

糖尿病肾病的发病机制研究

党佳蓉,党琳慧,郭煦妍,闫竹林,赵 菲

(陕西中医药大学基础医学院,陕西 咸阳 712046)

摘要:糖尿病肾病(DN)是对患者负担最重的糖尿病(DM)并发症之一,是一种代谢性疾病。目前为止,对糖尿病肾病病理生理机制的研究表明其发病机制是多因素的,且各发病机制之间相互作用共同导致该病的发生发展。本文主要从晚期糖基化终末产物、炎症因子、纤维化、肾素、血脂、活性氧、低氧及高血压等方面对糖尿病肾病的发病机制进行综述,以期临床医生诊治及干预糖尿病肾病提供参考。

关键词:糖尿病肾病;糖尿病;代谢性疾病;晚期糖基化终末产物;炎症因子

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.17.044

文章编号:1006-1959(2022)17-0161-05

Study on Pathogenesis of Diabetic Nephropathy

DANG Jia-rong,DANG Lin-hui,GUO Xu-yan,YAN Zhu-lin,ZHAO Fei

(School of Basic Medicine,Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine,Xianyang 712046,Shaanxi,China)

Abstract:Diabetic nephropathy (DN) is one of the most serious complications of diabetes mellitus (DM), which is a metabolic disease. So far, studies on the pathophysiological mechanism of DN have shown that its pathogenesis is multi-factorial, and the interaction between the pathogenesis leads to the occurrence and development of diabetic nephropathy. This article reviews the pathogenesis of diabetic nephropathy from advanced glycation end products, inflammatory factors, fibrosis, renin, blood lipids, reactive oxygen species, hypoxia and hypertension, in order to provide reference for clinicians to diagnose and treat diabetic nephropathy.

Key words:Diabetic nephropathy;Diabetes mellitus;Metabolic diseases;Advanced glycation end products;Inflammatory factors

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病患者常见的微血管并发症之一,是一种代谢性疾病,其中慢性高血糖症会引发各种肾脏细胞功能障碍,最终导致进行性肾功能衰竭^[1]。糖尿病肾病的临床症状包括持续性蛋白尿,血压升高,肾小球滤过率(GFR)持续降低,心血管事件发生率及相关死亡率的提高。糖尿病肾病是导致终末期肾衰竭的最常见原因之一,全球约有 30%的糖尿病患者受到它的影响。糖尿病肾病的病理生理机制是多因素的,代谢、血流动力学、炎症和自噬紊乱,均导致信号级联的失调^[2],进而引发糖尿病肾病。本文主要对不同的发病机制进行探讨,总结这些途径及其中的关键因子,探索它们之间的相互关联性,以期临床医生诊治及干预糖尿病肾病提供靶标。

1 糖尿病肾病发生发展的阶段

糖尿病肾病的发展可分为 5 个阶段。阶段 1:肾小球肥大和超滤(GHF):在此阶段,最典型的特征是肾小球肥大和超滤,但通常无明显的症状,症状通常仅在第 4 阶段以后出现。阶段 2:结构改变伴正常白蛋白排泄(正常白蛋白尿)。无论糖尿病持续时间长短,

该阶段的特征都是白蛋白尿。在这一阶段,不适当的血糖控制和超滤是糖尿病肾病发展的两个必要因素^[3]。阶段 3:初期糖尿病性肾病。该阶段最典型的征象是持续性微蛋白尿。初发糖尿病肾病的患者,动脉压和代谢控制与糖尿病肾病进展密切相关。有效的代谢控制,血管紧张素转化酶抑制剂的治疗和低蛋白饮食可减少微量白蛋白尿。阶段 4:明显的糖尿病肾病。在患有糖尿病十多年的人群中,该阶段的特征是持续性蛋白尿,并且通常伴有视网膜病和其他肾脏疾病。血清肌酐浓度正常或略有升高,在该阶段高血压很常见,并且随着 GFR 的降低,动脉压升高。在此阶段,通常有明显的临床症状,包括由于保水引起的脚踝、腿和手肿胀,血尿,血液中的低氧水平引起的疲劳和恶心。阶段 5:终末期慢性肾脏疾病。终末期肾病通常出现在糖尿病发作后 20~25 年,其特征是 GFR 显著降低,动脉高血压和低血清肾素,蛋白排泄减少以及进行性肾功能不全。随着肾功能的恶化,典型的尿毒症症状出现:嗜睡、呕吐、瘙痒、酸中毒引起的呼吸困难、水肿,偶尔还有惊厥和昏迷。

