

本文引用: 杨静, 傅继华. 糖尿病肾病病理机制及治疗措施的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.01.001.

· 基础医学 ·

## 糖尿病肾病病理机制及治疗措施的研究进展

杨静, 傅继华

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 211198)

**摘要:** 糖尿病肾病是糖尿病中最常见的微血管并发症, 是一种慢性进行性肾脏疾病。糖尿病肾病也是导致终末期肾病的主要原因之一。为了更好地保护和预防糖尿病肾病的进展, 现总结了糖尿病肾病的相关病理机制以及靶向治疗措施, 以降低心血管疾病的发病率和病死率, 同时对于糖尿病肾病早期的干预和治疗至关重要。

**关键词:** 糖尿病肾病; 病理机制; 治疗措施

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.01.001

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2020)01-0001-06

### Advances on pathological mechanism and treatment of diabetic nephropathy

YANG Jing, FU Jihua

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract:** Diabetic nephropathy (DN) is a severe microvascular complication of diabetes and is a chronic progressive kidney disease. Diabetic nephropathy is also a major cause of end-stage renal disease (ESRD). In order to better protect and prevent the progression of DN, this review summarizes the relevant pathological mechanisms of DN and targeted treatment measures to reduce the incidence and mortality of cardiovascular disease, and is essential for early intervention and treatment.

**Key words:** diabetic nephropathy; pathological mechanism; treatment measures

在全世界范围内, 20%~40%的1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)或2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者会发展为糖尿病性肾脏疾病<sup>[1]</sup>。糖尿病会导致肾微血管系统的破坏, 并在肾小球毛细血管和肾小管间质水平逐渐受到损害。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)在肾小球上发生的标志性病理变化包括弥漫性肾小球系膜扩张和硬化、内皮糖萼的改变、肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚、足细胞数量的减少以及足突的脱落<sup>[2]</sup>。与肾小球改变相比, 糖尿病肾病进展与肾小管间质改变也存在很强的相关性<sup>[3]</sup>。临床研究表明持续性蛋白尿发作后, 患者平均生存时间为5~7年。终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)是66%患者的主要死亡原因<sup>[4]</sup>。因此研究糖尿病肾病的发病机制及相关治疗药物以降低糖尿病患者病死率是至关重要的。

收稿日期: 2019-11-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570720)

第一作者: 杨静(1993—), 女, 安徽阜阳人, 在读硕士, 主要从事心血管药理研究。E-mail: 1142701330@qq.com

通信作者: 傅继华(1962—), 男, 浙江绍兴人, 副教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事胰岛素抵抗相关疾病及动脉粥样硬化等代谢紊乱疾病的共同机制研究和心血管药理研究。E-mail: jihua\_fu@cpu.edu.cn

## 1 糖尿病肾病的病理机制

糖尿病肾病的发生和发展可能是炎症、代谢和血流动力学之间的相互作用引起的, 这些因素导致肾小球内压力升高和高血糖条件下引起的分子修饰<sup>[5]</sup>。然而, 越来越多的证据表明, 糖尿病肾病患者的肾脏损害程度不能完全由这些因素解释, 其发病机制可能是多因素的。

### 1.1 分子机制

胰岛素分泌不足或胰岛素活性异常可导致肾损害。胰岛素不仅调节葡萄糖的代谢, 而且可直接调节对胰岛素敏感并表达功能性胰岛素受体的足细胞和肾小管上皮细胞的生物学特性。胰岛素敏感性受损可能会导致肾细胞葡萄糖代谢改变, 并导致异常的血管反应性、血管生成和纤维生成<sup>[6-7]</sup>。另外, 胰岛素可以调节由足细胞的柔韧性和 GBM 通透性改变引起的蛋白尿和肾功能不全。

炎症被认为是参与糖尿病肾病发生的中心环节。在高血糖的环境下, 可激活肾细胞内下游信号传导级联反应, 从而导致多种炎症途径的激活, 进而驱动肾小球膜肥大以及胶原蛋白 IV 和纤维粘连蛋白等的沉积<sup>[8]</sup>。这些信号通路的激活导致循环的炎症细胞浸润, 从而放大并延续了肾脏的炎症过程。

