

DOI: 10.13376/j.cbls/2023048

文章编号: 1004-0374(2023)03-0396-09

糖尿病肾病主要发病机制的研究进展

李佳佳^{1,2}, 黄皓^{1,2,3}, 陶立坚^{1,2}, 谢艳云^{1,2*}

(1 中南大学湘雅医院肾脏内科, 长沙 410008; 2 器官纤维化湖南省重点实验室, 长沙 410008; 3 中南大学生命科学学院细胞生物学系, 长沙 410013)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症之一, 同时也是引起终末期肾脏病的重要病因。临床上主要以持续存在的白蛋白尿和(或)肾小球滤过率进行性下降为特征。糖尿病肾病致病机制复杂, 目前普遍认为氧化应激、炎症和自噬是其主要的发病机制。临床上还没有针对糖尿病肾病治疗的药物, 糖尿病肾病的治疗依然是亟待攻克的一个重点和难点。现对影响糖尿病肾病进展的三大主要发病机制进行一个总结性概括, 以期为糖尿病肾病药物的研发带来一些新的思路和启发。

关键词: 糖尿病肾病; 机制; 氧化应激; 炎症; 自噬

中图分类号: R587.1; R692 **文献标志码:** A

Research progress on main pathogenesis of diabetic nephropathy

LI Jia-Jia^{1,2}, HUANG Hao^{1,2,3}, TAO Li-Jian^{1,2}, XIE Yan-Yun^{1,2*}

(1 Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2 Hunan Provincial Key Laboratory of Organ Fibrosis, Changsha 410008, China; 3 Department of Cell Biology, College of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Diabetic nephropathy is one of the microvascular complications of diabetes mellitus and an important cause of end-stage renal disease. It is characterized clinically by persistent albuminuria and/or a progressive decrease in glomerular filtration rate. The pathogenesis of diabetic nephropathy is complex, and oxidative stress, inflammation, and autophagy are generally considered to be its main pathogenic mechanisms. The treatment of diabetic nephropathy is still a key and difficult task to be tackled as there are no efficient drugs for the treatment of diabetic nephropathy. This article provides a summary of the three major pathogenic mechanisms affecting the progression of diabetic nephropathy, with the aim of bringing some new ideas and inspiration to the development of efficient drugs for the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy; mechanism; oxidative stress; inflammation; autophagy

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 严重危害人类生命健康, 其不仅是 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的常见并发症^[1], 同时也是导致终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 最重要的肾脏疾病之一, 已经上升为全球终末期肾病发生的第一病因^[2-4]。据国际糖尿病联合会估计, 糖尿病患者人数将在 2045 年增加到 7 亿, 而糖尿病肾病作为糖尿病的常见并发症, 其患病率也在逐年上升^[5]。在中国, 糖尿病肾病患者的住院率从 2010 年的 3.58% 上升到了 2017 年的 4.95%, 呈稳步上升趋势^[6]。多项研究

表明糖尿病肾病患者发生不良心血管事件、感染和死亡的风险明显升高, 这大大增加了社会经济成本, 对个人、家庭和社会都造成了沉重的经济负担^[4, 7-8]。

糖尿病肾病诊断标准包括糖尿病患者的尿白蛋

收稿日期: 2022-07-05; 修回日期: 2022-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073918, 82173877);

湖南省重点研发计划项目(2021SK2015); 湖南省自然

科学基金项目(2021JJ41039)

*通信作者: E-mail: xieyanyun@csu.edu.cn

白-肌酐比值 (urine albumin to creatinine ratio, UACR) 持续升高且大于 30 mg/g 或估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 持续降低且小于 60 mL/min/1.73 m²^[9]。糖尿病肾病的病理特征主要包括肾小球基底膜增厚、细胞外基质沉积、肾间质纤维化、结节性肾小球硬化形成和内皮细胞数量减少等, 其临床特征表现为持续存在的白蛋白尿和 (或) 肾小球滤过率的进行性下降^[10-15]。

糖尿病肾病作为一种糖尿病微血管并发症, 其致病机制十分复杂。近年, 针对糖尿病肾病发病机制的研究主要聚焦在氧化应激、炎症和自噬^[16-20]。研究表明, 持续存在的氧化应激将引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 基团的堆积, 并促进大量细胞因子和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的产生, 最终引起肾纤维化^[21]。而糖尿病肾病过程中持续存在的炎症反应也被证实与肾小球硬化、肾间质纤维化和白蛋白尿的产生有关^[22]。此外, 自噬也参与了糖尿病肾病的发展。自噬作为一种溶酶体降解途径, 是细胞维持正常生理功能的重要组成部分, 肾固有细胞自噬活性的下降将加重肾脏损伤^[23]。

