

· 综述 ·

糖尿病肾病发病机制研究进展

毕礼明¹, 王朝晖²

(1. 无锡市中医医院中医经典科, 江苏 无锡 214071;

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏内科, 上海 200025)

关键词: 糖尿病肾病; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 血流动力学; 氧化应激

中图分类号: R587.1 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2023)03-0201-05

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.03.014

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病所致的慢性肾脏病,主要表现为尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 和(或)估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²),或存在 DKD 相关的肾脏病理改变,且持续超过 3 个月^[1]。全球糖尿病的患病率正在迅速增长, DKD 是糖尿病较常见和较严重的并发症之一,也随之高度流行并且危害严重。当 DKD 发生时,多同时伴有糖尿病大血管和微血管并发症。在我国糖尿病合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患者数量估计达到 2 430 万^[2],其中多数为 DKD。

DKD 常呈现进展状态,其发病机制非常复杂,到目前仍未完全了解,这就导致治疗效果不佳。仅通过严格的血糖和血压控制治疗已被证明不能阻止 DKD 进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[3]和降低 DKD 相关的死亡率^[4]。因此提高对 DKD 致病机制的认识和探索,对于开发新的 DKD 治疗策略具有重要意义。DKD 的发生核心与糖代谢紊乱和肾脏血流动力学改变相关^[5],这两种变化又会导致肾脏氧化应激、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)激活和炎症反应,不仅影响肾脏局部,而且作用于全身多器官。因此, DKD 发生、发展的机制是复杂和多因素的,涉及多种途径和多种介质^[6]。本文综述了 DKD 的发病机制,聚焦在氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、炎症状态对 DKD 的影响及其内部的相互关联。

氧化应激是 DKD 发病多种途径的共同产物

传统上,氧化应激是由于机体氧化和抗氧化之间的不平衡导致组织氧化损伤的条件^[7]。氧化应激是参与 DKD 发病机制的多种途径的共同产物。高血糖引起的活性氧(reactive

oxygen species, ROS)增加是 DKD 发病机制的核心。在糖尿病中,ROS 的主要来源包括多元醇链、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶(NADPH oxidase, NOX)^[8]。NOX4 是肾脏中 ROS 产生中起最重要作用的酶,通过 NOX,脂氧合酶、黄嘌呤氧化酶和线粒体呼吸链功能障碍也产生 ROS,而抑制氧化应激可改善链脲佐菌素诱导 DKD 的相关特征,从而可发现氧化应激在 DKD 中的作用^[9]。

氧化应激诱导的损伤机制可直接或间接发生,直接损害足细胞、系膜细胞和内皮细胞,从而发生蛋白尿和小管间质纤维化^[10],肾小球对氧化损伤更敏感。高血糖是导致脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)、脂质和蛋白质损伤的原因,而损伤程度与高血糖诱导的 ROS 氧化应激有关^[11]。同时,氧化应激可间接激活其他致病途径引起损伤,如炎症和 RAAS 激活;另一方面,其他致病途径可通过氧化应激引起损伤^[12]。氧化应激还与肾脏的代谢和血流动力学变化有关,这两者具有协同致病效应。慢性高血糖诱导的氧化应激可诱导 Ang II 水平升高、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)激活和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 表达,而这些表达也被认为是重要的促氧化应激刺激物^[13]。氧化应激和 Ang II 水平的增加将激活 TGF- β ,这反过来刺激系膜基质的合成。Ang II 的增加可通过激活 NOX 来增加肾脏 ROS 的产生。TGF- β 也参与了由 NOX 介导 ROS 的产生。由于 ROS 增加, TGF- β 的持续增加和激活导致系膜细胞外基质的过度重构,并促进管状间质的纤维化^[14]。

抗氧化剂的临床应用对延缓 DKD 进展存在潜在价值。实验研究表明,抗氧化治疗可改善或抑制啮齿类动物 DKD^[15]。有报道称,糖尿病动物食用草药抗氧化剂提取物如大蒜、生姜可抑制肾小球肥大,维生素 E 也可抑制肾小球肥大。

高血糖诱导的氧化应激被认为是通过诱导巨噬细胞浸润而增加促炎蛋白水平,巨噬细胞可分泌炎症细胞因子,从而发生局部和全身炎症。因此氧化应激与炎症、RAAS 激活密切相关。

