制剂治疗6个月对T2DM患者UACR影响的临床II期试验, 因为研究设计不佳而被终止¹²⁶。目前, 尚没有其它试验计划对FG-3019进行研究。

正在进行的临床试验

在糖尿病肾病患者中正在检验新的概念 (如: 改进型内皮素受体拮抗剂) 和新的治疗策略, 如: 降低尿酸水平和针对盐皮质激素受体、纤维化、炎症介质和其他通路的作用 (表4和5)。在这些研究中, 目前仅对内皮素受体拮抗剂阿曲生坦进行了旨在为新的治疗适应征提供证据的研究, 而其它治疗策略仍处于概念验证阶段。

内皮素受体拮抗剂

内皮素是一类具有多效性作用的小的血管活性肽, 与高血压、白蛋白尿、胰岛素抵抗、炎症、纤维化和内皮功能异常等相关¹²⁷。内皮素主要的同型异构体是内皮素-1, 它能活化内皮素-1受体 (ETA)

和内皮素B (ETB) 受体 (ETB1和ETB2)¹²⁷。ETA/ETB受体拮抗剂波生坦能预防免疫复合物导致的肾炎动物出现蛋白尿和肾功能受损¹²⁸。内皮素-1的病理学作用 (包括血管收缩、蛋白尿、炎症、细胞损伤和纤维化) 有可能通过ETA介导, 而ETB受体一般发挥排钠利尿作用^{127,129,130}。因此, 使用ETA选择性药物治疗应该与液体滞留无关¹³¹。然而, 即使是高度选择性ETA阻断剂 (如: 西他生坦, ETA:ETB阻断6,000:1) 也能导致与选择性较差的ETA受体阻断剂患者相似程度的液体滞留^{132,133}。这可能与这些药物影响近曲小管, 导致肾脏钠滞留有关, 但相关机制尚未完全阐明。

一项对286名T2DM、白蛋白尿>300 mg/g、接受RAS阻断剂治疗的患者进行的临床II期、安慰剂对照、剂量范围 (5-50 mg/24h)、随机对照试验显示, 选择性ETA受体阻断剂阿伏生坦 (ETA:ETB阻断~300:1) 能剂量依赖性地降低UACR, 第12周时为16.3-29.9%, 而安慰剂组UACR则增加35.5%¹³⁴。该药最为重要的不良反应是外周水肿, 在使用阿伏生坦≥25 mg/24h治疗的患者中, 12%的患者出现了外周水肿¹³⁴。尽管上述结果令人振奋, 但在1,392名T2DM患者中进行的ASCEND临床III期随机对照试验 (评价在RAS治疗基础上给予阿伏生坦[25或50 mg/24 h]的抗白蛋白尿作用), 则因为阿伏生坦组充血性心力衰竭 (5.9%和6.1% vs 2.2%安慰剂组)、心血管事件 (14.9% vs 14.9% vs 10.2%安慰剂组) 和死亡率 (4.6%和3.6% vs 2.6%安慰剂组) 较高而在

平均随访4个月时就终止了研究¹³¹。然而，ASCEND研究显示，25 mg阿伏生坦组尿ACR下降的中位值为44%，50 mg阿伏生坦组的中位值为49%，而安慰剂组则为10%¹³¹。在78名使用低剂量阿伏生坦治疗（17%）、80名使用高剂量阿伏生坦治疗（17%）和77名安慰剂组（17%）的患者中出现了外周水肿。

阿曲生坦是一种比阿伏生坦更具选择性的ETA受体拮抗剂（ETA：ETB受体选择性1,200：1）。一项临床II期试验对89名糖尿病肾病患者进行了研究，患者除RAS阻断剂外还使用了阿曲生坦治疗，eGFR为 >20 ml/min/1.73m²、UACR为100–3,000 mg/g³⁰。该试验获得了阳性结果。在0.75和1.75 mg/24h治疗组，阿曲生坦能显著降低UACR（分别下降43%和35%；安慰剂组下降11%）。低剂量组和高剂量组分别有18%和46%的患者出现外周水肿。该项研究的外周水肿发生率高于阿伏生坦治疗后的发生率³⁰。阿曲生坦不能调节血清高敏感性C反应蛋白、IL-6、N端BNP原和内皮素-1水平，也不能调节尿TGF- β 1和MCP-1水平，但1.75 mg/24h剂量治疗能降低中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白，后者是肾小管损伤的一个标记物¹³⁵。与其他种族人群相比，该药治疗后西班牙裔患者的UACR下降有增大的趋势，但还需进一步研究。

SONAR III期临床随机对照试验目前正在患有T2DM、eGFR为25–75 ml/min/1.73m²且UACR为300–5,000 mg/g的患者中，评价在RAS基础上增加阿曲生坦治疗的疗效¹³⁶。主要转归是首次出现复合肾脏终点（血清肌酐翻倍或出现ESRD）的时间。为了将容量超载相关风险降至最低，BNP >200 ng/l或外周水肿、充血性心力衰竭或肺部疾病的患者排除在本研究之外。预期该项研究将在2017年2月完成。即便该试验达到了主要终点，阿曲生坦也开始上市销售，安全性仍然存在问题，因为糖尿病患者的水肿和心脏疾病发生率仍然较高，而且销售的药物常常开给与临床试验入选患者表型不同的患者。

盐皮质激素受体拮抗剂

醛固酮是RAS系统的组成成员，也是一种甾体类激素，能活化盐皮质激素受体。醛固酮除了能调节钠的平衡，还具有直接的促炎和促纤维化作用¹³⁷。MRA是人体潜在的抗蛋白尿物质¹³⁸。两项临床II期随机试验正在糖尿病肾病患者中研究RAS阻断

剂联合新型MRA（MT-3995和BAY 94-8862）的抗蛋白尿作用^{139,140}。此外，PRIORITY随机临床试验也正在3,500名糖尿病合并蛋白尿（ <30 mg/d）患者中研究MRA类药物安体舒通联合抗高血压治疗和RAS阻断剂在预防蛋白尿方面的疗效，而尿蛋白组学研究显示，入选的患者出现疾病进展的风险很大¹⁴¹。然而，考虑到肾功能下降的患者有可能出现高钾血症，MRA需要在疾病的早期给予，这有可能限制了研究这些药物对硬终点影响以及获得监管部门的批准。

黄嘌呤氧化酶抑制剂

观察性研究显示，血清尿酸水平与糖尿病肾病的进展相关，这一点在无明显蛋白尿的患者中也观察得到²³。别嘌醇是黄嘌呤氧化酶和尿酸合成过程的一种抑制剂，可能具有肾脏保护作用¹⁴²。在一项前瞻性、开放标记、随机临床试验中，入选了113名eGFR <60 ml/min/1.73m²的患者（10%的患者患有糖尿病），别嘌醇能延缓肾功能障碍的进展。在干预组，eGFR在治疗24个月后增加了 1.3 ± 1.3 ml/min/1.73m²，而安慰剂组的eGFR则下降了 3.3 ± 1.2 ml/min/1.73m²¹⁴²。PERL概念验证、随机临床试验正在研究别嘌醇的潜在肾脏保护作用，共入选了T1DM患者，其UACR为30–1,500 mg/g、eGFR为45–99 ml/min/1.73m²¹⁴³。主要转归为治疗3年后检测的GFR。在糖尿病患者中进行的研究显示，新型黄嘌呤氧化酶抑制剂非布索坦是安全的，正在进行的FEATHER试验研究该药是否能延缓3期CKD、高尿酸血症患者的eGFR下降¹⁴⁵。

抗TGF- β 抗体

一些正在进行的随机、对照试验针对TGF- β 1进行了研究，在糖尿病肾病实验模型中发现TGF- β 1能增加肾损伤¹⁴⁶。一项临床II期随机试验目前正在研究TGF- β 1中和抗体LY2382770治疗12个月对糖尿病肾病患者（eGFR下降： 20 – 60 ml/min/1.73m²；蛋白尿： >800 mg/g肌酐）血清肌酐的影响¹⁴⁷。一项随机、对照临床试验也正在非糖尿病性肾病局灶节段性肾小球硬化患者中研究TGF- β 抗体fresolimumab的潜在肾脏保护作用¹⁴⁸。其它针对TGF- β 的实验方法，如使用N-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸肽¹⁴⁹、可溶性人TGF- β II型受体¹⁵⁰和TGF- β 反义寡核

表4 定义有肾脏终点的、针对糖尿病患者的、正在进行的随机、对照临床试验*

试验 (阶段)	药物 (对照)	靶点	预期完成日期	治疗时间 (月)	研究人群 (n)	主要转归
PROCEED NCT01393808 (II) ¹⁹⁰	帕立骨化醇(安慰剂)	维生素D受体	2014年12月	4	T2DM、sCr <176.80 μmol/l、UAER >300 mg/24h, 同时使用RAS 阻断(112)	白蛋白尿
SONAR NCT01858532 (III) ¹³⁶	阿曲生坦(安慰剂)	ETA : ETB 受体 (1,200 : 1)	2017年3月	48	T2DM、eGFR 25–75 ml/min/1.73m ² 、UACR 300 – 5,000 mg/g, 同时使用RAS 阻断(4,148)	复合终点 (sCr 翻倍、ESRD 或死亡)
NCT01779089(II) ²³⁸	米诺环素(安慰剂)	MMPs	2013年3月	6	T2DM、GFR >30 ml/min/1.73m ² 、蛋白尿 ≥1 g/d, 同时使用RAS 阻断(30)	蛋白尿
NCT01684722 (III) ²⁴²	维生素D和ω3 (维生素D)	维生素D受体	2016年6月	36	T2DM, 无RAS阻断治疗(1,320)	白蛋白尿
NCT01265563 (II) ¹¹⁶	N-乙酰半胱氨酸和/或水飞蓟宾 (安慰剂)	氧化应激	2014年6月	3	T2DM、eGFR 15 – 60 ml/min/1.73m ² 、蛋白尿, 同时使用RAS 阻断(110)	白蛋白尿
NCT01673204 (IV) ²⁴³	骨化三醇(安慰剂)	维生素D受体	2014年4月	12	T1DM或T2DM、eGFR ≥30 ml/min/1.73m ² 、UPCR ≥200mg/g, 同时使用RAS 阻断(276)	蛋白尿、GFR
NCT01005121 (II) ²³⁶	秋水仙碱(无)	微管	2015年12月	6	T1DM或T2DM、sCr <114.38 μmol/l、蛋白尿 500 – 6,000 mg/24h, 同时使用RAS 阻断(12)	蛋白尿
NCT01575379 (IV) ¹⁴³	别嘌醇 (安慰剂)	尿酸	2015年9月	24	T2DM、eGFR 45 – 99 ml/min/1.73m ² 、UACR 30 – 1,500 mg/g, 无RAS 阻断(60)	GFR
NCT01725412 (IV) ²⁴¹	硫胺素(安慰剂)	维生素B1	2013年6月	NA	T2DM、白蛋白尿 30 – 299 mg/24h, 无RAS 阻断 (40)	白蛋白尿
SONATA NCT01869881 (IV) ¹⁸⁷	沙格雷酯(安慰剂)	5-HT-2A和5-HT-2B	2014年12月	6	T2DM、白蛋白尿>30 mg/24h, 无RAS 阻断(166)	白蛋白尿
NCT01756703 (II) ²⁴⁰	低和高剂量MT-3995 (安慰剂)	盐皮质激素受体	2013年12月	2	T2DM、eGFR ≥60 ml/min/1.73m ² 、UACR ≥300 mg/g, 同时使用RAS 阻断(90)	白蛋白尿; 不良反应
NCT01712061 (II) ¹⁶²	PF-04634817 (安慰剂)	CCR2/5	2014年9月	3	T2DM、eGFR 20 – 75 ml/min/1.73m ² 、UACR ≥300 mg/g, 同时使用RAS 阻断(176)	白蛋白尿
NCT01683409 (II) ¹⁸²	Baricitinib (安慰剂)	JAK1和JAK2	2014年12月	6	T2DM、GFR 25 – 70 ml/min/1.73m ² 、UACR 300 – 5,000 mg/g, 同时使用RAS 阻断(250)	白蛋白尿; 安全性
NCT01752985 (II) ¹⁶³	BMS-813160 (安慰剂)	CCR2/CCR5	2015年4月	3	T2DM、UACR 200 – 3,500 mg/g, 同时使用RAS 阻断 (120)	白蛋白尿
NCT01601236 (IIA) ²⁴⁴	促肾上腺皮质激素 (安慰剂)	ACTH受体	2014年6月	9	T1DM或T2DM、eGFR 20 – 60 ml/min/1.73m ² 、UPCR ≥3,000 mg/g, 同时使用RAS 阻断(40)	GFR
NCT01874431 (II) ¹⁴⁰	BAY94-8862 (安慰剂)	盐皮质激素受体	2015年2月	3	T2DM、eGFR 30 – 90 ml/min/1.73m ² 、UACR ≥300 mg/g, 同时使用RAS 阻断(670)	白蛋白尿
NCT01200394 (II) ¹⁵⁸	PF-00489791 (安慰剂)	磷酸二酯酶5	2013年8月	4	T2DM、eGFR 25 – 59 ml/min/1.73m ² 、UACR ≥300 mg/g, 同时使用RAS 阻断(230)	白蛋白尿
NCT01113801 (II) ²⁴⁰	LY2382770 (安慰剂)	TGFβ-1	2014年11月	12	T1DM或T2DM、eGFR 20 – 60 ml/min/1.73m ² 、UPCR ≥800 mg/g, 无RAS阻断(400)	SCr水平
NCT00312780 (II) ¹⁶⁷	XL784 (安慰剂)	ADAM和MMP金属蛋白酶	2007年12月	6.75	T1DM或T2DM、GFR ≥40 ml/min/1.73m ² 、UACR ≥500 mg/g, 同时使用RAS 阻断(125)	白蛋白尿
NCT01440257 (II) ²³⁵	CCX140-B (安慰剂)	CCR2	2013年2月	2.8	T2DM、eGFR ≥25 ml/min/1.73m ² 、UACR 100 – 3,000 mg/g, 同时使用RAS 阻断(20)	白蛋白尿
NCT01726816 (II) ²³⁰	普罗布考(安慰剂)	氧化应激; 脂质	2014年4月	4	T2DM、eGFR 15 – 90 ml/min/1.73m ² 、UACR >300 mg/g, 同时使用RAS 阻断(120)	白蛋白尿

*来源: www.clinicaltrials.gov; 访问于2013年11月15日。*NCT01169259的亚组分析²⁴²。缩略词: eGFR: 估算肾小球滤过率; GFR: 肾小球滤过率; RAS: 肾素-血管紧张素系统; sCr: 血清肌酐; T1DM: 1型糖尿病; T2DM: 2型糖尿病; UACR: 尿白蛋白与肌酐比值; UPCR: 尿蛋白与肌酐比值