目前, 糖尿病肾病治疗方法有限, 糖尿病肾病患者的治疗主要是通过长时间使用肾素血管紧张素醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAS) 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT-2) 抑制剂来控制血压和血糖, 降低白蛋白尿, 延缓肾脏病的进展^[24]。但研究表明, 这些药物只能够延缓并不能完全阻止糖尿病肾病的进展, 多数糖尿病肾病患者最终仍会进展为 ESRD, 其临床预后并不乐观^[10, 16, 18, 25]。一旦糖尿病肾病进展到 ESRD, 肾脏功能严重恶化, 只有进行透析或肾移植来进行肾脏替代治疗^[16, 26-27]。因此, 广泛探索糖尿病肾病的主要发病机制, 并在此基础上开展关于糖尿病肾病治疗药物的研发显得尤为迫切^[10, 18]。本文对当前糖尿病肾病的主要发病机制包括氧化应激、炎症和自噬进行一个总结性概述, 以期针对糖尿病肾病治疗药物的研发提供新思路 and 新的可能靶点。

1 氧化应激

氧化还原的动态平衡是维持细胞正常功能和保证细胞生存的前提和基础^[28], 也是机体生存的必要条件。氧化应激表现为体内氧化物质与抗氧化物质之间出现失衡, 进而导致细胞功能障碍和组织器官损伤^[29]。氧化应激在糖尿病肾病的进展中发挥着重

要作用, 是引起肾脏损害的主要发病机制。持续存在的高糖刺激诱导肾小球系膜细胞产生大量 ROS 基团, 随后通过激活多条信号通路增加肾脏的氧化应激反应, 加重肾脏损伤, 而抑制 ROS 基团的过量产生可以减轻氧化应激损伤^[30]。

1.1 ROS基团在糖尿病肾病中的调控作用

细胞内 ROS 基团的产生主要来源于线粒体, 其在肾小球系膜细胞内的过量堆积可以引起肾小球系膜细胞死亡, 导致肾脏功能障碍^[30-31]。此外, ROS 基团的过量产生还可以抑制内源性抗氧化剂硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 的抗氧化活性, 并导致 TRX 与硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 分离, 分离后的 TXNIP 随后与核苷酸结合寡聚化结构样受体家族热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎性体结合, 促进 NLRP3 炎性体的活化^[32]。活化后的 NLRP3 炎性体激活包括白细胞介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 -18 (interleukin-18, IL-18) 在内的多种炎症相关细胞因子, 引起炎症反应, 并促进胶原沉积, 导致肾脏纤维化^[33]。

1.2 mTOR在糖尿病肾病中的调控作用

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是在真核生物中发现的一种高度保守的营养调节因子。作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, mTOR 可与一些特定的蛋白质相互作用形成 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2)^[34-35]。在高糖环境下, 活性上调的 mTOR 可以降低肾小球系膜细胞抗氧化物质超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性, 下调谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 表达水平, 增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOX) 的活性, 进而促进 ROS 基团的产生, 加重肾脏的氧化应激损伤^[30]。另外, mTOR 还可以通过抑制其下游信号分子核因子红细胞 2- 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的激活, 诱导高糖环境下肾小球系膜细胞的氧化应激, 加重肾脏损伤^[21, 36-37]。

1.3 SIRT1在糖尿病肾病中的调控作用

组蛋白去乙酰化酶 1 (sirtuin1, SIRT1) 是参与调节真核生物热量限制的一种长寿因子, 属于 sirtuin 家族的 III 类组蛋白去乙酰化酶。它具有染色质修饰活性, 可在基因转录水平上调控能量代谢和氧化应激反应^[38-39]。SIRT1 靶向抑癌基因肿瘤蛋白 53

(tumor protein 53, P53) 发挥其抗氧化功能, SIRT1 通过诱导 P53 的失活和促进 P53 去乙酰化两条途径来抑制 P53 的表达^[40]。在链脲霉素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病肾病模型小鼠中观察到肾小球系膜细胞 SIRT1 的表达下调, 对 P53 的抑制作用减弱, P53 通过诱导氧化应激促进糖尿病肾病的进展^[38]。此外, 在 STZ 诱导的糖尿病肾病模型小鼠中, 肾小球系膜细胞 SIRT1 表达的下调还影响其下游 Nrf2 的抗氧化功能^[41]。正常生理状态下, Nrf2 可以通过直接调节炎症细胞因子 IL-1、IL-6 的转录来抑制氧化应激和炎症的发生^[4], 而 Nrf2 表达量的下降在一定程度上将促进氧化应激和炎症的发生。Ma 等^[38] 的研究也表明 SIRT1 可以通过抑制 P53 或上调 Nrf2 这两条通路来调控肾脏的氧化应激水平, 发挥对肾脏的保护作用。SIRT1 还可以调节叉头家族转录因子 O3a (forkhead box transcription factor O3a, FOXO3a) 的乙酰化水平。在高糖环境下, SIRT1 的下调引起其下游 FOXO3a 的去乙酰化减少, 活性降低, 抗氧化物质过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和 SOD

