

慢性肾病药物研发进展

张琦¹, 蔺聪聪¹, 姚大红², 黄健¹, 王金辉^{1*}, 杨宝峰^{1*}

1. 哈尔滨医科大学, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 深圳技术大学, 广东 深圳 518000

摘要: 慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 逐渐成为严重的医疗问题和社会性问题, 不仅因为终末期肾病对患者带来的严重健康危害, 同时高昂的医疗费用也为社会带来巨大的经济负担。虽然临床上有部分 CKD 及其并发症 (贫血、高磷血、甲旁亢等) 的治疗药物, 但整体上对 CKD 进展的控制仍不尽人意。中医对于 CKD 的辨证论治方面有独特完备的理论, 在临床实践中多种经方和验方展现出了优良的疗效。对临床使用的 CKD 治疗药物和在临床试验阶段的药物, 以及中医药对 CKD 的研究进展进行系统总结, 并对新机制药物及细胞治疗与基因治疗等新靶点、新技术进行梳理, 以及中医药治疗 CKD 的前景进行展望, 以期为 CKD 药物的研发及产业化提供支持。

关键词: 慢性肾病; 药物研发; 中医药; 辨证论治; 细胞与基因治疗

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)17-5120-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.002

Progress on research and development of drug for chronic kidney disease

ZHANG Qi¹, LIN Cong-cong¹, YAO Da-hong², HUANG Jian¹, WANG Jin-hui¹, YANG Bao-feng¹

1. Harbin Medical University, Harbin 150076, China

2. Shenzhen Technology University, Shenzhen 518000, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) has gradually become a serious medical and social problem, not only because end-stage renal disease brings the serious health hazards to patients, but also the high medical costs bring a huge economic burden to society. Although there are some drugs for the treatment of CKD and its complications (anemia, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, etc.) in clinic, the overall control of disease progression is still unsatisfactory. Traditional Chinese medicine has a unique and complete theory on syndrome differentiation for the treatment of CKD. In clinical practice, a variety of prescriptions and proven prescriptions have shown excellent efficacy. Therefore, it is of great significance to summarize the existing CKD treatment drugs, the drugs in clinical trials and the research progress of traditional Chinese medicine on CKD. It is necessary to review the new mechanism drugs, new targets and new technologies of cell therapy and gene therapy, as well as new technique and etc., which can provide support for the research and development and industrialization of CKD drugs.

Key words: chronic kidney disease; drug development; traditional Chinese medicine; syndrome differentiation and treatment; cell and gene therapy

慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种肾脏结构、功能或两者的持续性改变并影响个体健康的综合征, 表现为持续性尿液异常、肾脏结构异常或排泄功能受损, CKD 是导致非传染性疾病高

发病率和死亡率的重要因素之一^[1]。而且, CKD 被认为是心血管疾病的危险因素, 也与心血管疾病死亡率增加的风险相关, 同时也是高血压和糖尿病患者的高危倍增因素^[2-5]。

收稿日期: 2021-08-05

基金项目: 科技部重大专项 (2018ZX09735005); 国家自然科学基金资助项目 (82003580)

作者简介: 张琦 (1984—), 男, 博士, 主要从事药物设计、药物研发, 中医药民族药物物质基础和药理活性研究。E-mail: blzqblzq@163.com

*通信作者: 杨宝峰, 沈阳药科大学 43 期药学专业校友, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事心血管药理研究。

E-mail: yangbf@ems.hrbmu.edu.cn

王金辉, 沈阳药科大学 56 期药学 (日语) 专业校友, 博士生导师, 二级教授, 主要从事中药民族药开发。

E-mail: wangjinhui@hrbmu.edu.cn

CKD 逐渐成为重要且急迫的重大全球健康问题, 不仅因为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 对患者带来的严重健康危害, 同时高昂的医疗费用也为社会及个人带来巨大的经济负担。对于病程进展至 ESRD 的患者, 肾脏移植是当前最有效的干预手段, 但因医疗费用高昂且供体不足, 全球目前仅有约 250 万患者接受了肾脏移植手术, 虽然到 2030 年这一数值会增加至 540 万, 但仍有大量的患者由于不能及时进行肾脏移植手术而死亡^[6]。数据显示, CKD 带来的医疗成本约占医疗总支出的 2%^[6-7], 这包括疾病相关的检查、治疗、并发症控制、护理等开支。CKD 逐渐成为人类重大的健康问题, 临床上的在研药物 (包括化学药、生物药、基因治疗、细胞治疗) 种类和数量不断增加。在临床研究中, 由于中医药整体观念、辨证论治、个性化

治疗的特点, 近年来在 CKD 的临床治疗实践中也取得了较大的进展, 展现出明显的优势, 是 CKD 临床治疗的重要手段。鉴于此, 本文对 CKD 的流行病学、临床治疗药物以及临床阶段的研发情况进行了分析总结, 以期对 CKD 的防控、治疗和药物研发提供参考。

1 流行病学

CKD 可被定义为: (1) 肾损伤 (结构或功能异常) ≥ 3 个月, 有或无肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR) 降低, 肾脏病理异常或有肾损伤标记 (包括血或尿液的成分异常, 或影像检查异常); (2) eGFR 降低 [eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m 2)] ≥ 3 个月, 有或无肾脏损伤^[8]。目前, 根据国际公认的 K/DOQI 指南, CKD 可分为 5 期 (G1、G2、G3、G4 和 G5)^[9], 其具体分期见表 1。

表 1 慢性肾病分期

Table 1 Staging of chronic kidney disease

分期	描述	eGFR/(mL \cdot min $^{-1}$)	干预	患病率/%
G1	肾损伤指标 (+), eGFR 正常	> 90	eGFR 无异常, 重点诊治原发病	5.70
G2	肾损伤指标 (+), eGFR 轻度降低	60~89	减慢 CKD 进展, 降低心血管病风险	3.40
G3	eGFR 中度降低	30~59	减慢 CKD 进展, 评估治疗并发症	1.60
G4	eGFR 重度降低	15~29	综合治疗, 治疗并发症	0.10
G5	肾衰竭	< 15 或透析	透析前准备及透析治疗	0.03

按照诊断标准和疾病分期, 截止到 2017 年全球 CKD 患者数量达到 6.975 亿人, 其中中国和印度患者人数分别为 1.32 亿和 1.15 亿, 两国患者合计约占患者总数的 35%, 其中中国 CKD 发病率略高于全球平均水平。孟加拉国、巴西、印度尼西亚、日本、墨西哥、尼日利亚、巴基斯坦、俄罗斯、美国和越南各有超过 1000 万例 CKD 病例。2017 年, 在纳入统计的 195 个国家中, 79 个国家的 CKD 病例数超过 100 万^[10]。

