

“肾三联”疗法在T2DM-CKD中的研究进展

何姣姣^{1*}, 杨小娟²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院肾内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月20日

摘要

2型糖尿病合并慢性肾脏病(T2DM-CKD)是一种临床常见病, 且发病率较高。近年来随着新药的研发, 该病治疗效果得到一定提高, 但就如何更有效地联合治疗、减轻不良反应这方面仍值得关注。最近新提出的“肾三联”疗法(指联合使用肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASi)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)三种药物), 为T2DM-CKD的治疗与管理带来了新的突破。本文将从机制基础、临床证据、应用策略及安全管理、局限性与未来展望四个方面系统阐述“肾三联”疗法在T2DM-CKD中的最新进展, 旨在帮助临床医师制定更合理、有效且个体化的2型糖尿病伴慢性肾病管理策略。

关键词

2型糖尿病, 慢性肾脏病, 肾素-血管紧张素系统抑制剂, 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂, 非奈利酮, 综述

Research Progress of “Renal Triple” Therapy in T2DM-CKD

Jiaojiao He^{1*}, Xiaojuan Yang²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

Abstract

Type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease (T2DM-CKD) is a clinically common condition

*通讯作者。

文章引用: 何姣姣, 杨小娟. “肾三联”疗法在 T2DM-CKD 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1183-1188.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582350

with a high incidence. In recent years, the development of new drugs has improved treatment outcomes to some extent, but how to achieve more effective combination therapy and reduce adverse reactions remains a topic of concern. The newly proposed “renal triple therapy” (referring to the combined use of three medications: renin-angiotensin system inhibitors (RASi), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)) has brought a breakthrough in the treatment and management of T2DM-CKD. This article systematically reviews the latest advances in renal triple therapy for T2DM-CKD from four perspectives: mechanistic basis, clinical evidence, application strategies and safety management, as well as limitations and future prospects, aiming to assist clinicians in developing more rational, effective, and personalized management strategies for type 2 diabetes with chronic kidney disease.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Renin-Angiotensin System Inhibitors, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Finerenone, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引文

一项国际研究数据显示, 2021 年全球糖尿病患者人数已达到 5.29 亿, 作为一种发病率高、危害性较大且并发症较多的慢性病, 糖尿病正影响着越来越多人的健康[1]。2 型糖尿病合并慢性肾脏病(T2DM-CKD)是指由 2 型糖尿病引发的肾脏损害或同时存在的慢性肾脏病变。在我国, 糖尿病肾病(DKD)是导致终末期肾病的最主要原因。目前临床治疗 DKD 主要采用肾素血管紧张素系统抑制剂(RASi)、钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等药物, 这些药物虽有一定治疗效果, 但患者仍面临慢性肾病持续恶化及心血管死亡的双重威胁。近年来, 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)非奈利酮的问世, 为 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的治疗开辟了一条新路径。目前临床试验与实践证明, 上述三药联用比其中单一药物或两药联合更能降低患者不良结局和(或)死亡率, 增强肾心保护作用[2][3]。2022 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)建议合理使用“三药联合治疗”(triple therapy)[4]。近期国内肾脏病专科发布的相关共识, 将其简称为“肾三联”(RTT)[5]。本文通过访问 PubMed、CNKI、Wanfang 等数据库, 检索“Type 2 diabetes mellitus” OR “2 型糖尿病” OR “chronic kidney disease” OR “慢性肾脏病” OR “renin-angiotensin system inhibitors” OR “肾素-血管紧张素系统抑制剂” OR “sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors” OR “钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂” OR “finerenone” OR “非奈利酮”等关键词, 总检索时段: 2000 年 1 月~2025 年 7 月(聚焦 2020 年后突破性进展), 从机制基础、临床证据、应用策略及安全性管理、局限性与未来展望四个方面系统阐述 RTT 疗法在 T2DM-CKD 中的最新进展, 旨在帮助临床医师制定更合理、有效且个体化的 2 型糖尿病伴慢性肾病管理策略。

2. RTT 治疗的机制基础

2.1. 各类药物的独立作用机制

RAS 抑制剂作为治疗的基石药物, 包括 ACEI (血管紧张素转换酶抑制剂)和 ARB (血管紧张素 II 受体拮抗剂)两类, ACEI 是通过抑制血管紧张素转换酶(ACE), 减少血管紧张素 II 生成; ARB 是通过选择性阻断血管紧张素 II 的 AT1 受体, 避免干咳副作用; 其核心机制在于降低肾小球内高压状态, 减少蛋白

