

糖尿病肾病合并心力衰竭患者的研究进展

周思莺^{1,2}, 熊文^{2*}, 李桂岚^{1,2}, 罗悝宇^{1,2}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院肾病内科, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是糖尿病患者最常见的严重微血管并发症之一, 约30%~40%的糖尿病患者会发展为DKD, 并显著增加终末期肾病及心血管事件风险。心力衰竭(Heart Failure, HF)是DKD人群中最常见且最具危害性的心血管并发症, 二者呈现高共病率、双向恶化趋势, 构成“心-肾-代谢”恶性循环。本文系统综述了DKD合并HF的病理生理机制、综合治疗进展及管理策略, 旨在为DKD合并HF的临床诊疗与未来研究提供参考。

关键词

糖尿病肾病, 心力衰竭, 心血管-肾脏-代谢综合征, 病理生理机制

Advances in Research on Patients Complicated with Diabetic Kidney Disease and Heart Failure

Siying Zhou^{1,2}, Wen Xiong^{2*}, Guilan Li^{1,2}, Xingyu Luo^{1,2}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Diabetic kidney disease (Diabetic Kidney Disease, DKD) is one of the most common and serious microvascular complications in diabetic patients, affecting approximately 30% to 40% of diabetic

*通讯作者。

文章引用: 周思莺, 熊文, 李桂岚, 罗悝宇. 糖尿病肾病合并心力衰竭患者的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1880-1889. DOI: 10.12677/acm.2026.1672713

individuals and significantly increasing the risks of end-stage renal disease and cardiovascular events. Heart failure (HF) is the most common and harmful cardiovascular complication among patients with DKD, and the two conditions exhibit a high comorbidity rate and a bidirectional deterioration trend, forming a “heart-kidney-metabolism” vicious cycle. This article systematically reviews the pathophysiological mechanisms, comprehensive treatment progress, and management strategies of DKD combined with HF, aiming to provide references for clinical diagnosis and treatment as well as future research of DKD combined with HF.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Heart Failure, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome, Pathophysiological Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病是糖尿病患者中最常见的一种严重微血管并发症,患者会有持续性蛋白尿、肾小球肥大、滤过功能受损以及肾脏进行性纤维化等相关表现,同时 DKD 也是全球终末期肾病的一个主要病因,它能够使患者的病死率显著提高[1][2]。从流行病学数据来看,大约有 30%到 40%的糖尿病患者会发展成 DKD [3],而且随着糖尿病患病率的不断提高,DKD 的患者数量也会随着一起增加。比起单纯的糖尿病患者,DKD 患者的总体致残率和致死率都要高出不少[4][5]。这些患者不但要面对肾功能逐渐下降的风险,出现心血管事件的概率也会有明显的升高[6]。

在 DKD 的各种心血管并发症里, HF 显得尤为突出,两者关系也十分特殊。当肾功能持续下降时, DKD 患者发生 HF 的风险会明显增加,已有研究证实了这一点。HF 是 DKD 人群中最常见并且危害也最大的心血管并发症之一,它使患者的住院率和死亡风险都显著升高[6]。还有相关研究表明, DKD 患者出现 HF 的风险要远远高于普通的糖尿病人群,而且在肾功能明显衰竭之前往往就已经有了临床表现,因此它是影响患者预后的一个关键因素[7]。DKD 和 HF 之间存在着较高的共病率、明显的人群差异以及双向恶化的趋势,这几方面加在一起就构成了糖尿病患者的主要死亡原因[8][9]。

DKD 与 HF 的共病负担,在全球范围内一直呈现加重的走向。全球疾病负担研究(GBD 2021)提供的资料显示,从 1990 年到 2021 年,与 DKD 有关的心力衰竭,其全球患病率平均每年会升高 2.21%,这种趋势在不同社会人口指数区域之间有差异,人口增长、老龄化以及高血糖、肥胖等代谢风险因素共同驱动了这一趋势,并且到 2036 年时,相关疾病负担预计还会继续加重[10]。在中国, DKD 合并 HF 的病人数量同样在持续上升,中国肾病数据系统(CRDS)和 GBD 2023 更新数据表明,慢性肾脏病患者的数量已从 1990 年的 7542 万增加到了 2023 年的 1.56 亿,2 型糖尿病是引起慢性肾脏病死亡的第二大原因(占比 18.9%),这明显加重了 DKD 与 HF 共病的临床负担[11][12]。值得留意的一点是,新发 HF 对 DKD 病人肾功能恶化的促进作用十分突出,新加坡有一项针对 2 型糖尿病患者的前瞻性队列研究,其结果显示,新发心力衰竭的病人,进展到终末期肾病的风险,比没有心力衰竭的病人高出了 9.6 倍,而且这种高风险在诊断后的两年之内一直存在,其中射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)病人,其风险还要更高[13],这反映出心肾交互会对预后带来很深的影响。本文旨在系统阐述糖尿病肾病合并心力衰竭的研究进展,给后续的临床诊疗以及未来的研究工作提供一些参考思路。