在 2017 年, CKD 在全球人口中的患病率为 9.1%, 其中 G1 期和 G2 期为 5.0%, G3 期为 3.9%, G4 期为 0.16%, G5 期为 0.07%, 透析患者为 0.041%, 肾移植患者为 0.011%。女性的患病率为 9.5%, 是男性患病率 7.3% 的 1.2 倍, 但进展至疾病终末期需要透析及肾脏移植的男性患者 (13.7/10 万人) 是女性患者 (8.6/10 万人) 的 1.47 倍^[10]。

2017 年全世界因 CKD 的死亡人数达到 120 万, 除了直接死于 CKD 的患者以外, 另有 140 万人死于由肾功能失常造成的心血管疾病, 这些肾功能失常

导致的心血管死亡病例占到了总心血管死亡病例的 7.6%。由 CKD 引起的死亡病例和由肾功能受损引起的心血管疾病死亡病例之和, 使 CKD 位列 2017 年死亡病因的第 12 位, 与交通事故导致的死亡相当^[10]。

2 已上市 CKD 药物研究进展

CKD 是一种病因较为复杂的疾病, 表现为持续性尿液异常、肾脏结构异常或排泄功能受损, 提示功能性肾单位丧失。患者经历不可逆的进行性肾功能损伤, 部分患者进展为 ESRD, 并需要透析及肾脏替代治疗。在导致 CKD 的多种病因中, 高血压和糖尿病是其中两大主要原因, 其他病因包括多囊肾病、间质性肾炎、肾盂肾炎 (肾脏感染)、自身免疫性疾病、遗传性肾病、肾结石和某些癌症引起的尿路阻塞等^[10-11]。根据 CKD 病因的不同、临床方案及治疗路径的不同, 可将 CKD 临床药物分为以下几类。

2.1 非特异性 CKD 治疗药物——肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 药物

2.1.1 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin

converting enzyme inhibitor, ACEI) 及血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blockade, ARB) ACEI 和 ARB 作为降低尿蛋白、延缓 CKD 进展以及降低患者心血管系统性风险的基础疗法, 越来越多的临床证据表明, 在伴随尿蛋白的糖尿病肾病 (diabetic nephropathies, DN) 及非糖尿病肾病的患者中, 使用高于降压剂量的 RAAS 药物, 对患者表现出了肾脏保护的功能^[12]。在 Smart 试验中, 269 名持续尿蛋白患者 (大于 1 g/d) 被随机分配到 16、64、128 mg/d 的治疗组中, 经 7 周坎地沙坦的治疗, 最大剂量组的患者尿蛋白减少了 33%。在临床使用药物进行治疗的过程中, ACEI 可能会伴随咳嗽等副作用, 需要根据患者情况进行调整^[13]。

血管紧张素 II 对肾脏具有非血液动力学的作用, 通过作用于肾小球中的血管紧张素 II-1 型受体, 参与肾小管间质纤维化的发生。同时, 血管紧张素 II 通过参与肾脏炎症细胞对细胞因子和趋化因子的募集, 促使转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子、表皮生长因子等趋化因子的产生^[14]。目前 RAAS 类药物还未获得充分的能够减少肾纤维化的临床证据, 同时在部分临床研究中并未发现白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、dickkopf-3 (DKK3) 等纤维化生物标志物浓度降低的情况^[13]。

从理论上讲, 在 RAAS 通路上, 通过对几个不同步骤上的共同抑制 (药物联合应用) 可能实现更好的治疗效果。在几项小型临床研究中, ACEI 和 ARBs 的联合使用表现出了较好的抑制尿蛋白的效果, 但在几项大型临床试验中, 尽管亦能观察到尿蛋白减少, 但对心血管保护的主要终点方面, 联合治疗较单一治疗并没有为患者带来更高的临床收益, 在 CKD 进展、ESRD 及死亡的终点上并没有表现出更好的结果。此外, 在 Pronedi 试验中对 DN 患者以赖诺普利 20 mg 加厄贝沙坦 300 mg 的联合治疗与赖诺普利 40 mg 和厄贝沙坦 600 mg 的单药治疗进行了比较。对患者随访 32 个月后发现, 3 组药物对尿蛋白减少比例相似, 并没有慢性肾病恶化或不利影响的差异 (包括肾损伤和高钾血症), 这表明应该根据患者的个体化差异, 优化 RAAS 药物的剂量及联用方案^[15]。

2.1.2 醛固酮拮抗剂 (selective aldosterone receptor antagonist, SARA) RAAS 药物联合 SARA 在临床上也被用于 CKD 患者的治疗, 该治疗策略可有效控

制蛋白尿和延缓 CKD 发展。临床上应用的 SARA 包括第 1 代药物甾体结构的坎利酮, 第 2 代依普利酮及第 3 代非甾体结构的非奈利酮、艾沙利酮等, 不同药物对醛固酮受体表现出不同的选择性^[16]。

与血管紧张素 II 不同, 醛固酮的作用机制包括阻断肾小球的损伤、内皮损伤和纤维化等作用^[17]。螺内酯和选择性更强的依普利酮即使在低剂量的情况下和 ACEI、ARB 联合治疗, 也具有一定的降压、心脏保护和降低尿蛋白作用。但是由于患者用药后高血钾的风险, 在高危 CKD 患者中, 还没有关于螺内酯或依普利酮的长期临床试验研究。

2.2 特异性 CKD 治疗药物

2.2.1 DN 治疗药物 DN 是引起 ESRD 最重要的原因之一, 约三分之一的 1 型糖尿病患者和近一半的 2 型糖尿病患者会进展至 DN^[18-19]。DN 患者较单纯糖尿病患者的死亡率增加 3~12 倍^[20]。糖尿病患者虽然在治疗过程中积极控制风险因素 (血糖、血压等), 但 ACEI 及 ARB 的应用仍不可避免 DN 的进展以及肾脏的损伤。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂作为 1 种新型降糖药, 具有在降糖作用以外的对肾脏的保护作用。SGLT2 抑制剂可以通过一系列机制降低蛋白尿的发展或肾功能恶化的风险, 这些机制包括降低血压, 降低肾小球内压和超滤, 改变炎症过程, 减少缺血相关的肾脏损伤, 以及升高胰高血糖素^[21]。基于卡格列净的 III 期临床研究显示, 与安慰剂+标准护理 (ACEI 和 ARB) 相比, 卡格列净 100 mg+标准护理将主要复合终点 (终末期肾病、血清肌酐倍增、肾脏或心血管死亡) 的风险降低了 30%。此外, 卡格列净还降低了次要终点的风险 (包括心衰住院风险降低 39%)^[22]。