尿排出,抑制肾脏和心脏的病理性结构重塑[4]。

SGLT2 抑制剂的主要机制是通过选择性阻断近端肾小管对钠和葡萄糖的重吸收,增加尿液中葡萄糖的排出,有效地降低血糖水平,改善机体代谢状态,减轻肾小球内的高压力和高滤过状态以及减少蛋白尿的排泄[6]。

非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂 MRA (非奈利酮)与传统甾体类 MRA 相比,其受体结合特性更优,能通过抑制靶器官中过度激活的盐皮质激素受体,有效减少氧化应激反应和炎症水平,改善血管内皮功能,抑制组织纤维化进程,实现对心脏和肾脏的双重保护作用[7]。

2.2. 三联协同作用

RTT 方案的核心价值在于三类药物产生的协同效应。

血流动力学协同: RASi 与 SGLT2i 共同调节肾小球内压力, MRA 则改善肾小管周围毛细血管血流;

代谢调节协同: SGLT2i 改善能量代谢, RASi 增强胰岛素敏感性, MRA 减轻氧化应激;

抗炎-抗纤维网络: 这三种药物通过协同作用,能够同时抑制 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 等关键信号通路的活性。

3. 临床证据进展

肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASi)一直以来在 2 型糖尿病合并慢性肾病(T2DM-CKD)治疗中占据核心地位。但临床数据显示,即使接受足量 RASi 治疗,仍有约 40%的患者在 4 年内面临肾病进展的风险[8],约 30%的患者会发生心血管事件[9]。DAPA-CKD(达格列净预防 CKD 不良结局)研究表明 RASi 联合达格列净较安慰剂可降低心肾复合终点风险 36% [10]。EMPA-KIDNEY (恩格列净治疗合并或不合并 T2DM 的 CKD 患者有效性和安全性)研究中, RASi 与恩格列净联用可降低 T2DM-CKD 患者尿白蛋白/肌酐比值(UACR)的幅度为 28% [11]。但目前国际相关指南强调: UACR ≥ 300 mg/g 的 CKD 患者治疗后 UACR 降幅 $\geq 30\%$ 以延缓 CKD 进展,提示两药联用部分患者仍存在疾病进展与心血管死亡双重风险[4]。

目前有临床研究数据表明, RTT 联合治疗 T2DM-CKD 比上述单一药物或两药联合治疗更能有效降低患者的不良结局和(或)死亡率。CREDESCENCE 和 FIDELIO (一项非奈利酮治疗 T2DM-CKD 的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究)临床试验数据联合分析提示,与单独使用 RASi 相比, RTT 联合治疗可使肾脏复合终点风险降低 50%,无事件生存期增加 6.7 年[6]。在 FIDELITY 研究中, 99.82%的患者使用了 RASi, 其中 6.7%在基线时使用了 SGLT2i (即 RTT 联合治疗组), 亚组分析表明, 与 RASi + MRA 组相比, RTT 组患者心脏复合终点风险更低(13%比 33%), 肾脏复合终点风险也明显下降(20%比 58%), 其可能与三药联合效应叠加所致有关[2] [12]。FIGARO 研究(评估非奈利酮相较安慰剂在降低 T2DMCKD 患者心血管和肾脏结局方面的有效性和安全性)亚组分析显示, RTT 组较 RASi + MRA 组更能显著降低 UACR (32%比 41%) [2]。

而在不良反应方面, FIDELITY 研究亚组分析发现,对于任意不良反应、严重不良反应或肾脏相关不良反应, RTT 组、RASi+SGLT2i 组或 RASi+ 非奈利酮组和 RASi 单药组发生率均相似[2]。此外, 一项 meta 分析也显示 RTT 组高钾血症发生率低于 RASi+ 非奈利酮组, 且与安慰剂组相比高钾血症发生率无显著增加[13]。

CONFIDENCE 研究,是首项评价非奈利酮与 SGLT2i 同步起始治疗 T2DM-CKD 患者疗效和安全性的全球多中心临床研究,该研究纳入了伴有多种心血管等合并症及符合临床用药特点的 T2DM-CKD 人群: 包括 CKDG 2~3 期、微量白蛋白尿或大量白蛋白尿的患者,以及 RASi 的使用比例达 98.4%等,研究结果提示在 RASi 治疗的基础上,非奈利酮与恩格列净同步起始治疗 6 个月,可显著降低 UACR 达 52%,