2 糖尿病肾病的发病机制

2.1 晚期糖化终产物 晚期糖化终产物(AGEs)是葡萄糖与蛋白质、脂类和核酸在高糖状态下发生一系列非酶反应的产物,在糖尿病肾病中起着关键作用。AGE 可以与 RAGE 结合激活细胞内信号通路,包括 JAK-STAT、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Nox/

基金项目:1.陕西省自然科学基金研究计划(编号:2020JQ-866);
2.陕西省教育厅专项科研计划(编号:20JK0590);3.大学生创新创业训练计划项目(编号:S202010716015)
作者简介:党佳蓉(1999.11-),女,陕西汉中,本科

ROS/NF- κ B 等^[4]。在糖尿病肾病患者中,AGEs 的积累上调 RAGE 表达,激活内质网(ER)和细胞膜上的 Nox2,以及内质网膜上的 Nox4。NOx 诱导 ROS 产生和 IKK 依赖的 NF- κ B 激活,发挥了促炎作用。Rap1/Raf/MAPK 通路的激活也建立在 PKC 激活和 ROS 上调的发生后,这些都是 AGE 与 RAGE 相互作用之后产生的^[5]。这种信号机制在体外和体内均被阐明可以引起高糖环境中 Rap1b 上调,导致细胞外基质-纤维连接蛋白合成增加^[6]。据报道,p38MAPK/p65NF- κ B 作为 RAGE 的下游途径之一,对足细胞凋亡也起着重要作用^[7]。在 RAGE 刺激后,PI3K/Akt/mTOR 信号通路也可以被激活^[8]。而 Akt 又能够促进 NF- κ B 蛋白复合物的活性,从而进一步加剧炎症过程。另外,AGEs 本身也可以与细胞外基质(ECM)或细胞蛋白共价结合,从而进一步使细胞凋亡率增加。这些证据都表明,在高糖状态下产生的 AGEs 刺激其表面受体 RAGE,激活不同的细胞内信号通路,并导致糖尿病肾病的有害后果^[9]。研究表明在实验模型中,AGE 降低或 RAGE 抑制剂对糖尿病肾病起巨大作用^[10]。

2.2 炎症 高血糖、代谢紊乱、肾脏血流动力学的改变等都可以加重肾脏损伤,刺激炎症介质和炎症因子的产生,从而加快糖尿病肾病的进展^[11]。近年来,有许多学者提出炎症在糖尿病肾病的发生、发展过程中起着重要作用,并认为糖尿病肾病是一种免疫炎症性疾病。

2.2.1 巨噬细胞 单核巨噬系统主要由血液单核细胞和组织巨噬细胞构成,巨噬细胞的浸润是由多种趋化因子介导的,而高血糖和 AGES 可促进单核细胞趋化因子的产生。巨噬细胞同时还可以产生多种物质,如 ROS、促炎因子、趋化因子、金属蛋白酶和补体系统因子,可进一步加重肾脏的损害^[12]。巨噬细胞有 M1 和 M2 两种激活状态,M1 状态的巨噬细胞可以产生 TNF- α 从而促进炎症的发生,M2 状态的巨噬细胞可以分泌 IL-10 抑制炎症的进展^[13]。因此,可以通过诱导产生 M2 型的巨噬细胞从而达到控制炎症的作用。