2. 病理生理机制

糖尿病肾病与广泛性血管病变密切相关,从疾病早期即同步累及肾脏与心脏[14]。持续高血糖、氧化应激及血管内皮功能障碍构成心肾综合征的共同病理基础,其病理生理机制并非器官病变的简单叠加,而是多系统交互作用的复杂网络,二者通过共享通路(如炎症、纤维化等)相互促进,形成“心-肾-代谢”恶性循环[15]。

在共享的系统性病理基础方面,胰岛素抵抗与代谢紊乱发挥起始驱动作用。在糖尿病肾病患者中,胰岛素抵抗程度与心肾复合结局、肾脏事件及肾衰或全因死亡风险显著相关[16]。代谢综合征在心力衰竭患者中患病率高,与炎症标志物升高及自然杀伤细胞介导的炎症通路激活密切相关[17],慢性炎症与免疫微环境失衡贯穿心肾损伤全程。DKD 中巨噬细胞浸润、相关信号通路交互激活,驱动促炎因子释放等,加剧肾组织炎症、细胞外基质沉积及纤维化[18]。心力衰竭亦存在持续性炎症反应,先天性与适应性免疫系统激活、内皮功能障碍与神经激素系统相互促进。

血流动力学的交互机制深化了心脏与肾脏的共病过程。在心肾综合征当中,心输出量会下降,中心静脉压会升高,这两个变化会形成一个恶性循环;一方面,心功能的减退会让肾灌注压降低,而这个降低又会把肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)给激活;另一方面,中心静脉压的升高会使肾静脉的压力变大,肾小球的滤过作用就会被阻碍,因此有效滤过压就降低了[19]。肾静脉一直处于高压状态的话,还会进一步引发肾间质出现水肿,这种水肿会去压迫肾小管和微血管,肾小球滤过率(eGFR)就被干扰了;淋巴回流虽然会代偿性地增强,能稍微缓解一下间质的水肿,但是持续存在的高压照样会导致肾单位出现缺血性的损伤和纤维化。在内皮功能障碍机制的相关研究中,晚期糖基化终末产物(AGEs)跟它的受体(RAGE)结合了以后,会一直不停地激活 NF- κ B 通路;这个通路被激活后,就会诱发 ROS 爆发,还会让炎症因子(比如 TNF- α 、IL-6)释放出来,同时 eNOS 的活性会被抑制,一氧化氮的生物利用度也就下降了,血管舒张的功能就受到了损害[20]。此外,高糖和氧化应激会一起把内皮-间质转化(EndMT)给触发出来;内皮细胞会失去 CD31 这样的标志物,转而获得 α -SMA 这种间质表型,还会分泌出大量的细胞外基质,促进了血管的纤维化和微循环障碍。免疫微环境失衡(包括免疫细胞与肾固有细胞互相作用、肠道菌群-免疫轴等)在 DKD 进展中也发挥着核心作用[21],DKD 患者存在明确的肠道菌群失调,提示其参与疾病发生发展[22]。

器官间交互与特异性机制进一步加剧了 DKD 与 HF 的共病进程。铁死亡的协同激活是新近认识的关键环节;糖尿病可显著促进心肌细胞铁死亡。DKD 病理进程中,铁死亡与内质网应激共同促进肾脏炎症、纤维化及细胞凋亡。铁死亡作为心肾组织共有的细胞死亡执行机制,在合并症中形成协同放大效应。在糖尿病所处的微环境里,铁代谢会出现紊乱,并且这种紊乱会明显加重病情。高血糖能把铁过载引发出来,一方面是通过转铁蛋白受体 1(TFR1)的作用,让铁的摄取量增加了,另一方面是把铁输出蛋白(FPN1)的表达水平给下调了,这两个方面加在一起,就造成了细胞里面的亚铁离子发生蓄积[23]。NCOA4 这种物质会介导铁蛋白自噬,而这个自噬过程会被异常地激活起来,因此促进了铁蛋白的降解,同时游离的铁离子也被释放出来,这些游离的铁离子又会进一步去催化脂质过氧化反应。从抗氧化防御的角度来看,高血糖会把 System Xc⁻ 里面的一个关键部分也就是 SLC7A11 的表达给抑制住,这样胱氨酸的摄取能力就被削弱了;接着谷胱甘肽(GSH)会出现耗竭,GPX4 的活性也会跟着下降,细胞清除脂质过氧化物的能力就这样丧失了[24]。另外,脂质代谢会进行重编程,这个重编程会把 ACSL4-LPCAT3-ALOX15 这条轴线激活;ACSL4 的作用是促进多不饱和脂肪酸发生酯化,LPCAT3 则负责把这些脂肪酸整合到膜磷脂里面,ALOX15 又可以去催化磷脂发生过氧化,这几个步骤一起推动了一个膜损伤性的脂质过氧化级联反应。有一点值得注意,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2)中如像恩格列净这种药物在糖尿病肾病的模型里面,能够把 AMPK/Nrf2 这个信号通路激活;这样一来,GPX4 和多种抗氧化酶的表达就被上调了,