基金项目:无锡市太湖人才计划项目;无锡市中医药科技项目(项目编号:ZYKJ201913);无锡市首届“双百”中青年医疗卫生拔尖人才资助计划;江苏省中医科技发展计划项目(项目编号:MS2022058)

通信作者:王朝晖 E-mail: wzhaohui2001@163.com

RAAS 直接影响肾脏血流动力学

RAAS 是较复杂的激素调节系统,涉及多个器官相互作用,调节身体多种功能。该系统的研究最初集中在心血管功能和相关病理调节中的作用,开发出治疗心血管疾病的药物。然而,近数十年来的新发现^[6]表明 RAAS 要复杂得多,其包括 2 个子系统,经典的 RAAS 和 1 个替代的 RAAS,其拮抗作用通常处于平衡状态。经典的 RAAS 涉及炎症和纤维化现象,并影响身体各系统慢性疾病的发展。

RAAS 在肾脏疾病的进展中起重要作用,研究表明抑制 RAAS 可抑制 CKD 的进展,其特征是减少蛋白尿和维持肾功能稳定^[7]。RAAS 可直接影响肾小球血流动力学改变,同时也可对足细胞、内皮细胞产生毒性。在糖尿病中,RAAS 的作用与肾小球内血流动力学的变化及肾小球和肾小管间质^[8]的结构变化有关,目前已被广泛研究。足细胞已被证明可产生大量 RAA 并表达 RAAS 受体,包括 Ang II 受体、盐皮质激素和肾素。这也是足细胞的重要功能,显示其受 Ang II 型 1 受体(Ang II type 1 receptor, AT1R)的调控^[9]。

一、Ang II 的作用

虽然 DKD 的确切机制仍有待确定,但 RAAS 的慢性激活在 DKD 的发病机制中起重要作用。血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 是负责激活 RAAS 肾保护的酶,将 Ang II 转化为发挥肾保护作用的 Ang 1~7。RAAS 慢性激活会导致肾脏炎症和纤维化,最终导致 ESRD。目前,ACE 抑制剂和 Ang II 受体阻滞剂已被广泛用于肾纤维化和炎症。Ang II 通过激活全身 RAAS 和肾脏中 RAAS,从而对肾脏有多种影响。这表明 Ang II 的功能超出其作为血流动力学介质的经典功能。此外,越来越多的证据表明,氧化应激、炎症和纤维化是疾病发生和进展的主要机制。氧化应激是 DKD 的初始状态,是激活肾脏内皮细胞、系膜细胞、上皮细胞、小管细胞和足细胞的各种病理通路^[10]。总的来说,可以认为 Ang II 在肾损伤中起主要作用,而氧化应激是细胞损伤的重要部分。

二、肾素-血管紧张素系统在肾内局部的作用

除了循环的肾素-血管紧张素,许多组织,如子宫、胎盘、血管、心脏、大脑,特别是肾上腺皮质和肾脏组织都有局部 RAAS。肾细胞能够局部产生肾素、肾素受体、血管紧张素受体和 Ang II,而不依赖于全身 RAAS^[21],因此肾脏能维持肾内高水平 Ang II,甚至肾间质性 Ang II 水平也比血浆^[22]高 1 000 倍,因此肾内 RAAS 被认为是对肾脏起主要的损伤作用。事实上,高糖可刺激系膜细胞中肾素和 Ang II 的合成^[23]。肾内 Ang II 有多种作用,可促进肾损伤的发展,如肾小球毛细血管压力和通透性增加,从而引起蛋白尿,并且刺激肾内固有细胞增生和肥大,细胞因子和细胞外基质的合成,促进巨噬细胞浸润和炎症。研究证据表明,阻断 Ang II 除了降压作用外,还有肾脏保护作用,减少蛋白尿。DKD 时,虽然全身肾素水平较低,但对 RAAS 的阻断作用可减缓疾病进展^[24]。

足量、尽早应用 RAAS 阻滞剂可延缓 DKD 进展,甚至在早期逆转 DKD,并起到保护心血管作用,目前已经成为 DKD 的一线治疗。

炎症是导致 DKD 发生和进展的重要因素

虽然 DKD 由代谢紊乱引起,但糖尿病患者 DKD 的病理生理特征同时伴有慢性无菌性炎症,如在肾活检结果中观察到明显炎症细胞浸润。炎症作为重要的病理生理因素出现,同时是 DKD 发生、进展的病因,而不仅仅是无关紧要的继发损坏^[25-26]。