2.2.2 细胞因子 细胞因子被认为是糖尿病肾病的重要发病因素,高血糖、氧自由基都可以刺激肾脏细胞产生各种细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 等。它们之间相互作用、影响,构成了糖尿病肾病发病过程中复杂的细胞因子网络。当肾脏出现炎症病灶时,肥大细胞可以产生炎症介质(TNF- α)诱导肾脏的损害如肾脏的过度滤过和肥大。TNF- α 可以通过作用于 TNFR1 和 TNFR2 来发挥作用;当 TNF- α 与 TNFR1

受体结合后可激活凋亡信号通路,与 TNFR2 结合可以招募 NF- κ B 诱导激酶(NIK)从而激活下游的 NF- κ B,导致细胞因子的产生^[14]。TNF- α 与 TNFR2 还能促进 ROS 的产生,引起微血管内皮细胞的损伤,降低了屏障功能,导致蛋白尿的产生^[15]。IL-6 是由巨噬细胞、纤维母细胞及血管内皮细胞等多种细胞合成的具有多种效应的细胞因子。IL-6 可以作用于毛细血管附近的间质细胞并合成释放胶原酶及其他细胞外蛋白酶,使糖蛋白酶和在基底膜处带负电荷的糖蛋白降解,使得血浆中带负电荷的蛋白质渗漏,从而导致微量白蛋白尿的发生,促进糖尿病肾病的进展^[16]。

2.2.3 趋化因子 趋化因子是一种小的可溶性蛋白,可参与肾小球与肾小管的炎症。浸润的巨噬细胞和产生的 TNF- α 可刺激肾细胞表达单核细胞趋化因子蛋白 1(MCP1),MCP1 可引起肾小球基底膜的损伤还能激活单核细胞并且刺激单核巨噬细胞分泌 TGF- β 从而参与肾小球的硬化,促进小管间质纤维化^[17]。

2.2.4 黏附分子 细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)在白细胞和血管内皮细胞的黏附作用中起重要的作用,ICAM-1 血浆水平在 T1DM 患者和 T2DM 患者中均升高,与蛋白尿的排泄和微量的蛋白尿有关^[18]。ICAM-1 可以通过激酶反应使炎症细胞聚集发生炎症反应。有研究表明^[19],ICAM-1 可以加强巨噬细胞的浸润从而促进糖尿病肾病的进展,但阻断 ICAM-1 的表达可以使肾脏病变减轻。内皮细胞和肾间质中的浸润细胞可以增加 VCAM-1 的表达,而 VCAM-1 水平在 T2DM 患者中的升高与蛋白尿有关。

2.2.5 炎症分子的信号通路 炎症与糖尿病肾病的发生发展涉及复杂的分子网络和信号通路,关注某些炎症分子的信号通路对抑制糖尿病肾病的进展有着积极的意义。NF- κ B 作为一种转录因子在糖尿病肾病的炎症过程中起着重要的作用。NF- κ B 可以被高血糖、晚期糖基化终末产物、ROS、炎性细胞因子、和蛋白尿等刺激激活,从而诱导激活多种炎症基因的表达,刺激细胞因子,黏附分子,趋化因子的转录,驱动糖尿病肾病的发展^[20]。JAK 属于细胞质络氨酸激酶家族,由 4 个 JAK 络氨酸受体(JAK1,JAK2,JAK3 和 TYK2)组成,Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)途径可以将细胞因子,趋化因子等的信号直接传导到细胞核并激活多种细胞应答。ROS 可以激活 JAK2,从而改变 JAK-STAT 途径的活化并促进肾小球的肥大^[21]。研究发现,JAK2 可以

导致糖尿病肾病小鼠的肾小球功能和病理特征显著增加,通过口服 JAK2 抑制剂可以得到明显改善^[22]。因此抑制 JAK-STAT 可能会延缓糖尿病肾病的进展。Nrf2 是一种与氧化应激有关的蛋白,氧化应激又与糖尿病和糖尿病肾病的炎症密切相关^[17]。Nrf2 可以直接调节促炎细胞因子,抑制炎症和氧化应激反应,使得肾小管上皮细胞得到保护。有临床实验证明 Nrf2 激活剂对 2 型糖尿病患者具有肾保护作用^[23]。