细胞的抗氧化能力也就增强了,同时铁蛋白自噬还会被抑制住,所以肾小管上皮细胞以及内皮细胞的铁死亡能被明显减轻[25][26]。

3. 治疗进展

指南明确推荐所有有症状心衰患者(无论是否合并 2 型糖尿病及左室射血分数)均应使用 SGLT-2 抑制剂。卡格列净在合并 DKD 与 HF 患者中,无论 eGFR 或尿白蛋白肌酐(UACR)比水平,均显著降低心血管死亡或心衰住院风险[27];恩格列净在 HFpEF 患者中使心衰住院或心血管死亡风险降低 21% [28];达格列净在不同射血分数谱及不同心率范围内均显著降低心衰恶化或心血管死亡风险,同时改善血糖、心功能及炎症指标,降低再住院率且安全性良好[29]。DAPA-HF 试验显示,达格列净能把射血分数降低型心衰(HFrEF)患者的心血管死亡或心衰住院风险显著降低,相对风险减少了 26%,而且这种获益在不同基线风险、eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m² 的人群以及合并房颤的患者中都表现出一致性[30][31]。DELIVER 试验进一步表明,达格列净对 HFpEF 和轻度降低型(HFmrEF)心衰患者,也能将主要心血管事件复合终点风险显著降低[32]。对这两项试验进行联合分析后可以看到,不管 eGFR 有没有降到 <25 mL/min/1.73m²,达格列净都能持续地把心衰恶化或心血管死亡风险降下来[33],并且让肾脏复合结局得到了显著改善。2025 年 ADA 指南和 2024 年 KDIGO 指南明确推荐,所有有症状的心衰患者,无论是否合并 2 型糖尿病、也不论左室射血分数的类型,只要 eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m²,就可以启动 SGLT-2 抑制剂治疗[34]。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RAs)与联合策略亦取得进展。司美格鲁肽在超重/肥胖的心血管疾病合并心衰患者中,显著降低主要不良心血管事件及心衰复合终点风险,疗效不受心衰亚型影响;相关试验显示,司美格鲁肽可改善糖尿病肾病患者的肾脏氧合、灌注、炎症及纤维化等磁共振成像指标[35]。FLOW 试验的关键数据表明,司美格鲁肽能把 2 型糖尿病合并慢性肾病患者的主要不良心血管及肾脏事件风险显著降低,让 eGFR 的年下降速率减缓了 1.16 mL/min/1.73m²,并且使心血管死亡风险下降了 29% [36]。这一获益在不同 eGFR 和 UACR 亚组中都保持一致,支持将它用于心肾高风险人群。2025 年 ADA 与 2024 年 KDIGO 指南推荐,对于合并心血管或肾脏高危因素的 2 型糖尿病患者,可以使用 GLP-1 RAs [37]。

非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)与 SGLT-2 抑制剂、GLP-1 RAs 协同改善心肾结局,指南推荐早期联合用于高危患者[38];阿曲生坦(选择性内皮素受体拮抗剂)可降低肾脏终点事件风险,但增加心衰住院风险,需密切监测脑钠肽(BNP)水平。FINEARTS-HF 试验证实,非奈利酮能把 HFmrEF 或 HFpEF 患者的心血管死亡或心衰恶化复合终点风险显著降低,这种获益主要由心衰事件的减少来驱动,而且左心室射血分数水平(LVEF)、房颤状态或胆红素水平并不会影响疗效[39][40]。CONFIDENCE 试验显示,对于合并慢性肾病和 2 型糖尿病的患者,非奈利酮联合恩格列净相比单药治疗,能使 UACR 进一步显著下降 29%~32%,同时安全性良好,高钾血症的发生率没有明显差异,这为联合治疗策略提供了循证依据。

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)如沙库巴曲缬沙坦同样也是目前治疗的一线用药。PARADIGM-HF 试验证实,沙库巴曲缬沙坦对于 HFrEF 患者,不论基线 KDIGO 肾病风险等级(eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m²)如何,都能显著降低心血管死亡或心衰住院风险,并对肾脏复合结局有一致的保护作用。真实世界研究进一步支持,在合并 DKD 的心衰患者中,该药能延缓 eGFR 的下降,并降低肾脏复合终点事件的风险。PARAGON-HF 的亚组分析提示,在 HFpEF 且 eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m² 的患者中,获益更加显著。

当前国际共识把 DKD 综合管理的核心药物组合规范地称作“心肾代谢保护四联疗法”,对 DKD 合并 HF 的高危患者,指南支持住院期间快速启动“四联药物”:SGLT-2 抑制剂、GLP-1 RAs、非甾体 MRA、ARNI,联合治疗能协同降低肾衰竭风险,并且能减少单药剂量相关的副作用[41]。各大指南都推荐在传