2.2.2 常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 治疗药物 ADPKD 是最常见的遗传性肾脏病, 发病率为 1/400~1/1000。主要表现为双侧肾脏出现大小不一的囊肿, 囊肿进行性增大, 最终破坏肾脏结构和功能导致终末期肾衰竭。除累及肾脏外, ADPKD 还伴有肝囊肿、胰腺囊肿、颅内动脉瘤和心脏瓣膜异常等肾外表现。ADPKD 病程较长, 进展相对缓慢, 一般在 30 岁以后出现症状。该病可累及多个系统, 临床表现多样, 主要包括肾脏表现及肾外表现^[23-24]。

血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦 (Tolvaptan) 的 III 期临床研究 Reprise 披露了详细的临床数据, 共入组了 1370 例: (1) 年龄在 18~55 岁且 eGFR 在 25~65 mL/(min·1.73 m²); (2) 年龄在 56~65 岁且 eGFR 在 25~44 mL/(min·1.73 m²) 的 ADPKD 成人患者, 评估了 Tolvaptan (45~120 mg/d) 相对于安慰剂的疗效和安全性。主要终点是 eGFR 治疗前的基线水平与治疗后的对比。治疗组 eGFR 的降低幅度显著小于安慰剂组 ($P<0.001$), 达到了研究的主要终点^[25-26]。

2.2.3 法布雷肾病 (Fabry nephropathy, FD) 治疗药物 FD 是一种罕见的 X 染色体连锁遗传的溶酶体贮积症 (lysosomal storage diseases), 男女性均见发病。其发病机制是由于 α -半乳糖苷酶 A 基因突变导致该酶活性部分或全部丧失, 造成其代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramide, GL-3) 和相关的鞘脂在人体各器官、组织中大量蓄积, 最终引起一系列脏器病变^[27]。肾脏受累在 FD 患者中尤为常见, 出现相关症状的时间约在 30 岁左右, 主要表现为轻到中度蛋白尿 (0.5~2.0 g/24 h), 引起肾脏损伤的机制尚未完全清楚, 目前研究认为是 GL-3 在足细胞内的蓄积导致了足细胞的损伤^[28]。目前 FD 特异性治疗方法包括酶替代疗法和分子伴侣疗法 (米司司他), 同时叠加 RAAS 药物的治疗^[29]。

2.2.4 非典型溶血性尿毒症综合征 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) 治疗药物 aHUS 是非自身免疫性溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭 3 联症为主要表现的一组临床症候群, 50% 的患者会因此进展至 ESRD, 病死率达 25%。2012 年, 靶向人体自我保护机制补体系统的单抗 Eculizumab 被批准用于治疗 aHUS, 作为 1 种 C5 补体因子抑制剂是目前治疗 aHUS 的唯一药物。数据表明, Eculizumab 最大抑制游离 C5 水平可达到 93.5%。

2.3 CKD 并发症治疗药物

在 CKD 发生和发展的不同阶段, 患者通常会 出现多种并发症, 包括肾性贫血、高血磷、矿物质代谢紊乱和肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进和 血压血脂异常等情况。目前, 基于 CKD 伴随的并 发症, 也开发出了不同的临床药物^[30]。

2.3.1 CKD 贫血治疗药物 贫血不仅在 CKD 人群 中发病率高, 而且贫血的发生率随肾功能的下降逐 渐增加, 当 CKD 患者进入第 5 期时贫血已非常普

遍。国内 1 项对肾脏科门诊和住院 CKD 患者贫血 状况的调查研究显示, CKD 1~5 期患者贫血患病 率依次为 22.0%、37.0%、45.4%、85.1%和 98.2%。透析与非透析 CKD 患者贫血患病率分别为 98.2% 和 52.0%。根据全国血液透析登记系统历年数据 显示, 目前我国肾性贫血治疗达标率相对较低, 非透 析患者的贫血治疗达标率只有 12.1%^[31]。

肾性贫血的治疗药物包括重组人促红细胞生成 素 (recombinant human erythropoietin, rh-EPO)、铁 剂、雄激素拮抗剂等, 其中 EPO 是肾性贫血的主要 治疗药物, 包括依伯汀 (Epoetin) 和达依泊汀 (Darbepoetin) 等短效及长效药物。此外, 低氧诱导 因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PHI) 类贫血药物也 是当前产业研发的热门靶点药物, 其中罗沙司他 (Roxadustat) 于 2018 年 12 月在中国获得批准, 用 于透析依赖性慢性肾脏病成人患者治疗贫血, 2019 年 8 月, 该药获批新适应症, 用于非透析依赖性慢 性肾病成人患者治疗贫血。截至 2021 年 7 月, 罗沙 司他已在 中国、日本、智利和韩国上市。但近期美 国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 心血管和肾脏药物咨询委员会, 由于安全性等原因, 投票反对批准该药物在 美国上市, 为 HIF-PH 抑制剂带来了临床应用的阴影。

2.3.2 CKD 高磷血症治疗药物 高磷血症是 CKD, 尤其是 CKD 4 期以上患者常见的合并症, 流行病学 调查显示, 高磷血与 CKD 心血管疾病发生率和死 亡率增加相关。2012 年透析预后与实践模式研究 (dialysis outcomes and practice patterns study DOPPS) 研究显示, 我国血液透析患者的高磷血症 患病率为 57.4%, 腹膜透析患者高磷血症患病率为 47.4%, 而血磷达标率只有 38.5%。血清磷水平每增 加 1 mg/dL, 死亡风险增加 18%^[32]。

CKD 高磷血症的治疗药物包括: 铝制剂 (氢氧化 铝)、钙盐 (碳酸钙等)、树脂类结合剂 (司维拉 姆) 和非树脂类结合剂 (碳酸镧) 等, 治疗药物的 选择需要综合考虑患者代谢状况、血钙、甲状腺旁 腺水平等影响因素。

2.3.3 CKD 甲状腺旁腺功能亢进治疗药物 继发 性甲状腺旁腺功能亢进是指在慢性肾功能不全、肠吸 收不良综合征、Fanconi 综合征和肾小管酸中毒、维 生素 D 缺乏或抵抗以及妊娠、哺乳等情况下, 甲状 旁腺长期受到低血钙、低血镁或高血磷的刺激而分