2.3 纤维化 正常的肾小球基底膜成分,如Ⅳ型胶原蛋白,纤连蛋白和层粘连蛋白在糖尿病肾病中增加,而在结节性肾小球硬化症中,正常基底膜成分减少甚至消失。有研究表明,仅在病理条件下表达的Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白,出现在肾小球硬化的晚期^[24]。TGF- β 广泛存在于肾脏中,TGF- β 1 是一种致纤维化的细胞因子,可导致肾脏的纤维化,抑制 TGF- β 1 的表达,可使纤维化得到逆转^[25]。在进行性糖尿病肾病中,纤维化 TGF- β 信号传导被认为是“主调节剂”,它驱动细胞外基质积聚,肾小球和肾小管间质纤维化以及随后的正常组织结构破坏,导致终末期肾脏疾病。高糖可以激活 TGF- β 通路,Smad 蛋白是 TGF- β 通路的一个效应蛋白,Smad 蛋白与受体结合后诱导下游的 Samd2 或 Samd3 磷酸化,与 Samd4 结合形成复合物,移位到核中,刺激足细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),使得足细胞肥大,导致肾小球滤过屏障受损,促进糖尿病肾病的发展^[26]。而给予中和性抗 TGF- β 1 抗体可防止肾细胞肥大,肾小球系膜基质扩张。

2.4 肾素 肾素对于维持完整过滤屏障的完整性至关重要。糖尿病性肾病患者的肾脏中肾素表达明显降低,电子致密裂隙膜片较少,而且糖尿病患者(有或没有蛋白尿)的肾素排泄增加了 17%~30%。因此,肾素分泌对于白蛋白尿发作之前的早期诊断具有重大的意义^[27]。高血糖和 ACEs 通过 ROS 和肾特异性 G 蛋白偶联代谢受体 GPR91 诱导肾细胞中肾素和血管紧张素原的表达,肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统过度活跃加剧了 DKD 的恶化^[28]。通常认为,肾素原和肾素只能通过血管紧张素Ⅱ的形成和结合来发挥作用,但最近的体内研究表明,这些物质也可以通过其受体(心脏、肝脏、胎盘、大脑和肾脏能够以高亲和力结合肾素和肾素原)直接发挥血管紧张素非依赖性的作用,从而促使肾素原受体的过度表达导致血压升高^[29]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中已经表明,阻断肾素原与受体的结合可以预防糖尿病性肾病的发展。

2.5 血脂异常 在糖尿病肾病中控制血脂非常重要,因为糖尿病肾病患者处于与心血管疾病相关的死亡的高风险中。此外,血脂异常已显示在糖尿病肾病的发生和发展中起关键作用。在糖尿病患者中,脂蛋白代谢受损,出现极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的增加以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的降低^[30]。可以发现,一系列与脂质有关的致病途径可能与糖尿病肾病有关,如促进巨噬细胞过滤和活性氧的产生^[31];除了直接的肾小球损伤外,肾脏中的脂质沉积还可能导致肾小球系膜细胞的活化和增殖。肾小球系膜细胞的激活导致趋化因子的产生,促进了系膜中单核细胞的聚集并转化为驻留的巨噬细胞。这些细胞产生生长因子和化学趋化因子,分别刺激细胞增殖并增强更多单核细胞向系膜的迁移^[32]。活化的肾小球系膜细胞扩散的炎症以及促纤维化介质的产生增加导致肾纤维化^[33]。

2.6 活性氧 ROS 介导高糖诱导的 NF- κ B 活化以及 NF- κ B 依赖性单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 的表达,从而导致肾小球系膜细胞的细胞毒性和增殖以及内皮功能障碍;此外,TGF- β 1 诱导的肾小管上皮细胞中 MAPK,Smad 2 的磷酸化和上皮-间质转化也由 ROS 介导。由此可见,ROS 可能充当高葡萄糖环境中发生的信号传导细胞事件的互感器和放大器^[34]。