的产生减少, 促进氧化应激反应^[42]。

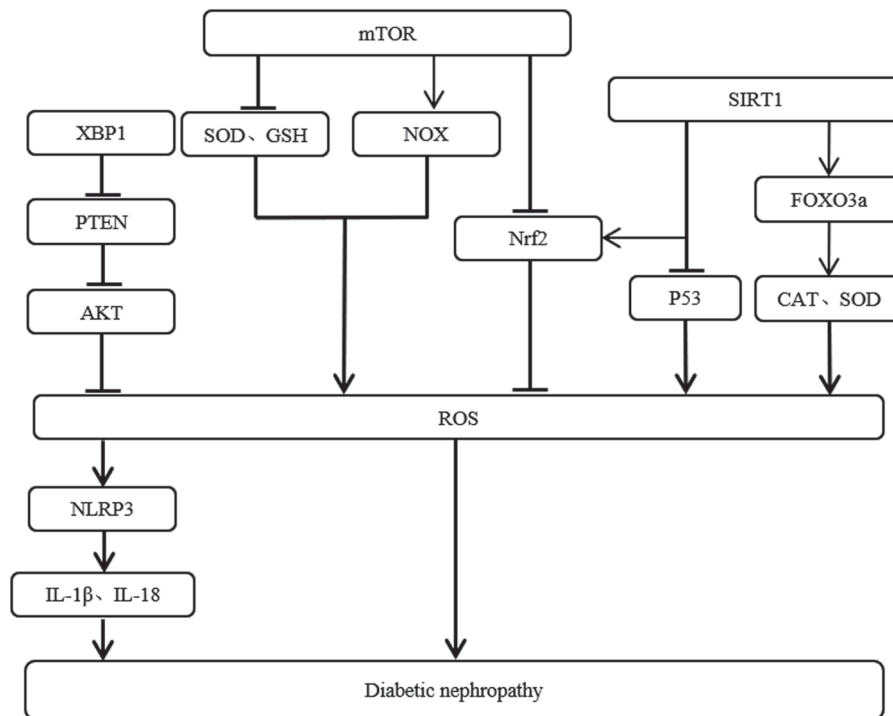
1.4 XBP1在糖尿病肾病中的调控作用

X-box 结合蛋白 1 (X-box-binding protein-1, XBP1) 是内质网应激反应的关键调节因子, 参与了糖尿病肾病的发生。XBP1 可以抑制磷酸酶紧张素同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的表达, 进而导致蛋白激酶 B (protein kinase B, 也称 AKT) 途径被激活, 抑制高糖刺激诱导的 ROS 基团的生成。高糖刺激下肾小球系膜细胞 XBP1 的表达下调, 对 PTEN-AKT 通路的抑制作用减弱, 导致 ROS 基团的产生增多, 从而加重肾脏的损伤^[43]。

综上, 高糖环境下会刺激肾脏发生氧化应激, 加重肾损伤。ROS 基团、mTOR、SIRT1 和 XBP1 等分子通过影响其下游信号通路的转导, 在促进或抑制肾脏氧化应激方面发挥了重要作用。图 1 总结了不同分子在肾脏氧化应激中的具体作用。

2 炎症

炎症参与了糖尿病肾病的发病机制^[25, 44]。高糖



mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; XBP1: X-box结合蛋白1; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH: 谷胱甘肽; NOX: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; SIRT1: 组蛋白去乙酰化酶1; PTEN: 磷酸酶紧张素同源物; AKT: 蛋白激酶B; Nrf2: 核因子红细胞2-相关因子2; FOXO3a: 叉头家族转录因子O3a; P53: 肿瘤蛋白53; CAT: 过氧化氢酶; ROS: 活性氧; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构样受体家族热蛋白结构域蛋白3; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-18: 白细胞介素-18; Diabetic nephropathy: 糖尿病肾病。

图1 氧化应激在糖尿病肾病进展中的相关机制

环境下, 肾组织中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 分泌增多, 募集多种炎症细胞, 这些被募集的炎症细胞又可分泌大量炎症细胞因子如 IL-1、IL-18 等, 造成炎症损伤的恶性循环。此外, 这些炎症细胞及炎症细胞因子还会增加尿白蛋白的排泄, 损害肾功能^[45]。

2.1 炎症因子IL-18在糖尿病肾病中的调控作用

IL-18 是内皮细胞损伤的标志物, 由活化的巨噬细胞和血管内皮细胞产生。研究发现, IL-18 在糖尿病肾病患者中的表达水平增加^[13]。IL-18 可以通过核因子 kappa 轻链 (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 上调血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 促进单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞的聚集。被募集的炎症细胞进一步分泌 IL-1、TNF- α 等细胞因子和其他炎症介质加重炎症反应^[4, 46-47]。肾脏持续存在的炎症反应, 将促进肾脏纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的分泌, 最终导致肾脏纤维化^[19, 48-49]。