氧化应激是糖尿病肾病的发病机制之一, 也与炎症细胞募集相关, 通过诱导炎性细胞因子的产生而导致炎症反应增加。体内低水平的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可以维持缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 的稳定性。但是, 大量的 ROS 不断刺激 HIF, 导致对缺氧的反应性变弱, 进而导致肾小管间质的低氧损伤。当氧自由基的增加超过人体的抗氧化能力时, 就会发生氧化应激。一方面, 葡萄糖代谢紊乱可以刺激人体产生大量的 ROS, 导致肾小球血管通透性和血液动力学的改变。ROS 可以直接或间接攻击肾脏的先天细胞并引起肾纤维化<sup>[9]</sup>。此外, ROS 可以介导肾脏炎症的发生并加速糖尿病肾病的发展。另一方面, 机体清除自由基的能力下降会导致肾细胞损害<sup>[10]</sup>。

肾细胞在高血糖条件下会产生各种生长因子, 特别是转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和血小板衍生生长因子, 这些因子会影响糖尿病肾病的进展。越来越多的证据表明, 纤维化细胞因子 TGF- $\beta$  在糖尿病肾病的进展中起着重要作用。在糖尿病大鼠的肾小球中观察到了 TGF- $\beta$  表达的异常增加<sup>[11]</sup>。另外, 在糖尿病肾病患者中也观察到了 TGF- $\beta$  mRNA 水平的升高。持续的高血糖会激活 TGF- $\beta$  介导的下游信号通路, 并间接上调葡萄糖转运蛋白 1 的表达, 从而增加细胞内葡萄糖的浓度, 并促进糖尿病肾脏的代谢异常<sup>[12]</sup>。

### 1.2 细胞机制

足细胞是一种高度终末分化细胞, 在维持肾小球滤过膜方面具有重要作用<sup>[13]</sup>。在高血糖条件下, 已知许多因素会导致足细胞损伤, 例如晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs)、ROS 升高和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活<sup>[14]</sup>。足细胞损伤的病理特征主要表现为足细胞肥大、足细胞裂膜中关键蛋白的异常表达、足突的脱落以及足细胞的凋亡。

肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cell, GMC) 的功能障碍也被认为在糖尿病肾病的发病机理中起重要作用。已知 GMC 会分泌主要由胶原、层粘连蛋白和纤连蛋白组成的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白。ECM 蛋白的积累引起的 GMC 增殖是糖尿病肾病的重要病理变化<sup>[15]</sup>。

内皮细胞被高葡萄糖、AGEs 和 ROS 激活, 进而募集并激活单核巨噬细胞和炎症信号通路, 从而导致炎症反应。越来越多的证据表明, 内皮功能障碍与糖尿病肾病的进展密切相关, 表现为内皮通透性过高、内皮源性血管活性因子分泌减少和表型改变<sup>[16]</sup>。

上皮细胞向成肌纤维细胞的转化称为肾上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)。EMT 的特征是上皮细胞中 E-钙黏蛋白表达的减少和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达的增加。肾小管上皮细胞的 EMT 是维持糖尿病肾病间质纤维化的公认机制, 可通过 TGF- $\beta$  来调节。TGF- $\beta$  诱导的 EMT 主要负责 ECM 的积累<sup>[17]</sup>。研究表明, 约 30% 的成纤维细胞来自肾小管上皮细胞的 EMT。