2.7 低氧 糖尿病早期可诱导肾小球超滤,并通过钠葡萄糖共转运蛋白(SGLTs)增加肾小管钠和葡萄糖的再吸收,提高了 Na/K-ATP 酶的活性,导致哇巴因敏感性耗氧量增加^[35]。因此,在糖尿病肾脏中,超滤在增加氧气输送和氧气消耗之间触发恶性循环,从而导致更多的氧气供应需求,可造成缺氧,使肾血管收缩,肾血流量减少,导致肾小球滤过率降低,最终引起尿量减少与氮质血症发生。严重者可发生肾小管上皮细胞坏死导致急性肾功能不全。慢性缺氧导致肾纤维化、肾功能降低、糖尿病肾病、高血压肾病、CKD,还可通过肾球旁细胞产生促细胞生成素因子,刺激骨髓引起继发性红细胞增多^[36]。

2.8 高血压 肾 RAAS 和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)活性升高,可能是 ACE2 降低和血管紧张素转化酶(ACE)活性升高所致。AngⅡ通过对肾脏的直接作用以及通过醛固酮的释放间接增加肾脏对钠的重吸收和诱导 NADPH 氧化酶与血管平滑肌细胞结合增加氧化应激和血管收缩^[37]。肾钠重吸收增加和周围血管收缩引起的血容量增加会导致 RAAS 的激活,内皮素-1(ET-1)的上调,ROS 的上调和一氧化氮(NO)的下调从而引起高血压的发生^[38]。高血压远期

可以引起肾动脉硬化,造成蛋白尿,肾功能肌酐水平的增高,进而造成肾功能不全。

3 糖尿病肾病的治疗和新观点

糖尿病肾病导致的蛋白尿和高血压都会导致肾小球肥大,纤维化和肾功能恶化。高糖和机械应激激活 RAAS 是其主要原因,其中,Ang II 升高了蛋白尿和肾小球内压力;此外,蛋白尿既诱导了细胞因子的产生又进一步刺激炎症途径的发生^[39]。目前临床针对糖尿病肾病的重点疗法主要是降压和抗蛋白尿,这取决于 ACE 抑制剂或血管紧张素受体 1 受体抑制剂对 RAAS 的激活的抑制作用,这些干预措施抑制了 Ang II 的产生和形成,从而降低了肾小球内压力并减缓了 Ang II 的产生及其介导的信号传导^[40]。

糖尿病肾病的其他疗法包括二肽基肽酶 4 (DPP-4)和钠葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,它们都是降血糖药^[41]。DPP-4 抑制剂可通过抑制 DPP-4 酶(通常在糖尿病肾病患者中增加)来降低血糖水平,从而引起内源性血浆胰高血糖素样肽 1 的增加,后者可增强胰岛素分泌并抑制胰高血糖素的分泌^[42]。除了降低血糖外,DPP-4 抑制剂还抑制近端肾小管细胞中高葡萄糖诱导的 TGF- β 1。这导致 Smad2 磷酸化的下游减少以及纤连蛋白的转录和表达,从而改善了肾脏纤维化^[43]。

一些他汀类药物可以改善糖尿病肾病患者的蛋白尿。在 ACEi 或 ARB 治疗的糖尿病肾病患者中,他汀类药物具有强大的肾素保护作用,有利于肾素维持过滤屏障的完整性^[44]。接受以他汀类药物为基础的治疗可以降低 LDL 的水平和减少发生重大动脉粥样硬化事件的风险。有许多不同的研究证明他汀类药物不仅可以降低 LDL 水平,还可以影响其他糖尿病肾病机制。所有这些作用都会导致细胞外基质蛋白(如纤连蛋白)减少,以及 I、III 和 IV 型胶原在肾小球和间质中的积聚,从而减少肾小球和肾小管间质纤维化^[45]。

