

糖尿病肾病发病机制研究进展

林子桐, 张 超, 沈雪梅

(广东药学院中药学院, 广东 广州 510006)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病的并发症之一, 在其发病过程中都伴随着复杂的机体代谢紊乱性改变, 目前糖尿病肾病肾损伤的确切发病机制尚未完全明确。本文综述了潜在的糖尿病肾病治疗靶点, 包括血流动力学、晚期糖基化终末产物、氧化应激、多元醇通路、蛋白激酶 C 及各种细胞因子的激活等多个方面。进一步研究发病机制以及有效的防治方法对治疗糖尿病肾病具有重要意义。

关键词: 糖尿病肾病; 发病机制

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2014)05-0765-09

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2014.05.013

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN), 是糖尿病常见的重要并发症, 是糖尿病致死、致残的主要原因。如诊治不及时, DN 发展到肾病末期时, 将只能采用透析甚至是肾移植。DN 早期的主要病理特征是肾小球肥大, 肾小球和肾小管基底膜增厚及系膜区细胞外基质的进行性积聚; 后期为肾小球、肾小管间质纤维化。临床上早期可表现为肾小球滤过率减少, 然后出现微量白蛋白尿、动脉血压升高、蛋白尿和体液潴留, 最终导致肾衰竭。

DN 的发病机制复杂, 迄今尚未完全清楚。目前普遍认为, 由高血糖介导的代谢失常和血流动力学的途径是导致肾损伤的主要原因。高血糖通过非酶途径产生的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的积聚、激活蛋白激酶 C、多元醇通路和氧化应激的加速、血管活性物质及细胞因子(转化生长因子、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子 α 等)的激活、激肽释放酶-激肽系统作用等因素引起组织损伤, 各因素间又相互影响。

1 血流动力学

血流动力学因素在 DN 的发病机制中涉及全身和肾小球内的血压的增加和各种血管活性激素途径的激活^[1]。近些年, 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)被认为是肾损伤的主要原因, 高糖和机械应力导致局部RAS兴奋,

肾局部形成血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)升高, 动脉扩张等引起许多与 DN 相关的病理生理改变, 包括增加肾小球内压力、肾单位肾小球滤过率升高、传入与传出神经动脉介导的血管扩张导致渐进性肾小球损伤^[2]。

Ang II 在 RAS 中是具有最强的生物活性产物, 也是调节体液和电解质平衡的重要物质, 刺激醛固酮的生成, 激活交感神经系统, 并增加钠的重吸收^[3]。许多研究表明, Ang II 通过多种途径参与 DN 的病变过程。Ang II 通过多种机制刺激转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)在肾的表达和上调 TGF- β 的受体, 也可以在没有 TGF- β 介导的情况下直接将 Smad 蛋白磷酸化。Ang II 也可直接抑制系膜细胞中胶原酶活性, 从而降低其降解基质的能力; 同时, Ang II 可促进多种细胞因子生成, 抑制肾病蛋白表达, 促进肾小球硬化的发展^[4]。

血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)是 RAS 中调节和代谢 AngII 生成 Ang1-7 的关键酶^[5], 也是被认为是内源性保护肾的酶, 在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠足细胞的研究中, 转染 ACE-2 可以有效抵抗早期蛋白尿, 部分保护足细胞数量和蛋白, 同时也可以减轻肾小球病理损伤以及减少肾皮质 TGF- β_1 的表达^[6]。ANG1-7 通过减少糖尿病小鼠肾纤维化, 它与信号转导和转录通路去磷酸化有关。通过降低 NADPH 氧化酶活性和减少在肾脂肪组织的免疫来抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基的产生。另外, 也能增加肾脂肪甘油三酯脂酶的表达发挥肾保护作用^[7]。