苷酸（目前在癌症患者中进行I/II期临床试验）¹⁵¹，都发现能改善动物的糖尿病肾病，但尚未在糖尿病患者中获得验证。

磷酸二酯酶抑制剂

基于观察性临床研究和动物实验中功能性证据，炎症被认为是糖尿病肾病进展的一个关键因素¹⁵²。磷酸二酯酶能活化细胞内第二信使环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷、灭活蛋白激酶A和增加TNF与白三烯的合成，导致炎症。己酮可可碱是一种抗炎、免疫调节性甲基黄嘌呤磷酸二酯酶抑制剂，主要用于治疗外周血管疾病。近期，Cochrane肾脏组对17项使用己酮可可碱治疗糖尿病肾病的随机、对照研究（发表在2012年1月1日之前）进行了综述¹⁵³。大部分研究显示，己酮可可碱能显著降低白蛋白尿，但对GFR和血压无影响。此外，这些研究存在一些方法学问题，如：某些研究中的患者未使用RAS阻断剂治疗。作者得出结论：目前尚缺少设计良好的研究，支持使用己酮可可碱治疗糖尿病肾病¹⁵³。随后，一项随机、对照临床试验报道，双重RAS阻断（氯沙坦联合依那普利）后，给予低剂量的己酮可可碱（每日400 mg）能在50名T2DM患者中减少尿蛋白分泌，从基线水平的616 mg/d下降到随访6个月时的192 mg/d¹⁵⁴。正在进行的PREDIAN安慰剂-对照临床试验中，入选了169名T2DM和3-4期CKD的患者，随机分组后，87名患者使用安慰剂治疗，62名患者使用己酮可可碱（1,200 mg/d）治疗，两组患者都使用RAS阻断剂治疗¹⁵⁵。随访期为24个月，主要终点为eGFR的变化。针对CTP-499（己酮可可碱的一种活性代谢产物）进行的I期临床试验已经完成，正在进行II期临床试验^{156,157}。目前，正在T2DM患者中研究5

型磷酸二酯酶抑制剂PF-00489791（主要作用为调节血液动力学）的疗效¹⁵⁸。

针对趋化因子的治疗方法

肾脏细胞在受到应激后能分泌趋化因子，后者能活化炎症性白细胞上的受体，促使白细胞浸润肾脏¹⁵⁹。研究显示，针对MCP-1或其受体CCR2的治疗方法能降低糖尿病肾病动物的白蛋白尿和足细胞损伤，增加eGFR¹⁵⁹⁻¹⁶¹。目前，有一项临床II期随机、对照试验研究CCR2拮抗剂CCX 140-B与CCR2/5拮抗剂PF-04634817¹⁶²和BMS-813160的安全性、耐受性和对白蛋白尿的影响¹⁶³。

基质金属蛋白酶抑制剂

基质金属蛋白酶（MMPs）包括解整联蛋白和含金属蛋白酶结构域的蛋白（ADAM）家族蛋白。MMP能调节细胞外基质的更新、细胞迁移和蛋白活化，是肾脏疾病发生过程中的关键介质^{164,165}。XL784是一种小分子的金属蛋白酶抑制剂，能抑制ADAMs（包括ADAM10和ADAM17（也被称为TNF转换酶）和MMPs（包括MMP-2和MMP-9，对MMP-1无影响）¹⁶⁶。在一项随机、对照临床试验中，入选了125名糖尿病肾病患者，除RAS阻断剂治疗外，还使用XL 784治疗12周，与安慰剂组相比，并未出现UACR降低（主要转归）¹⁶⁷。然而，患者对药物耐受性很好，而且与安慰剂相比，有更好保护GFR的趋势（12周时GFR分别下降2.5 ml/min/1.73 m²和6.2 ml/min/1.73m²；*P*=0.077）。还有试验研究了MMP抑制剂和抗菌剂多西环素联合RAS治疗的疗效。40名糖尿病肾病患者，使用多西环素治疗3个月后能显著降低

表5 在糖尿病肾病中评价新治疗方法安全性的、正在进行的随机、安慰剂-对照临床试验*

试验（阶段）	干预	靶点	预期完成日期	治疗时间（月）	<i>n</i>	入选标准
NCT01447147 (II) ¹²³⁵¹	CCX140-B	CCR2	2014年8月	12	270	T2DM、eGFR ≥25 ml/min/1.73m ² 、UACR 100 - 3,000 mg/g，同时使用RAS 阻断治疗
NCT01889277 (I/II) ¹³⁹¹	MT 3995	盐皮质激素受体	2014年5月	5	30	T2DM、白蛋白尿，同时使用RAS 阻断治疗
NCT01843387 (I/II) ¹⁸⁹¹	间充质前体细胞	组织损伤	2014年9月	15	30	T2DM、eGFR 15 - 45 ml/min/1.73m ² 、UACR 30 - 3,000 mg/g，同时使用RAS 阻断治疗
NCT01774981 (II) ¹²⁴⁰¹	LY3016859	TGF-α/表皮调节素	2015年2月	3	64	T1DM或 T2DM、eGFR <90 ml/min/1.73m ² 、UPCR ≥400 mg/g，同时使用RAS 阻断治疗

*来源：www.clinicaltrials.gov；访问于2013年11月15日。缩略词：eGFR：估算肾小球滤过率；RAS：肾素-血管紧张素系统；T1DM：1型糖尿病；T2DM：2型糖尿病；UACR：尿白蛋白与肌酐比值；UPCR：尿蛋白与肌酐比值

蛋白尿, 但6个月时未观察到这种抗蛋白尿反应¹⁶⁸。

针对NF- κ B的治疗方法

在肾脏疾病动物研究中, NF- κ B是肾脏损伤的一个关键因素, 人体观察性研究也显示它是糖尿病肾脏损伤的一个重要转录因子¹⁶⁹。使用针对NF- κ B的天然化合物(黄连素、雷公藤红素、槲皮素和黄芪甲苷IV)能改善糖尿病肾病动物的肾功能和炎症^{170,171}。宾达利通过作用于NF- κ B二聚体的一个特异性亚群, 下调经典NF- κ B通路, 主要针对某些基因, 如: CC趋化因子的单核细胞趋化因子亚家族¹⁷²。一项概念验证性临床II期随机、对照试验对狼疮性肾炎患者进行了研究, 结果显示, 24周的宾达利治疗能降低白蛋白尿和尿CCL2水平¹⁷³。另一项在糖尿病肾病患者中($n=100$)进行的小型临床II期随机、对照试验也发现, 12周的宾达利治疗能降低白蛋白尿¹⁷⁴, 但是尚未公布该项研究的全部结果, 针对该药也没有进行新的临床试验。

抑制JAK-STAT信号通路

Janus激酶(JAK)-信号转导子和转录激活子(STAT)信号通路的活化是高血糖诱导肾脏损伤的另一条通路。在人类进展性糖尿病肾病中, 已经观察到JAK-STAT信号通路的失调¹⁷⁵。JAK2(如: AG-90, 可能通过活化氧诱导因子-1[HIF-1]发挥细胞保护作用)^{176,177}、JAK3(Janex-1)和STAT1(氟达拉滨)抑制剂已经发现具有抗糖尿病的作用^{178,179}。细胞内JAK-STAT信号的负向调节子(细胞因子信号抑制子1[SOCS-1]和SOCS-3)也在糖尿病肾病动物模型中观察到保护作用¹⁸⁰。口服JAK1和JAK2抑制剂baricitinib(该药目前开发用于类风湿关节炎的治疗¹⁸¹)也有可能具有肾脏保护作用。另一项临床II期随机试验研究了baricitinib联合RAS阻断剂对250名糖尿病肾病和大量蛋白尿(UACR 300-5,000 mg/g)患者的治疗作用。主要转归是与基线水平相比, 治疗24周后的UACR变化值¹⁸²。

其它治疗药物

其它一些糖尿病肾病的潜在治疗已经获得或目前正在早期随机、对照临床试验中验证。例如, TTP488是一种能够口服的RAGE小分子抑制剂, 最早作为一种阿尔茨海默病的治疗药物而进行了

研究¹⁸³。2006年, 一项临床II期随机-对照临床试验在T2DM和持续性白蛋白尿(UACR 6.7-203 mg/mmol)患者中研究了TTP488的安全性和疗效, 但结果不得而知¹⁸⁴。

此外, 多巴胺受体也参与了糖尿病状态下的肾脏血流动力学和超滤调节。在未接受治疗的或使用ACE抑制剂治疗的糖尿病小鼠中, 多巴胺受体D3拮抗剂能降低肾小球硬化和白蛋白尿¹⁸⁵。一项临床Ib期随机、对照试验在T2DM、白蛋白尿(UACR 100-5,000 mg/g)和eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m²(使用Cockcroft-Gault公式计算)患者中评价了多巴胺受体D3拮抗剂ABT614的安全性和可耐受性, 结果尚未公布²³⁹。

沙格雷酯(也被称为Anplag、MCI-9042或LS-187118)是一种5-羟色胺受体(5-HT)-2A/5-HT-2B拮抗剂(抗血小板药物), 与阿司匹林一样, 能够预防T2DM患者的大血管并发症¹⁸⁶。正在T2DM患者中进行的临床IV期随机、对照试验, 研究了沙格雷酯的安全性以及对UACR(作为主要转归)的影响¹⁸⁷。

我们可通过双重免疫选择(使用STRO-1和血管细胞粘附蛋白-1的单克隆抗体)从供体骨髓中分离间充质前体细胞, 并在体外进行扩增¹⁸⁸。正在进行的随机对照试验评价了静脉注射间充质前体细胞治疗糖尿病、糖尿病肾病和类风湿性关节炎的安全性和耐受性¹⁸⁹。这些细胞能在多种动物模型中改善心脏损伤¹⁹⁰。

临床前研究

免疫细胞功能

一些潜在的治疗糖尿病肾病的新方法仅在临床前研究中进行了验证(表6)。其中有些方法针对免疫细胞和炎症反应。使用CD25抗体来调节调节性T细胞功能, 能抑制糖尿病小鼠的炎症¹⁹¹, 改善肾病; 使用氯化血红素、IL-4和IL-13改变巨噬细胞表型(也就是: 将促炎的M1表型转换为抗炎的M2表型)也在实验模型中观察到肾脏保护作用^{107,192}。固有免疫和适应性免疫反应的关键分子(如: Toll样受体4和Fc γ 受体), 也是肾脏保护的靶点^{193,194}。

粘附分子和细胞因子

粘附分子和细胞因子是肾脏损伤时白细胞积聚

和活化的关键介质。ICAM-1抗体能防止单核细胞向糖尿病肾小球浸润¹⁹⁵，抑制具有促炎作用的TNF能显著降低白蛋白尿和尿TNF水平、预防糖尿病大鼠的肾脏肥大¹⁹⁶。此外，回顾性研究还显示，对于患有类风湿性关节炎和克罗恩病的T2DM患者，抗TNF物质能改善糖尿病¹⁹⁷。这些治疗方法的肾脏保护作用目前尚未在人体试验中证实。

纤维化

针对TGF- β 受体纤维化下游的治疗方法包括针对活化素受体样激酶（Alk）5活性¹⁹⁸、Alk3肽激动剂¹⁹⁹和（Smad）7基因转移子²⁰⁰的选择性抑制剂。然而，这些治疗方法尚未在人体试验中进行验证。有意思的是，针对TGF- β /Smad3依赖性miR-192、miR-21和miR-29c的、基于抗微小RNA的方法，也发现能缓解糖尿病动物的肾脏纤维化和炎症^{201,202}。

炎症信号通路

炎症信号通路也参与了糖尿病肾病的致病过程。目前，多种用于治疗自身免疫性疾病和肿瘤的小分子酪氨酸激酶抑制剂，也发现具有抗糖尿病的作用。例如：伊马替尼、染料木素和PP2能改善糖尿病肾病动物的血糖控制、预防疾病的进展²⁰³⁻²⁰⁵，Rho激酶抑制剂法舒地尔和Y27632能降低糖尿病小鼠的白蛋白尿、改善肾脏炎症和纤维化^{149,206,207}。在糖尿病动物模型中，使用FR167653抑制p38 MAPK能缓解肾脏的纤维化和凋亡²⁰⁸，而JNK抑制剂CC-930和细胞通透性肽能抑制炎症，但可导致白蛋白尿和足细胞损伤加重^{209,210}。与此类似，泛磷酸肌醇3激酶（PI3K）抑制剂wortmannin能改善糖尿病大鼠的白蛋白尿和足细胞损伤²¹¹，IC87114（一种PI3K δ 特异性抑制剂）能预防小鼠T1DM并减少血管功能异常²¹²。

内源性保护机制

增加内源性保护机制也已经成为一种潜在的治疗策略，用于对抗高血糖的不良影响和预防糖尿病肾病。例如：脂肪因子apelin（内源性apelin受体的配体）具有抗肥胖和抗糖尿病的作用，能抑制小鼠糖尿病肾病的进展²¹³。活化的蛋白C是一种受内皮细胞血栓调节蛋白调节的促纤溶因子，与糖尿病小鼠

足细胞和内皮细胞的抗凋亡、抗纤维化和氧化还原调节相关^{214,215}。刺激内源性腺苷受体也能缓解小鼠T1DM肾病，但对于腺苷受体亚型的选择性激动剂（BAY 60-6583）和拮抗剂（MRS1754）的保护作用还存在争议，有必要进一步研究^{216,217}。

能够调节内源性大麻素系统（内源性脂质信号通路）的药物，也具有较强的抗炎和抗糖尿病作用。特别是，2型大麻素受体激动剂（AM1241）和1型拮抗剂（SR141716）能改善糖尿病小鼠的肾功能、炎症浸润和足细胞损伤^{218,219}。自噬激活也被看作是一种治疗措施，能预防和终止糖尿病肾病的进展。自噬活性的增加，可能参与了能调节自噬信号通路（如：哺乳动物雷帕霉素靶点、AMP活化的蛋白激酶抑制剂和沉默信息调节因子1活化子）的复合物的肾脏保护作用²²⁰。此外，磺胺去氧胆酸能活化内质网应激反应并恢复存在缺陷的自噬，从而缓解糖尿病小鼠的白蛋白尿和足细胞损伤²²¹。

结论

尽管在对参与肾脏损伤的分子和细胞信号通路的了解上已取得了重大的进展，但市售的用于治疗糖尿病肾病的新药很少。此外，新药的随机、对照临床试验失败率很高，总体来说超过90%，而III期临床试验的失败率则超过50%²²²；在糖尿病肾病领域，失败药物的数量也很多。除了甲基巴多索隆，包括PKC或AGE抑制剂、醛糖还原酶抑制剂和舒洛地特在内的一系列化合物，都未显示出对糖尿病肾病具有治疗作用。我们需要使用开创性的思维，以便在当今生物和医学革命中获得更多的临床收益²²³。并基于此，针对信号通路、炎症和纤维化正在或计划进行一些使用小分子、生物制剂或细胞治疗的临床试验。

在研究糖尿病肾病治疗的新措施时，一些问题可能会影响发现真正具有治疗的药物，这或许与过去10年间的临床进展不多有关。T2DM患者的肾脏疾病，在肾脏损伤的潜在机制、疾病所处的分期方面可能存在异质性。既然糖尿病肾病是一个临床诊断，在缺少诊断金标准（如：肾脏活检）时，还不能确定糖尿病肾病临床试验中的患者是否存在这种疾病。在肾脏组织学表现不同的患者以及糖尿病肾病不同分期的患者中，其致病机制也有可能各不相同。