统治疗的基础上, 分层叠加新型药物, 从而建立起了一套从多个环节同时进行干预的策略。这套策略的“传统基石”药物是肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASi)与 β 受体阻滞剂。接下来是新型药物的分层加用: SGLT-2 抑制剂被定位为“心肾保护的基石性药物”, 不管射血分数属于哪种类型, 也不论患者是否合并糖尿病, 都推荐尽早启用。MRA 中的非奈利酮, 在相关试验里显示出, 与 RASi 联用可以进一步把新发心衰的风险降低 32%, 心肾复合终点的风险也有下降, 其引起高钾血症的风险比传统甾体类 MRA 要低。GLP-1 RAs 则适用于合并动脉粥样硬化性心血管疾病或肥胖的患者, 它可以不依赖于 SGLT-2 抑制剂单独使用, 以降低主要心血管不良事件及心衰住院的风险; 如果和 SGLT-2 抑制剂联合使用, 在代谢指标上会产生协同改善效果(糖化血红蛋白能降低 1.0%~1.5%, 体重能降 3~9 公斤), 这种联合能进一步降低心血管事件风险, 但需要留意低血糖和视网膜病变的风险。除此之外, 像选择性内皮素受体拮抗剂如阿曲生坦这类药物, 可以作为 SGLT-2 抑制剂和 MRA 的补充选项, 只是需要借助生物标志物来指导用药, 以便规避液体潴留的风险。对于 HFrEF 患者, 临床遵循的是“四支柱”策略, 也就是 ARNI 或 RASi、 β 受体阻滞剂、MRA、SGLT-2 抑制剂这四类药物应该“尽早、足量、联合”启动, 其中 SGLT-2 抑制剂在确诊后的 3 个月内加用, 能显著改善预后。对于 HFpEF 患者, SGLT-2 抑制剂是需要优先新增的药物, 这一做法得到了 EMPEROR-Preserved 等试验证据的支持。如果患者是合并有蛋白尿慢性肾脏病的 2 型糖尿病, 治疗上应在 RASi 加 SGLT-2 抑制剂的方案上, 再把非奈利酮叠加进去。目前 DKD 合并 HF 的药物管理, 已经迈入了一个“多药协同”的时代, 它以 RASi 和 β 受体阻滞剂为传统基石, 优先把 SGLT-2 抑制剂整合进来作为心肾保护的核心, 之后再依据蛋白尿水平、心功能表型、代谢特征分层, 加用非奈利酮、GLP-1 RAs 等新型药物。但是所有的这些策略, 都需要结合患者的个体状况, 比如估算肾小球滤过率、血钾、容量状态等, 并在多学科团队的指导下进行动态调整与优化, 这样才能在最大程度上获得心肾保护的好处, 同时保证治疗的安全性。

4. 综合管理

国际上对 DKD 患者的管理办法正在进行转变, 从原来的单一疾病管理转向了心血管、肾脏以及代谢这三个方面的综合管理。相关指南中推荐, 针对那些患有 2 型糖尿病和 DKD 的患者, 应该使用 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 RAs, 这两类药物对患者有明确的好处, 能够降低患者发生 DKD 进展的风险, 也能降低心血管事件的风险, 联合治疗这个策略正在成为国际上比较主流的一个方向。相关研究表明, SGLT-2 抑制剂、GLP-1 RAs 以及非甾体 MRA 能够通过彼此互补的作用机制, 来降低代谢方面、肾脏方面和心血管方面的风险; 目前已有的研究证据支持把这些疗法联合起来使用, 联合治疗除了能提供一种附加的保护作用之外, 还能帮助减少药物带来的副作用。CONFIDENCE 试验是一项随机、双盲、三臂平行对照的 II 期临床研究, 目的是评估非奈利酮与恩格列净单药及联合治疗对尿白蛋白/肌酐比值(UACR)的影响[42]。该试验带来的关键启示有三个方面: 一是联合治疗能产生叠加肾脏保护效应, 在 180 天内把 UACR 降得比任一单药更明显, 这证实了非甾体 MRA 和 SGLT-2 抑制剂能通过抗炎、抗纤维化和血流动力学调节等互补机制发挥协同作用[43]; 二是联合治疗具备跨风险人群的普适性, 预设亚组分析表明, 它的疗效和安全性在不同基线 UACR、eGFR 水平及预测肾病风险分层中都保持一致, 没有出现显著异质性[44][45]; 三是联合治疗的安全性可控, 治疗中没有出现意外安全性信号, 比如高钾血症或急性肾损伤风险并没有显著增加, 这支持了在广泛 DKD 人群中应用的可行性。该试验为“早期同步启动”联合策略, 而不是序贯加药的做法, 提供了关键的循证依据, 并且强化了多靶点干预在延缓 DKD 进展中的核心地位。