在肾病早期, 肾小球滤过率增加与肾微血管增殖是一种可逆的病理变化^[8], 所以抑制肾微血管病理变化具有重要的作用。临床上采用奥美沙坦

作者简介: 林子桐, 男, 硕士研究生, Tel: 15014187915, E-mail: linzit@outlook.com; 沈雪梅, 女, 教授, 主要从事中药制剂新技术与新剂型和中药新药开发研究。

通讯作者: 沈雪梅, E-mail: shenxm1957@sina.com

(olmesartan) 进行治疗,可以显著减弱 Ang II 介导的氧化应激和炎症反应^[9],也能显著降低蛋白尿的水平^[10]。联用 ACE 抑制剂和(或) AT1 受体阻断剂对 RAS 的阻断治疗,有效抑制糖尿病患者 DN 发生和发展^[11]。也有研究显示,其显著减少 DN 小鼠在 R 蛋白 ACE-2 和 Ang-(1-7) 表达的下调的作用,可能是通过 AT-1R/MAPK 通路实现的^[9]。

2 非酶糖基化

AGE 具有广泛的化学、细胞和组织的作用,主要通过其电荷以及溶解度和特征分子的构象变化。AGE 特殊受体和结合蛋白的相互作用可以影响生长因子和细胞因子的表达,包括 TGF- β_1 和结缔组织生长因子,从而调控各种类型肾细胞的生长和增殖, DN 的许多病理改变都是由 AGE 诱导的。高血糖通过增加蛋白糖基化和 AGE 在组织中的积聚,造成肾小球基底膜结构改变,电荷屏障减弱,足细胞损伤,细胞外基质增生,并最终导致肾小球硬化。在多种 DN 的实验模型中,抑制 AGE 的形成或破坏其诱导的交联反应的药物都具有肾保护作用。

AGE 可以诱导组织肾小管上皮细胞的纤溶酶原激活物抑制物和组织转谷氨酰胺酶 mRNA 的表达,而这 2 个基因产物在细胞外基质降解的调节中发挥着重要作用^[12]。在细胞培养和糖尿病动物模型中,二甲双胍剂量依赖性地抑制 AGE 诱导的肾小管上皮细胞的凋亡、炎症反应和纤维化,从而改善肾小管损伤。其作用机制可能是通过 AMP 激活蛋白激酶的活化,抑制 AGE 受体的表达,减少 ROS 的产生^[13]。

在糖尿病 AGE 受体-基因缺陷型小鼠,给予 AGE 抑制剂可以降低蛋白尿,高滤过,肾小球硬化,肾功能线粒体 ATP 降低,改善肾小球硬化,肾小管间质扩张,这进一步证明了阻断 AGE-AGE 受体对改善 DN 的重要性^[14]。Ang II 受体阻滞剂与 AGE 受体抑制剂联用可以安全有效地减少 DN 患者蛋白尿以及降低耐受性^[11]。在对牡丹皮的抗炎活性研究中,其提取物能干预 AGE 受体来改善 AGE 诱导的肾小球系膜细胞功能障碍^[15]。

3 氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS) 自由基产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡的反应。糖尿病患者由于代谢紊乱,自由基产生增多,同时高血

糖状态及 DN 时产生过量 ROS^[16]。ROS 作为第二信使对细胞内信号转导通路的调节和最终基因的表达也很重要^[17]。炎症性细胞因子、Toll 样受体、Ang II、缓激肽、凝血酶、花生四烯酸、生长因子、和机械压力等都能诱导肾细胞 ROS 的产生,而 NADPH 氧化酶受到外来刺激后的激活是产生 ROS 的关键^[18-19]。