表6 在糖尿病动物模型中研究的具有潜在肾脏保护作用的治疗方法*

靶点	治疗方法	糖尿病模型 [†]	肾脏获益	参考文献
免疫细胞和炎症反应				
T细胞	调节性T细胞过继性转移	<i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿	191
M1和M2巨噬细胞	氯化血红素	STZ处理大鼠	白蛋白尿, 炎症和纤维化	107
	M2巨噬细胞活动性转移 (使用 IL-4 和IL-13进行极化)	STZ处理小鼠	间质纤维化	192
Toll样受体	TLR4抑制剂CRX-526	STZ处理小鼠	炎症和纤维化	193
粘附分子	ICAM-1抗体	STZ处理大鼠	炎症	108,195
趋化因子	CCR2 拮抗剂 (RO5234444 和CCX140-B)	<i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿, 炎症和纤维化	160,161
	CCL2和CXCL12 spiegelmers (mNOX-E36 和 NOX-A12)	<i>db/db</i> 小鼠	白细胞浸润和足细胞丢失	247
细胞因子	TNF抗体 (英利昔单抗和FR167653)	STZ处理大鼠	白蛋白尿	196
促纤维化因子				
TGF-β	N-乙酰基-丝氨酸-天冬-赖氨酸-脯氨酸肽	STZ处理大鼠	纤维化	149
	人可溶性II型TGF-β受体	STZ处理大鼠	白蛋白尿和纤维化	149,150
	TGF-β反义寡核苷酸	STZ处理小鼠	纤维化	149,151
TGF-β受体信号	Alk5抑制剂 (GW788388)	<i>db/db</i> 小鼠	纤维化	198
	Alk3拮激动剂 (THR123)	STZ处理小鼠	炎症、凋亡和纤维化	199
	Smad7基因治疗	<i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿、炎症、凋亡和纤维化	200
	抗miRNAs (miR-192、miR-21和miR-29c)	STZ处理小鼠; <i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿、足细胞凋亡和纤维化	201,202
氧化应激				
氧自由基产生	姜黄素	STZ处理大鼠	白蛋白尿、炎症和纤维化	106
	d-糖酸1,4-内酯	Alloxan处理大鼠	炎症、凋亡和纤维化	105
	NADPH 氧化酶抑制剂 (夹竹桃麻素、sylibin, 牛磺酸、GKT136901)	STZ处理大鼠、Alloxan处理兔和 <i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿、炎症、足细胞丢失和纤维化	109-112,205
抗氧化酶	Mn-SOD和血红素加氧酶诱导剂 (木犀草素、血晶素、白藜芦醇)	STZ处理大鼠、 <i>db/db</i> 小鼠	肾小球硬化、炎症和纤维化	107,108,248
	Nrf2激活剂 (莱菔硫烷)	STZ处理小鼠	炎症和纤维化	77
炎症信号通路				
激酶	酪氨酸激酶抑制剂 (伊马替尼、染料木黄酮、PP2)	STZ处理的apoE小鼠、STZ小鼠	白蛋白尿、炎症、氧化应激、子细胞丢失和纤维化	203,205
	Rho激酶抑制剂 (法舒地尔、Y27632)	<i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿、炎症和纤维化	203,206,207
	p38 MAPK抑制剂 (FR167653)、JNK抑制剂 (CC-930, 细胞通透性肽)	STZ处理大鼠、STZ-SHR-rat、 <i>db/db</i> 小鼠	纤维化、凋亡、炎症和足细胞损伤	193,208,209
	PI3K抑制剂 (wortmannin, IC87114)	STZ处理大鼠, NOD小鼠	白蛋白、足细胞损伤和炎症	211,212
NF-κB	天然产物 (如: 雷公藤红素和黄芪甲苷IV)	<i>db/db</i> 小鼠、STZ处理大鼠	白蛋白尿、炎症、氧化应激和纤维化	171,211
JAK/STAT	JAK2/JAK3 inhibitors (AG-490, Janex-1)	STZ处理大鼠、NOD小鼠	白蛋白尿	178,249
	SOCS为基础的抑制 (基因治疗、肽)	STZ处理大鼠、STZ处理小鼠	白蛋白尿、炎症、氧化应激和纤维化	180
保护机制				
Apelin/apelin受体	Apelin	OVE26 小鼠	炎症	213
凝血蛋白酶	活化蛋白C	STZ处理小鼠	蛋白尿、炎症、氧化应激、凋亡和纤维化	214,215
腺苷/腺苷受体	腺苷受体2b激动剂 (BAY 60-6583) 和拮抗剂	STZ处理小鼠、Akita 小鼠	白蛋白尿、炎症和纤维化	216
	腺苷受体2b拮抗剂 (MRS1754)	STZ处理大鼠	蛋白尿、肾小球硬化和足细胞损伤	217
内源性大麻素系统	2型大麻素受体激动剂 (AM1241)	STZ处理小鼠	白蛋白尿、足细胞丢失、炎症和纤维化	219
	1型大麻素受体拮抗剂 (SR141716)	<i>db/db</i> 小鼠	白蛋白尿、炎症、氧化应激和纤维化	218
自噬	磺胺去氧胆酸	STZ处理小鼠	白蛋白尿、足细胞丢失、炎症和纤维化	221

*这些治疗方法尚未在患者中进行验证。[†]1型糖尿病模型: NOD小鼠, STZ注射大鼠和小鼠, OVE26小鼠, Akita小鼠、alloxan注射大鼠和兔。2型糖尿病模型: *db/db* 小鼠。

缩写词: apoE: 载脂蛋白E基因敲除; NOD: 非肥胖的; SHR: 自发性高血压; STZ: 链脲佐菌素

同。因此，糖尿病相关因素可导致糖尿病肾病的启动，而在后期，当GFR下降时，疾病进展的促进因素与其它CKD相同，因此使用针对疾病早期的治疗措施也就有可能无效。

在糖尿病肾病临床试验中，入选标准也存在很大差异，包括从出现糖尿病和GFR下降⁸¹，到糖尿病和不同范围的eGFR、血清肌酐水平和白蛋白尿。在这种情况下，不能排除以下的可能：不同的糖尿病肾病人群、存在不同水平的白蛋白尿或eGFR，其结果也可能不同。所以，旨在预防微量白蛋白尿的研究必须对患者进行分层，选择那些疾病进展高危的患者。PRIORITY联盟就使用了其中一种方法，他们使用尿蛋白组学，基于疾病进展的风险，将患者进行分层¹⁴¹。然而，在新药的开发过程中，FDA一般情况下不接受将蛋白尿作为一个肾脏转归的替代终点，因为该转归的变化并不总是与肾功能的变化相关²²⁴。

疾病的异质性与监管过程中可接受的终点密切相关。目前的法规迫使研究者对晚期肾脏疾病患者进行研究，使用硬终点（如：需要透析）作为肾脏转归，而且必须有可行的随访期。因此，针对早期事件进行的治疗研究常常存在偏倚。缺少足够的生物标记物和缺乏监管机构可接受的替代终点，使这些问题变得更为复杂²²⁵。此外，使用eGFR作为评价糖尿病肾病的一个指标，其有效性也遭到质疑²²⁶。与使用放射性核素检测的GFR相比，使用eGFR可能会使GFR下降的斜率低估60%²²⁶。由于CKD相关性营养不良和/或衰老导致的肌肉量随时间减少，也有可能是潜在原因之一。如果药物能减轻体重的话，导致的偏倚可能会更大。如果在糖尿病肾病的早期就开始试验或在目前能接受的终点之前进行试验，长期的临床试验开支很大，这一点也不允许。因此，要取得重大进展不太可能，而研究这些问题是解决当前糖尿病肾病大流行的关键性要求。

由于使用硬终点进行随机、对照临床试验存在困难，大部分研究都关注于白蛋白尿，将其作为是否需要进一步研究的第一步。然而，白蛋白尿和人体功能下降可能无关，因此需要在研究中针对更多好的终点（如：检测GFR和进展为ESRD）。这些临床试验的高开支，要求私人 and 公共利益相关者一起协作。事实上，有证据显示，多种治疗方法可能对

缓解白蛋白尿和GFR下降有效。与药物公司和生物技术公司花大力气开发新药改善血糖控制不同，很少有随机临床试验直接针对糖尿病的肾脏并发症和血管病进行研究。仅一项研究一种新的糖尿病肾病治疗手段（阿曲生坦）的临床试验正在进行，旨在获得监管当局的批准。然而，出于安全性考虑、以及入选的患者较少，意味着这项研究不太可能对于更大范围的糖尿病肾病患者具有突破性作用。我们希望，通过对糖尿病患者中有关器官损伤的分子和细胞机制的了解获得重要进展，这将为未来设计新药和临床试验铺平道路。

综述标准

我们单独或联合使用“糖尿病”、“糖尿病的”、“肾脏”、“肾病”和“白蛋白尿”作为检索词，检索MEDLINE和ClinicalTrials.gov数据库。我们关注了过去5年内发表的文章，但不排除经常引用的文章和高度认可的老文献。我们同时对获取文章的参考文献列表进行检索，以进一步获得相关文章，同时还包括了作者建议的其它文章。

通讯作者: *Division of Nephrology and Hypertension, Renal, Diabetes and Vascular Research Laboratory, IIS-Fundacion Jimenez Diaz (B.F.-F., C.G.-G.), Fundacion Renal Iñigo Alvarez de Toledo/ Instituto Reina Sofia de Investigacion Nefrologica (A.O.), Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders [CIBERDEM] (J.E.), Universidad Autonoma de Madrid, Avenida Reyes Catolicos 2, 28040 Madrid, Spain. Email: jegido@fjd.es*

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. WHO. Diabetes fact sheet N°312. WHO Media Centre [online], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> (2013).
2. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. & King, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**, 1047–1053 (2004).
3. Afkarian, M. *et al.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 302–308 (2013).
4. Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K. & Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **339**, 229–234 (1998).
5. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2**, 337–414 (2012).

6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* **37** (Suppl. 1), S14–S80 (2014).
7. Fernandez-Fernandez, B. *et al.* 2012 update on diabetic kidney disease: the expanding spectrum, novel pathogenic insights and recent clinical trials. *Minerva Med.* **103**, 219–234 (2012).
8. Collins, A. J. *et al.* US renal data system 2013 annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, A7 (2014).
9. Kussman, M. J., Goldstein, H. & Gleason, R. E. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA* **236**, 1861–1863 (1976).
10. Adler, A. I. *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* **63**, 225–232 (2003).
11. de Boer, I. H. *et al.* Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch. Intern. Med.* **171**, 412–420 (2011).
12. Molitch, M. E. *et al.* Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* **33**, 1536–1543 (2010).
13. Kramer, H. J., Nguyen, Q. D., Curhan, G. & Hsu, C. Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* **289**, 3273–3277 (2003).
14. Haller, H. *et al.* Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **364**, 907–917 (2011).
15. Retnakaran, R., Cull, C. A., Thorne, K. I., Adler, A. I. & Holman, R. R. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* **55**, 1832–1839 (2006).
16. Garg, A. X., Kiberd, B. A., Clark, W. F., Haynes, R. B. & Clase, C. M. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.* **61**, 2165–2175 (2002).
17. Dwyer, J. P. *et al.* Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND Study. *Cardiorenal. Med.* **2**, 1–10 (2012).
18. Dwyer, J. P. & Lewis, J. B. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *Med. Clin. North Am.* **97**, 53–58 (2013).
19. MacIsaac, R. J. *et al.* Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care* **29**, 1560–1566 (2006).
20. Caramori, M. L., Fioretto, P. & Mauer, M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* **52**, 1036–1040 (2003).
21. Ekinci, E. I. *et al.* Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* **36**, 3620–3626 (2013).
22. Wolkow, P. P. *et al.* Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 789–797 (2008).
23. Ficociello, L. H. *et al.* High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* **33**, 1337–1343 (2010).
24. Perlstein, T. S. *et al.* Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* **66**, 1465–1470 (2004).
25. Rosolowsky, E. T. *et al.* High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 706–713 (2008).
26. Justo, P., Sanz, A. B., Egido, J. & Ortiz, A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes* **54**, 2424–2429 (2005).
27. Sanchez-Nino, M. D. *et al.* BASP1 promotes apoptosis in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 610–621 (2010).
28. Mann, J. F. *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* **372**, 547–553 (2008).
29. de Zeeuw, D. *et al.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 1543–1551 (2010).
30. Kohan, D. E. *et al.* Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 763–772 (2011).
31. Lewis, E. J. *et al.* Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 729–736 (2011).
32. Pergola, P. E. *et al.* Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **365**, 327–336 (2011).
33. Tumlin, J. A., Galphin, C. M. & Rovin, B. H. Advanced diabetic nephropathy with nephrotic range proteinuria: a pilot study of the long-term efficacy of subcutaneous ACTH gel on proteinuria, progression of CKD, and urinary levels of VEGF and MCP-1. *J. Diabetes Res.* **2013**, 489869 (2013).
34. Tuttle, K. R. *et al.* The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28**, 2686–2690 (2005).
35. Mauer, M. *et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **361**, 40–51 (2009).
36. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 850–886 (2012).
37. Parving, H. H. *et al.* Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2204–2213 (2012).
38. Fried, L. F. *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1892–1903 (2013).
39. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* **49** (Suppl. 2), S12–S154 (2007).
40. ACCORD Study Group *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1575–1585 (2010).
41. Onuigbo, M. A. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients? *Nephron Clin. Pract.* **118**, c407–c419 (2011).
42. Goncalves, A. R., Khwaja, A., Ahmed, A. K., El Kossi, M. & El Nahas, M. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in chronic kidney disease: predictors of response. *Nephron Clin. Pract.* **119**, c348–c354 (2011).
43. KIDGO. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **3**, 259–305 (2013).
44. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* **47**, 1703–1720 (1995).

45. DCCT/EDIC Research Group *et al.* Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2366–2376 (2011).
46. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* **342**, 381–389 (2000).
47. de Boer, I. H. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* **37**, 24–30 (2014).
48. Patel, A. *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2560–2572 (2008).
49. Perkovic, V. *et al.* Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* **83**, 517–523 (2013).
50. Daniels, M. *et al.* Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* **36**, 2639–2645 (2013).
51. Martin, J. H., Deacon, C. F., Gorrell, M. D. & Prins, J. B. Incretin-based therapies—review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern. Med. J.* **41**, 299–307 (2011).
52. Gerich, J. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes Res. Clin. Pract.* **90**, 131–140 (2010).
53. Finan, B. *et al.* Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* **5**, 209ra151 (2013).
54. Muskiet, M. H., Smits, M. M., Morsink, L. M. & Diamant, M. The gut–renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 88–103 (2013).
55. Alter, M. L. *et al.* DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press. Res.* **36**, 119–130 (2012).
56. Scherthauer, G. *et al.* Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* **14**, 470–478 (2012).
57. Groop, P. H. *et al.* Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* **36**, 3460–3468 (2013).
58. Fujita, H. *et al.* DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr. J.* **61**, 159–166 (2014).
59. Ayaori, M. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J. Am. Heart Assoc.* **2**, e003277 (2013).
60. Rossi, M. C. *et al.* Obesity and changes in urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: the DEMAND study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **20**, 110–116 (2010).
61. Friedman, A. N., Chambers, M., Kamendulis, L. M. & Temmerman, J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1892–1898 (2013).
62. Morales, E., Valero, M. A., Leon, M., Hernandez, E. & Praga, M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 319–327 (2003).
63. Neff, K. J. *et al.* The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28** (Suppl. 4), iv73–iv82 (2013).
64. Solano, M. P. & Goldberg, R. B. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol. Rev.* **14**, 125–135 (2006).
65. Stone, N. J. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
66. Tonkin, A. M. & Chen, L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* **122**, 850–852 (2010).
67. Abe, M. *et al.* Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J. Atheroscler. Thromb.* **18**, 1018–1028 (2011).
68. Kimura, S. *et al.* Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Obes. Metab.* **14**, 666–669 (2012).
69. Baigent, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–2192 (2011).
70. Ting, R. D. *et al.* Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* **35**, 218–225 (2012).
71. ACCORD Study Group *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1563–1574 (2010).
72. Bonds, D. E. *et al.* Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia* **55**, 1641–1650 (2012).
73. Ruiz, S., Pergola, P. E., Zager, R. A. & Vaziri, N. D. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **83**, 1029–1041 (2013).
74. Hong, D. S. *et al.* A phase I first-in-human trial of bardoxolone methyl in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin. Cancer Res.* **18**, 3396–3406 (2012).
75. Yoh, K. *et al.* Hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress and increases renal functional impairment in Nrf2-deficient mice. *Genes Cells* **13**, 1159–1170 (2008).
76. Jiang, T. *et al.* The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes* **59**, 850–860 (2010).
77. Zheng, H. *et al.* Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes* **60**, 3055–3066 (2011).
78. Zoja, C. *et al.* Analogs of bardoxolone methyl worsen diabetic nephropathy in rats with additional adverse effects. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **304**, F808–F819 (2013).
79. Chin, M. *et al.* Bardoxolone methyl analogs RTA 405 and dh404 are well tolerated and exhibit efficacy in rodent models of Type 2 diabetes and obesity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **304**, F1438–F1446 (2013).
80. Zoja, C., Benigni, A. & Remuzzi, G. The Nrf2 pathway in the progression of renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29** (Suppl. 1), i19–i24 (2013).