2.2 NLRP3炎性体在糖尿病肾病中的调控作用

NLRP3 炎性体的激活在糖尿病肾病进展中起着重要作用。NLRP3 炎性体由 NLRP3 蛋白、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (cysteiny l aspartate-specific proteinase 1, caspase-1) 及连接两者的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 组成^[50]。高糖状态下, NLRP3 炎性体被激活, 随后其组分里的 NLRP3 蛋白招募 ASC, 由招募来的 ASC 激活 caspase-1, 活化的 caspase-1 进一步激活 IL-1 β 和 IL-18, 促进炎症反应, 加重肾脏损伤^[50-52]。Wu 等^[53]发现敲除 NLRP3 基因可改善糖尿病肾病模型小鼠的肾功能, 减轻糖尿病肾病小鼠的肾小球硬化、间质纤维化和炎症反应。

2.3 JAK-STAT3通路在糖尿病肾病中的调控作用

酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) 和信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 介导的 JAK-STAT3-NF- κ B 途径与糖尿病肾病的发病机制密切相关。在糖尿病肾病患者和糖尿病肾病模型小鼠中观察到, 在肾小球足细胞中 JAK 的两个亚型 JAK1 和 JAK2 的表达均有增加^[54-55], 通过激活 STAT3-NF- κ B 通路可以引发多种炎症细胞的聚集和炎症因子的分泌, 介导持续存在的炎症反应, 导致肾小球 FN 聚集、肾小球基底膜增厚、肾小球硬化以及足细胞损害, 增加蛋

白尿的产生, 最终引起肾脏纤维化^[54, 56]。

综上, 炎症促进了糖尿病肾病的发生发展。图 2 对 IL-18、NLRP3 炎性体、JAK 和 STAT3 相关的信号通路, 以及其在促进糖尿病肾病炎症反应中的作用进行了一个详细的描述, 明确了高糖环境下, 炎症反应对肾脏造成的损害。

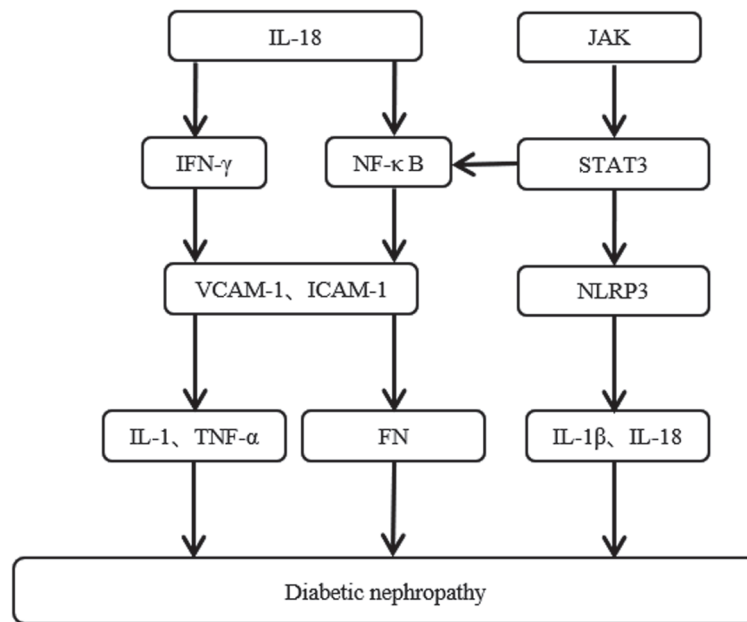
3 自噬

自噬是一种高度保守的溶酶体降解途径, 能够及时将受损的蛋白质和细胞器运送至溶酶体进行降解、清除和再循环, 以维持细胞在应激条件下的稳态。自噬主要分为三种类型: 巨自噬、微自噬和选择性自噬, 选择性自噬又包括了线粒体自噬、内质网自噬、核自噬等^[57]。糖尿病肾病模型小鼠中足细胞、系膜细胞等肾固有细胞的自噬活性下降^[18, 24], 导致肾固有细胞及时清除受损蛋白质和细胞器的能力减弱, 引起肾固有细胞损伤, 进而导致肾小球基底膜增厚和 ECM 产生增多, 促进肾脏纤维化^[58]。这提示维持正常的自噬活性极有可能是治疗糖尿病肾病的一个潜在靶点。

3.1 AMPK在糖尿病肾病中的调控作用

由一磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 所介导的 AMPK-SIRT1-mTOR 通路对自噬有调控作用^[18]。在 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠模型中, 肾小球系膜细胞 AMPK 和 SIRT1 的表达被抑制, mTORC1 被激活, 活化的 mTORC1 通过启动自噬活化激酶 1 (uncoordinated-51 like kinase 1, ULK1) 和自噬相关蛋白 13 (autophagy-related protein 13, ATG13) 的磷酸化来抑制 ULK1-ULK2 复合物的产生, 下调肾组织的自噬活性^[58-60]。一项研究低蛋白饮食对糖尿病雄性 Wistar 大鼠肾脏影响的实验发现, 低蛋白饮食可以一定程度上通过减少肾组织 mTOR 的表达来增强自噬活性, 减轻由糖尿病引起的肾脏损伤^[61]。