对于个体化的治疗路径, 可以根据 eGFR 水平和 LVEF 分型来进行分层。根据 eGFR 分层: 当 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² 时, SGLT-2 抑制剂一线选择, 能显著降低肾病进展和心衰住院风险[46], GLP-1 RAs (如司美格鲁肽)可以作为协同选择, 尤其适合需要减重或卒中高风险的患者; eGFR 处于 20 到<30

mL/min/1.73m² 范围时, SGLT-2 抑制剂仍然具有肾脏和心脏保护作用, 需要个体化评估, 而非奈利酮在 eGFR ≥ 25 时可以使用[47]; 当 eGFR < 20 mL/min/1.73m² 时, 现有的证据有限, 需要谨慎地评估获益与风险。按照 LVEF 分层: 对于 HFrEF 患者, SGLT-2 抑制剂能明确降低心衰住院风险, 是心肾共病患者的基石治疗[48], 而联合 GLP-1 RAs 时需要关注胃肠道耐受性; 在 HFpEF 患者中, SGLT-2 抑制剂在真实世界里显示出了心肾获益, 但需要结合 eGFR 进行动态调整[49]。但我们需要注意的是, LVEF 和 eGFR 需要联合评估, 在治疗过程中还需密切监测患者血钾与 eGFR 的水平。启动非奈利酮或联合 SGLT-2 抑制剂治疗时, 要在治疗第 1 个月、第 4 个月以及后续每 3~6 个月监测血钾; 高风险患者(eGFR < 45 、有高钾血症病史)需要加密到每 1~2 个月监测一次。如果血钾水平超过了 5.0 mmol/L, 就需要暂停使用非奈利酮并复查; 当血钾 > 5.5 mmol/L 时需要紧急干预。对于 eGFR 的监测要点, 治疗初期(前 3 个月)需要每月监测 eGFR, 警惕治疗早期出现的“可逆性”eGFR 下降(通常下降幅度 $< 30\%$); 如果下降幅度超过 30%或是持续恶化, 就需要排查其他的病因了[50]。长期监测可以每 3~6 个月进行一次, 重点要关注 eGFR 的年下降斜率, 使用 SGLT-2 抑制剂的患者年下降速率显著低于使用 GLP-1 RAs 的患者(-1.19 vs. -1.95 mL/min/1.73m²/年)。

生活方式管理被视为 DKD 合并 HF 综合治疗的基础干预措施, 但是当前并没有针对 DKD 合并 HF 这一特定群体在生活方式管理(饮食、运动等)方面形成具体推荐及整合应用策略的直接证据, KDIGO 等权威指南把饮食、运动干预列为“多维度管理策略”的一个组成部分, 但要求具体方案做到高度个体化, 并强调要结合患者的营养状态、水肿情况、电解质水平及心功能进行综合评估。

5. 总结与展望

当前糖尿病肾病合并心力衰竭的病理生理机制已明确为代谢 - 炎症 - 氧化应激 - 铁死亡等多重通路在心肾系统的协同放大, 同时还会伴随着容量负荷失衡、内皮损伤、遗传易感性及肠道菌群免疫轴的交互作用。铁死亡作为一种依赖铁元素并由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 在糖尿病相关的心肌损伤和肾小管损伤中, 都被证实能发挥关键作用。SGLT-2 抑制剂、GLP-1 RAs 及非甾体 MRA 等药物的循证依据的不断强化, 推动了“心 - 肾 - 代谢”综合管理理念的确立。

然而目前临床实践中仍存在着许多关键挑战。一是筛查流程整合不足, 在糖尿病患者里, 那些没有症状的心脏结构或功能异常逐渐转变为显性心力衰竭的转变过程的早期识别机制还没有弄清楚。真实世界的数据显示, 糖尿病肾病的规范筛查与监测, 在糖尿病患者中的执行率不到 50%, 这就延误了心肾共病的早期干预窗口; 二是 DKD 表型动态变化增加了个体化风险评估难度, 按照 eGFR 与蛋白尿水平, 可以把糖尿病肾病分成四种表型, 而且这些表型经常会随着时间发生演变; 不同的表型(比如非蛋白尿型糖尿病肾病)在心血管以及肾病进展方面的风险存在着明显的异质性, 这种异质性也就提高了精准风险分层的复杂性。三是部分新型药物(如内皮素受体拮抗剂)存在心衰住院风险升高等获益 - 风险平衡的问题, 以内皮素受体拮抗剂(例如阿曲生坦)为例, 这种药物虽然显示出了延缓肾功能恶化的潜力, 但 SONAR 试验的结果提示, 它可能会带来心力衰竭住院风险的数值性升高, 所以需要谨慎评估个体化用药的安全性。

针对 DKD 合并 HF 的进一步研究, 日后可聚焦以下方向: 一是加快针对铁死亡通路的创新药物研发; 多项研究已经证实, 铁死亡的关键分子(例如 GPX4、ACSL4、Nrf2)在糖尿病肾病和糖尿病心肌病中会出现异常激活, 调控这条通路能够减轻肾小管与心肌细胞的损伤。二是要深化联合治疗策略的长期安全性及疗效验证; 现有的证据提示, SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂与非奈利酮联合使用具有协同潜力, 但仍然需要更多的真实世界研究, 来明确这些药物长期的心血管与肾脏结局以及不良反应谱。三是构建由生物标志物驱动的精准筛查与干预体系; 例如基于 proximity extension assay 技术检测的循环蛋白标志物(如 GDF-15、TIMP-1、KIM-1 等), 已在 CREDENCE 等队列研究中显示出对心肾复合终点的独立