泌过量的甲状旁腺激素，以提高血钙、血镁和降低血磷的一种慢性代偿性临床表现，也是CKD的重要并发症之一^[33]。

治疗药物包括活性维生素D类似物(骨化三醇、阿法骨化醇、帕立骨化醇等)、拟钙剂(西那卡塞、维拉卡肽)、调节血钙药物、调节血磷药物。

3 中医药治疗CKD研究进展

对于CKD的治疗，现代医学主要通过使用调脂、降糖、降压、降尿蛋白等药物控制相关的危险因素，治疗手段有限。而中医讲究整体观念、辨证论治，进行个性化的治疗，近年来中医药在CKD的临床治疗实践中取得了巨大的进展，特别是在肾功能保护、延缓CKD进展和减少蛋白尿等方面疗效显著。因此，本文对CKD中医病因、辨证论治以及临床药物研究进行总结，对CKD的治疗提供新思路。

3.1 CKD中医病因、病机

根据CKD的症状特征和疾病的进展将其归属于“水肿”“风水”“尿浊”“关格”“淋证”范畴，《黄帝内经·素问》中记载：“肾者，至阴也，至阴者，盛水也。上下溢于皮肤，故为浮肿。浮肿者，聚水而生病也。勇而劳甚，则肾汗出，肾汗出逢于风，内不得入于脏腑，外不得越于皮肤，客于玄府，行于皮里，传为浮肿，本之于肾，名曰风水”。现代中医通常认为CKD的主要病机为“虚实夹杂、本虚标实”，正虚为本、邪实为标。无论早、中、晚期，均具有正虚，所以应辨阳虚、阴虚、气虚、气阴两虚之各异；标实4大因素互为因果，形成恶性循环。故其辨证首当明辨虚实，在正虚同时，多挟实邪，当辨外感、痰热、水湿、湿浊、湿热、瘀血、风动之偏盛，是本病缠绵难愈，病情进展的关键所在^[34]。

3.2 CKD辨证论治

著名中医肾病专家王自敏教授根据中医整体观念、辨证论治理论，将CKD的辨证分为肾功能正常期[eGFR \geq 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)]及异常期2个时期。CKD可分为CKD肾功能正常者伴水肿证、CKD肾功能正常未伴水肿证和CKD肾功能异常者3类。CKD肾功能正常伴水肿证患者常有尿蛋白和血尿，水肿的形成多因于肺、脾、肾受损，水液代谢失常，多与低蛋白血症有关。水肿患者的标证以湿、瘀血为多见。CKD肾功能正常未伴水肿证，此类患者属于中医“尿浊”“尿血”范畴，临床常伴有蛋白尿，其本证多是肾气不固所致，治疗以宣肺解毒或健脾

为主。CKD肾功能异常者主要包括eGFR $<$ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)，可归于慢性肾功能衰竭，现代医学多认为有肾小球硬化或间质纤维化。属于中医学“水肿”“癃闭”“关格”“溺毒”“虚劳”“哕逆”的范畴^[35]。临床上，中医根据CKD的主要病机本虚标实、虚实夹杂，采取补虚祛邪，标本兼治的原则，此外中医还常辅助外治法，如针刺法、艾灸法以及穴位贴敷法等^[36]。

3.3 CKD中药治疗研究进展

中药复方应用于CKD的临床治疗有着悠久的历史，大量的临床实践表明中医药治疗能够显著改善CKD患者的肾脏功能，延缓疾病发展。中医药对于CKD有着独特的理论和辨证论治，开发潜力巨大。临床上多用肉苁蓉、仙灵脾、巴戟天等温补药材，行气利水多用黄芪、白术、茯苓、泽泻和车前子等。

芪地复肾汤治疗CKD总有效率高达94.4%，可以有效改善患者浮肿、乏力、便溏、纳差等症状，并且具有良好的降蛋白作用，且对于肾功能影响不明显，未见明显不良反应事件发生，是一种安全、有效治疗方案^[37]。现代中医认为瘀血是缺血性肾纤维化发生和发展的重要因素，胶原成分增多、细胞外基质积聚等病理特征也提示其属于中医“血瘀证”的范畴，临床上常以活血化瘀为基本治疗大法。研究者利用散结通络方治疗血瘀型肾病，研究表明散结通络方可有效改善慢性缺血性肾病患者瘀血阻络证的中医证候表现，减少尿蛋白，保护肾功能，作用机制可能与上调基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)，下调组织金属蛋白酶2(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2, TIMP-2)的表达有关^[38]。其次，还应用加味活血四妙汤治疗湿浊瘀阻型原发性尿酸性肾病，结果显示加味活血四妙汤能够有效缓解其关节肿痛、肢体浮肿、夜尿频多等症状，通过降低肾组织中TGF- β 、MMP-9等的表达，干预尿酸性肾病的进展，这为慢性尿酸性肾病的临床治疗提供了基础^[39]。云南中医药大学李琦教授对湿热型尿酸性肾病研究多年，其深入研究了清利通痹汤的临床疗效，结果显示清利通痹汤能有效缓解湿热内蕴型慢性尿酸性肾病患者的症状，减少尿蛋白，改善其肾功能和血微球蛋白等指标^[40]。

深圳市中医院曾辉教授探索了健脾益肾方治疗CKD的临床疗效，结果显示能够提高血液白蛋白含量，显著降低血液中尿酸、肌酐、尿素以及尿液中

的蛋白质含量,调节患者的血脂和降低甲状旁腺素水平,值得临床推广^[41]。黄芪益母汤是著名的经方,主要用于治疗气阴两虚型慢性肾病,临床研究结果显示黄芪益母汤治疗后患者尿素氮肌酐水平均优于对照组,治疗有效率为90.70%,黄芪益母汤中的山药、丹参可活血、健脾、补气,同时黄芪、益母草可活血化瘀,茯苓利水健脾,诸药协同共同发挥功效,从而控制蛋白尿的排泄^[42]。真武汤由茯苓、芍药、生姜、附子、白术5味药材组成,主治阳虚水泛证,温脾肾以助阳气,利小便以祛水邪。临床上在真武汤的基础上重用附子治疗CKD效果显著,能够显著改善血清透明质酸、血清层黏连蛋白、血清IV型胶原及血清III型前胶原(PC-III)的水平^[43]。

此外,温阳化浊方、益气养阴活血方等也常用于CKD的临床治疗^[44-45]。还有一些单方如水蛭粉、积雪草等也显示出对CKD一定的疗效^[46-47]。近年来中西医结合在CKD治疗中也取得了较快的发展。申林^[48]利用中药复方(黄柏、苍术、益母草、牛膝、山慈菇)与联合别嘌醇治疗慢性尿酸性肾病,临床总有效率为85.14%,显著改善尿素氮肌酐水平,联合用药能够改善肾功能及临床症状,提高临床疗效,具有临床推广价值。丹参注射液联合非布司他治疗慢性尿酸性肾病在临床中也具有较大推广价值,临床总有效率达94.29%,其作用机制有待进一步研究^[49]。此外,至灵胶囊联合缬沙坦治疗慢性肾病也显示出较大的临床价值^[50]。