研究发现, AMPK 与线粒体自噬密切相关, 线粒体自噬是选择性自噬的一种, 线粒体自噬可以通过及时清除受损的线粒体来维持线粒体功能, 避免体内线粒体碎片的积累, 减少线粒体中 ROS 基团的产生^[62]。磷酸化的 AMPK 可以激活 PTEN 诱导的假定激酶-1 (PTEN-induced putative kinase-1, Pink1), 继而将 E3 泛素连接酶 Parkin 招募到线粒体, 介导线粒体外膜蛋白发生泛素化, 随后将受损的线粒体转移至溶酶体进行降解^[63-64]。由此可见 AMPK-Pink1-Parkin 途径是介导糖尿病肾病中线粒体自噬



IL-18: 白细胞介素-18; JAK: 酪氨酸激酶; IFN- γ : 干扰素- γ ; NF- κ B: 核因子kappa轻链; STAT3: 信号转导及转录激活因子3; VCAM-1: 血管细胞黏附分子-1; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构样受体家族热蛋白结构域蛋白3; IL-1: 白细胞介素-1; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; FN: 纤维连接蛋白; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; Diabetic nephropathy: 糖尿病肾病。

图2 炎症在糖尿病肾病进展中的相关机制

的关键调节途径。

3.2 SIRT1在糖尿病肾病中的调控作用

SIRT1 可以介导 FOXO1 去乙酰化来调控肾脏自噬。叉头家族转录因子 O1 (forkhead box transcription factor O1, FOXO1) 是一种自噬诱导因子, 去乙酰化的 FOXO1 可以通过诱导自噬减轻肾脏损伤。糖尿病肾病状态下, SIRT1-FOXO1 通路被抑制将导致 FOXO1 的去乙酰化减少, 继而引起肾脏自噬活性下调^[58-59, 65-66]。SIRT1 表达的下调使得糖原合酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的磷酸化减少, 导致自噬相关蛋白 LC3B 的去乙酰化减少, 自噬活性下调, 加重肾脏损伤^[67]。高糖环境下, 被抑制的 SIRT1-FOXO3a 途径除了影响抗氧化物质的产生之外, 还可以减少自噬^[68]。

3.3 PI3K在糖尿病肾病中的调控作用

糖尿病肾病状态下 PI3K-AKT-mTOR 通路的激活对自噬起着负调控作用^[69-71]。磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是调节真核生物自噬的重要信号分子, 在 STZ 诱导的糖尿病肾病小鼠模型中观察到肾小球足细胞内磷酸化的 PI3K 表达水平升高, 激活其下游的 AKT-mTOR 信号通路, 引起 AKT 和 mTOR 发生磷酸化^[72], 磷酸化的 mTOR

通过介导 Pink1-Parkin 信号途径来抑制自噬^[73-74]。

3.4 AKT在糖尿病肾病中的调控作用

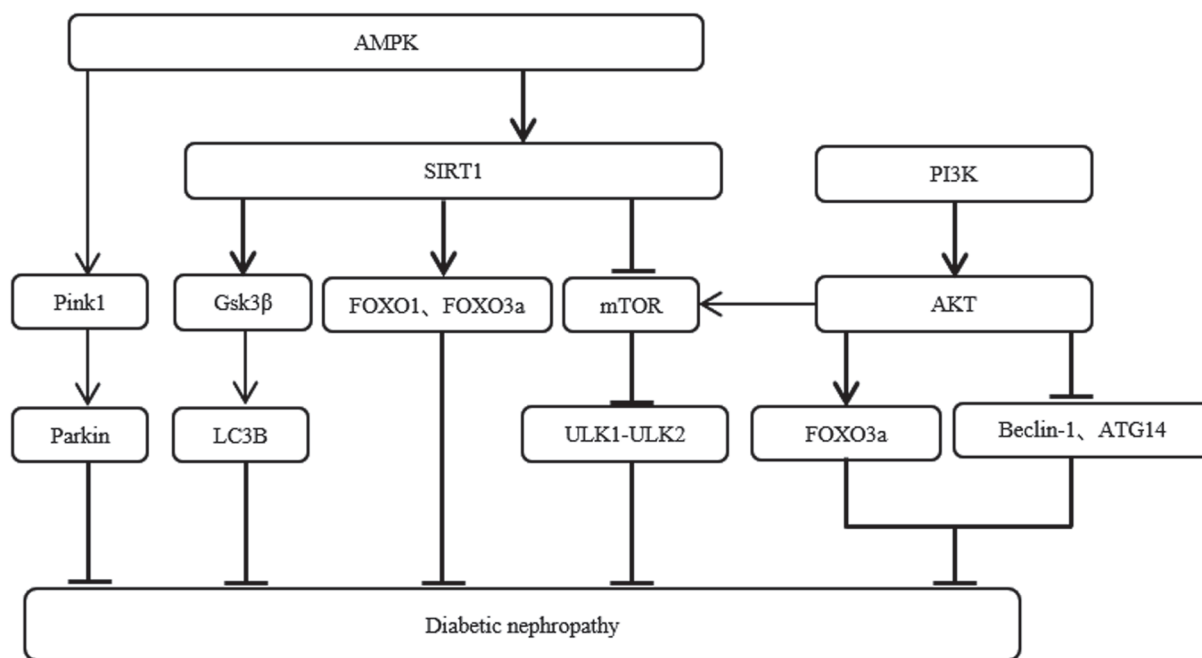
磷酸化的 AKT 能够直接抑制 ULK 的磷酸化, 阻止自噬相关蛋白 Beclin-1 和 ATG14 的结合, 下调自噬活性。磷酸化的 AKT 还可以诱导 FOXO3a 的磷酸化, 以此抑制 FOXO3a 的转录活性, 减少自噬相关基因的表达并降低自噬通量, 从而导致肾小球损伤和肾间质纤维化, 加速糖尿病肾病的进展^[68]。