81. de Zeeuw, D. *et al.* Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2492–2503 (2013).
82. Gold, R. *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1098–1107 (2012).
83. Rojas-Rivera, J., De La Piedra, C., Ramos, A., Ortiz, A. & Egido, J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 2850–2865 (2010).
84. Gonzalez-Parra, E. *et al.* Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27** (Suppl. 4), iv17–iv21 (2012).
85. Sanchez-Nino, M. D. *et al.* Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **302**, F647–F657 (2012).
86. Perez-Gomez, M. V., Ortiz-Ardan, A. & Lorenzo-Sellares, V. Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrologia* **33**, 716–726 (2013).
87. Alborzi, P. *et al.* Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* **52**, 249–255 (2008).
88. Fishbane, S. *et al.* Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 647–652 (2009).
89. Gonzalez, E. *et al.* Effects of oral paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and proteinuria of kidney transplant patients. *Transplantation* **95**, e49–e52 (2013).
90. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393808> (2014).
91. Perez, A., Raab, R., Chen, T. C., Turner, A. & Holick, M. F. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **134**, 1070–1078 (1996).
92. Fernandez-Fernandez, B. *et al.* Juxtaglomerular apparatus hyperplasia under dual angiotensin blockade. A footprint of adequate RAS inhibition or a concern for renal fibrosis? *BMC. Nephrol.* **13**, 21 (2012).
93. Ortiz, A., Sanchez Nino, M. D., Rojas, J. & Egido, J. Paricalcitol for reduction of albuminuria in diabetes. *Lancet* **377**, 635–636 (2011).
94. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01820078> (2014).
95. US Department of Health and Human Services. Orange Book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. *US Food and Drug Administration* [online], <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> (2014).
96. Ramasamy, R., Yan, S. F. & Schmidt, A. M. The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes. *Vascul. Pharmacol.* **57**, 160–167 (2012).
97. Kim, J. H., Hong, C. O., Koo, Y. C., Kim, S. J. & Lee, K. W. Oral administration of ethyl acetate-soluble portion of *Terminalia chebula* conferring protection from streptozotocin-induced diabetic mellitus and its complications. *Biol. Pharm. Bull.* **34**, 1702–1709 (2011).
98. Bolton, W. K. *et al.* Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* **24**, 32–40 (2004).
99. [No authors listed] Alteon may drop pimagedine in NIDDM. *thepharmaletter* [online], <http://www.thepharmaletter.com/article/alteon-may-drop-pimagedine-in-niddm> (1998).
100. Lewis, E. J. *et al.* Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 131–136 (2012).
101. Williams, M. E. *et al.* Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am. J. Nephrol.* **27**, 605–614 (2007).
102. Ceol, M. *et al.* Glycosaminoglycan therapy prevents TGF- β 1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 2324–2336 (2000).
103. Gambaro, G. *et al.* Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 1615–1625 (2002).
104. Packham, D. K. *et al.* Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 123–130 (2012).
105. Bhattacharya, S., Manna, P., Gachhui, R. & Sil, P. C. d-saccharic acid 1,4-lactone protects diabetic rat kidney by ameliorating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via NF- κ B and PKC signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **267**, 16–29 (2013).
106. Sharma, S., Kulkarni, S. K. & Chopra, K. Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**, 940–945 (2006).
107. Ndisang, J. F. & Jadhav, A. Hemin therapy improves kidney function in male streptozotocin-induced diabetic rats: role of the heme oxygenase/atrial natriuretic peptide/adiponectin axis. *Endocrinology* **155**, 215–229 (2014).
108. Wang, G. G., Lu, X. H., Li, W., Zhao, X. & Zhang, C. Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2011**, 323171 (2011).
109. Khazim, K., Gorin, Y., Cavaglieri, R. C., Abboud, H. E. & Fanti, P. The antioxidant silybin prevents high glucose-induced oxidative stress and podocyte injury *in vitro* and *in vivo*. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **305**, F691–F700 (2013).
110. Sedeek, M. *et al.* Renoprotective effects of a novel Nox1/4 inhibitor in a mouse model of type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond.)* **124**, 191–202 (2013).
111. Thallas-Bonke, V. *et al.* Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C- α -dependent pathway. *Diabetes* **57**, 460–469 (2008).
112. Winiarska, K., Szymanski, K., Gorniak, P., Dudziak, M. & Bryla, J. Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* **91**, 261–270 (2009).
113. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02010242> (2014).
114. Tepel, M. *et al.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* **343**, 180–184 (2000).
115. Rasi, H. S. *et al.* Angiotensin receptor blocker and N-acetyl cysteine for reduction of proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran. J. Kidney Dis.* **6**, 39–43 (2012).
116. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265563> (2013).
117. Fallahzadeh, M. K. *et al.* Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 896–903 (2012).
118. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398423> (2012).

119. Budhiraja, S. & Singh, J. Protein kinase C β inhibitors: a new therapeutic target for diabetic nephropathy and vascular complications. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **22**, 231–240 (2008).
120. Gilbert, R. E. *et al.* Effect of ruboxistaurin on urinary transforming growth factor- β in patients with diabetic nephropathy and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 995–996 (2007).
121. [No authors listed] Ruboxistaurin: LY 333531. *Drugs R. D.* **8**, 193–199 (2007).
122. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for ARXXANT (Ruboxistaurin (as mesilate monohydrate) EMEA/H/C/753. *European Medicines Agency* [online], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500068826.pdf (2007).
123. Tuttle, K. R. *et al.* Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 631–636 (2007).
124. Sharma, K. *et al.* Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1144–1151 (2011).
125. Adler, S. G. *et al.* Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1420–1428 (2010).
126. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00913393> (2012).
127. Kohan, D. E. & Pollock, D. M. Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 573–579 (2013).
128. Gómez-Garre, D. *et al.* An orally active ETA/ETB receptor antagonist ameliorates proteinuria and glomerular lesions in rats with proliferative nephritis. *Kidney Int.* **50**, 962–972 (1996).
129. Gómez-Garre, D. *et al.* Activation of NF- κ B in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin-1. *Hypertension* **37**, 1171–1178 (2001).
130. Rodríguez-Vita, J. *et al.* Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor- β , increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* **97**, 125–134 (2005).
131. Mann, J. F. *et al.* Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 527–535 (2010).
132. Kohan, D. E., Cleland, J. G., Rubin, L. J., Theodorescu, D. & Barton, M. Clinical trials with endothelin receptor antagonists: what went wrong and where can we improve? *Life Sci.* **91**, 528–539 (2012).
133. Safdar, Z. Effect of transition from sitaxsentan to ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* **7**, 119–124 (2011).
134. Wenzel, R. R. *et al.* Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 655–664 (2009).
135. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01858532> (2014).
136. Andress, D. L. *et al.* Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD). *Life Sci.* **91**, 739–742 (2012).
137. Brem, A. S., Morris, D. J. & Gong, R. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies. *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 471–479 (2011).
138. Morales, E. *et al.* Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 405–412 (2013).
139. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889277> (2014).
140. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874431> (2014).
141. PRIORITY Consortium. *EU Priority* [online], <http://www.eu-priority.org> (2014).
142. Goicoechea, M. *et al.* Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1388–1393 (2010).
143. Maahs, D. M. *et al.* Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr. Diab. Rep.* **13**, 550–559 (2013).
144. Becker, M. A., MacDonald, P. A., Hunt, B. J. & Jackson, R. L. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes Obes. Metab.* **15**, 1049–1055 (2013).
145. Hosoya, T. *et al.* The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials* **15**, 26 (2014).
146. Ziyadeh, F. N. Different roles for TGF- β and VEGF in the pathogenesis of the cardinal features of diabetic nephropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **82** (Suppl. 1), S38–S41 (2008).
147. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01113801> (2013).
148. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01665391> (2014).
149. Castoldi, G. *et al.* Renal antifibrotic effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in diabetic rats. *Am. J. Nephrol.* **37**, 65–73 (2013).
150. Russo, L. M., del Re, E., Brown, D. & Lin, H. Y. Evidence for a role of transforming growth factor (TGF)- β 1 in the induction of postglomerular albuminuria in diabetic nephropathy: amelioration by soluble TGF- β type II receptor. *Diabetes* **56**, 380–388 (2007).
151. Han, D. C., Hoffman, B. B., Hong, S. W., Guo, J. & Ziyadeh, F. N. Therapy with antisense TGF- β 1 oligodeoxynucleotides reduces kidney weight and matrix mRNAs in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **278**, F628–F634 (2000).
152. Navarro-González, J. F., Mora-Fernández, C., Muros de, F. M. & García-Pérez, J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 327–340 (2011).
153. Shan, D. *et al.* Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD006800. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006800.pub2>.
154. Ghorbani, A., Omidvar, B., Beladi-Mousavi, S. S., Lak, E. & Vaziri, S. The effect of pentoxifylline on reduction of proteinuria among patients with type 2 diabetes under blockade of angiotensin system: a double blind and randomized clinical trial. *Nefrologia* **32**, 790–796 (2012).
155. Navarro-Gonzalez, J. F. *et al.* Pentoxifylline for renoprotection in diabetic nephropathy: the PREDIAN study. Rationale and basal results. *J. Diabetes Complications* **25**, 314–319 (2011).
156. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01460199> (2013).
157. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01487109> (2013).
158. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200394> (2013).

159. Moreno, J. A. *et al.* Targeting chemokines in proteinuria-induced renal disease. *Expert. Opin. Ther. Targets* **16**, 833–845 (2012).
160. Sayyed, S. G. *et al.* An orally active chemokine receptor CCR2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type 2 diabetes. *Kidney Int.* **80**, 68–78 (2011).
161. Sullivan, T. *et al.* CCR2 antagonist CCX140-B provides renal and glycemic benefits in diabetic transgenic human CCR2 knockin mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **305**, F1288–F1297 (2013).
162. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712061> (2014).
163. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752985> (2013).
164. Tan, R. J. & Liu, Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **302**, F1351–F1361 (2012).
165. Gooz, M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **45**, 146–169 (2010).
166. Williams, J. M. *et al.* Evaluation of metalloprotease inhibitors on hypertension and diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **300**, F983–F998 (2011).
167. Abboud, H. *et al.* Effect of protease inhibition by XL784 in patients (Pts) with diabetic nephropathy (DN) [abstract F-PO1030]. Presented at ASN Kidney Week 2007, San Francisco.
168. Aggarwal, H. K. *et al.* Evaluation of role of doxycycline (a matrix metalloproteinase inhibitor) on renal functions in patients of diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* **32**, 941–946 (2010).
169. Sanz, A. B. *et al.* NF- κ B in renal inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1254–1262 (2010).
170. Kim, J. E. *et al.* Celastrol, an NF- κ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice. *PLoS ONE* **8**, e62068 (2013).
171. Gui, D. *et al.* Astragaloside IV ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory genes expression. *Cytokine* **61**, 970–977 (2013).
172. Mora, E., Guglielmotti, A., Biondi, G. & Sassone-Corsi, P. Bindarit: an anti-inflammatory small molecule that modulates the NF κ B pathway. *Cell Cycle* **11**, 159–169 (2012).
173. Ble, A. *et al.* Antiproteinuric effect of chemokine C-C motif ligand 2 inhibition in subjects with acute proliferative lupus nephritis. *Am. J. Nephrol.* **34**, 367–372 (2011).
174. Ruggenenti, P. Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in type 2 diabetes subjects with micro- or macro-albuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, F–FC194 (2010).
175. Berthier, C. C. *et al.* Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* **58**, 469–477 (2009).
176. Fernández-Sánchez, R. *et al.* AG490 promotes HIF-1 α accumulation by inhibiting its hydroxylation. *Curr. Med. Chem.* **19**, 4014–4023 (2012).
177. Miyata, T., Suzuki, N. & van Ypersele de Strihou, C. Diabetic nephropathy: are there new and potentially promising therapies targeting oxygen biology? *Kidney Int.* **84**, 693–702 (2013).
178. Banes, A. K. *et al.* Angiotensin II blockade prevents hyperglycemia-induced activation of JAK and STAT proteins in diabetic rat kidney glomeruli. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **286**, F653–F659 (2004).
179. Taira, M. *et al.* Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats by transplantation of islet cells from two major histocompatibility complex disparate rats in combination with intra bone marrow injection of allogeneic bone marrow cells. *Transplantation* **79**, 680–687 (2005).
180. Ortiz-Muñoz, G. *et al.* Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 763–772 (2010).
181. Taylor, P. *et al.* A1.72 Baricitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label, long-term extension study. *Ann. Rheum. Dis.* **73** (Suppl. 1), A31 (2014).
182. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683409> (2014).
183. Burstein, A. H. *et al.* Effect of TTP488 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *BMC. Neurol.* **14**, 12 (2014).
184. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00287183> (2009).
185. Gross, M. L. *et al.* Renoprotective effect of a dopamine D3 receptor antagonist in experimental type II diabetes. *Lab Invest.* **86**, 262–274 (2006).
186. Park, S. Y. *et al.* Evaluation of the effectiveness of sargogrelate on the surrogate markers for macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* **59**, 709–716 (2012).
187. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01869881> (2013).
188. Hodgetts, S. I., Simmons, P. J. & Plant, G. W. Human mesenchymal precursor cells (Stro-1+) from spinal cord injury patients improve functional recovery and tissue sparing in an acute spinal cord injury rat model. *Cell Transplant.* **22**, 393–412 (2013).
189. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843387> (2014).
190. Houtgraaf, J. H. *et al.* Intracoronary infusion of allogeneic mesenchymal precursor cells directly after experimental acute myocardial infarction reduces infarct size, abrogates adverse remodeling, and improves cardiac function. *Circ. Res.* **113**, 153–166 (2013).
191. Eller, K. *et al.* Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes* **60**, 2954–2962 (2011).
192. Zheng, D. *et al.* Transfused macrophages ameliorate pancreatic and renal injury in murine diabetes mellitus. *Nephron Exp. Nephrol.* **118**, e87–e99 (2011).
193. Lin, M. *et al.* The TLR4 antagonist CRX-526 protects against advanced diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **83**, 887–900 (2013).
194. Lopez-Parra, V. *et al.* Fc receptor deficiency attenuates diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1518–1527 (2012).
195. Sugimoto, H. *et al.* Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* **46**, 2075–2081 (1997).
196. Moriwaki, Y. *et al.* Effect of TNF- α inhibition on urinary albumin excretion in experimental diabetic rats. *Acta Diabetol.* **44**, 215–218 (2007).
197. Gupta-Ganguli, M., Cox, K., Means, B., Gerling, I. & Solomon, S. S. Does therapy with anti-TNF- α improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* **34**, e121 (2011).
198. Petersen, M. *et al.* Oral administration of GW788388, an inhibitor of TGF- β type I and II receptor kinases, decreases renal fibrosis. *Kidney Int.* **73**, 705–715 (2008).