已有研究表明,免疫和炎症反应在 DKD 的发病机制中起重要作用,但传统上,DKD 并不被认为是一种炎症性疾病。然而,最近的证据表明,炎症在启动 DKD 的发生和进展中非常重要。有报道支持白介素(interleukin, IL)-1、IL-6 和 IL-18 在 DKD^[27-28]发生、发展中的作用。白细胞、单核细胞和巨噬细胞参与 DKD 的发病机制,而炎症生物标志物与 DKD 发生风险相关。

心血管系统和肾组织的持续微炎症状态是 DKD 发生的重要病理生理学基础。DKD 中的代谢、生化和血流动力学异常激活炎症^[29]。炎症因子,如 IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 1 和 IL-18 在血液中升高^[30],并已被证明参与 DKD 的发生、发展,其水平随肾病的发展而增加,并与尿白蛋白排泄独立相关,其后原因与巨噬细胞活化相关^[31]。

肾脏内炎症细胞的积累程度与 DKD 密切相关。在 DKD 相关的动物实验中,抑制炎症细胞进入肾脏已被证明具有保护作用。这提示炎症可能是 DKD 发生、发展的重要致病因素。这些细胞在局部微环境中合成和分泌的促炎和纤维化细胞因子可直接破坏肾脏结构,然后触发上皮-间充质转化过程^[32],进而导致细胞外基质积累。除了合成促炎细胞因子外,在糖尿病动物和糖尿病患者的肾细胞中,趋化剂细胞因子和黏附分子的表达也会上调。这些分子是肾脏损伤的关键介质,因其能吸引循环中的白细胞,并促进这些细胞转移到肾脏组织中。这些浸润的细胞也是细胞因子和其他介质的来源,参与肾损伤进展,以及加强和延续炎症反应。

一、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在炎症反应中的作用

NF- κ B 是参与 NF 炎症过程的关键因素之一,是普遍存在的转录因子,可被许多 DKD 炎症介质激活,如 AGE、高血糖等。此外, NF- κ B 调节炎症细胞因子、趋化因子和细胞黏附蛋白,进一步加重糖尿病的肾脏损伤^[32]。NF- κ B 是 DKD 重要的“第一应答者”的原因之一是即使处于非活动状态,其也会不断地在细胞中表达。因此,相关途径的激活不需要转录因子合成蛋白质,而使其能更快激活。响应和传导炎症信号的主要通路之一是 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activators of transcription, JAK-STAT)通路。JAK-STAT 是与细胞内细胞因子相关的信号通路,是旁分泌刺激和核受体的主要中介物。越来越多的

证据表明,JAK-STAT 在 DKD 发病中起重要作用。有报道早期 DKD 患者肾小球细胞中 JAK-STAT 表达上调^[39]。同样,各种 JAK 和 STAT 亚型的肾小管间质表达随疾病进展而增加,并与 eGFR 呈负相关。NF- κ B 是 DKD 炎症过程中的关键转录因子,通过 JAK-STAT 被激活。在肾固有细胞中,NF- κ B 可被高血糖、AGE、机械应力、ROS、炎症细胞因子、Ang II 和蛋白尿等快速激活。NF- κ B 激活后会刺激促炎细胞因子、趋化因子和黏附分子的转录^[34]。

二、核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 在炎症反应中的作用

Nrf2 是细胞抵御氧化应激和亲电子剂攻击的重要因子,是氧化应激中重要的调节因子之一。Nrf2 调节抗氧化细胞保护基因的表达,从而减弱全身氧化过度。在正常生理条件下,Nrf2 通过与其抑制剂即 Kelch 样细胞外基质相关蛋白 1 (Kelch-like extracellular matrix-associated protein 1, Keap1) 相互作用,被蛋白酶体构成性泛素化和降解。氧化应激或亲电化合物通过抵消 Keap1 与 Nrf2 的相互作用来稳定 Nrf2,从而导致 Nrf2 快速易位到细胞核,然后与抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合。这反过来导致编码抗氧化剂和解毒酶的基因转录增加,如 NADPH: 奎宁氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (gamma glutamyl cysteine synthase, γ -GCS) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione-S-transferase, GST)。靶向 Nrf2/Keap1 通路特征之一是 Nrf2 激活导致多种抗氧化酶上调,而并非仅依赖于单一的抗氧化酶^[35]。Nrf2^{-/-}小鼠明显比野生型小鼠的肾损伤更严重,表明 Nrf2 在肾脏疾病中的保护作用^[36]。