4 CKD 临床试验阶段药物的研发进展

目前,尽管有多种CKD相关的药物获批上市,治疗方向包括改善eGFR、尿蛋白以及并发症,但是整体效果仍然不尽人意。1990—2017年,心血管疾病、癌症和慢性阻塞性肺病的全球年龄标化死亡率分别下降了30.4%、14.9%和41.3%,但CKD却只有2.8%的下降幅度^[10]。与CKD日益恶化的发展趋势相比,产业界药物的研发速度和研发数量上都不如预期,目前仅批准上市了传统的ACEI和ARB类靶点药物,以及DN领域的SGLT2等少数药物。CKD的发病机制复杂,疾病终末期肾脏功能损伤严重,这都为CKD领域的药物开发带来的巨大的挑战,为了更好地指导CKD药物的开发,本文对临床阶段的药物(除某些属于罕见病类的CKD药物)进行了总结。

4.1 CKD的靶向新药研发

4.1.1 盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid

receptor antagonist, MRA) 盐皮质激素受体属于核受体家族,可以通过激素信号的传递和激活醛固酮靶基因的表达,调控多种生理病理反应,包括调控水盐平衡、心血管功能、细胞凋亡以及脂肪代谢等。Finerenone是一种新型的非甾体、选择性MRA,研究显示其能够防止盐皮质激素受体过度激活带来的多种器官损害。Finerenone III期临床试验入组18岁以上2型糖尿病伴有CKD,且已接受最大耐受剂量ACEI或ARB药物治疗的13911例患者,按照1:1比例随机分配接受Finerenone或安慰剂治疗。在主要研究终点方面,Finerenone治疗组出现肾病相关事件(肾衰竭、至少4周eGFR低于基线水平超过40%,或肾病因素导致死亡)的比例低于安慰剂组(17.8% vs 21.1%)。次要终点方面,治疗组与对照组相比,患者发生心血管事件的风险降低(13.0% vs 14.8%)。在安全性方面,治疗组和对照组的不良反应发生率相当,治疗组的严重不良反应的发生率为31.9%,而对照组为34.3%。Finerenone组发生高钾血症相关不良反应的概率比对照组高2倍(18.3% vs 9.0%),但没有发生致命性高钾血症相关事件^[51]。

4.1.2 RAAS 药物 DMX200是厄贝沙坦和丙帕锗的复方制剂,由Dimerix Bioscience(Sun Biomedical的子公司)开发,用于治疗局灶性节段性肾小球硬化和DN,主要通过拮抗血管紧张素受体以及趋化因子CC2R而发挥治疗作用。Dimerix Bioscience公司于2020年7月宣布,局灶性节段性肾小球硬化的IIa期试验达到了主要终点和次要终点。药物组对比安慰剂组,86%的患者实现了29%尿蛋白的降低。

4.1.3 SGLT2 与胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)类药物 在SGLT2类药物中,除卡格列净外,达格列净和恩格列净都进行了DN的临床研究。在DECLARM-TIMI58实验中,达格列净入组10142例患者,肾脏复合终点的数据显示达格列净与安慰剂相比新增或恶化的肾病患者减少达24%(4.3% vs 5.6%),全因死亡事件发生与安慰剂相比亦有所减少(6.2% vs 6.6%)。在EMPA-REG实验中,恩格列净入组7020例患者,在肾脏相关的终点中,恩格列净对比安慰剂组,事件性恶化的肾病发生率(12.7% vs 18.8%)、血清肌酐倍增(1.5% vs 2.6%)、发生肾脏移植手术患者(0.3% vs 0.6%)、尿蛋白发生率组间无差异^[52-54]。大型随机对照试验表明,无论是尿蛋白型糖尿病患者还是非糖尿病型

CKD 患者, SGLT2 药物都具有一定程度肾脏保护作用, 这种作用不能直接用改善血糖控制来解释, 确切的机制仍需要更多的临床前及临床试验来论证^[55]。

在 GLP-1 药物研究中, 杜拉糖肽的临床试验显示, 入组的 557 例 2 型糖尿病患者, 随访 1 年后, 杜拉糖肽组与赖脯胰岛素组 eGFR 分别为 34、31.3 mL/(min·1.73 m²)。杜拉鲁肽对于存在大量尿蛋白临床特征的患者来说, eGFR 降低和尿蛋白的获益更为明显^[56]。索马鲁肽的临床实验中, 随访观测 104 周 2 型糖尿病 DN 患者的疾病进展, 发现索马鲁肽对持续的尿蛋白、肌酐倍增的患者有一定的肾脏保护功能。其他的部分 GLP-1 受体激动剂药物也同样展示了一定的肾脏保护效果^[57-58]。

4.2 创新靶点的临床试验药物

截止 2020 年 12 月, 进入临床阶段与慢性肾病相关的在研药物至少有 100 余种, 其中大多数都处于终止或长期未更新的状态。这也与慢性肾病病因复杂, 且终末期肾脏功能损伤严重有关, 作用于传统机制和靶点的药物只能部分延缓疾病的进展, 很难对疾病有实质性的改变。随着生物医学和生物信息学的日益发展, CKD 的复杂发病机制和相关致病因素逐步被认识, 相应的治疗 CKD 的新靶点以及创新药物也不断被发现。基于此, 本文对部分处于临床试验阶段, 以肾脏复合终点为主要终点(多为 eGFR 持续降低、血清 c 肌酐倍增、ESKD 以及肾脏/心脏疾病死亡相关的指标)的创新药物的研发情况进行总结。

尽管在临床试验阶段的药物中, 有多款产品处于暂停和终止状态, 如 Ilofotase alfa、Apabetalone、MK3402、AMY101、Eptotermin alfa、Avasopasem manganese、CXA10 等, 但相信不久的将来, 新靶点与新机制药物在 CKD 治疗方面会突破瓶颈取得新的进展, 为 CKD 患者带来福音。

4.2.1 转录因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2) 激活剂 越来越多的证据表明, CKD 与氧化应激有关。CKD 患者肾脏组织中线粒体功能异常, 同时伴随着内质网应激, 会导致氧化稳态失衡, 产生大量活性氧自由基, 促进 CKD 病情发展。Nrf2 在受到活性氧的刺激后, 通过与 Keap1 蛋白解离进入细胞核内, 与 ARE (AU-rich element) 序列结合, 发挥调节氧化应激的作用。