199. Sugimoto, H. *et al.* Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis. *Nat. Med.* **18**, 396–404 (2012).
200. Ka, S. M. *et al.* Kidney-targeting Smad7 gene transfer inhibits renal TGF- β /MAD homologue (SMAD) and nuclear factor κ B (NF- κ B) signalling pathways, and improves diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia* **55**, 509–519 (2012).
201. Putta, S. *et al.* Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 458–469 (2012).
202. Long, J., Wang, Y., Wang, W., Chang, B. H. & Danesh, F. R. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets Sprouty homolog 1, and its *in vivo* knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J. Biol. Chem.* **286**, 11837–11848 (2011).
203. Taniguchi, K. *et al.* Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice. *Diabetes* **62**, 3874–3886 (2013).
204. Elmarakby, A. A. *et al.* Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice. *Vascul. Pharmacol.* **55**, 149–156 (2011).
205. Lassila, M. *et al.* Imatinib attenuates diabetic nephropathy in apolipoprotein E-knockout mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 363–373 (2005).
206. Kolavennu, V., Zeng, L., Peng, H., Wang, Y. & Danesh, F. R. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control. *Diabetes* **57**, 714–723 (2008).
207. Xie, X. *et al.* Activation of RhoA/ROCK regulates NF- κ B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy. *Mol. Cell Endocrinol.* **369**, 86–97 (2013).
208. Jung, D. S. *et al.* FR167653 inhibits fibronectin expression and apoptosis in diabetic glomeruli and in high-glucose-stimulated mesangial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **295**, F595–F604 (2008).
209. Ijaz, A. *et al.* Inhibition of C-jun N-terminal kinase improves insulin sensitivity but worsens albuminuria in experimental diabetes. *Kidney Int.* **75**, 381–388 (2009).
210. Lim, A. K. *et al.* Evaluation of JNK blockade as an early intervention treatment for type 1 diabetic nephropathy in hypertensive rats. *Am. J. Nephrol.* **34**, 337–346 (2011).
211. Kim, S. H. *et al.* The reno-protective effect of a phosphoinositide 3-kinase inhibitor wortmannin on streptozotocin-induced proteinuric renal disease rats. *Exp. Mol. Med.* **44**, 45–51 (2012).
212. Durand, C. A. *et al.* Selective pharmacological inhibition of phosphoinositide 3-kinase p110 δ opposes the progression of autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice. *Autoimmunity* **46**, 62–73 (2013).
213. Day, R. T., Cavaglieri, R. C. & Feliers, D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **304**, F788–F800 (2013).
214. Gil-Bernabe, P. *et al.* Exogenous activated protein C inhibits the progression of diabetic nephropathy. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 337–346 (2012).
215. Bock, F. *et al.* Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 648–653 (2013).
216. Tak, E. *et al.* CD73-Dependent generation of adenosine and endothelial Adora2b signaling attenuate diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 547–563 (2013).
217. Cárdenas, A. *et al.* Adenosine A(2B) receptor-mediated VEGF induction promotes diabetic glomerulopathy. *Lab Invest.* **93**, 135–144 (2013).
218. Nam, D. H. *et al.* Blockade of cannabinoid receptor 1 improves insulin resistance, lipid metabolism, and diabetic nephropathy in db/db mice. *Endocrinology* **153**, 1387–1396 (2012).
219. Barutta, F. *et al.* Protective role of cannabinoid receptor type 2 in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes* **60**, 2386–2396 (2011).
220. Tanaka, Y. *et al.* Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, 628978 (2012).
221. Fang, L. *et al.* Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury. *PLoS ONE* **8**, e60546 (2013).
222. Himmelfarb, J. & Tuttle, K. R. New therapies for diabetic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2549–2550 (2013).
223. Collins, F. S. Reengineering translational science: the time is right. *Sci. Transl. Med.* **3**, 90cm17 (2011).
224. Thompson, A. Proteinuria as a surrogate end point—more data are needed. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 306–309 (2012).
225. Mischak, H. *et al.* Implementation of proteomic biomarkers: making it work. *Eur. J. Clin. Invest* **42**, 1027–1036 (2012).
226. Gaspari, F. *et al.* The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* **84**, 164–173 (2013).
227. de Zeeuw, D. The selective type A endothelin antagonist atrasentan reduces residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Presented at the 50th ERA–EDTA Congress (2013).
228. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00556465> (2007).
229. Endo, K. *et al.* Probucol suppresses initiation of chronic hemodialysis therapy and renal dysfunction-related death in diabetic nephropathy patients: Sakura study. *J. Atheroscler. Thromb.* **20**, 494–502 (2013).
230. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726816> (2013).
231. Schjoedt, K. J. *et al.* Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **70**, 536–542 (2006).
232. Japanese Pharmaceutical Information Center. *ClinicalTrials.jp* [online], http://www.clinicaltrials.jp/user/cteDetail_e.jsp?clinicalTrialId=9314 (2008).
233. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01427972> (2013).
234. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109212> (2010).
235. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01447147> (2013).
236. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005121> (2013).
237. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547897> (2013).
238. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779089> (2013).
239. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464320> (2012).
240. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774981> (2014).

241. Alkhalaf, A. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **33**, 1598–1601 (2010).
242. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01684722> (2013).
243. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673204> (2014).
244. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601236> (2014).
245. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399580> (2013).
246. Bell, J. *et al.* Results of a randomized trial to evaluate a novel rage inhibitor in patients with diabetic nephropathy [abstract 957-P], in 71st American Diabetes Association Scientific Sessions (2011).
247. Darisipudi, M. N. *et al.* Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease. *Am. J. Pathol.* **179**, 116–124 (2011).
248. Kitada, M., Kume, S., Imaizumi, N. & Koya, D. Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes* **60**, 634–643 (2011).
249. Cetkovic-Cvrlje, M., Dragt, A. L., Vassilev, A., Liu, X. P. & Uckun, F. M. Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice. *Clin. Immunol.* **106**, 213–225 (2003).
250. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424319> (2013).
251. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552409> (2013).

肾脏去神经支配——对于慢性肾病的意义

Renal denervation—implications for chronic kidney disease

Roland Veelken 和 Roland E. Schmieder

摘要：用以治疗顽固性高血压及慢性肾病（CKD）的基于导管的肾脏去神经支配已经引起了人们极大的兴趣。观察性研究以及随机对照试验表明，这种治疗方法不会损害肾功能，并且能够有效地降低原发性高血压患者的办公室及动态血压。肾脏去神经支配法公认的有益作用可能是由于肾脏传出神经和传入神经中断而引起的。在顽固性高血压和CKD患者中，传入神经反射中断可能会导致总体交感神经紧张性下降。随之而来的血压持续下降预计将会减缓肾脏疾病的进展。然而，肾脏去神经支配法可能还会改善葡萄糖代谢，提高胰岛素敏感度并减少肾脏炎症，从而在CKD患者中发挥肾脏保护作用。要想确定这种治疗方法在这一人群中的临床意义，需要在高血压以及血压正常的CKD患者中进行更多大型随机对照试验。

Veelken, R. & Schmieder, R. E. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 305–313 (2014); 在线发表于2014年4月15日; doi:10.1038/nrneph.2014.59

前言

在全球范围内，慢性肾病（CKD）患者及终末期肾病（ESRD）患者的数量正在急剧上升^{1,2}。这些患者中的绝大多数同时也患有高血压病，而高血压在肾功能障碍的进展中起到了关键作用³，并且也是导致这一人群发病率和死亡率上升的关键因素^{4,5}。在肾病患者中，使用常规药物治疗往往很难控制血压^{6,7}。自2009年发表了首个在正常肾功能患者中进行的原理循证队列研究以来，使用基于导管的肾脏去神经支配法（图1）治疗CKD或非CKD患者中的顽固性高血压这一方法已经引起了人们越来越多的兴趣⁸。来自观察性研究和随机非安慰剂对照临床试验的大多数现有数据表明，肾脏去神经支配法能有效降低顽固性高血压患者的血压。然而，在Simplicity HTN-3试验中，535名耐药性高血压患者被随机分配接受肾脏去神经支配治疗组或假手术对照组，但是此项试验并没有达到其主要疗效终点⁹，因此对这个结果需要仔细分析。

在存在明确的终末器官损伤和肾病进展的高血压患者下，交感神经活动性增加几乎明确被认为是有害的¹⁰⁻¹⁴。因此，对ESRD患者采取肾交感神经消融的公认益处可能是未来研究的一个焦点。在本篇综述中，我们讨论了肾病患者中交感神经紧张性增强的证据、肾脏神经的生理学以及肾脏去神经支配作为一种减缓或抑制CKD进展的治疗策略的潜在作用。

交感神经紧张、高血压和CKD

Kim等人¹⁵在1972年报告了在ESRD及高血压

要点

- 在顽固性高血压和慢性肾病（CKD）患者中，交感神经紧张性和血压上升；肾脏是导致这种交感神经紧张性增加的源头
- 肾脏去神经支配治疗会减少实验动物中的肾脏炎症及损伤，并可能在CKD患者中具有相似效果
- 大多数现有数据表明肾脏去神经支配治疗会导致顽固性高血压患者的办公室及动态血压持续下降
- 没有报告发现肾脏去神经支配治疗对于长期肾功能有副作用
- 肾脏去神经支配治疗似乎可以改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性；这些效果在CKD患者中可能具有肾脏保护作用

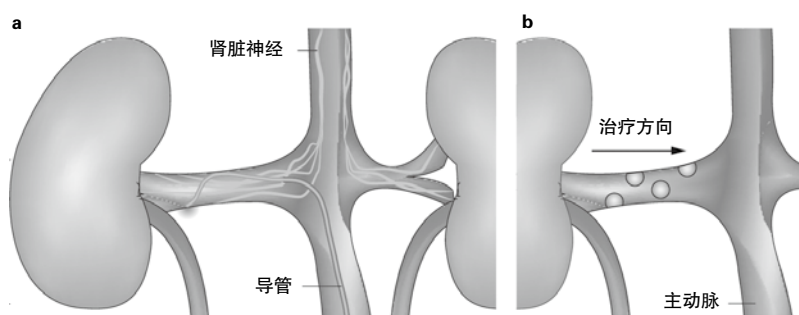


图1 肾脏交感神经去神经支配治疗。 a 导管沿降主动脉向上并进入肾动脉。b 在肾动脉周围以从远端向近端的方向及 ≥ 5 mm间隔进行去神经支配（使用高频能量或超声）。授权转载自Nature Publishing Group © Bakris, G. L. *Nat. Rev. Cardiol.* **10**, 434–436 (2013)。

患者中存在交感神经活性增加的首个间接证据。这些研究者发现，在尿毒症患者中，患有高血压的患者（ $n=52$ ）的外周血管阻力要比血压正常的患者（ $n=23$ ）大。此外，在12进行维持血液透析的高

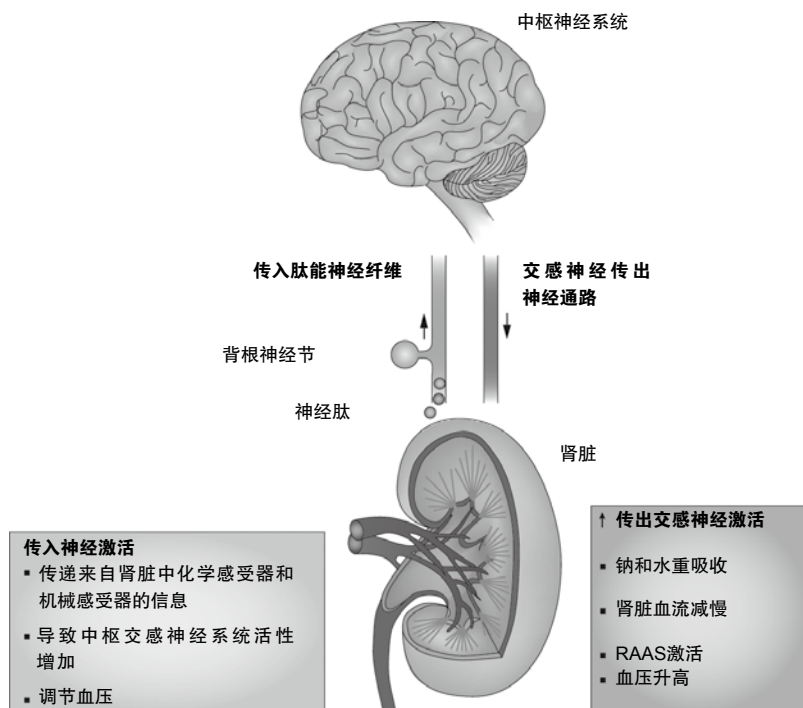


图2 传出交感神经系统的交感神经调节。在中枢交感神经系统和肾脏之间通过传入肽能以及交感传出神经通路发生密集的串扰。传入神经纤维对机械以及化学刺激发生反应，并在中枢调节传出交感神经活性。这些纤维的最初神经元都位于背根神经节。

血压及尿毒症患者中，双侧肾脏切除术可导致血压以及外周血管阻力明显下降¹⁵。随后的一项研究显示，在20名接受血液透析的高血压患者中，使用阿托品、哌唑嗪和心得安进行急性完全性自主神经阻断会导致血压和外周阻力显著下降¹⁶。中重度肾脏衰竭的高血压患者（ $n=14$ ）在接受急性（6周）或慢性（6个月）口服可乐亭治疗后，也显示出明显的血压及外周阻力下降，而可乐亭是一种作用于中枢神经系统、可以降低交感神经紧张性的药物¹⁷。

在1992年，有一项研究使用了微神经成像术，在进行血液透析的ESRD患者中测量了肌肉交感神经活性（MSNA），这项研究首次提供了直接证据证明在这些患者中交感神经活性增加¹⁸。重要的是，双侧肾脏切除的血液透析患者（ $n=5$ ）与无肾脏衰竭的对照者（ $n=11$ ）的交感神经活性相似，而血压则比未接受肾脏切除术的血液透析ESRD患者（ $n=18$ ）要低。随后的一项研究发现，尽管通过肾移植可以治愈尿毒症，但自体肾病患者（ $n=32$ ）与接受长期血液透析的患者（ $n=13$ ）相似，都存在MSNA升高¹⁹。只有在接受了双侧肾脏切除术以及肾移植的患者中，才能观

察到正常的外周交感神经活性，这证实了病变肾是交感神经活性增加的原因。

在另一项研究中，记录了中度慢性肾脏衰竭（ $n=42$ ）或肾功能正常（ $n=31$ ）的高血压患者的MSNA，并进一步证明了交感神经系统在肾功能损伤的高血压患者发病过程中的重要作用²⁰。研究人员发现，肾功能受损的患者中MSNA更高。此外，研究人员还观察到，估算肾小球滤过率（eGFR）与MSNA之间存在负相关关系，表明在CKD的发病机制中，交感神经活性增加是一个早期事件。

肾脏神经的生理学

肾脏传出神经

要想使用基于导管的肾脏去神经支配法治疗CKD和/或高血压患者，需要了解肾脏传出及传入神经活化是如何在这些疾病的发病过程中发挥作用的。传出交感神经活性增加通过对所有基本肾脏结构进行神经支配来介导肾功能变化，而上述肾脏基本结构包括肾脏脉管系统、肾小管以及肾小球旁器^{21,22}。因此，肾脏交感神经活化会导致水滞留、钠重吸收、血流减少以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS；图2）激活^{21,22}。

近肾小球细胞和肾小管细胞比其它肾脏结构对交感神经活性的变化更加敏感，因此轻度交感神经活化就可以引起肾小管对钠和水进行重吸收以及肾素释放，却不会导致血管收缩或肾小球滤过率下降²¹。肾脏交感神经紧张性增加可导致盐和水的排泄减少而肾素释放增加，这可能会导致肾病患者中血压持续增高^{21,22}。回顾现有证据也表明，交感神经的神经支配与参与压力利尿的保盐机制^{23,24}密切相关²²。尽管钠代谢的各个方面在高血压中可能并非同等重要，但是肾脏传入神经的支配可能有利于减慢盐敏感性高血压的进展^{25,26}。因此，人们可以推测，肾脏去神经支配法可能对于盐敏感性高血压患者有害，但目前还没有证据支持这一假设。