综上, 自噬可以在一定程度上抑制糖尿病肾病的进展, 是当前研究的一个热点。图 3 对包括 AMPK、SIRT1、PI3K、AKT 在内的参与自噬调节的分子及其下游的信号通路进行了一个概括, 以便对自噬在糖尿病肾病中的作用有一个更深入的了解。

4 总结与展望

糖尿病肾病严重危害人类健康, 尽管全球糖尿病肾病的发病率正逐年上升, 但由于糖尿病肾病发病机制复杂, 所涉及的信号分子和信号通路众多, 使得研发治疗糖尿病肾病的药物面临着巨大挑战。糖尿病肾病的治疗始终是全球范围内亟待攻克的一个重点和难点。

当前普遍认为氧化应激、炎症、自噬是影响糖



AMPK: 一磷酸腺苷活化蛋白激酶; SIRT1: 组蛋白去乙酰化酶1; Pink1: PTEN诱导的假定激酶-1; Gsk3 β : 糖原合酶3 β ; FOXO1: 叉头家族转录因子O1; FOXO3a: 叉头家族转录因子O3a; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; PI3K: 磷酸肌醇3激酶; AKT: 蛋白激酶B; Parkin: 帕金森病蛋白; LC3B: 微管相关蛋白1轻链3 β ; ULK1-ULK2: 自噬活化激酶1-自噬活化激酶2复合物; Beclin-1: 自噬关键分子酵母Atg6同系物; ATG14: 自噬相关蛋白14; Diabetic nephropathy: 糖尿病肾病。

图3 自噬在糖尿病肾病进展中的相关机制

糖尿病肾病发生进展的主要发病机制。通过对糖尿病肾病这三大主要发病机制的归纳总结不难发现, 这些机制并不是相互独立的, 而是通过某些特定的因子, 在复杂的信号网络上相互影响相互促进, 最终引起糖尿病肾病病程的进行性发展。许多因子如mTOR、AKT、SIRT1等, 在糖尿病肾病中并不局限于调控某种单一机制, 而是通过影响多种机制发挥其作用。研究认为, 部分抗氧化应激药物除了可以减少ROS基团的产生, 还可以通过其抗氧化应激功能来减少炎症的产生, 从而保护肾脏^[75]。研究发现, 褪黑素对糖尿病肾病中AMPK-Pink1-Parkin线粒体自噬途径的调控不仅可以促进自噬, 还可以由此减轻氧化应激损伤并下调炎症水平^[76-77]。因此, 深入了解这些机制中的主要调节因子、上下游信号通路以及相互作用, 将有助于推进治疗糖尿病肾病的药物研发, 阻止甚至逆转糖尿病肾病向ESRD的发展, 提高糖尿病肾病患者的生存质量和生存时间。

[参 考 文 献]

- [1] Jiang R, Law E, Zhou Z, et al. Clinical trajectories, healthcare resource use, and costs of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes: a latent class analysis. *Diabetes Ther*, 2018, 9: 1021-36
- [2] Yuan CM, Nee R, Ceckowski KA, et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center. *Clin Kidney J*, 2017, 10: 257-62
- [3] Chen Y, Liu Q, Shan Z, et al. Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1477
- [4] Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3393
- [5] Wang Y, Zhao H, Wang Q, et al. Chinese herbal medicine in ameliorating diabetic kidney disease via activating autophagy. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9030893
- [6] Yang C, Wang H, Zhao X, et al. CKD in China: evolving spectrum and public health implications. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76: 258-64
- [7] Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Cavender MA, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77: 94-109
- [8] Tuttle KR, Cherney DZI. Therapeutic transformation for diabetic kidney disease. *Kidney Int*, 2021, 99: 301-3
- [9] Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17: 227-44