### 1.3 miRNA 的调控

miRNA 是高度保守的短链非编码 RNA, 20~25 个核苷酸, 通过与 3' 非编码区结合, 抑制翻译或使目的 mRNA 降解以参与促进或抑制糖尿病肾病发病机制的表观遗传学干扰, 在转录后发挥调控作用。近年来大量研究表明, miRNA 在糖尿病肾病的病理过程中起着至关重要的作用。目前已发现多种 miRNA 在糖尿病肾病中过表达。同时也已发现某些 miRNA 在糖尿病肾病中被下调, 这些 miRNA 是糖尿病肾病诱导因子的抑制剂。例如在高葡萄糖水平下, 通过下调 miRNA-29a 或上调 miRNA-29c 可促进细胞凋亡<sup>[18]</sup>。越来越多的研究表明, miRNA 广泛参与糖尿病肾病的发展, 可能成为糖尿病肾病治疗的新靶标。

## 2 治疗措施

血糖控制、血压控制与 RAAS 阻断剂单独或联合使用一直是治疗糖尿病肾病的主要方法。但是, 近年来肾脏临床保护实验大多数表现出失败, 严重不良反应或者治疗效果远低于根据动物实验得出的结果。例如, 在最近几年内, 对 T1DM 和 T2DM 患者进行了早期 RAAS 阻断, 双重 RAAS 阻断, 内皮素受体拮抗剂和抗氧化巴多索隆均未达到预期的结果<sup>[19]</sup>。目前存在有潜力的治疗方法, 通过如靶向神经激素激活、肾小管肾小球反馈和肾炎症/纤维化的致病机制来延缓糖尿病肾病的发展。

### 2.1 靶向神经激素激活的肾脏保护疗法

#### 2.1.1 血管紧张素转化酶 2 激活剂

在过去的十年中, 已经确定了 RAAS 的新组成部分。2000 年, 鉴定出血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是一种 1 型整合膜蛋白。ACE2 与 ACE 具有近 40% 的同源性, 在肾脏中表达尤为丰富<sup>[20]</sup>。ACE2 切割 Ang II 的 C 末端氨基酸以生成 Ang1-7 肽, 该肽随后通过 Mas 受体起作用以抵消 Ang II 的不利作用, 减少氧化应激、炎症和脂毒性来提供肾脏保护作用。基于此, 已经研究了 ACE2 作为潜在的治疗靶标。在动物模型中, 重组 ACE2 降低血压并减弱肾小球系膜细胞增殖、氧化应激、纤维化, 并最终延缓糖尿病肾病的进程<sup>[21]</sup>。重组 ACE2 的肾脏保护作用可能是由于 Ang II 水平降低和 Ang 1-7 信号传导增加, 进而导致血压和 NADPH 氧化酶活性降低, 同时也可以通过增加内源性 ACE2 表达来增强其生物学活性。

#### 2.1.2 脑啡肽酶抑制剂

利钠肽 (natriuretic peptide, NP) 是与 RAAS 密切相关的神经激素系统。NP 包括三个神经激素肽家族: 心房、脑和 C 型 NP (ANP, BNP 和 CNP)。脑啡肽酶是分布广泛的酶, 负责降解 NP 和其他血管活性肽, 包括缓激肽、P 物质、Ang II 和内皮素<sup>[22]</sup>。脑啡肽酶抑制剂 (neprilysin inhibitors, NEPi) 具有利尿、血管舒张、降低肾小球内压力和减少蛋白尿的作用。单独使用 NEPi 是不具有临床意义的, 因为 NEPi 的血管作用常被 RAAS 的上调和交感神经系统活动的增强所抵消<sup>[23]</sup>。当与传统的 RAAS 联合使用时, NEPi 的治疗作用得到增强, NEPi/RAASi 联合使用具有重要价值。尽管 NEPi/RAASi 尚未进行大规模的临床试验, 但动物模型已显示出有效的治疗作用。例如, 糖尿病肾病动物模型中, AVE7688 是一种血管肽酶, 可阻断 ACE 和 NP, 从而导致肾脏中一氧化氮合成增加, 内皮素-1 合成减少, 从而进一步减少蛋白尿, 延缓肾小球硬化和肾小管间质纤维化<sup>[24]</sup>。在糖尿病和高血压动物模型中也观察到