肾脏传入神经

除了传出神经，肾脏还有广泛的传入神经网络，可以将感觉信息传递至中枢神经系统^{21,22}。来自肾脏的传入神经纤维进入背根神经节并在脊髓和脊髓上水平投射到神经元。肾脏传入神经被认为能够将信息从肾脏中的化学感受器和机械感受器传递到

中枢神经系统（图2）。有一些物质包括一氧化氮、氢离子、腺苷、降钙素基因相关肽 [CGRP]、P物质、缓激肽、神经激肽A、前列腺素以及辣椒素，已经被公认或证实会在多种情况下刺激肾脏传入神经^{21,22,27-30}。

在正常动物中，几种明确的肾脏传入神经的活化会抑制交感神经^{18,20,22}。在健康的肾脏中，肾脏传入神经纤维的紧张性活化可能会作为一种代偿机制，阻止血压上升。因此，存在一种可能，即高血压及相关心血管疾病中传出交感神经活性增加与肾脏交感神经抑制性传入神经活性下降有关。然而，鉴于有研究表明体内还存在交感神经兴奋性肾脏传入神经纤维，这一说法似乎有违直觉^{24,25}。此外，肾脏传入神经的这种公认的交感神经抑制功能无法解释为什么通过肾脏去神经支配法阻断肾脏传入神经会降低高血压患者中的交感神经紧张性增加³¹。

目前在动物模型中尚未通过直接的神经记录显示存在交感神经兴奋性肾脏传入神经纤维。但有间接证据表明，不论潜在机制如何，阻断肾脏传入神经都会降低交感神经紧张性和血压。例如，在通过肾脏缺血诱导的高血压大鼠模型（即肾动脉狭窄加上单侧肾脏切除术）中，使用双侧背根神经切断术选择性阻断传入神经支配会导致血压明显下降，然而在肾脏切除术一侧进行单侧神经根切断术则没有效果³²。另外两项在大鼠中进行的研究表明肾脏损伤后会出现交感神经兴奋性传入神经活动。在正常大鼠中，通过向一个肾脏的下极中注射10%体积的水苯酚（50 μ l）诱导损伤，可导致肾脏传入神经活性持续增加以及交感神经紧张和血压的反应性上升³³。相似的是，5/6肾脏切除大鼠中的肾脏衰竭也可以导致肾脏传入神经活化以及交感神经紧张和血压的反射性上升，而后者可以通过双侧背根神经切除术消除¹¹。接受背根神经切除术的大鼠与接受假性神经根切除术的大鼠相比，肾功能障碍的严重程度更低（血清肌酐水平更低），而肾小球硬化的严重程度也要低一些。与肾缺血或损伤大鼠中肾脏传入神经去神经支配法的效果形成对照的是，在没有明显肾功能障碍的大鼠中，背根神经切断术无法防止遗传性高血压或由脱氧肾上腺皮质酮醋酸盐加盐负荷诱导的高血压发生³⁴。基于这些发现^{11,32-34}，我们提出，肾脏疾病（即肾脏缺血或功能障碍）可能会调节传入神经纤维，使交感神经紧张性增加。

有趣的是，在25例顽固性高血压和正常肾功能（ $eGFR > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）患者中，有报道发现，在肾脏去神经支配法治疗3个月后，单个单元和多个单元MSNA都出现显著下降³¹。然而，在一项类似的试验中，包含了12例‘难以控制’的高血压患者，该试验显示，肾脏神经切除3-6个月后，MSNA没有下降³⁵。在这项研究中，不是所有参与者都患有顽固性高血压（部分参与者的血压 $< 140 \text{ mmHg}$ ），且研究人员没有测量单个单元MSNA，而这个指标最能反映血管收缩神经纤维的活性^{36,37}。此外，在肾脏去神经支配治疗后，另一项中枢交感神经活性测量指标，即总去甲肾上腺素溢出量下降了大约20%³⁸。这些研究的结果表明，作用于外周-尤其是小阻力动脉的交感神经活性下降可能是由交感神经兴奋性肾脏传入神经纤维阻断导致的。即便在肾功能正常（ $eGFR > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）的顽固性长期高血压患者中，由于亚临床肾损伤，也可能发生肾脏传入神经传递的交感神经兴奋性信号³⁹。更多的研究已经获得批准，以探究肾脏传入神经活化的机制，以及这些神经在有或没有伴发CKD的高血压患者中改变交感神经紧张性及血压的作用。

肾脏神经和炎症

来自实验动物的证据表明，肾脏神经还可能在肾脏炎症以及损伤中具有重要作用。在大鼠中，诱导抗-Thy1.1肾小球肾炎（通过注射单克隆抗体OX7）前2天进行双侧肾脏去神经支配手术可以显著降低蛋白尿的水平（图3a）、肾小球系膜溶解、微动脉瘤形成、肾小球胶原IV的沉积以及转化生长因子 β （TGF- β ）的表达，这些现象在诱导疾病后6天就可以观察到¹³。此外，接受肾脏去神经支配治疗大鼠中肾脏损伤的减少并没有伴随血压变化。与假手术动物相比，在肾脏去神经支配治疗组中，通过间质巨噬细胞积聚（图3b）、肿瘤坏死因子（TNF；图3c）以及系膜细胞增殖确定的肾脏炎症明显降低。这些结果与之前一项研究的数据一致，那项研究显示，在不完全肾脏切除的大鼠中，给予作用于中枢的交感神经阻滞剂莫索尼定可以改善血管及肾小球损伤，但不影响血压⁴⁰。

尽管肾脏神经介导炎症及损伤的精确机制仍不清楚，但存在数种可能。在肾脏中，儿茶酚胺对于 β -肾上腺素受体介导的肾小管细胞增殖有着直接影

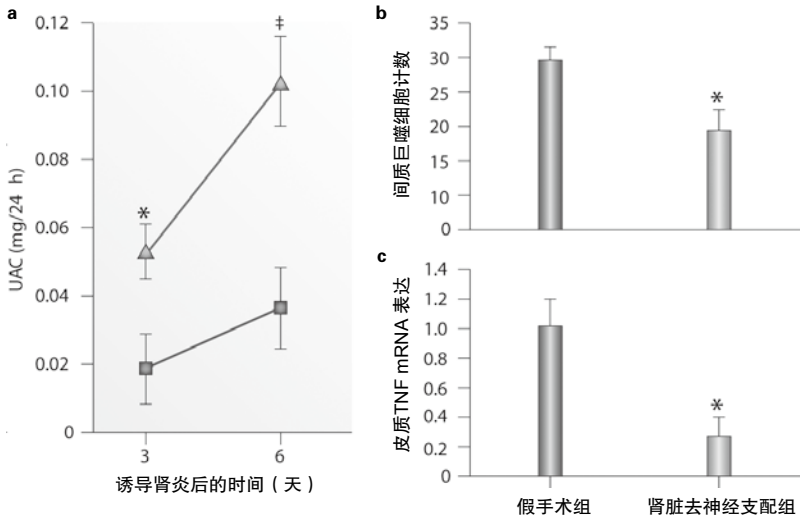


图3 抗-Thy1.1肾炎大鼠中双侧肾脏去神经支配治疗对于蛋白尿及炎症的影响。 a 在双侧肾脏去神经支配的大鼠中，抗体诱导后3天及6天所检测到的蛋白尿减少。数据为均值 ± SEM。在肾脏去神经支配组对比假手术对照组中，b 肾脏巨噬细胞计数和 c 皮质TNF mRNA表达下降。在抗-Thy1.1单克隆抗体注射前2天进行肾脏去神经支配。*对于假手术大鼠 $P \leq 0.05$ 。†对比假手术大鼠 $P \leq 0.01$ 。缩略词：TNF，肿瘤坏死因子；UAC，尿蛋白排泄。经美国肾脏学协会授权重新发表，摘自Veelken, R. *et al.* *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1371–1378 (2008); 授权通过Copyright Clearance Center, Inc转交。

响⁴¹。因此β-受体的过度活化可能会导致肾脏损伤。此外，儿茶酚胺可能影响足细胞的功能，而足细胞被认为是肾小球损伤发生过程中的关键靶细胞⁴²。交感神经活化可能引起足细胞足突的高度收缩或足细胞损伤，从而导致肾小球滤过屏障破坏以及大分子渗漏，例如白蛋白⁴²。

除了去甲肾上腺素以外，肾脏神经还含有多种神经肽，包括神经肽Y、肠血管活性肽、CGRP、生长激素抑制素和P物质⁴³。这些多肽中的一些位于传入神经中并在感觉神经传递过程中发挥一定作用^{21,28,29}。神经肽及儿茶酚胺的释放可能会促进肾脏中的神经免疫相互作用。与通过去甲肾上腺素进行β-肾上腺素刺激一起⁴⁴，神经肽Y⁴⁵、生长激素抑制素⁴⁶和肠血管活性肽⁴⁷似乎至少部分抑制了炎症反应。与之相比，P物质和去甲肾上腺素对α-肾上腺素受体的刺激具有促炎作用^{44,48}。CGRP在炎症中的作用仍有争议，因为这种多肽的抗炎和促炎效果都有所报道^{49,50}。由于CGRP是一种强效血管舒张剂，CGRP释放的净效应可能取决于特定的炎症过程。此外，传出交感神经的活化会引起近肾小球细胞释放肾素，导致血浆中血管紧张素II水平上升²¹，而这又会导致免疫细胞中TGF-β过表达⁵¹。通过α-肾上腺素激活而导致免疫细胞释放的促炎症细胞因子（例

如TNF和IL-1β）或传入神经释放的P物质，会通过循环直接到达中枢神经系统，或是刺激肾脏传入神经，从而导致交感神经紧张性的进一步增加⁵²。由于肾脏交感神经活性增加会导致细胞因子的进一步释放以及传入或传出肾脏神经的激活，因此在肾脏中可能存在一种增强局部炎症和损伤的正反馈循环（图4）。还需要更多的人类及动物研究来进一步阐明这些通路在肾脏炎症和损伤中的作用以及肾脏去神经支配治疗对这些过程的潜在影响。

肾脏去神经支配治疗的效果

以上所讨论的数据阐明了下述假说的基本原理，即肾脏去神经支配治疗可能能够有效降低顽固性高血压患者的血压，并且还表明这种治疗方法除了降低血压之外，可能还具有肾脏保护作用。关于肾脏去神经支配治疗在有或没有肾病的高血压患者中的疗效，目前已经在前瞻性研究中进行了探究。

肾功能良好的患者

血压

来自Symplicity HTN-1^{8,53}和HTN-2^{54,55}试验的数据表明，基于导管的肾脏去神经支配法有着不错的安全性，并且能持续降低肾功能良好（eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m²）的顽固性高血压患者的血压。在总计包括了239名患者的两项研究中，顽固性高血压的定义为：办公室收缩压 ≥ 160 mmHg（或在2型糖尿病患者中 ≥ 150 mmHg）且在使用了至少三种降压药的情况下仍然无法达到目标血压，三种降压药中包括一种利尿剂。除了办公室血压下降外，在Symplicity HTN-2参与者的一个亚组中（n=20），还发现在肾脏去神经支配法后，24小时动态血压也出现了下降⁵⁴。这些结果已经在更大的患者人群中获得了证实^{56,57}。但是，有一些样本量较小的开放性研究报告^{58,59}，肾脏去神经支配治疗并没有缓解顽固性高血压，或是在这种治疗后血压下降的幅度并没有在Symplicity HTN-1^{8,53}和HTN-2^{54,55}试验中观察到的那么大。类似的，大规模双盲的前瞻性随机临床试验Symplicity HTN-3研究了肾脏去神经支配治疗相比于假手术的降血压效果，该试验报道，在6个月时，肾脏去神经支配治疗并没有使得办公室血压相比基线水平下降 > 10 mmHg⁹。这些互相矛盾结果产生的原因仍不清楚，而且目前尚无法获得关于24h动态血

压的数据。

有数据显示，肾脏去神经支配治疗^{54,57}后，办公室血压的下降幅度要比动态血压更大，而这也导致人们有些担心这种治疗的效果⁶⁰。不过，即使在降压药物进行的大型前瞻性试验中⁶¹（这些试验表明血压下降会降低心血管发病率和死亡率⁶²），研究方案也使用了办公室血压测量（而非动态血压）⁶¹。一项包括44项降压药研究的荟萃分析报告称，这些药物对于办公室血压的降压效果要大于动态血压⁶³。这些差异及其对于患者的意义应该在一个较大的尺度上进行探讨，其中涉及所有高血压治疗方法，包括肾脏去神经支配治疗。

肾功能

肾脏去神经支配治疗对于正常肾功能的潜在有益或不良作用已经在高血压患者进行了研究。首先，使用动脉自旋标记MRI，了解在肾功能正常的高血压患者中，肾脏去神经支配治疗对肾脏灌注和肾脏血管阻力的影响⁶⁴。在19名肾功能正常的顽固性高血压患者中，分别在肾脏去神经支配治疗的1天前、1天后以及3个月后测量了肾脏灌注和肾脏血管阻力。尽管动脉血压发生了显著下降，肾脏血管阻力却降低了，且肾脏灌注在治疗后的1天及3个月保持恒定。这些结果表明，肾脏去神经支配治疗导致的血压下降并不会引发由肾脏灌注减少导致的肾脏损伤。

在Simplicity HTN-2试验中，6个月及12个月的随访监控发现，在肾脏去神经支配治疗组（ $n=49$ ）和对照组（ $n=35$ ）中，eGFR、血清肌酐或血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的水平没有差异^{54,55}。类似的，对其它1年随访数据进行的分析也显示，肾功能（使用半胱氨酸蛋白酶抑制剂C、血清肌酐以及eGFR水平进行评估）并没有受到肾脏去神经支配治疗的不利影响^{57,65}。来自Simplicity HTN-2的长期随访数据显示，不论是在登记时就接受了肾脏去神经支配治疗的患者中（ $eGFR 76.7 \pm 18.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs. $77.1 \pm 18 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ），还是在6个月后再接受肾脏去神经支配治疗的患者中（ $eGFR 88.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs. $87.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ），3年后的eGFR与基线相比都没有变化⁶⁶。然而，在Simplicity HTN-1试验中，有报告称，在88名有完整3年随访数据的患者中，肾脏去神经支配治疗后，平均eGFR会以每年2-3 ml/

min/1.73m^2 的速度下降⁶⁷。这些矛盾的结果可能反映了患者人群的异质性、长期不受控制的高血压所导致的持续性损伤（一种延续效应）或随访期间利尿剂或RAAS阻断剂使用的变化。可惜的是，在这些研究中并没有对这些潜在机制进行充分的分析^{66,67}。在Simplicity HTN-3试验中，达到了预先设定的主要安全性终点（在随机化后，1个月时的主要不良事件发生率以及6个月时的肾脏动脉狭窄发生率），且没有检测到安全问题。迄今为止，只报告过两例肾脏去神经支配治疗后出现肾脏动脉狭窄的病例^{68,69}。

在88名肾功能正常的顽固性高血压患者中，研究了肾脏去神经支配治疗对于肾功能和尿蛋白排泄的影响⁷⁰。在这项研究中，在治疗后3个月及6个月时，报告发现肾阻力指数和办公室血压有显著降低。此外，在肾脏去神经支配治疗后3个月及6个月时，尿蛋白排泄正常的患者比例分别上升了5%和12%，而微量白蛋白尿及大量白蛋白尿的患者比例分别下降了10%和23%。重要的是，肾脏去神经支配治疗后6个月时，通过半胱氨酸蛋白酶抑制剂C水平估算的GFR没有变化。类似的，在我们未发表的研究