- [10] A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M, et al. Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13: 754-62
- [11] Ding S, Huang J, Qiu H, et al. Effects of PPARs/20-HETE on the renal impairment under diabetic conditions. *Exp Cell Res*, 2019, 382: 111455
- [12] Li J, Qiu P, He Q, et al. Dencichine ameliorates kidney injury in induced type II diabetic nephropathy via the TGF- β /Smad signalling pathway. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812: 196-205
- [13] Yari beygi H, Mohammadi MT, Rezaee R, et al. Crocin improves renal function by declining Nox-4, IL-18, and p53 expression levels in an experimental model of diabetic nephropathy. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 6080-93
- [14] Qi C, Mao X, Zhang Z, et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 8637138
- [15] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 2032-45
- [16] Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol*, 2015, 6: 340
- [17] Calle P, Hotter G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2806
- [18] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep*, 2017, 17: 53
- [19] Sun HJ, Xiong SP, Cao X, et al. Polysulfide-mediated sulfhydrylation of SIRT1 prevents diabetic nephropathy by suppressing phosphorylation and acetylation of p65 NF- κ B and STAT3. *Redox Biol*, 2021, 38: 101813
- [20] Li Y, Pan Y, Cao S, et al. Podocyte EGFR inhibits autophagy through upregulation of rubicon in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2021, 70: 562-76
- [21] Qiao S, Liu R, Lv C, et al. Bergenin impedes the generation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells and ameliorates diabetic nephropathy in mice by inhibiting oxidative stress via the mTOR/ β -TrCP/Nrf2 pathway. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145: 118-35
- [22] Typiak M, Piwkowska A. Antiinflammatory actions of klotho: implications for therapy of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 956
- [23] Ma Z, Li L, Livingston MJ, et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease. *J Clin Invest*, 2020, 130: 5011-26
- [24] Liu WJ, Huang WF, Ye L, et al. The activity and role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 3182-9
- [25] Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27: 917-30
- [26] Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 579-91
- [27] Haukka J, Sandholm N, Valo E, et al. Novel linkage peaks discovered for diabetic nephropathy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2021, 70: 986-95
- [28] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 931-47
- [29] Fois AG, Paliogiannis P, Sotgia S, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications: a systematic review. *Respir Res*, 2018, 19: 51
- [30] Lu Q, Zhou Y, Hao M, et al. The mTOR promotes oxidative stress-induced apoptosis of mesangial cells in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473: 31-43
- [31] Wang G, Yan Y, Xu N, et al. Upregulation of microRNA-424 relieved diabetic nephropathy by targeting rictor through mTOR complex2/protein kinase B signaling. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 11646-53
- [32] Dai X, Liao R, Liu C, et al. Epigenetic regulation of TXNIP-mediated oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation contributes to SAHH inhibition-aggravated diabetic nephropathy. *Redox Biol*, 2021, 45: 102033
- [33] Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis. *Redox Biol*, 2018, 16: 32-46
- [34] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, 149: 274-93
- [35] Kajiwara M, Masuda S. Role of mTOR inhibitors in kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 975
- [36] Mohan T, Narasimhan KKS, Ravi DB, et al. Role of Nrf2 dysfunction in the pathogenesis of diabetic nephropathy: therapeutic prospect of epigallocatechin-3-gallate. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 227-38
- [37] Bao L, Li J, Zha D, et al. Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 245-53
- [38] Ma F, Wu J, Jiang Z, et al. P53/NRF2 mediates SIRT1's protective effect on diabetic nephropathy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866: 1272-81
- [39] Meng T, Qin W, Liu B. SIRT1 antagonizes oxidative stress in diabetic vascular complication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 568861
- [40] D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28: 711-32
- [41] Zhang L, Chen Z, Gong W, et al. Paeonol ameliorates diabetic renal fibrosis through promoting the activation of the Nrf2/ARE pathway via up-regulating Sirt1. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 512
- [42] Samadi M, Aziz SG, Naderi R. The effect of tropisetron on oxidative stress, SIRT1, FOXO3a, and claudin-1 in the renal tissue of STZ-induced diabetic rats. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26: 217-27
- [43] Wang Y, He Z, Yang Q, et al. XBP1 inhibits mesangial cell apoptosis in response to oxidative stress via the PTEN/AKT pathway in diabetic nephropathy. *FEBS Open Bio*,