巴多索龙 (Bardoxolone methyl) 是 Bardoxolone

的甲酯化合物, 作为 Nrf2 激活剂, 选择性结合 Keap1。Keap1 蛋白可响应细胞应激从而控制 Nrf2 的活性, Bardoxolone 通过与 Keap1 结合, 可稳定 Nrf2 并增加其活性。作为 first-in-class 的抗炎症调节剂, 巴多索龙直接改善骨骼肌细胞的线粒体功能和能量产生, 并且不影响全身血流动力学。巴多索龙获批的适应症为 Alport 综合征(一种罕见的遗传性 CKD), 主要研究终点是治疗 100 周后 eGFR 相对基线的变化, 与安慰剂治疗的患者相比, 治疗组患者 eGFR 均显著改善^[59]。在 2011 年也同时关注到, 2 期 CKD 合并 2 型糖尿病患者在接受巴多索龙 52 周治疗后, 肾功能临床试验数据结果显示, 巴多索隆可增加中重度 DN 患者的 eGFR。但是, 与安慰剂组比较, 巴多索隆治疗组蛋白尿发生率增加、体质量减少(非减肥)、不良事件增多, 并提前终止了试验, 或许为转录因子较高的脱靶效应导致^[60]。

4.2.2 可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 激动剂 随着对 CKD 研究的不断深入, 人们发现 NO-sGC-环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 信号传导的下调可引发 CKD 等肾脏疾病。sGC 是体内一种非常重要的信号转导酶, 其活化后既可以激活 NO-sGC-cGMP 信号通路, 又可以抑制 TGF- β 信号通路, 发挥舒张血管、抑制血小板聚集、缓解组织重构和抗纤维化等作用, 可能成为治疗肾脏疾病的有效方法。

Runcaciguat 是由拜尔公司开发的口服非 NO 依赖的 sGC 激活剂, 可通过激活 sGC, 催化生成 cGMP。2020 年, 启动了 Concord 临床试验用于 CKD 的治疗, 处于 II 期临床阶段。2021 年, 又启动了非增生性糖尿病视网膜病变的临床试验。

4.2.3 血管加压素 V1a 受体拮抗剂 血管加压素是下丘脑垂体分泌的 1 种肽类激素, 通过与相应的受体结合可调节人体内水的重吸收, 发挥维持体液渗透压、血压和血容量等作用。血管加压素 V1a 受体位于血管平滑肌、肝细胞、血小板和子宫肌层, 通过激活磷脂酶 C 增加细胞内钙离子浓度, 分别介导血管收缩、肝糖原分解、血小板聚集及子宫收缩。血管加压素 V1a 受体拮抗剂主要通过阻断过度产生的精氨酸加压素, 使非溶质水排出增加, 达到升高血浆渗透压的作用, 对此类药物的进一步研究发现其可用于治疗由于血管加压素受体变异导致的肾源性糖尿病, 甚至可能延缓多囊肾的进展。

BAY2327949 是拜尔医药开发的一种新型的选

择性血管加压素 V1a 受体拮抗剂,其可通过增加肾脏灌注改善器官的氧气及营养供应,对心肾疾病患者具有潜在的益处,但临床试验显示公司于 2020 年 12 月及 2021 年 5 月,分别终止了部分国家的临床试验。

4.2.4 5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂 近年来,国内外一些学者提出肾病综合征的发生、发展与机体抗氧化能力的下降和脂质过氧化增强有关。5-脂氧合酶作为生物体内一种重要的双加氧酶,是催化花生四烯酸生成白三烯类的关键酶,而白三烯类是重要的炎症介质,在许多疾病中发挥着重要作用。研究表明,5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂在体内具有卓越的药效,对急、慢性炎症均有显著的疗效。

AZD5718 是一种 5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂,由阿斯利康开发用于治疗冠状动脉疾病、心血管疾病、慢性肾病,在多国开展临床试验。2020 年 7 月开展了 II 期临床试验,以确定量效关系、安全性、药动学,计划招募患者 632 名。

4.2.5 重组人组织激肽释放酶 (recombinant human tissue kallikrein 1, rh-KLK1) 在人体中,肾脏、胰腺、肌肉和前列腺等均可分泌人组织激肽释放酶 KLK1。KLK1 的作用多样化,具有抗炎、改善微循环、抑制神经元坏死以及循环的再建等作用。DM199 是一种 rh-KLK1,可通过激活激肽释放酶 (kallikrein)-激肽 (kinin) 系统 (KKS) 释放激肽,产生扩张血管、抗炎、修复细胞和减少细胞凋亡等效应。临床试验显示脑卒中是该产品推动速度较快的适应症之一,公司于 2019 年 7 月完成了 Ib 期临床试验的入组,主要考察指标为产品的安全性、耐受性、药动学、白蛋白与肌酐比等。

4.2.6 细胞治疗与基因治疗 CKD 进展至终末期会引起肾纤维化,细胞因子的过度表达将导致肾单位损害,以及肾脏组织结构破坏及功能的丧失。所以在器官损伤严重、单一靶点药物不能有效治疗的情况下,细胞治疗作为先进的再生治疗策略,成为 CKD 有前景的研究方向之一^[61]。

在细胞治疗中胚胎干细胞和人类诱导多能干细胞是最具分化潜能的细胞,但这些细胞也同时具有较大的潜在致癌性。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 在修复受损微血管、促进血管新生方面也发挥着重要作用。基于内皮细胞再生内皮细胞的能力,EPCs 被认为是一种有前途的治疗 CKD 的治疗手段^[62],EPCs 不仅可以促进生成新生

血管,还可以催化新生血管的稳定和成熟,从而起到肾脏保护作用^[63]。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种异质性细胞群体,来源于胚胎发育早期的中胚层,基于所有人体组织中都含有 MSCs,如骨髓、脂肪、脐带等,MSCs 是肾脏疾病再生医学治疗中应用最广泛的细胞^[64]。截止至目前,全球约有 1000 余项研究 MSCs 潜力的临床试验,这些临床试验的应用范围很广,如治疗肿瘤、糖尿病、血液病、缺血性损伤、免疫疾病和软组织再生等。在这些试验中,有 33 项研究 MSCs 在肾脏疾病中的临床应用^[65]。如 inRegen 用自体培养的再生肾细胞为基础,为终末期肾透析和肾脏移植患者提供了新的临床选择。2017 年 8 月完成了 1 项 II 期临床试验 (RMTX-CL001、NCT02525263),将 eGFR 的改善水平作为主要终点进行观测。并于 2019 年 8 月拓展适应症,启动了 1 项 II 期临床试验 (NCT04115345、REGEN-004),观察安全性、耐受性以及初步的疗效。