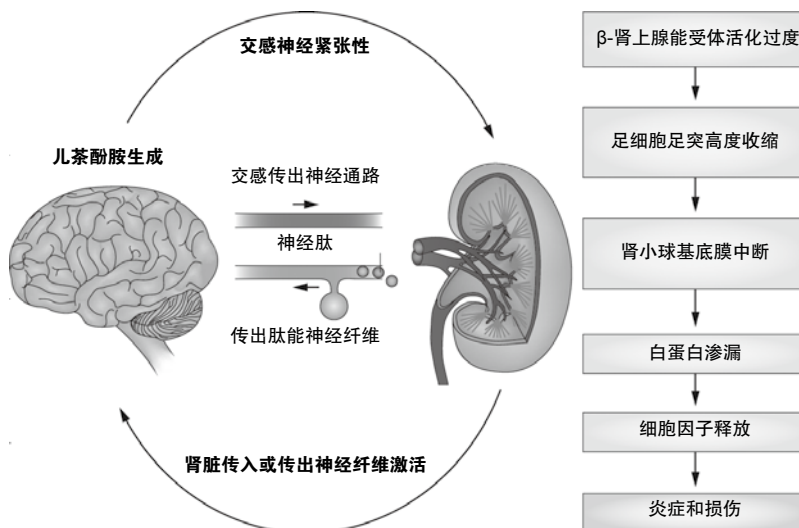


图4 肾脏神经在肾脏炎症及损伤中的潜在作用。在肾脏中，儿茶酚胺可能导致β-受体过度活化以及足细胞足突的高度收缩，从而引发肾脏炎症及损伤。此外，除了其神经性功能外，传入肽能神经纤维还分泌血管活性促炎症物质，例如P物质和降钙素基因相关肽，它们有可能在肾脏中有作用（这一观念尚未得到明确证实）。通过α-肾上腺素能活化而从肾脏内免疫细胞中释放的促炎症细胞因子，或从传入神经释放的P物质，能够通过循环到达中枢神经系统或直接刺激肾脏传入神经纤维，从而导致交感紧张性的进一步增强。由于肾脏交感神经活化增强会导致细胞因子的进一步释放以及传入或传出肾脏神经的活化，因此在肾脏中可能存在一种正反馈循环，会增加局部炎症和损伤。

中，包括了59名顽固性高血压患者，而在基线时就有微量白蛋白尿及大量白蛋白尿的患者中，肾脏去神经支配治疗6个月后可以使蛋白尿水平显著降低。由于蛋白尿的变化可以提示在心血管疾病高危患者中肾脏及心血管疾病的进展⁷¹，因此肾脏去神经支配治疗后蛋白尿减少可以提示预后改善。

代谢情况和胰岛素抵抗

交感神经系统活化被认为对胰岛素抵抗、向心性肥胖相关代谢综合症以及2型糖尿病的风险有重要作用^{72,73}。在一项包括50例顽固性高血压患者的初步研究中，评估了肾脏去神经支配治疗对于血糖控制的影响⁷⁴。除了在肾脏去神经支配治疗后1个月及3个月时血压相比于基线水平有显著下降以外，在肾脏去神经支配治疗组中 ($n=37$)，空腹血糖及胰岛素水平在3个月时也出现明显下降。此外，进行这种治疗3个月后，胰岛素抵抗（通过稳态模式评估进行量化）和平均2h血糖水平（口服葡萄糖耐量试验期间）与基线相比也明显降低。在对照组中这些参数没有变化。一项研究调查了肾脏去神经支配治疗对10例顽固性高血压及阻塞性睡眠呼吸暂停患者的效果，该研究报告了相似的结果⁷⁵。除了阻塞性睡眠呼吸暂停的严重程度降低以外，在肾脏去神经支配治疗后6个月时，还发现口服葡萄糖耐量试验期间的2h葡萄糖浓度以及血红蛋白A_{1c} (HbA_{1c}) 水平显著降低。

肾脏去神经支配治疗后血糖水平降低和胰岛素敏感性改善的机制仍不清楚。但交感神经紧张性降低被认为可以将血液从胰岛素不敏感的内脏组织转移至更加敏感的骨骼肌并减少胰高血糖素的分泌⁷⁶。肾脏去神经支配治疗对这些代谢参数的影响对长期肾功能可能非常重要，因为在没有明显糖尿病或高血压的情况下，胰岛素抵抗是CKD的一个重要危险因素^{77,78}。因此，肾脏去神经支配治疗后代谢情况的改善对于独立于血压降低的长期肾功能可能是有利的。

肾功能受损的患者

一项研究在15名患有3-4期CKD (eGFR ≤ 45 ml/min/1.73m²) 以及顽固性高血压（即便平均使用了5.6种降压药，平均基线办公室血压仍为174/91 mmHg）的患者中调查了肾脏去神经支配

治疗的安全性和疗效，这项研究显示，在肾脏去神经支配治疗后，办公室收缩及舒张压都出现明显下降（1个月时下降34/14 mmHg，3个月时25/11 mmHg，6个月时32/15 mmHg，12个月时33/10 mmHg）⁷⁹。另一个重要的发现是，通过eGFR评估（基于血清肌酐或半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的水平），发现患者的肾功能没有恶化。还有报告发现，在肾脏去神经支配治疗后，CKD患者中的血红蛋白浓度有升高趋势，而血浆脑钠肽水平、尿白蛋白与肌酐比值、蛋白尿以及血浆HbA_{1c}水平则逐渐下降。这些作用可能只是血压降低的结果，但是也可能反映了肾脏去神经支配治疗对于肾病进展的影响，而并不依赖于其对血压的作用。在一项包含24名CKD及耐药性高血压患者的观测性研究中，肾脏去神经支配治疗使得血压控制有所改善，并伴随有血压降低，而肾功能没有任何下降⁸⁰。

还有研究报告了在ESRD及不受控制的高血压患者中使用肾脏去神经支配治疗的安全性及疗效的相关初步数据。在12名接受慢性血液透析的顽固性高血压患者（即便平均使用了3.8种降压药，平均办公室血压仍为171/89 mmHg）中，办公室收缩压在肾脏去神经支配治疗后3个月、6个月和12个月时分别降低了18 mmHg、16 mmHg和28 mmHg⁸¹。此外，在5名接受了相关检测的患者中，基线交感神经活性以及去甲肾上腺素水平均有大幅升高，而在两名进行了重复评估的患者中，交感神经活性以及去甲肾上腺素水平在12个月时有所下降。

在一项前瞻性初步研究中，探讨了肾脏去神经支配治疗对肾功能的影响⁸²。在这项研究中，包括了15名耐药性高血压患者，而肾功能通过对肾脏去神经支配治疗前3年和治疗后1年的数据进行回顾进行确定的。使用回归斜率对每例患者单独计算eGFR随时间的变化。在肾脏去神经支配治疗之前，患者的平均血压为162/78 mmHg；治疗1年后，办公室收缩血压及24h动态血压分别下降了26 mm Hg和13 mmHg。最为引人注目的是，肾脏去神经支配治疗前eGFR的平均下降速度为每年5.6 ml/min/1.73m²，但在肾脏去神经支配治疗后，eGFR保持稳定，而在治疗前后，eGFR的年平均变化有显著改善（每年5.6 ± 4.4 ml/min/1.73m² vs. 每年2.2 ± 8.0 ml/min/1.73m², $P=0.021$ ）⁸²。这些初步数据证实了肾脏去神经支配治疗的潜在肾脏保护作用，即可能只是由血压降低

导致，也可能是血压降低连同全身和/或肾脏交感神经活性下降的结果。

潜在的局限

相比于肾功能正常的患者，CKD患者在肾脏去神经支配治疗期间需要更多的护理；这些患者的肾动脉直径更小，因此应当最大程度地减少造影剂的使用。现有的数据表明，肾脏去神经支配治疗不会对肾功能造成不利影响。然而，在肾功能受损的患者中，建议在该项治疗期间适当给予预水化并使用等渗造影剂以防止造影剂诱导性肾病⁸³⁻⁸⁵。此外，在肾脏去神经支配治疗期间使用二氧化碳血管造影术可能有助于减少造影剂的需求量⁷⁹。基于现有的数据，建议将eGFR>45 ml/min/1.73m²作为肾脏去神经支配治疗的一个选择标准^{83,85,86}。在CKD患者中，在进行肾脏去神经支配治疗后必须长期监测肾功能和血压控制情况^{83,85,86}。

未来方向

有关肾脏去神经支配治疗对高血压和CKD患者疗效的初始临床数据是有意义的。在这些患者中进行这种治疗后3-6个月，可出现血压大幅下降，而eGFR保持稳定⁸⁰⁻⁸²。尽管在高血压及肾缺血和/或功能障碍的情况下，肾脏交感神经兴奋活性会出现增加，但在肾功能正常的顽固性高血压患者中，肾脏传入神经活性似乎也介导了交感神经紧张性增加^{11,33,39}。但是，这种交感神经紧张性增加的机制尚不清楚，因而需要进一步的研究。

来自动物模型的数据表明，肾脏去神经支配治疗可能可以防止炎症和肾脏损伤，而在CKD及高血压患者中肾脏去神经支配治疗后的肾功能相关性早期临床数据也与这个设想相符⁸⁰⁻⁸²。肾脏去神经支配治疗可能通过降低血压并改善血糖水平来直接保护肾脏和减少肾损伤。然而，需要更多的研究来阐明这些机制对于肾功能的独立影响。

在血压正常的患者中，目前还没有关于肾脏去神经支配治疗对肾功能障碍或结构性损伤有影响的临床数据。存在一种可能性，即肾脏去神经支配治疗在没有高血压的CKD患者中可能有治疗作用，但需要随机对照临床试验进行证实。迄今为止，肾脏去神经支配治疗在顽固性高血压患者中的首要目标一直是控制血压。未来需要进行更多研究来确定肾

脏去神经支配治疗是否也会减少靶器官（肾脏、心脏和大脑）的损伤和心血管事件风险。

结论

现有的大部分数据表明，如果实施得当，肾脏去神经支配治疗可以降低顽固性高血压患者（肾功能正常或者受损）的办公室及动态血压。然而，还需要大型的随机对照试验来确定肾脏去神经支配治疗在CKD患者中的有益效果。如果发现某些因子能够预测肾脏去神经支配治疗后的血压下降，那么可能会有助于未来研究的设计。初步的安全性数据是有意义的；尽管这种治疗已经进行了超过5,000例，而且有数百名患者已经随访了3年^{67,66}，但只报告过两例肾脏去神经支配治疗后出现肾脏动脉狭窄的病例^{68,69}。此外，初步研究表明，这种治疗方法对高血压患者的肾功能没有损伤作用^{64,66}。

肾脏去神经支配治疗的有益效果可能是由于肾脏传入和传出神经活性阻断所引起的。在顽固性高血压及CKD患者中，交感神经兴奋反射占优势，而传入反射阻断可导致总体交感神经紧张性下降。来自动物和临床研究的初步数据表明，除了持续降低血压外，肾脏去神经支配治疗还会导致致病因素的改善，其中包括血糖水平升高以及炎症，而这对于肾功能具有有益效果。一些小型研究^{58,59}以及Symplcity HTN-3试验⁹发现，肾脏去神经支配治疗无法大幅度缓解顽固性高血压。然而，这些数据来自原发性高血压且eGFR>45 ml/min/1.73m²的患者。来自较低eGFR水平高血压患者的肾脏去神经支配治疗初步研究的初始结果令人鼓舞，因为结果提示这种治疗方法能够在保护肾功能的同时减少蛋白尿。对顽固性高血压病理生理学的更多了解、切除技术更加严格的标准化、在更大的原发性以及继发性高血压患者人群中进行更多的随机对照临床试验，这些因素连同越来越多的肾交感神经消融术长期疗效相关登记数据一起，将有助于解释互相矛盾的结果，并阐明肾脏去神经支配是否以及在何种程度上能够发挥肾脏保护的作用。

通讯作者: Department of Nephrology and Hypertension, University Hospital, University Erlangen/ Nürnberg, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Germany (R.V., R.E.S.)
Email: roland.schmieder@uk-erlangen.de

竞争性利益

R. E. S. 是以下公司的讲师团成员或接受过来自下列公司的酬金: AstraZeneca、Berlin Chemie AG、Boehringer Ingelheim、Bristol-Myers Squibb、Daiichi Sankyo、Medtronic、Novartis、Servier、Takeda Pharmaceuticals 和 Terumo。他曾作为 AstraZeneca、Boehringer Ingelheim、Bristol-Myers Squibb、Daiichi Sankyo、Medtronic、Novartis 和 Servier 等公司的咨询顾问, 并且从 AstraZeneca、Boehringer Ingelheim、Bristol-Myers Squibb、Bundesministerium für Bildung und Forschung、Daiichi Sankyo、Novartis 和 Medtronic 公司获得过研究资助(资金授予大学医院, 埃尔朗根-纽伦堡大学)。R. V. 声明曾经从 Medtronic 获得过研究资助(资金授予大学医院, 埃尔朗根-纽伦堡大学)。

综述标准

使用 PubMed 数据库检索了 1950 年至 2013 年间发表的原发性论文。所用的检索词是“降压药治疗”、“顽固性高血压”、“肾脏去神经支配治疗”、“肾脏神经切除术”、“交感神经支配”、“肾脏炎症”、“慢性肾病”以及“神经免疫学”, 进行单独以及组合检索。所有确定的文章都是英文全文文献。我们还检索了所确定文章的参考文献列表以获取进一步相关的论文。

参考文献

- Mailloux, L. U. & Haley, W. E. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 705–719 (1998).
- Ritz, E., Rychlik, I., Locatelli, F. & Halimi, S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am. J. Kidney Dis.* **34**, 795–808 (1999).
- Klag, M. J. *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* **334**, 13–18 (1996).
- Rostand, S. G., Brunzell, J. D., Cannon, R. O. 3 & Victor, R. G. Cardiovascular complications in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 1053–1062 (1991).
- Herzog, C. A., Ma, J. Z. & Collins, A. J. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 799–805 (1998).
- Coresh, J. *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* **161**, 1207–1216 (2001).
- Tonelli, M. *et al.* Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* **37**, 484–489 (2001).
- Krum, H. *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* **373**, 1275–1281 (2009).
- Medtronic Inc. Press release: Medtronic announces US renal denervation pivotal trial fails to meet primary efficacy endpoint while meeting primary safety endpoint. *Medtronic* [online] [http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1889335&highlight=&utm_source="](http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1889335&highlight=&utm_source=)