相关研究表明,高血糖诱导的细胞内 ROS 生成对于血糖的吸收以及随后的新陈代谢是必不可少的。 H_2O_2 上调纤连蛋白 mRNA 的表达和合成,这种作用可以被蛋白激酶 C 抑制剂有效地抑制或被蛋白激酶 C 消耗。由高血糖诱导的 ROS 的产生,反过来也与蛋白激酶 C、NF- κ B 和 AP-1 的活性有关,同时上调 TGF- β_1 、纤连蛋白 mRNA 的表达和合成,因为抗氧化作用有效地制止高血糖诱导的蛋白激酶 C、NF- κ B 和 AP-1 的激活以及在高血糖培养下肾小球系膜细胞上 TGF- β_1 和纤连蛋白的表达^[20]。NADPH 氧化酶也能激活蛋白激酶 C- α ,其作用机制可能是通过磷酸化使下游的 AGE 受体抑制 AGE 的损伤^[21]。

大量临床研究表明,使用 NADPH 氧化酶抑制剂通过减少氧化应激,显著地减少蛋白尿的发生,并防止形成肾小球硬化,延缓肾病的进展^[22]。在糖尿病条件下,基因敲低的小鼠体内 NOX4 活性的降低,可以减少高糖诱导足细胞凋亡,减少尿白蛋白排泄^[23]。西罗莫司(雷帕霉素)降低 NOX4 的表达和高血糖诱导的足细胞凋亡^[24]。最新研究也报道, NOX4 抑制剂通过提高血糖独立控制,预防 DN 的进展^[23]。所以, NADPH 氧化酶抑制剂可能是预防以及治疗 DN 潜在的药物靶点。

4 多元醇通路的激活

多元醇通路由醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)及其受体 NADPH 和山梨糖醇脱氢酶及其受体 NAD 组成。AR 在调节多元醇通路的同时也在糖代谢、渗透调节物质的调节以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)病理变化中起着重要的作用,其作用机制主要是通过 AGE 和 ROS 的产生以及 TGF- β ^[25]。作为多元醇通路关键酶 AR,其活化诱导山梨糖醇的沉积引起的氧化应激水平升高。山梨醇极性较强,不易透过细胞膜,同时果糖在细胞内不能进一步转化以致二者在细胞内堆积,造成细胞内的渗透压明显升高,细胞水肿进而损伤^[26];正常血糖条件下,AR 的活性很低或几乎没有,当在长期持续高血糖的刺激下,AR 的活性增高,限速酶 AR 将

多余的葡萄糖还原为山梨糖醇,然后通过山梨糖醇脱氢酶将其转换为果糖^[27]。在诱导糖尿病大鼠,低盐饮食降低肾 NADPH 氧化酶活性,可以防止胰岛素抵抗、肾脏纤维化和蛋白尿^[28]。针对 AR 与抑制剂以减少多元醇通路的活性,被证明是一个可行的方法来改善糖尿病并发症。

5 细胞因子

细胞因子作为多功能的多肽,在细胞上具有调节炎症和免疫反应的作用。它们为一系列的疾病包括糖尿病提供了重要的病理生理学信号。大量细胞因子的激活也可能是 DN 发病的一个重要机制。包括 TGF- β 、结缔组织生长因子和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等都参与了 DN 的发展进程,它们影响 ECM 及系膜细胞的代谢、肾血流动力学等,在 DN 的发生发展中占有重要地位。作为 DN 的重要致病介质,各种细胞因子的识别将为糖尿病的治疗提供新的潜在的治疗靶点。

5.1 转化生长因子与结缔组织生长因子

TGF- β 是高血糖、细胞因子等多种生化因素引起肾损伤共同的重要中介,与糖尿病肾细胞增殖、肾小球肥大及糖尿病肾细胞外基质蛋白积聚密切相关,也与肾间质纤维化、肾小球滤过屏障的损伤密切相关^[29]。TGF- β 是导致这些变化的重要原因,其作用机制可直接通过刺激 DN 成分和减少胶原酶的产生或间接通过其他纤维化因子。研究表明,TGF- β 也能通过诱导下游效应因子结缔组织生长因子的表达来促进纤维化^[30]。