- 2019, 9: 1249-58
- [44] Qiu YY, Tang LQ. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 251-64
- [45] Perez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*, 2019, 143: 12-6
- [46] Bhat OM, Uday Kumar P, Harishankar N, et al. Interleukin-18-induced cell adhesion molecule expression is associated with feedback regulation by PPAR- γ and NF- κ B in Apo E^{-/-} mice. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428: 119-28
- [47] Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: a review. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 5674-82
- [48] Yi H, Peng R, Zhang LY, et al. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2583
- [49] Huang J, Chen Z, Li J, et al. Protein kinase CK2 α catalytic subunit ameliorates diabetic renal inflammatory fibrosis via NF- κ B signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2017, 132: 102-17
- [50] Fu Y, Wu N, Zhao D. Function of NLRP3 in the pathogenesis and development of diabetic nephropathy. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3878-84
- [51] Samra YA, Said HS, Elsherbiny NM, et al. Cepharanthine and piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats: role of NF- κ B and NLRP3 inflammasome. *Life Sci*, 2016, 157: 187-99
- [52] Sharma A, Tate M, Mathew G, et al. Oxidative stress and NLRP3-inflammasome activity as significant drivers of diabetic cardiovascular complications: therapeutic implications. *Front Physiol*, 2018, 9: 114
- [53] Wu M, Han W, Song S, et al. NLRP3 deficiency ameliorates renal inflammation and fibrosis in diabetic mice. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 478: 115-25
- [54] Zhang H, Nair V, Saha J, et al. Podocyte-specific JAK2 overexpression worsens diabetic kidney disease in mice. *Kidney Int*, 2017, 92: 909-21
- [55] Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33: 1950-9
- [56] Liu Z, Han Y, Zhao F, et al. Nobiletin suppresses high-glucose-induced inflammation and ECM accumulation in human mesangial cells through STAT3/NF- κ B pathway. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 3467-73
- [57] Nie T, Zhu L, Yang Q. The classification and basic processes of autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1208: 3-16
- [58] Xu J, Liu LQ, Xu LL, et al. Metformin alleviates renal injury in diabetic rats by inducing Sirt1/FoxO1 autophagic signal axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47: 599-608
- [59] Ren H, Shao Y, Wu C, et al. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 500: 110628
- [60] Li Z, Tian X, Ji X, et al. ULK1-ATG13 and their mitotic phospho-regulation by CDK1 connect autophagy to cell cycle. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000288
- [61] Kitada M, Ogura Y, Suzuki T, et al. A very-low-protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction by suppression of the mTORC1 pathway in wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity. *Diabetologia*, 2016, 59: 1307-17
- [62] Wang Y, Cai J, Tang C, et al. Mitophagy in acute kidney injury and kidney repair. *Cells*, 2020, 9: 338
- [63] Han YC, Tang SQ, Liu YT, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 925
- [64] Wang B, Nie J, Wu L, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation. *Circ Res*, 2018, 122: 712-29
- [65] Ji L, Wang Q, Huang F, et al. FOXO1 overexpression attenuates tubulointerstitial fibrosis and apoptosis in diabetic kidneys by ameliorating oxidative injury via TXNIP-TRX. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3286928
- [66] Wang Y, He W. Improving the dysregulation of FoxO1 activity is a potential therapy for alleviating diabetic kidney disease. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 630617
- [67] Su PP, Liu DW, Zhou SJ, et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy. *Mil Med Res*, 2022, 9: 23
- [68] Dusabimana T, Kim SR, Park EJ, et al. P2Y2R contributes to the development of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy response. *Mol Metab*, 2020, 42: 101089
- [69] Huang C, Lin MZ, Cheng D, et al. KCa3.1 mediates dysfunction of tubular autophagy in diabetic kidneys via PI3k/Akt/mTOR signaling pathways. *Sci Rep*, 2016, 6: 23884
- [70] Li Z, Dong H, Li M, et al. Honokiol induces autophagy and apoptosis of osteosarcoma through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 2719-23
- [71] Xu J, Deng Y, Wang Y, et al. SPAG5-AS1 inhibited autophagy and aggravated apoptosis of podocytes via SPAG5/AKT/mTOR pathway. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12738
- [72] Yang F, Qu Q, Zhao C, et al. Paecilomyces cicadae-fermented radix astragali activates podocyte autophagy by attenuating PI3K/AKT/mTOR pathways to protect against diabetic nephropathy in mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110479
- [73] Zhao X, Chen Y, Tan X, et al. Advanced glycation end-products suppress autophagic flux in podocytes by activating mammalian target of rapamycin and inhibiting nuclear translocation of transcription factor EB. *J Pathol*, 2018, 245: 235-48
- [74] Wen D, Tan RZ, Zhao CY, et al. *Astragalus mongholicus* bunge and panax notoginseng (Burkill) F.H. chen formula for renal injury in diabetic nephropathy—*in vivo* and *in vitro* evidence for autophagy regulation. *Front Pharmacol*,

- 2020, 11: 732
- [75] Wang Z, Han N, Zhao K, et al. Protective effects of pyrroloquinoline quinine against oxidative stress-induced cellular senescence and inflammation in human renal tubular epithelial cells via Keap1/Nrf2 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 445-53
- [76] Tang H, Yang M, Liu Y, et al. Melatonin alleviates renal injury by activating mitophagy in diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 889729
- [77] Sun J, Zhu H, Wang X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy. *J Endocrinol*, 2019, 240: 445-65