在治疗 2 周后, 非奈利酮联合恩格列净同步起始治疗组即观察到了 UACR 相较于基线超过 30% 的降幅, 并且随着治疗时间的延长, UACR 持续改善, 在用药 6 个月时, UACR 较基线降幅达到了 52%; 治疗 6 个月时, 与恩格列净单药相比, 联合治疗组 UACR 额外下降 32% ($P < 0.0001$); 与非奈利酮单药相比, 联合治疗组 UACR 额外下降 29% ($P < 0.0001$), 并且联合用药组 AKI 发生率仅 1.9%, 未发生任何严重 AKI 事件, 提示无论是单药应用还是联合治疗在安全性方面, 三组在 AE 和严重不良事件(SAE)的发生率上无显著差异, 且三组均无因高钾血症导致的 SAE、住院或死亡, 且因高钾血症导致的治疗终止发生率也较低($<1\%$), 同时非奈利酮单药或与 SGLT2i 同步起始治疗组均表现出良好的耐受性[14]。

综合以上研究可以得出: RTT 治疗 T2DM-CKD 在降低蛋白尿、肾心保护方面具有增量效应, 总体安全性良好, 并可降低高血钾发生风险, 这为 T2DM-CKD 患者提供了更优的治疗选择。

4. 临床应用策略及安全管理

4.1. 临床应用策略

目前针对糖尿病合并高血压和蛋白尿患者的治疗策略, 临床指南推荐以下用药方案: 应尽早启动血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗, 并逐步调整至患者能够耐受的最大有效; 对于不伴有高血压的微量蛋白尿患者, 使用此类药物同样能够延缓蛋白尿的进展[4]。根据 2022 年 KDIGO 指南的最新建议: 对于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病(T2DM-CKD)患者, 当估算肾小球滤过率($eGFR$) $\geq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时, 推荐使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)作为血糖控制的首选药物; 而非奈利酮的使用标准为 $Egfr \geq 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、血钾水平正常、在血管紧张素系统抑制剂(RASi)治疗后尿白蛋白/肌酐比值(UACR)仍 $\geq 30 \text{ mg/g}$ 的患者[4]。

孙林建议, 对于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病(T2DM-CKD)患者, 在微量蛋白尿期和大量蛋白尿期均可考虑启动 RTT 治疗方案, 但为确保安全性, 患者估算肾小球滤过率($eGFR$)应维持在 $\geq 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 以上, 这一观点值得临床重视[15]。在现有临床实践中, 对于已接受 RASi 治疗的患者, 非奈利酮与 SGLT2i 的使用并无严格的先后顺序要求。实际用药选择通常基于患者的尿蛋白水平和血糖控制情况; 若患者存在微量白蛋白尿且对 RASi 治疗反应不佳, 或出现大量蛋白尿时, 建议优先加用非奈利酮以迅速改善蛋白尿状况; 而对于血糖控制需求较高或血糖控制不理想的患者, 则推荐首先选用 SGLT2i 进行治疗[15]。

4.2. 安全管理

RTT 三种药物均可能在用药早期引起 $eGFR$ 一过性下降, 一般 2 个月左右趋于稳定, 其原因可能与这些药物初次使用时导致血流动力学改变有关。孙林认为在 RTT 使用过程中, 如 $eGFR$ 下降 $>30\%$ 首先应查找原因, 如纠正诱因后 $eGFR$ 持续下降, 则需选择性减量或酌情停药; 此外, 序贯治疗是预防 RTT 引起一过性 $eGFR$ 早期下降的一个有效方法; 序贯疗法是指在治疗过程中, 根据病情需要和患者个体化情况, 按顺序使用不同的药物; 建议 RTT 联合用药应采用序贯疗法, 两药至少相隔 3~4 周[15]。

KDIGO 指南建议, 如出现高钾血症, 首先采用降钾措施, 而非立即减量或停药[4]。在 RTT 治疗过程中, 如患者出现难以控制的高血钾, 则应积极降血钾治疗, 同时注意调整药物剂量、种类, 必要时停药; 当然, 在用药期间, 应注意监测血钾浓度, 避免高血钾的发生[15]。