三、蛋白激酶在炎症反应中的作用

Menne 等^[37]在 2004 年的 PKC- α ^{-/-}实验动物中证实 PKC 亚型的激活参与 DKD 发病。PKC- α ^{-/-}糖尿病小鼠几乎没有蛋白尿,同时血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和受体表达降低,而 TGF- β 不受影响,表明肾小球肥大和蛋白尿受到不同机制的调控。PKC- β 的激活可通过增加 p47phox、NOX-2、NOX-4、内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、TGF- β 1、VEGF、ROS 和氧化剂的表达来诱导肾功能不全^[38]。

PKC- α 激活与 DKD 中蛋白尿的发生相关,但 PKC- α 抑制时,肾小球肥大仍然存在,这可能是因为 TGF- β 的表达未减少。相反,PKC- β 通过激活 TGF- β 、CTGF 和基质分子表达,导致肾小管肥大、系膜扩张和肾小球增大,但抑制 PKC- β 不能预防蛋白尿。一项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了选择性 PKC- β 抑制剂在 2 型 DKD 患者中的作用,发现可以减少蛋白尿和维持 GFR 维持 1 年以上^[39]。PKC- α 和 PKC- β 亚型的激活与 NADPH 活性的增加和 NADPH 依赖的超氧化物产生有关,表明 PKC 亚型在诱导肾脏损伤中有共同途径^[40]。PKC 亚型诱导 DKD 进展的机制非常复杂^[41]。

炎症是启动 DKD 发生和进展的重要因素,考虑炎症与糖代谢异常、RAAS 激活之间关系紧密,临床上的抗炎治疗

需在改善糖代谢、RAAS 激活等基础上再使用。非奈利酮是非甾体选择性盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 拮抗剂,MR 可被醛固酮和皮质醇激活并调节基因转录,其过度激活会导致纤维化和炎症。

氧化应激、炎症、RAAS 的关联紧密

有研究支持炎症和氧化应激^[42]之间的相互依赖关系。ROS 在炎症性疾病进展中起重要作用。多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 在炎症部位 ROS 增强会导致内皮功能障碍和组织损伤。血管内皮在大分子和炎症细胞从血液到组织的传递过程中起重要作用。炎症状态下,PMN 产生的氧化应激导致内皮间连接开放,促进炎症细胞通过内皮屏障迁移。迁移的炎症细胞有助于清除病原体 and 外来颗粒,也会导致组织损伤。Biswas^[43]阐明了炎症和氧化应激之间的相互作用还通过其他氧化还原敏感信号转导途径来联系,如 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 丝裂原活化蛋白 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 激酶和转录因子激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1), 参与炎症和氧化应激之间的恶性循环。如果氧化应激是器官的主要表现,炎症将会进一步加重氧化应激。相反,如果炎症是主要事件,氧化应激就会发展,从而进一步加强炎症^[44]。因此,识别原发性疾病具有重要的临床意义,然而,由于氧化应激和炎症反应密切相关且相互作用,因此对直接原因的识别并不容易。

在 DKD 模型近端小管和肾小球的上皮细胞中,TNF- α 的表达增加。TNF- α 通过 NF- κ B 信号通路诱导细胞因子转录,影响细胞存活、增殖、黏附、炎症反应和凋亡^[45]。此外,TNF- α 作为一种多效细胞因子,通过多种机制促进 DKD 的发展,包括 GFR 降低、ET-1 产生增加导致血管收缩,以及肾小球滤过屏障受损和出现蛋白尿。TNF- α 产生的增加也可通过 NADPH 激活导致氧化应激。TNF- α 也被认为在细胞凋亡和对肾小球细胞的直接细胞毒性中发挥作用。

RAAS、AGE 的形成、TGF- β 1、CTGF、PKC、促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 和 ROS 等是 DKD 发生、发展的重要途径。每个途径又会通过多种介质导致损伤或与其他途径相互作用。通路和介质之间重叠大;如 Ang II 通过氧化应激引起损伤,相反氧化应激通过 RAAS 引起损伤。NOX 增加 TGF- β , 相反 TGF- β 通过激活 NOX 增加 ROS。这样就导致 DKD 发生、发展的机制错综复杂^[46]。