4 总结

糖尿病肾病是一种全身代谢性综合征,在其发病过程中涉及各种细胞活动和信号通路的激活、大量细胞因子和生物活性物质的相互作用。糖尿病肾病发病过程中晚期糖基化终末产物、炎症因子、纤维化、肾素、血脂、活性氧、高血压等均会对糖尿病肾病产生影响,如抑制 AGE-RAGE 的激活可减轻炎症反应、抑制 TGF- β 可减轻肾脏的纤维化、抑制细胞因子 TNF- α 的产生可以改善肾脏的屏障功能,减轻蛋白尿的产生。通过调节相应信号通路可减轻肾损

伤,改善糖尿病肾病。虽然目前尚不能完全掌握各通路之间的联系,但随着对糖尿病肾病发病机制的不断深入研究,可为糖尿病肾病的防治提供更多理论依据以及临床治疗的靶点和方向。

参考文献:

- [1]Umanath K,Lewis JB.Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J].Am J Kidney Dis,2018,71(6):884-895.
- [2]Zheng C,Huang L,Luo W,et al.Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice[J].Cell Death Dis,2019,10(11):848.
- [3]Xiong YB,Zhou LL.The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy[J].Oxidative Med Cell Longev,2019,2019:7495629.
- [4]Sanajou D,Ghorbani Haghjo A,Argani H,et al.AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions[J].Eur J Pharmacol,2018,833:158-164.
- [5]Kim Y,Park CW.New therapeutic agents in diabetic nephropathy[J].Korean J Intern Med,2017,32(1):11-25.
- [6]Meza Letelier CE,San Martín Ojeda CA,Ruiz Provoste JJ,et al.Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review [J].Medwave,2017,17(1):e6839.
- [7]Rajabi M,Mohaddes G,Farajdokht F,et al.Impact of loganin on pro-inflammatory cytokines and depression- and anxiety-like behaviors in male diabetic rats [J].Physiol Int,2018,105(2):116-126.
- [8]Hong JN,Li WW,Wang LL,et al.Jiangtang Decoction ameliorate diabetic nephropathy through the regulation of PI3K/Akt-mediated NF- κ B pathways in KK-Ay mice [J].Chin Med,2017,12:13.
- [9]Tziomalos K,Athyros VG.Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis [J].Rev Diabet Stud,2015,12(1-2):110-118.
- [10]Keri KC,Samji NS,Blumenthal S.Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives [J].J Community Hosp Intern Med Perspect,2018,8(4):200-207.
- [11]Rayego-Mateos S,Morgado-Pascual JL,Opazo-Ríos L,et al.Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J].Int J Mol Sci,2020,21(11):E3798.
- [12]Maher NA,Yasser EM,Ashry GO,et al.Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus[J].Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant,2019,17(2):138-146.
- [13]Papadopoulou-Marketou N,Kanaka-Gantenbein C,Marketos N,et al.Biomarkers of diabetic nephropathy: a 2017 update [J].Crit Rev Clin Lab Sci,2017,54(5):326-342.
- [14]Araújo LS,Torquato BGS,daSilva CA,et al.Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy [J].BMC Nephrol,2020,21(1):308.
- [15]Niewczas MA,Pavkov ME,Skupien J,et al.A signature of cir-

culating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes[J].*Nat Med*,2019,25(5):805–813.

[16]Flyvbjerg A.The role of the complement system in diabetic nephropathy[J].*Nat Rev Nephrol*,2017,13(5):311–318.

[17]Cui WP,Min X,Xu XH,et al.ole of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy [J].*J Diabetes Res*, 2017,2017:3797802.

[18]Alicic RZ,Rooney MT,Tuttle KR.Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J].*Clin J Am Soc Nephrol*, 2017,12(12):2032–2045.

[19]Malek V,Sharma N,Sankrityayan H,et al.Concurrent neprilysin inhibition and renin-angiotensin system modulations prevented diabetic nephropathy[J].*Life Sci*,2019,221:159–167.

[20]Matoba K,Takeda Y,Nagai Y,et al.Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J].*Int J Mol Sci*,2019,20(14):E3393.

[21]Toth –Manikowski S,Atta MG.Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets [J].*J Diabetes Res*, 2015,2015:697010.