5. 局限性与未来展望

RTT 疗法的提出, 为 T2DM-CKD 提供了新的选择, 相较于单药或双药联合治疗, 其在降低蛋白尿、肾心保护方面有明显的益处, 并且安全性良好, 可降低高血钾症的发生率。但当前证据仍存在局限性, 未来需进一步解决以下关键问题:

1. 证据缺口: 目前多数研究仅对比 RTT 与单药或安慰剂的疗效, 而 RTT 与双药联合治疗的直接比较仍缺乏长期、大规模随机对照试验(RCT), 尤其是针对不同肾病分期的差异化疗效评估。

2. 协同机制不明: RTT (RAAS 抑制剂 + SGLT2i + 非奈利酮)的肾脏保护作用可能涉及多通路协同(如抗炎、抗纤维化、血流动力学调节), 但具体分子机制(如药物间信号通路交叉作用)尚未完全阐明, 限制了对最佳组合方案的优化。

3. 特殊人群的数据空白: 多数 RTT 试验排除高龄(>75 岁)或合并心衰、肝病的患者, 导致剂量调整、药物相互作用缺乏可靠数据; 且现有研究多基于欧美人群, 亚洲或非洲人群的疗效与安全性(如高钾血症发生率)可能不同, 需更多区域性研究验证。

4. 不良反应的深度剖析: RTT 可能放大单药的不良反应(如 RAAS 抑制剂的急性肾损伤 + SGLT2 抑制剂的容量不足), 现有研究仍缺乏对多药联用毒性协同效应的系统评估。

总之, 肾三联疗法的优化需从“经验性组合”迈向“精准分层治疗”, 未来仍需更多长期、大规模随机对照试验(RCT), 通过跨学科合作填补机制、人群及长期安全性证据缺口, 最终实现风险-获益比的个体化平衡。

参考文献

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators (2023) Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **402**, 203-234.
- [2] Rossing, P., Anker, S.D., Filippatos, G., *et al.* (2022) Finerenone in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*, **45**, 2991-2998.
- [3] Heerspink, H.J.L., Vart, P., Jongs, N., Neuen, B.L., Bakris, G., Claggett, B., *et al.* (2023) Estimated Lifetime Benefit of Novel Pharmacological Therapies in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Joint Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **25**, 3327-3336. <https://doi.org/10.1111/dom.15232>
- [4] Rossing, P., Caramori, M.L., Chan, J.C.N., Heerspink, H.J.L., Hurst, C., Khunti, K., *et al.* (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- [5] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会专家组. 基层糖尿病肾脏疾病中西医结合治疗和随访管理专家共识[J]. 中国研究型医院, 2024, 11(5): 1-15.
- [6] DeFronzo, R.A., Reeves, W.B. and Awad, A.S. (2021) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease: Impact of SGLT2 Inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 319-334. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
- [7] Barrera-Chimal, J., Lima-Posada, I., Bakris, G.L. and Jaisser, F. (2021) Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease—Mechanistic and Therapeutic Effects. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 56-70. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00490-8>
- [8] Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., Keane, W.F., Mitch, W.E., Parving, H., *et al.* (2001) Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **345**, 861-869. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011161>
- [9] Fan, S.N., Yuan, J.Q. and Dong, X. (2018) Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Cardiovascular Events in Patients with Diabetes and Overt Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **19**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1470320318803495>
- [10] Wheeler, D.C., Stefánsson, B.V., Jongs, N., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F.F., *et al.* (2021) Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney and Cardiovascular Events in Patients with Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 22-31. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30369-7)
- [11] EMPA-KIDNEY Collaborative Group (2024) Impact of Primary Kidney Disease on the Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease: Secondary Analyses of the EMPA-KIDNEY Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **12**, 51-60.

- [12] Fioretto, P. and Pontremoli, R. (2021) Expanding the Therapy Options for Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 78-79. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00522-3>
- [13] Luo, X., Xu, J., Zhou, S., Xue, C., Chen, Z. and Mao, Z. (2023) Influence of SGLT2i and RAASi and Their Combination on Risk of Hyperkalemia in DKD: A Network Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1019-1030. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000205>
- [14] Agarwal, R., Green, J.B., Heerspink, H.J.L., *et al.* (2025) Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **393**, 533-554.
- [15] 孙林, 李莉. “肾三联”: 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的治疗策略[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(12): 867-871.