预测价值, 特定 CpG 位点的甲基化水平(已报道的 21 个 CpG 位点)能预测糖尿病患者 DKD 进展至肾衰竭的风险, 多组学整合平台融合了基因组、转录组、蛋白组与代谢组数据, 并借助 AI 驱动的机器学习模型(如 LASSO-Cox 回归), 可搭建动态风险分层工具, 影像组学融合技术方面, 心脏磁共振(用于评估心肌纤维化和舒张功能)结合肾脏超声弹性成像, 实现了结构与功能的同步监测。这种体系可以整合 BNP、动态 eGFR、尿蛋白谱以及新型循环蛋白标志物(例如蛋白组学发现的一些预测因子)等, 再结合影像学评估, 从而在临床前心力衰竭阶段实现早期识别与个体化干预。未来相关研究的最终目标, 是从“延缓进展”的治疗范式升级成“实现器官功能的早期保护与结构性改善”的治疗范式, 重点放在疾病早期阶段, 通过干预来阻止心肾共同的纤维化、内皮功能障碍等病理通路, 从而延缓估算 eGFR 的下降斜率、减缓心肌纤维化的进展等, 但未来的研究还有待解决以下几个问题: 一个是需要明确如何整合基线尿蛋白谱、动态 eGFR 斜率及蛋白质组学特征, 识别对非奈利酮治疗应答较高的人群, 以及在不同 DKD 表型的患者中, SGLT-2 抑制剂与 GLP-1 RAs 联用对心肌纤维化生物标志物的调控差异; 还有一个是探讨铁缺乏与 DKD-HF 共病患者的炎症-纤维化通路是否存在交互作用, 静脉补铁能否优化心肾结局。综合来看, 今后的研究需要以高质量随机对照试验和真实世界证据为基石, 所有进展应严格遵循循证医学原则, 在延缓疾病进展的前提下, 探索器官功能保护与修复的可行路径, 最终提升患者的生存质量与长期预后。

参考文献

- [1] Pandey, A., Akhtar, J., Khan, M.I., Ahmad, M. and Islam, A. (2026) Impact of Angiopoietin-Like 4 (ANGPTL4) Protein and O-Linked β -N-Acetylglucosamine(O-GlcNAc) in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **235**, Article 113211. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2026.113211>
- [2] Wang, X., Li, S., Ge, X., Xie, T., Li, S., Yuan, R., et al. (2026) Advances in Understanding the NLRP3 Inflammasome-Mediated Mechanisms and Therapeutic Targets in Diabetic Nephropathy (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **58**, 1-23. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2026.5847>
- [3] Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- [4] Alicic, R.Z., Rooney, M.T. and Tuttle, K.R. (2017) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>
- [5] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., et al. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [6] Tuttle, K.R., Agarwal, R., Alpers, C.E., Bakris, G.L., Brosius, F.C., Kolkhof, P., et al. (2022) Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>
- [7] Kristensen, S.L., Rørth, R., Jhund, P.S., Docherty, K.F., Sattar, N., Preiss, D., et al. (2019) Cardiovascular, Mortality, and Kidney Outcomes with GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 776-785. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30249-9)
- [8] Thomas, H.Y. and Ford Versypt, A.N. (2022) Pathophysiology of Mesangial Expansion in Diabetic Nephropathy: Mesangial Structure, Glomerular Biomechanics, and Biochemical Signaling and Regulation. *Journal of Biological Engineering*, **16**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00299-4>
- [9] Raleigh, M.J., Pasricha, S.V., Nauth, A., Ward, M.R. and Connelly, K.A. (2024) Endothelial Progenitor Cells for Diabetic Cardiac and Kidney Disease. *Stem Cells Translational Medicine*, **13**, 625-636. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae025>
- [10] Wang, Y., Lin, T., Lu, J., He, W., Chen, H., Wen, T., et al. (2025) Trends and Analysis of Risk Factor Differences in the Global Burden of Chronic Kidney Disease Due to Type 2 Diabetes from 1990 to 2021: A Population-Based Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 1902-1919. <https://doi.org/10.1111/dom.16183>
- [11] He, G., Liu, J., Lin, Y., Qi, J., Hu, J., Yin, P., et al. (2025) Chronic Kidney Disease Burden from 1990 to 2023 in China: National and Provincial Insights from the Global Burden of Diseases Study 2023. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **68**, Article 101776. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101776>
- [12] Hu, H., Liang, W. and Ding, G. (2024) Ion Homeostasis in Diabetic Kidney Disease. *Trends in Endocrinology &*