- MDT_com_Symplifybtrial_Home_Page&utm_medium=Impt_Info_ReadPR_Link&utm_campaign=Renal_Denervation_RDN_Press_Release_010914 (2014).
- Campese, V. M. & Kogosov, E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* **25**, 878–882 (1995).
 - Campese, V. M., Kogosov, E. & Koss, M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am. J. Kidney Dis.* **26**, 861–865 (1995).
 - Amann, K. *et al.* Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1469–1478 (2000).
 - Veelken, R. *et al.* Autonomic renal denervation ameliorates experimental glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1371–1378 (2008).
 - Strojek, K., Grzeszczak, W., Gorska, J., Leschinger, M. I. & Ritz, E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 602–605 (2001).
 - Kim, K. E., Onesti, G., Schwartz, A. B., Chinitz, J. L. & Swartz, C. Hemodynamics of hypertension in chronic end-stage renal disease. *Circulation* **46**, 456–464 (1972).
 - McGrath, B. P. *et al.* Autonomic blockade and the Val-salva maneuver in patients on maintenance hemodialysis: a hemodynamic study. *Kidney Int.* **12**, 294–302 (1977).
 - Leviton, D., Massry, S. G., Romoff, M. & Campese, V. M. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* **36**, 24–29 (1984).
 - Converse, R. L. Jr *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1912–1918 (1992).
 - Hausberg, M. *et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* **106**, 1974–1979 (2002).
 - Grassi, G. *et al.* Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* **57**, 846–851 (2011).
 - DiBona, G. F. & Kopp, U. C. Neural control of renal function. *Physiol. Rev.* **77**, 75–197 (1997).
 - DiBona, G. F. & Esler, M. Translational medicine: the anti-hypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **298**, R245–R253 (2010).
 - DiBona, G. F. & Sawin, L. L. Renal nerves in renal adaptation to dietary sodium restriction. *Am. J. Physiol.* **245**, F322–F328 (1983).
 - Friberg, P. *et al.* Evidence for increased renal norepinephrine overflow during sodium restriction in humans. *Hypertension* **16**, 121–130 (1990).
 - Kopp, U. C., Cicha, M. Z. & Smith, L. A. Dietary sodium loading increases arterial pressure in afferent renal-denervated rats. *Hypertension* **42**, 968–973 (2003).
 - Xie, C. & Wang, D. H. Effects of a high-salt diet on TRPV-1-dependent renal nerve activity in Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Nephrol.* **32**, 194–200 (2010).
 - Stella, A. & Zanchetti, A. Functional role of renal afferents. *Physiol. Rev.* **71**, 659–682 (1991).
 - Kopp, U. C., Farley, D. M., Cicha, M. Z. & Smith, L. A. Activation of renal mechanosensitive neurons involves bradykinin, protein kinase C, PGE₂, and substance P. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **278**, R937–R946 (2000).
 - Xie, C., Sachs, J. R. & Wang, D. H. Interdependent regulation of afferent renal nerve activity and renal function: role of transient receptor potential vanilloid type 1, neurokinin 1, and calcitonin gene-related peptide re-

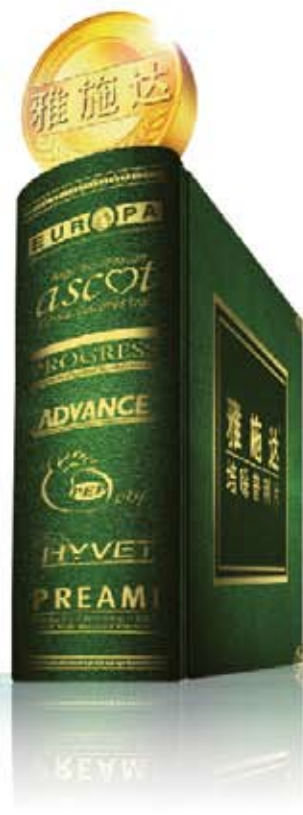
- ceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **325**, 751–757 (2008).
30. Ditting, T. *et al.* Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? *Hypertension* **59**, 467–476 (2012).
 31. Hering, D. *et al.* Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* **61**, 457–464 (2013).
 32. Wyss, J. M., Aboukarsh, N. & Oparil, S. Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am. J. Physiol.* **250**, H82–H86 (1986).
 33. Ye, S., Zhong, H., Yamamadala, V. & Campese, V. M. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am. J. Hypertens.* **15**, 717–724 (2002).
 34. Wyss, J. M., Oparil, S. & Sripariojthikoon, W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **70**, 759–770 (1992).
 35. Brinkmann, J. *et al.* Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* **60**, 1485–1490 (2012).
 36. Macefield, V. G., Wallin, B. G. & Vallbo, A. B. The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. *J. Physiol.* **481**(Pt 3), 799–809 (1994).
 37. Greenwood, J. P., Stoker, J. B. & Mary, D. A. Single-unit sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* **100**, 1305–1310 (1999).
 38. Schlaich, M. P. *et al.* Effects of transcatheter renal nerve ablation on sympathetic and neurohormonal activity in patients with resistant hypertension [abstract]. *J. Hypertens.* **30**(e-Suppl. 1), a787 (2012).
 39. Oliveras, A. *et al.* Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **24**, 27–33 (2010).
 40. Amann, K. *et al.* Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotalnephrectomized rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1469–1478 (2000).
 41. Wolf, G., Helmchen, U. & Stahl, R. A. Isoproterenol stimulates tubular DNA replication in mice. *Nephrol. Dial. Transplant.* **11**, 2288–2292 (1996).
 42. Pavenstadt, H. Roles of the podocyte in glomerular function. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **278**, F173–F179 (2000).
 43. Reinecke, M. & Forssmann, W. G. Neuropeptide (neuropeptide Y, neurotensin, vasoactive intestinal polypeptide, substance P, calcitonin gene-related peptide, somatostatin) immunohistochemistry and ultrastructure of renal nerves. *Histochemistry* **89**, 1–9 (1988).
 44. Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P. & Vizi, E. S. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.* **52**, 595–638 (2000).
 45. Nave, H. *et al.* Reduced tissue immigration of monocytes by neuropeptide Y during endotoxemia is associated with Y2 receptor activation. *J. Neuroimmunol.* **155**, 1–12 (2004).
 46. ten Bokum, A. M., Hofland, L. J. & van Hagen, P. M. Somatostatin and somatostatin receptors in the immune system: a review. *Eur. Cytokine Netw.* **11**, 161–176 (2000).
 47. Delgado, M., Pozo, D. & Ganea, D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacol. Rev.* **56**, 249–290 (2004).
 48. Kezuka, T. *et al.* Peritoneal exudate cells treated with calcitonin gene-related peptide suppress murine experimental autoimmune uveoretinitis via IL-10. *J. Immunol.* **173**, 1454–1462 (2004).
 49. O'Connor, T. M. *et al.* The role of substance P in inflammatory disease. *J. Cell Physiol.* **201**, 167–180 (2004).
 50. Bowler, K. E. *et al.* Evidence for anti-inflammatory and putative analgesic effects of a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide. *Neuroscience* **228**, 271–282 (2013).
 51. Peters, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition but not β -adrenergic blockade limits transforming growth factor- β overexpression in acute normotensive anti-thy1 glomerulonephritis. *J. Hypertens.* **21**, 771–780 (2003).
 52. Ditting, T., Tiegs, G. & Veelken, R. Autonomous innervation in renal inflammatory disease—innocent bystander or active modulator? *J. Mol. Med. (Berl.)* **87**, 865–870 (2009).
 53. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* **57**, 911–917 (2011).
 54. Symplicity HTN-2 Investigators *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 1903–1909 (2010).
 55. Esler, M. D. *et al.* Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* **126**, 2976–2982 (2012).
 56. Worthley, S. G. *et al.* Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur. Heart J.* **34**, 2132–2140 (2013).
 57. Mahfoud, F. *et al.* Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* **128**, 132–140 (2013).
 58. Persu, A. *et al.* Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J. Hum. Hypertens.* **28**, 150–156 (2013).
 59. FadlElmula, F. E. *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* **62**, 526–532 (2013).
 60. Schmieder, R. E., Ruilope, L. M., Ott, C., Mahfoud, F. & Bohm, M. Interpreting treatment-induced blood pressure reductions measured by ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hum. Hypertens.* **27**, 715–720 (2013).
 61. Jackson, R., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Milne, R. J. & Rodgers, A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* **365**, 434–441 (2005).
 62. Mancia, G. *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* **31**, 1281–1357 (2013).
 63. Mancia, G. & Parati, G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J. Hypertens.* **22**, 435–445 (2004).
 64. Ott, C. *et al.* Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1195–1201 (2013).
 65. Krum, H. *et al.* Renal artery denervation via catheter-based delivery of low-power radiofrequency energy provides safe and durable blood pressure reduction: complete 3 year results from SYMPPLICITY HTN-1 [abstract]. *Eur. Heart J.* **34** (Suppl. 1), 3787 (2013).

66. Esler, M. D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R. E. & Boehm, M. TCT-58 persistent and safe blood pressure lowering effects of renal artery denervation: three year follow-up from the Symplicity HTN-2 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**(Suppl. 1), B19 (2013).
67. Krum, H. *et al.* Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* **383**, 622–629 (2014).
68. Kaltenbach, B. *et al.* Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 2694–2695 (2012).
69. Vonend, O., Antoch, G., Rump, L. C. & Blondin, D. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* **380**, 778 (2012).
70. Mahfoud, F. *et al.* Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* **60**, 419–424 (2012).
71. Schmieder, R. E. *et al.* Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1353–1364 (2011).
72. Grassi, G. *et al.* Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* **48**, 1359–1365 (2005).
73. Huggett, R. J. *et al.* Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* **108**, 3097–3101 (2003).
74. Mahfoud, F. *et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* **123**, 1940–1946 (2011).
75. Witkowski, A. *et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* **58**, 559–565 (2011).
76. DiBona, G. F. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* **61**, 556–560 (2013).
77. Kurella, M., Lo, J. C. & Chertow, G. M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 2134–2140 (2005).
78. Ryu, S. *et al.* Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 59–69 (2009).
79. Hering, D. *et al.* Renal denervation in moderate to severe CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1250–1257 (2012).
80. Kiuchi, M. G. *et al.* Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur. Heart J.* **34**, 2114–2121 (2013).
81. Schlaich, M. P. *et al.* Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int. J. Cardiol.* **168**, 2214–2220 (2013).
82. Schmieder, R. E. *et al.* Does renal denervation stop renal function decline in treatment resistant hypertension: results of a pilot study [abstract]. *Circulation* **128**, A17557 (2013).
83. Mahfoud, F. *et al.* Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur. Heart J.* **34**, 2149–2157 (2013).
84. Tsioufis, C. *et al.* What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *EuroIntervention* **9**, 1027–1035 (2014).
85. Schmieder, R. E. *et al.* Updated ESH position paper on interventional therapy of resistant hypertension. *EuroIntervention* **9**(Suppl. R), R58–R66 (2013).
86. Schlaich, M. P. *et al.* International expert consensus statement: percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2031–2045 (2013).

雅施达®
培哌普利片 8mg

非一般的ACEI*

ACE



雅施达® 24小时持久平稳抗压

雅施达® 具有独特的心血管保护作用

雅施达® 是被美国和欧洲同时批准稳定性冠心病适应症的ACEI



冠心病研究



高危高血压研究



卒中研究



2型糖尿病研究



老年慢性心力衰竭研究



老老年高血压研究



急性心肌梗死后研究

*血管紧张素转化酶抑制剂

同知处方

雅施达 是长效血管紧张素转换酶抑制剂，通用名称：培哌普利片。适应症：高血压与充血性心力衰竭。
用量用法：高血压：每日服4mg，餐前服用，可于2至4周内逐渐增至8mg/天，一次服用。充血性心力衰竭：由每天早餐2mg开始治疗，同时监测血压，必要时增加至每天4mg，一次服用。特殊人群用法用量、禁忌症、不良反应、注意事项等请详见药品说明书。

【4mg规格】成份：每片含4毫克培哌普利叔丁胺盐。资料包装：10片、30片/盒。国药准字H20034053（4mg）

【8mg规格】成份：每片含8毫克培哌普利叔丁胺盐。包装：15片/盒。国药准字H20103382（8mg）

详细处方资料请参阅药品说明书。



津药广审（文）第2013100178号
施维雅(天津)制药有限公司



地址：北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西楼6层 电话：(010) 65610341 传真：(010) 65610348 邮编：100020 网址：www.servier.com.cn
详细资料备案
登录施维雅公司国际网站www.servier.com，"Healthcare Professionals"栏目下"SERVIER Medical Art"免费下载心血管病、糖尿病、耳鼻喉科、神经科学、骨质疏松、静脉疾病领域多种精美图片，将您以更生动的形式参与学术交流。

2013广审

安博维 厄贝沙坦片

强效平稳降压 糖尿病肾病受益



✓ 安博维 24小时控制血压

✓ 安博维 使高血压2型糖尿病患者肾脏受益



[通用名] 厄贝沙坦片

[规格] 每片含厄贝沙坦0.15g

[包装] 铝塑包装, 7片/盒。

[适应症] 治疗原发性高血压。合并高血压的2型糖尿病肾病的治疗。

[用法用量] 通常建议的初始剂量和维持剂量为每日0.15g, 饮食对服药无影响。一般情况下, 厄贝沙坦0.15g每天一次比75mg能更好的控制24小时的血压。但对某些特殊的病人, 特别是进行血液透析和年龄超过75岁的病人, 初始剂量可考虑用75mg。

使用厄贝沙坦0.15g每天一次不能有效控制血压的患者, 可将本品剂量增至0.3g, 或者增加其他抗高血压药物。尤其是加用利尿剂如氢氯噻嗪已经显示出具有附加效应。

在患有2型糖尿病的高血压患者中, 治疗初始剂量应为0.15g每日一次, 并可增量至0.3g每日一次, 作为治疗肾病较好的维持剂量。肾功能损伤: 肾功能损伤的患者无需调整本品剂量, 但对进行血液透析的病人, 初始剂量可考虑使用低剂量(75mg)。

肝功能损害: 轻中度肝功能损害的患者无需调整本品剂量, 对严重肝功能损害的患者, 目前无临床经验。

[不良反应] 不良事件发生与剂量(在推荐的剂量范围内)、性别、年龄、种族或治疗期无关。非常常见的不良反应($\geq 10\%$): 在糖尿病患者中发生高血钾。常见的不良反应($\geq 1\%$)有血浆肌酸激酶水平增加、头晕、恶心/呕吐、疲劳、体位性头晕、体位性低血压、骨骼肌疼痛等。对于不常见的、罕见和极其罕见的副作用, 请查看完整产品说明书。

[禁忌] 已知对本品成份过敏。怀孕的第4至第9个月。哺乳期。详见说明书。

本广告仅供医学药学专业人士阅读



赛诺菲

赛诺菲(杭州)制药有限公司

上海办事处地址: 上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼

电话: 021-22266666

分装地址: 杭州市滨江区江陵路325号

产品咨询电话: 800(400)-820-8884

进口药品注册证号: H20130118

进口药品分装批准文号: 国药准字J20130049

浙药广审(文)第2014010026号

平衡钙磷 保护血管

PD 4 钙磷平衡之基础腹透液



产品名称：低钙腹膜透析液（乳酸盐-G1.5%、G2.5%、G4.25%）

适应症：因非透析治疗无效而需要连续不卧床性腹膜透析治疗的慢性肾功能衰竭患者

禁忌症详见说明书

国药准字H20023567、国药准字H20023568、国药准字H20023569

粤药广审号：第2013050256号

本广告仅供医学药学专业人士阅读
CHN2013PRO0028





Baxter

广州百特医疗用品有限公司生产

$\alpha\beta$ 双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代 β 受体阻滞剂

-  有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果良好
-  减少肾脏血管阻力，保护肾功能
-  主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性
-  有效保护心肾，坚持使用对糖脂代谢无明显影响

禁忌：严重心动过缓，严重房室传导阻滞(II、III度)，等病人禁用。其它请详见说明书。

不良反应：详见说明书。

注意事项：详见说明书。

进口药品注册证号：H20090777

批准文号：国药准字J20110018

生产企业名称：Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.

分包装厂：住友制药(苏州)有限公司

苏药广审(文)第2013010028号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

适应症：原发性高血压 心绞痛 心动过速性心律失常 原发性震颤



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA

住友制药

北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼1701室
上海市黄浦区淮海中路300号香港新世界大厦57F

电话：(010) 57322000
电话：(021) 53866565

传真：(010) 57322199
传真：(021) 63916866

邮编：100007
邮编：200021