了类似的现象。总之, ACE2 和 NEP 是有希望的治疗靶点。

## 2.2 靶向肾小管球间反馈机制的肾脏保护疗法

### 2.2.1 钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i) 是一类降糖药, 已知可以降低血压, 减轻体质量, 并改善动脉僵硬度。SGLT2i 的另一个潜在作用是肾脏保护, 是通过肾小管球间反馈机制的影响而介导的<sup>[25]</sup>。此外, SGLT2 抑制作用可在血流动力学上受到调节, 可持续降低肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 104 周, 并在 3 周的清除期后得以逆转<sup>[26]</sup>。在临床研究中, SGLT2 的抑制导致血浆尿酸 (plasma uric acid, PUA) 水平降低了 10%~20%, 这一效应可能与额外的肾脏保护有关。SGLT2i 具有较好的肾脏保护作用, 包括 GFR 的下降, 继而维持稳定的肾功能和白蛋白尿。在 T2DM 动物模型中联合使用 SGLT2i-ACEi 可起到降低血压、蛋白尿, 延缓肾小球损伤和肾纤维化作用相关, 联合应用具有协同作用<sup>[27]</sup>。因此, 研究 SGLT2i 与常规 RAAS 抑制剂之间的联合作用, 对于早期和晚期糖尿病肾病的进展至关重要。

### 2.2.2 基于肠促胰岛素疗法

肠促胰岛素疗法是另一类降糖剂, 例如胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶-4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i)。作为新兴的肾脏保护剂引起了研究者的极大兴趣。内源性 GLP-1 通过增加胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素和抑制胰高血糖素分泌来降低葡萄糖。在糖尿病动物研究中, DPP-4 的表达和活性较高, 而 GLP-1 受体的表达较低。在 T2DM 的患者中, DPP-4 的活性增加, 并与较高的糖化血红蛋白和蛋白尿相关, DPP-4i 治疗后可限制微量白蛋白尿的发生和发展。在糖尿病动物模型中, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4i 还可降低氧化应激, 局部炎症反应, 抵消 Ang II 的作用, 减少白蛋白尿和肾小球硬化<sup>[28-29]</sup>。但关于基于肠促胰岛素疗法对肾脏保护作用的临床资料仍有限。

## 2.3 糖尿病肾病中的抗纤维化药物

神经激素和肾小管因素可导致肾小球高滤过率, 进而引起炎症和纤维化途径的激活。因此干扰炎症和纤维化途径的药物在治疗糖尿病肾病方面具有潜在的重要性。其中阻止 AGEs 的形成和 TGF- $\beta$  的药物研究较为广泛<sup>[30]</sup>。细胞内高血糖引起 AGEs 产生增加, 与异常的 ECM 成分相互作用进而激活氧化应激、炎症和肾纤维化途径来介导肾脏损伤<sup>[31]</sup>。AGEs 受体在糖尿病大鼠模型和糖尿病肾病患者的系膜细胞中均表达, 并且 AGEs-AGEs 受体相互作用促进氧化应激和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的活化, 从而导致促炎性细胞因子的产生<sup>[32]</sup>。在糖尿病小鼠中阻断这些相互作用可降低炎性细胞因子的水平 (例如 TNF- $\alpha$ , IL-6)。还已经报道, 在患有 T1DM 的青年人中, 血清 AGEs 水平与肾脏损害的进展相关<sup>[33]</sup>。因此, AGEs 是糖尿病肾病治疗的有效靶点。