- Metabolism*, **35**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.09.009>
- [13] Liu, S., Liu, J., Ang, K., Lee, J., Chan, C., Gurung, R.L., *et al.* (2024) Incident Heart Failure and the Subsequent Risk of Progression to End Stage Kidney Disease in Individuals with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02279-y>
 - [14] Mohammadi, K., Marre, M. and Alhenc-Gelas, F. (2024) Genetic Predisposition to Nephropathy and Associated Cardiovascular Disease in People with Type 1 Diabetes: Role of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), and beyond; A Narrative Review. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 453. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02544-0>
 - [15] Mentz, R.J., Brunton, S.A. and Rangaswami, J. (2023) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease with or without Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 316. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02023-y>
 - [16] Smeijer, J.D., Kohan, D.E., Rossing, P., Correa-Rotter, R., Liew, A., Tang, S.C.W., *et al.* (2023) Insulin Resistance, Kidney Outcomes and Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Atrasentan in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01964-8>
 - [17] van der Hoef, C.C.S., Boorsma, E.M., Emmens, J.E., van Essen, B.J., Metra, M., Ng, L.L., *et al.* (2023) Biomarker Signature and Pathophysiological Pathways in Patients with Chronic Heart Failure and Metabolic Syndrome. *European Journal of Heart Failure*, **25**, 163-173. <https://doi.org/10.1002/ehf.2760>
 - [18] Ma, T., Li, X., Zhu, Y., Yu, S., Liu, T., Zhang, X., *et al.* (2022) Excessive Activation of Notch Signaling in Macrophages Promote Kidney Inflammation, Fibrosis, and Necroptosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 835879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.835879>
 - [19] Zhu, L., Liu, Z., Liu, J., Li, Z., Bao, Y., Sun, X., *et al.* (2025) NCOA4 Linked to Endothelial Cell Ferritinophagy and Ferroptosis: A Key Regulator Aggravate Aortic Endothelial Inflammation and Atherosclerosis. *Redox Biology*, **79**, Article 103465. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103465>
 - [20] Zheng, D., Liu, J., Piao, H., Zhu, Z., Wei, R. and Liu, K. (2022) ROS-Triggered Endothelial Cell Death Mechanisms: Focus on Pyroptosis, Parthanatos, and Ferroptosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1039241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039241>
 - [21] Jiang, T., Chen, R., Chang, J., Duan, J., Wang, Y., Sun, Y., *et al.* (2026) Unveiling the Immune Microenvironment in Diabetic Nephropathy: From Mechanisms to Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1750484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1750484>
 - [22] Cheng, G., Liu, Y., Guo, R., Wang, H., Zhang, W. and Wang, Y. (2024) Molecular Mechanisms of Gut Microbiota in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **213**, Article 111726. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111726>
 - [23] Wang, Z., Wu, C., Yin, D. and Dou, K. (2025) Ferroptosis: Mechanism and Role in Diabetes-Related Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02614-x>
 - [24] Ma, Y., Gao, J., Sun, Y., Gu, Y., Zhang, L., Zhen, Y., *et al.* (2026) Convergence of ER Stress and Ferroptosis in Diabetic Vasculopathy: Therapeutic Protection by Ferrostatin-1. *Biochemical Pharmacology*, **250**, Article 117998. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2026.117998>
 - [25] Wang, Y.H., Chang, D.Y., Zhao, M.H. and Chen, M. (2024) Dapagliflozin Alleviates Diabetic Kidney Disease via Hypoxia Inducible Factor 1 α /Heme Oxygenase 1-Mediated Ferroptosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, **40**, 492-509. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0169>
 - [26] Tsai, Y.C., Huang, J.C., Yu, P.S., *et al.* (2025) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Ameliorate Glutathione Cysteine Ligase Modifier-Mediated Oxidative Stress and Subsequent Ferroptosis in Proximal Tubules of Diabetic Kidney Disease. *Redox Report*, **30**, Article 2528334. <https://doi.org/10.1080/13510002.2025.2528334>
 - [27] Sarraju, A., Bakris, G., Cannon, C.P., Cherney, D., Damaraju, C.V., Figtree, G.A., *et al.* (2022) Cardiovascular Effects of Canagliflozin in Relation to Renal Function and Albuminuria. *Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 1721-1731. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.772>
 - [28] Bhatt, D.L., Verma, S. and Pitt, B. (2021) Emperor-Preserved: A Promise Fulfilled. *Cell Metabolism*, **33**, 2099-2103. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.011>
 - [29] Kondo, T., Butt, J.H., Curtain, J.P., Jhund, P.S., Docherty, K.F., Claggett, B.L., *et al.* (2023) Efficacy of Dapagliflozin According to Heart Rate: A Patient-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and Deliver. *Circulation: Heart Failure*, **16**, e010898. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.010898>
 - [30] Butt, J.H., Docherty, K.F., Jhund, P.S., de Boer, R.A., Böhm, M., Desai, A.S., *et al.* (2022) Dapagliflozin and Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*, **24**, 513-525. <https://doi.org/10.1002/ehf.2381>
 - [31] Docherty, K.F., Simpson, J., Jhund, P.S., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., *et al.* (2022) Effect of Dapagliflozin,