UnicoCell Biomed 开发的脂肪干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs),用于治疗中重度慢性肾脏疾病和膝关节骨关节炎。ADSCs 诱导细胞分化和增殖 (肾小球间充质细胞、上皮细胞和内皮细胞),并调节肾衰竭患者的免疫反应。公司于 2018 年 5 月,启动了 1 项 I/II 期研究,计划入组 36 名患者以评估脂肪干细胞输注在中重度慢性肾脏疾病的治疗 (NCT02933827、CT31)。从肾脏疾病患者的脂肪组织中分离出的干细胞,为终末期肾衰竭患者的临床治疗提供了可行性^[66]。同时,细胞治疗相关的分化机制以及旁分泌机制,包括免疫调节、血管新生、抗氧化等作用还需要深入研究,以便为临床提供更有价值的治疗手段^[67]。

基因治疗作为一种有潜力的 CKD 药物研究方向,也在被科研界与产业界探索,如蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)、血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 等相关基因都与 CKD 的进展存在一定的关系。Quark Pharmaceuticals 开发的 Teprasiran (QPI 1002) 作为 siRNA 药物,通过抑制 p53 的表达,恢复部分的细胞修复机制,目前已经进行了对于心脏手术后急性肾损伤高危患者的 II 期临床试验^[68]。

4.3 中医药治疗 CKD 前景

CKD 根据临床表现分属于中医的“水肿”“风水”“尿浊”“关格”“淋证”范畴,其特征是本虚,

多以脾肾两虚、久病耗气、久病入络成瘀，又夹有湿热。中医从人体整体观念出发，根据疾病进程发展和结合患者自身的特点，进行辨证论治，标本兼顾进行个性化的治疗。中医药治疗 CKD 的有效性在长期的临床实践中得到了证实，在减轻症状、改善肾功能、防治并发症、延缓肾衰发展方面取得了良好成效。通过补虚、祛邪、辨证施治的方式改善 CKD 的临床症状，以及通过中西医结合的方式，起到增效、减毒的作用，多靶点效应可同时调节疾病网络中多个环节，不易产生抗药性，有一定的增效减毒效果^[69]。化学药或靶向药在减轻 CKD 临床指标方面具有较好的效果，由于 CKD 具有病程持久绵长等特点，化学药长期用药会出现疗效快速降低及副作用显著的临床问题，目前整体临床效果差强人意。中医药在临床实践中标本兼治、长期用药等方面具有显著的优势，必将成为 CKD 临床治疗和药物开发的重要部分。

例如，在中西医结合在临床实践当中，起到了一定的效果。研究者^[69-70]将 60 例 CKD 2~3 期脾肾两虚证患者分为化学药对照组及联合自拟中药芪归益肾方的治疗组。结果显示，治疗组在改善肾功能、尿微量蛋白、足细胞功能蛋白标志物以及中医证候积分等方面均优于对照组，差异有统计学意义。祁爱蓉等^[71]认为在辨证治疗基础上，采用小剂量激素与中药免疫抑制剂如雷公藤制剂、昆明山海棠、青藤碱等联合治疗 CKD，能明显减轻激素副作用并提高疗效。

5 结语与展望

CKD 逐渐成为严重的医疗问题和社会性问题，全球 CKD 患者数量也达到了 6.975 亿，虽然临床上有 RAAS、SARA、SGLT2 类治疗药物及 CKD 并发症治疗药物等，但是 30 年间 CKD 的全球年龄标化死亡率只下降了 2.8%，远低于癌症、心血管系统、呼吸系统疾病的改善情况。具有新机制、新靶点的 CKD 创新药物的研发已经成为化学药物公司研发的热点，具有巨大的社会意义和市场前景。中医对于 CKD 的病因病机、辨证论治方面有独特的理论，在临床实践中多种经方和验方，展现出了优良的疗效。本文一方面从西医的角度对 CKD 经典治疗靶点、新靶点新机制以及细胞治疗和基因治疗，在临床试验阶段的药品进行了总结，并对比了不同产品的临床终点情况以及患者的获益情况。其中部分新机制的在研药物靶点及多种细胞治疗的技术方案，

可能为 CKD 带来治疗学上的提升。另一方面从中医的角度对 CKD 的病因病机、辨证论治，临床治疗方剂的中西医结合治疗等做了归纳总结，为 CKD 的临床药物使用和开发提供参考。

随着老年化社会程度的加剧，CKD 发病率在未来仍然会进一步上升，相关药物市场潜力巨大。目前靶向药物开发方面，仍然以调血脂、降血压、降糖等为主，对单一指标风险的控制临床实践中疗效欠佳，长期服用具有显著的副作用。由于 CKD 病因极其复杂，在加大新药研发的基础上，对其发病机制、肾损伤的内在调控方面应该加大投入，从源头上发现新型的治疗靶点，为新药的研发奠定基础。此外，临床上存在 CKD 分型不清楚，缺少清晰统一的治疗指南，临床分型分级研究需要进一步加强。治疗 CKD 的临床实践中，中医药显示出巨大的潜力，特别是在慢性尿酸性肾病中显示出更加优越的疗效。但是由于针对 CKD 治法和学术流派众多，各学派医家思想差异较大，又各有所长。如何将这些医案经验集中起来，了解各家所长和融会贯通，形成系统的中医药治疗 CKD 的体系进行传承和发扬光大，成为 CKD 中医药治疗的一个难题。另外，中西医结合治疗 CKD 的临床实践和基础研究还处于初级阶段，加强中西医结合的基础研究，将现代医学与传统中医理论有机的结合起来，对于 CKD 的创新疗法的开发具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Himmelfarb J, Ikizler T A. Hemodialysis. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1833-1845.
- [2] Sarnak M J, Levey A S, Schoolwerth A C, *et al*. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention [J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154-2169.
- [3] Couser W G, Remuzzi G, Mendis S, *et al*. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(12): 1258-1270.
- [4] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, *et al*. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet*

- Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514-525.
- [5] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081.
- [6] Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1975-1982.
- [7] Vallianou N G, Mitesh S, Gkogkou A, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease: Is there any relationship? [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(1): 55-63.
- [8] Foundation N K. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [9] Andrassy K M. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623.
- [10] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [11] Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic insights in chronic kidney disease progression [J]. *Front Med: Lausanne*, 2021, 8: 645187.
- [12] Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, *et al.* Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 893-900.
- [13] Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic insights in chronic kidney disease progression [J]. *Front Med: Lausanne*, 2021, 8: 645187.
- [14] Tinti F, Lai S, Noce A, *et al.* Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: Update on mechanisms involved and potential treatment [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 419.
- [15] Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, *et al.* Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: A randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(2): 211-218.
- [16] Cosimato C, Agoritsas T, Mavrakanas T A. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107701.
- [17] Hollenberg N K. Aldosterone in the development and progression of renal injury [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1): 1-9.
- [18] Afkarian M, Zelnick L R, Hall Y N, *et al.* Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014 [J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610.
- [19] Reutens A T. Epidemiology of diabetic kidney disease [J]. *Med Clin N Am*, 2013, 97(1): 1-18.
- [20] Levin A, Tonelli M, Bonventre J, *et al.* Global kidney health 2017 and beyond [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1888-1917.
- [21] Perkovic V, Jardine M J, Neal B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [22] Milder T Y, Stocker S L, Samocha-Bonet D, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes-cardiovascular and renal benefits in patients with chronic kidney disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(11): 1481-1490.
- [23] Spithoven E M, Kramer A, Meijer E, *et al.* Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: Prevalence and survival: An analysis of data from the ERA-EDTA Registry [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 4): 15-25.
- [24] Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone R D. Autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 919-935.
- [25] Torres V E, Chapman A B, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25): 2407-2418.
- [26] Blair H A, Keating G M. Tolvaptan: A review in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Drugs*, 2015, 75(15): 1797-1806.
- [27] Brady R O, Gal A E, Bradley R M, *et al.* Enzymatic defect in fabry's disease [J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(21): 1163-1167.
- [28] Wise D, Wallace H J, Jellinek E H. Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families [J]. *Q J Med*, 1962, 31: 177-206.
- [29] El Dib R, Gooma H, Ortiz A, *et al.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173358.
- [30] Means R T Jr. Anemia of renal failure/chronic kidney disease[A] // *Anemia in the Young and Old* [M]. Cham:

- Springer International Publishing, 2018: 147-156.
- [31] Kellum J A. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- [32] Kong X L, Zhang L X, Zhang L, *et al*. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: A multicenter study [J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 116.
- [33] Portillo M R, Rodríguez-Ortiz M E. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(1): 79-95.
- [34] 黎敏刚. 真实世界中诊治慢性肾脏病用药配伍规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [35] 宋纯东. 王自敏教授对慢性肾脏病 (CKD) 中医病机认识 [J]. *中医学报*, 2011, 26(12): 1435-1436.
- [36] 许正锦, 邱明山, 郭宇英, 等. 慢性肾脏病中医病因病机探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(10): 137-139.
- [37] 邢翔宇. 芪地复肾汤治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿 (脾肾气虚证) 的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [38] 陈桂梅. “散结通络方”干预慢性缺血性肾病的临床观察及动物实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [39] 陈彦名. 加味活血四妙汤干预慢性尿酸性肾病进展的临床及动物实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [40] 杨崇胜. 清利通痹汤治疗湿热内蕴型慢性尿酸性肾病的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [41] 李芸, 曾辉. 健脾益肾方治疗慢性肾脏病的临床研究 [J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(10): 30-32.
- [42] 陶琼. 黄芪益母汤治疗慢性肾病蛋白尿患者的效果 [J]. *中国民康医学*, 2019, 31(24): 91-92.
- [43] 闫丽荣. 真武汤中重用附子治疗慢性肾病的疗效观察 [J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(10): 202-203.
- [44] 李星瑶, 赵延红, 蔡子墨, 等. 温阳化浊方治疗慢性肾脏病 (1~3 期) 临床观察 [J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(3): 72-75.
- [45] 崔玥. 益气养阴活血除痹法治疗慢性尿酸性肾病临床研究观察 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2020.
- [46] 杨敬, 刘承玄, 熊燕影. 水蛭粉治疗慢性肾病的临床疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(26): 60-61.
- [47] 赵容, 李小会, 陈丽名, 等. 积雪草及其复方制剂治疗慢性肾病的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(16): 127-132.
- [48] 申林. 中药复方联合别嘌醇治疗慢性尿酸性肾病的临床评价 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(14): 115-116.
- [49] 于海涛, 肖丽丽, 柏琳. 丹参注射液联合非布司他治疗慢性尿酸性肾病的疗效探究 [J]. *全科口腔医学电子杂志*, 2019, 6(20): 186.
- [50] 陈玮, 张洪明. 至灵胶囊联合缬沙坦治疗慢性肾病的疗效及对患者肾功能影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(23): 115-116.
- [51] Bakris G L, Agarwal R, Anker S D, *et al*. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [52] Wanner C, Inzucchi S E, Lachin J M, *et al*. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323-334.
- [53] Neal B, Perkovic V, Mahaffey K W, *et al*. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [54] Heerspink H J L, Karasik A, Thuresson M, *et al*. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): A multinational observational cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 27-35.
- [55] Mosenzon O, Wiviott S D, Cahn A, *et al*. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 606-617.
- [56] Tuttle K R, Lakshmanan M C, Rayner B, *et al*. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1493-1497.
- [57] Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [58] Marso S P, Bain S C, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [59] Kanda H, Yamawaki K. Bardoxolone methyl: Drug development for diabetic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(10): 857-864.
- [60] Himmelfarb J, Tuttle K R. New therapies for diabetic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(26): 2549-2550.
- [61] Wang Z J, Sun D. Adipose-derived mesenchymal stem cells: A new tool for the treatment of renal fibrosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(20): 1406-1411.

- [62] Chen Y T, Cheng B C, Ko S F, *et al.* Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factors and mononuclear cell apoptosis in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1): 83-91.
- [63] Chade A R, Zhu X, Lavi R, *et al.* Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease [J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 547-557.
- [64] Li S L, Zhao Y, Wang Z J, *et al.* Transplantation of amniotic fluid-derived stem cells preconditioned with glial cell line-derived neurotrophic factor gene alleviates renal fibrosis [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(1): 65-78.
- [65] Saad A, Dietz A B, Herrmann S M S, *et al.* Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2777-2785.
- [66] Roemeling-van Rhijn M, Reinders M E J, de Klein A, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue are not affected by renal disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(7): 748-758.
- [67] Han S S, Shin N, Baek S H, *et al.* Effects of acute kidney injury and chronic kidney disease on long-term mortality after coronary artery bypass grafting [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(3): 419-425.
- [68] Cartón-García F, Saande C J, Meraviglia-Crivelli D, *et al.* Oligonucleotide-based therapies for renal diseases [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(3): 303.
- [69] 谢帆, 刘叶, 凌鑫隆, 等. 中医药治疗慢性肾病临床研究进展 [J]. *新中医*, 2019, 51(11): 23-26.
- [70] 魏明刚, 何伟明, 孙美娟, 等. 基于“健脾益肾、活血通络法”的中药方剂治疗慢性肾脏病临床疗效 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 790-792.
- [71] 祁爱蓉, 李顺民. 应用中药免疫抑制剂治疗慢性肾病经验 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(20): 1788-1789.

[责任编辑 潘明佳]