体内外研究结果均表明, 纤维化因子 TGF- $\beta$  在糖尿病肾病的进展中起着重要作用。已经确定了抗 TGF- $\beta$  抗体在糖尿病肾病中的疗效。在大鼠糖尿病模型中, 与单独使用 ACE 抑制剂相比, 抗 TGF- $\beta$  单克隆抗体 1D11 与 ACE 抑制剂联合使用时, 可减少间质体积扩张<sup>[34]</sup>。除直接靶向 TGF- $\beta$  的药物外, 还包括通过降低 TGF- $\beta$  的表达发挥抗纤维化作用的化合物。舒洛地特是低分子量肝素和硫酸皮肤素的混合物, 可抑制 TGF- $\beta$  的产生。在一项剂量依赖性研究中, 患有糖尿病和微量白蛋白尿的受试者接受了 50 mg、100 mg、200 mg 舒洛地特或安慰剂疗法, 尿白蛋白排泄率是主要终点。4 个月后, 与安慰剂相比, 所有舒洛地特组均观察到白蛋白排泄率呈剂量依赖性降低<sup>[35]</sup>。随后, 进行了一项更大的随机实验, 以研究 200 mg/d 的舒洛地特与安慰剂相比的疗效, 但由于未能检测到治疗组和对照组之间尿蛋白或血清肌酐变化的显著差异, 该实验被终止<sup>[36]</sup>。糖尿病肾病治疗中抗纤维化化合物的研究已经进行了十多年, 设计良好的临床实验是至关重要的。



### 3 展望

糖尿病肾病是比较严重的健康问题,虽然目前有多种治疗糖尿病肾病的方法,但仍存在很大的残留风险。传统的 RAAS 抑制剂药物只能部分保护糖尿病肾病的发展和进展。因此研究人员必须重视糖尿病肾病的发病机制,针对导致糖尿病肾病的其他发病机制的药物已被深入研究。靶向机制的新型药物,例如肾小球超滤、炎症和纤维化已经成为治疗糖尿病肾病的主要方向。寻找新型药物具有很大的挑战,希望在未来能开发出特定的干预措施。

#### 参考文献:

- [1] WAKISAKA M, KAMOUCI M, KITAZONO T. Lessons from the trials for the desirable effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on diabetic cardiovascular events and renal dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5668. DOI: 10.3390/ijms20225668.
- [2] GNUDI L, COWARD R J M, LONG D A. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(11): 820-830. DOI: 10.1016/j.tem.2016.07.002.
- [3] PIERRE-JEAN S, MANJULA D, WHELOCK K M, et al. Urine metabolites are associated with glomerular lesions in type 2 diabetes[J]. *Metabolomics*, 2018, 14(6): 84. DOI: 10.1007/s11306-018-1380-6.
- [4] BELLIN A R, ZHANG Y, THAI K, et al. Impaired SIRT1 activity leads to diminution in glomerular endowment without accelerating age-associated GFR decline[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(9): e14044. DOI: 10.14814/phy2.14044.
- [5] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropathy: is there a role for oxidative stress? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 50-63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.
- [6] TUTTLE K R. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 14-16. DOI: 10.2337/dbi16-0056.
- [7] SANDHOLM N, VAN ZUYDAM N, AHLQVIST E, et al. The genetic landscape of renal complications in type 1 diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 557-574. DOI: 10.1681/asn.2016020231.
- [8] MILAS O, GADALEAN F, VLAD A, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2019: 107479. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107479.
- [9] SU H, WAN C, SONG A, et al. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2\_29.
- [10] TURKMEN K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(5): 837-844. DOI: 10.1007/s11255-016-1488-4.
- [11] ZHANG C X, LI Q, LAI S S, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by Sanziguben Granule inhibiting EMT through Nrf2-mediated anti-oxidative effects in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 207-216. DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.009.
- [12] NOGUERA C B, BAO S, PETERSEN K J, et al. Using deep learning for a diffusion-based segmentation of the dentate nucleus and its benefits over atlas-based methods[J]. *J Med Imaging*, 2019, 6(4): 044007. DOI: 10.1117/1.JMI.6.4.044007.
- [13] QIAO Y C, CHEN Y L, PAN Y H, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Medicine*, 2017, 96(15): e6583. DOI: 10.1097/md.0000000000006583.
- [14] HOU B Y, QIANG G F, ZHAO Y R, et al. Salvianolic acid A protects against diabetic nephropathy through ameliorating glomerular endothelial dysfunction via inhibiting AGE-RAGE signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2378-2394. DOI: 10.1159/000486154.
- [15] LIU Q Y, DUAN Q, FU X H, et al. Value of elastography point quantification in improving the diagnostic accuracy of early diabetic kidney disease[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(23): 3945-3956. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i23.3945.
- [16] WANG Z J, HAN Z J, TAO J, et al. Role of endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF- $\beta$ 1 in transplant kidney