综上所述,DKD 是因为代谢紊乱和血流动力学障碍而发生。已证实氧化应激、炎症、RAAS 激活过程在 DKD 的发病机制中起重要作用。高血糖引起 ROS 增加是 DKD 发病机制的核心,而 ROS 在 DKD 的诱导和进展中起重要作用。氧化应激和炎症及其相互作用在 CKD 发病机制和发展中起重要作用。DKD 中炎症也可通过 AGE 增加诱导 NF- κ B 激活而发生,随后 ROS 增加。ROS 过量产生于 NF- κ B 和炎症细胞因子的激活。而 RAAS 激活又与炎症、氧化应激密切相关,

相互影响,同样在 DKD 发病机制中起重要作用。临床上除调整生活习惯,控制血压、血糖、血脂,使用 RAAS 阻滞剂外,还需要针对氧化应激、炎症、血流动力学改变的处方。

[参考文献]

- [1] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15.
- [4] Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy[J]. *World J Diabetes*, 2019, 10(5): 269-279.
- [5] Xiong Y, Zhou L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7495629.
- [6] Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26(6): 491-500.
- [7] Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 171(2): 179-189.
- [8] Thallas-Bonke V, Thorpe SR, Coughlan MT, et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C-alpha-dependent pathway[J]. *Diabetes*, 2008, 57(2):460-469.
- [9] Pavlov TS, Palygin O, Isaeva E, et al. NOX4-dependent regulation of ENaC in hypertension and diabetic kidney disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13396-13408.
- [10] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711.
- [11] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(6): 809-824.
- [12] Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 816400.
- [13] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10822.
- [14] Wang L, Wang HL, Liu TT, et al. TGF-beta as a master regulator of diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7881.
- [15] Hernandez LF, Eguchi N, Whaley D, et al. Anti-oxidative therapy in diabetic nephropathy[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2022, 14(2): 14.
- [16] Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: basic and clinical aspects—a general perspective[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2022, 69(1): 52-62.
- [17] Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(8): 662-675.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Nomura H, Kuruppu S, Rajapakse NW. Stimulation of angiotensin converting enzyme 2: a novel treatment strategy for diabetic nephropathy[J]. *Front Physiol*, 2022, 12: 813012.
- [21] Abdel Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension[J]. *Steroids*, 2020, 163: 108701.
- [22] Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats[J]. *Hypertension*, 2002, 39(1): 129-134.
- [23] Singh R, Singh AK, Alavi N, et al. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(4): 873-880.
- [24] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [25] Jung SW, Moon JY. The role of inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(4): 753-766.
- [26] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [27] Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, et al. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mecha-

- nisms to biomarkers and treatment targets[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(4): F716-F731.
- [28] Suzuki D, Miyazaki M, Naka R, et al. In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 1995, 44(10): 1233-1238.
- [29] Calle P, Hotter G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2806.
- [30] Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes[J]. *Life Sci*, 2000, 67(3): 291-300.
- [31] Calle P, Hotter G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2806.
- [32] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 684-696.
- [33] Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, et al. Oxidative stress and NRF2/KEAP1/ARE pathway in diabetic kidney disease (DKD): new perspectives[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1227.
- [34] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [35] Tan SM, de Haan JB. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: how much is too much?[J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3):107-117.
- [36] Hofni A, Ali FEM, Ibrahim ARN, et al. Renoprotective effect of thymoquinone against streptozotocin-induced diabetic nephropathy: role of NOX2 and Nrf2 signals[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(8): 905-914.
- [37] Menne J, Park JK, Boehne M, et al. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C- α -deficient diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2004, 53(8): 2101-2109.
- [38] Cheng YS, Chao J, Chen C, et al. The PKC β -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(3): 338-347.
- [39] Ohshiro Y, Ma RC, Yasuda Y, et al. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase C β -null mice[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 3112-3120.
- [40] Xu J, Wang Y, Wang Z, et al. Fucoidan mitigated diabetic nephropathy through the downregulation of PKC and modulation of NF- κ B signaling pathway: *in vitro* and *in vivo* investigations[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(4): 2133-2144.
- [41] Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(2):119.
- [42] Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(7):1126-1167.
- [43] Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5698931.
- [44] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10822.
- [45] Cheng D, Liang R, Huang B, et al. Tumor necrosis factor- α blockade ameliorates diabetic nephropathy in rats[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 14(1): 301-308.
- [46] 徐欢,王伟铭. 延缓糖尿病肾病进展的措施[J]. *上海医学*, 2020, 43(9): 575-580.

(收稿日期:2023-01-13)
(本文编辑:田 甜)