- Compared with Placebo, According to Baseline Risk in DAPA-HF. *JACC: Heart Failure*, **10**, 104-118. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.002>
- [32] Del Vecchio, L., Beretta, A., Jovane, C., Peiti, S. and Genovesi, S. (2021) A Role for SGLT-2 Inhibitors in Treating Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Drugs*, **81**, 1491-1511. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01573-3>
- [33] Chatur, S., Vaduganathan, M., Claggett, B.L., Mc Causland, F.R., Desai, A.S., Jhund, P.S., *et al.* (2023) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Deterioration in Renal Function. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 1854-1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.026>
- [34] Razuk, V., Chiarito, M., Cao, D., Nicolas, J., Pivato, C.A., Camaj, A., *et al.* (2022) SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients with and without a History of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*, **8**, 557-567. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac001>
- [35] Cherney, D.Z.I., Belmar, N., Bjornstad, P., Chacko, M.M., Gunnarsson, T.P., Hodgin, J.B., *et al.* (2025) Rationale, Design and Baseline Characteristics of REMODEL, a Mechanism-of-Action Trial with Semaglutide in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 2182-2192. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf114>
- [36] Ling, J. and Chow, E. (2024) Glucagon-Like Peptide Receptor-1 Receptor Agonists: The Emerging Fourth Pillar in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease? *Med*, **5**, 845-847. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.06.010>
- [37] Lee, M.M.Y., Sattar, N., Pop-Busui, R., Deanfield, J., Emerson, S.S., Inzucchi, S.E., *et al.* (2025) Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality with Long-Acting Injectible and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care*, **48**, 846-859. <https://doi.org/10.2337/dc25-0241>
- [38] Damman, K. and Testani, J. (2024) Cardiorenal Interactions in Heart Failure: Insights from Recent Therapeutic Advances. *Cardiovascular Research*, **120**, 1372-1384. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad096>
- [39] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Vaduganathan, M., Claggett, B., Jhund, P.S., Desai, A.S., *et al.* (2024) Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1475-1485. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2407107>
- [40] Docherty, K.F., Henderson, A.D., Jhund, P.S., Claggett, B.L., Desai, A.S., Mueller, K., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Finerenone across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Trial. *Circulation*, **151**, 45-58. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.072011>
- [41] Blum, M.F., Mehta, S., Surapaneni, A., Carrero, J.J., Zhang, D., Inker, L., *et al.* (2026) A Target Trial Emulation Study of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Combination Therapy in Preventing Kidney Failure in Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 437-445. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000902>
- [42] Agarwal, R., Green, J.B., Heerspink, H.J.L., Mann, J.F.E., McGill, J.B., Mottl, A.K., *et al.* (2025) Combination Effect of Finerenone and Empagliflozin in Participants with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Using a UACR Endpoint (CONFIDENCE) Trial: Baseline Clinical Characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 1559-1569. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf022>
- [43] Agarwal, R., Green, J.B., Heerspink, H.J.L., Mann, J.F.E., McGill, J.B., Mottl, A.K., *et al.* (2025) Impact of Baseline GLP-1 Receptor Agonist Use on Albuminuria Reduction and Safety with Simultaneous Initiation of Finerenone and Empagliflozin in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (CONFIDENCE Trial). *Diabetes Care*, **48**, 1904-1913. <https://doi.org/10.2337/dc25-1673>
- [44] Vaduganathan, M., Green, J.B., Heerspink, H.J.L., *et al.* (2025) Simultaneous Initiation of Finerenone and Empagliflozin across the Spectrum of Kidney Risk in the CONFIDENCE Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **41**, 161-170. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf160>
- [45] Mottl, A., Scott, C., Green, J.B., Heerspink, H.J.L., Mann, J.F.E., McGill, J.B., *et al.* (2025) Baseline Kidney Function, Albuminuria, and Urine Albumin-Creatinine Ratio Reduction with Finerenone, Empagliflozin, or Both. *Journal of the American Society of Nephrology*, **37**, 764-776. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000928>
- [46] Elenjickal, E.J., Travlos, C.K., Luu, J., Lemay, S., Suri, R.S. and Mavrakanas, T.A. (2025) Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with and without Advanced CKD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 788-809. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000693>
- [47] Rossing, P., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., *et al.* (2021) Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes with or without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney International Reports*, **7**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>
- [48] Amat-Santos, I.J., Sánchez-Luna, J.P., Abu-Assi, E., Melendo-Viu, M., Cruz-Gonzalez, I., Nombela-Franco, L., *et al.* (2022) Rationale and Design of the Dapagliflozin after Transcatheter Aortic Valve Implantation (DapaTAVI) Randomized Trial. *European Journal of Heart Failure*, **24**, 581-588. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2370>

-
- [49] Caruso, I. and Giorgino, F. (2022) SGLT-2 Inhibitors as Cardio-Renal Protective Agents. *Metabolism*, **127**, Article 154937. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154937>
- [50] Agarwal, R., Correa-Rotter, R., Navaneethan, S.D., Fukami, K., Heerspink, H.J.L., Mann, J.F.E., *et al.* (2026) Acute eGFR Changes and Their Mediation of Albuminuria Reduction with Empagliflozin and Finerenone. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1-10. <https://doi.org/10.1681/asn.0000001071>