- interstitial fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2359-2369. DOI: 10.1111/jcmm.13157.
- [17] CHEN Z Y, YUAN Y Y, ZOU X R, et al. Radix puerariae and fructus crataegi mixture inhibits renal injury in type 2 diabetes via decreasing of AKT/PI3K[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17: 454. DOI: 10.1186/s12906-017-1945-3.
- [18] DEWANJEE S, BHATTACHARJEE N. MicroRNA: a new generation therapeutic target in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 32-47. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.06.017.
- [19] RAMOS A M, FERNANDEZFERNANDEZ B, PEREZGOMEZ M V, et al. Design and optimization strategies for the development of new drugs that treat chronic kidney disease[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 15(1): 101-115. DOI: 10.1080/17460441.2020.1690450.
- [20] MOSENZON O, LEIBOWITZ G, BHATT D L, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial[J]. *Dia Care*, 2017, 40(1): 69-76. DOI: 10.2337/dc16-0621.
- [21] MIZUIRI S. ACE and ACE2 in kidney disease[J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(1): 74. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.74.
- [22] LIU C X, HU Q, WANG Y, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: A comparison with ACE inhibition[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 59-69. DOI: 10.2119/molmed.2010.00111.
- [23] WANG L F, LIN W Q, CHEN J H. Krüppel-like factor 15: a potential therapeutic target for kidney disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9): 1955-1961. DOI: 10.7150/ijbs.34838.
- [24] JAMES M T, MANNS B J. Neprilysin inhibition and effects on kidney function and surrogates of cardiovascular risk in chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1515-1518. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036523.
- [25] BENIGNI A, ZOJA C, ZATELLI C, et al. Vasoepitidase inhibitor restores the balance of vasoactive hormones in progressive nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(5): 1959-1965. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00982.x.
- [26] GUZZI F, CIRILLO L, ROPERTO R M, et al. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: An Updated View[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4941. DOI: 10.3390/ijms20194941.
- [27] PANCHAPAKESAN U, PEGG K, GROSS S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells: renoprotection in diabetic nephropathy? [J]. *Plos One*, 2013, 8(2): e54442. DOI: 10.1371/journal.pone.0054442.
- [28] KOJIMA N, WILLIAMS J M, TAKAHASHI T, et al. Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DM rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(3): 464-472. DOI: 10.1124/jpet.113.203869.
- [29] SUN A L, DENG J T, GUAN G J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2012, 9(4): 301-308. DOI: 10.1177/1479164111434318.
- [30] ISAKA Y. Targeting TGF- $\beta$  signaling in kidney fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2532. DOI: 10.3390/ijms19092532.
- [31] KIM Y, KIM S, KIM K, et al. The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1389. DOI: 10.3390/cells8111389.
- [32] MANNUCCI E, PALA L, CIANI S, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(6): 1168-1172. DOI: 10.1007/s00125-005-1749-8.
- [33] ELSEWEIDY M M, ELSWEFY S E, YOUNIS N N, et al. Pyridoxamine, an inhibitor of protein glycation, in relation to microalbuminuria and proinflammatory cytokines in experimental diabetic nephropathy[J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(8): 881-888. DOI: 10.1177/1535370213494644.
- [34] TANG Y T, ZHANG F F, HUANG L, et al. The protective mechanism of fluorofenidone in renal interstitial inflammation and fibrosis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(3): 195-203. DOI: 10.1097/maj.0000000000000501.
- [35] HANSEN N M, RUSSELL N, COOPER M E. Recent advances in glucose-lowering treatment to reduce diabetic kidney disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(9): 1325-1333. DOI: 10.1517/14656566.2015.1041502.
- [36] LIU Y N, ZHOU J W, LI T T, et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1-10. DOI: 10.1155/2017/4989847.

(责任编辑: 刘俊华)