[22]Brosius FC,Tuttle KR,Kretzler M,JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease [J].*Diabetologia*,2016,59(8): 1624–1627.

[23]Tuttle KR,Brosius FC,Adler SG,et al.JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial [J].*Nephrol Dial Transplant*, 2018,33(11):1950–1959.

[24]Tung CW,Hsu YC,Shih YH,et al.Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy [J].*Nephrology (Carlton)*,2018,23(Suppl 4):32–37.

[25]Tesch GH.Diabetic nephropathy – is this an immune disorder?[J].*ClinSci(Lond)*,2017,131(16):2183–2199.

[26]Calle P,Hotter G.Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J].*Int J Mol Sci*,2020,21(8):E2806.

[27]Nishiyama A,Kobori H.Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney[J].*Clin Exp Nephrol*, 2018,22(6):1231–1239.

[28]Magee C,Grieve DJ,Watson CJ,et al.Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave[J].*Cardiovasc Drugs Ther*,2017,31(5–6):579–592.

[29]Lee JY,Yang JW,Han BG,et al.Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy [J].*Korean J Intern Med*,2019,34(3):480–491.

[30]Kawanami D,Matoba K,Utsunomiya K.Dyslipidemia in diabetic nephropathy[J].*Ren Replace Ther*,2016,2(1):16.

[31]Podgórski P,Konieczny A,Lis L,et al.Glomerular podocytes in diabetic renal disease [J].*Adv Clin Exp Med*,2019,28(12): 1711–1715.

[32]Opazo-Ríos L,Mas S,Marín-Royo G,et al.Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J].*Int J Mol Sci*,2020,21(7):E2632.

[33]Nadolnik K,Skrypnik D,Skrypnik K,et al.Diabetic nephropathy in the elderly – clinical practice [J].*Rocz Panstw Zakl Hig*, 2018,69(4):327–334.

[34]Geng XD,Wang WW,Feng Z,et al.Identification of key genes and pathways in diabetic nephropathy by bioinformatics analysis[J].*J Diabetes Investig*,2019,10(4):972–984.

[35]Arora MK,Sarup Y,Tomar R,et al.Amelioration of diabetes-induced diabetic nephropathy by aloe vera: implication of oxidative stress and hyperlipidemia [J].*J Diet Suppl*,2019,16 (2):227–244.

[36]Liu WJ,Huang WF,Ye L,et al.The activity and role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J].*Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(10):3182–3189.

[37]Thongnak L,Pongchaidecha A,Lungkaphin A.Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes [J].*Am J Med Sci*, 2020,359(2):84–99.

[38]Patel DM,Bose M,Cooper ME.Glucose and blood pressure-dependent pathways—the progression of diabetic kidney disease [J].*Int J Mol Sci*,2020,21(6):2218.

[39]Lindblom R,Higgins G,Coughlan M,et al.Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy[J].*Rev Diabet Stud*,2015,12(1–2):134–156.

[40]Horikoshi S,Fukuda N,Tsunemi A,et al.Contribution of TGF- β 1 and effects of gene silencer pyrrole-imidazole polyamides targeting TGF- β 1 in diabetic nephropathy [J].*Molecules*,2020,25(4):E950.

[41]Penno G,Garofolo M,Del Prato S.Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury [J].*Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2016,26(5):361–373.

[42]Kim MK.Treatment of diabetic kidney disease: current and future targets[J].*Korean J Intern Med*,2017,32(4):622–630.

[43]Panchapakesan U,Pollock C.The role of dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors in diabetic kidney disease [J].*Front Immunol*, 2015,6:443.

[44]Blázquez-Medela AM,López-Novoa JM,Martínez-Salgado C.Mechanisms involved in the genesis of diabetic nephropathy [J].*Curr Diabetes Rev*,2010,6(2):68–87.

[45]Madhura B,Sadia A,Sharma P.Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy [J].*J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*,2017,65(8):1093–1101.

收稿日期:2021-11-06;修回日期:2022-01-04

编辑/成森