TGF- β_1 通过刺激成纤维细胞、系膜细胞等肾内固有细胞活化增殖,分泌大量的 I, III 和 IV 型胶原及纤连蛋白等 ECM 成分,以及基质蛋白降解酶的抑制物;其既可以促进 ECM 成分沉积,同时又抑制其降解,导致肾组织硬化,加速了 DN 的进展^[31]。糖尿病动物使用抗 TGF- β 抗体进行治疗,可防止肾小球系膜基质扩张和肾功能下降,其作用机制可能是触发下游的 Smad 信号通路的活性^[32]。

结缔组织生长因子是由内皮细胞和成纤维细胞受 TGF- β 刺激而分泌的一种肽,在冠状动脉和皮肤纤维化过程中过度表达^[33]。在 DN 的临床和临床前模型,钙结合蛋白 2 可以在多种刺激因素下上调表达,包括血糖升高、AGE、各种血流动力学因素以及缺氧和氧化应激等。钙结合蛋白 2 的表达可预防 DN,其机制可能是同时通过诱导新的矩阵和抑制基质降解的。

作为 TGF- β 的下游因子,可介导 TGF- β 促进细胞外基质积聚的效应,参与了组织纤维化过程^[34]。研究表明,结缔组织生长因子自身表达和调节近端肾小管上皮细胞的 TGF- β 和 HGF,诱发糖尿病大鼠肾小球超滤、肾小管上皮细胞中度纤维化和肾间质成纤维细胞的活性,其活性是依赖于促生长因子 I。表明结缔组织生长因子作为 TGF- β 的下游因子对 DN 的慢性肾小管间质纤维化具有重要作用^[35]。

5.2 Nrf2 信号通路

Nrf2 是广泛介导内源性与外源性细胞应激反应的一种转录因子,可以影响许多解毒有害物质信号通路,维持细胞氧化还原平衡^[36],同时也是预防癌症和其他疾病的重要药物靶点,包括黄酮、异硫氰酸酯、茶多酚和三萜类化合物在内的天然和合成的化合物,能够诱导 Nrf2 的药理活性。这些化合物可用于预防若干氧化应激相关的疾病^[37]。

有研究显示,TGF- β_1 通过 Nrf2 的信号通路调控 AR 的表达^[38]。在对敲除了 Nrf2 基因链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠的研究中,使用 Nrf2 活化剂(莱菔硫烷与肉桂醛)可以显著减少与糖尿病相关的常见代谢紊乱,包括高血糖、多饮、多尿以及体质量降低,改善 DN 的病理特征,如氧化损伤、蛋白尿、肾肥大、DN 沉积和基底膜增厚^[39]。姜黄素通过激活 Nrf2 的功能,可以显著减弱高脂饲料喂养小鼠的肌肉氧化,改善葡萄糖耐受性。其改善慢性肾病引起的氧化应激和炎症的作用,也与通过 Nrf2 信号通路的激活有关^[40]。

最新研究显示,Nrf2 一般情况下被隔离在细胞质中通过抑制蛋白,keap1 的同型二聚体,其通过蛋白酶促进的 Nrf2 的泛素化和蛋白酶体降解^[36]。在氧化、化学、电刺激或是 Nrf2 活化物存在条件下,Nrf2 降解受阻以及转位到细胞核并与其他抗氧化成分结合。反之,诱导细胞防御基因的表达,如抗氧化酶。抗氧化酶增加谷胱甘肽合成和再生的水平,刺激了 NADPH 的合成,上调转录因子、生长因子及其受体表达,并减少活性化合物毒性。2 型 DN 患者给予 Nrf2 激活剂甲基 bardoxolone 进行治疗,可以显著改善肾小球滤过率,降低蛋白尿^[41-42]。

5.3 血管内皮生长因子

VEGF 由足细胞分泌,也是足细胞、系膜细胞和血管内皮细胞的生存所必需的一种蛋白质。异常的血管生成被认为是 DN 的特征之一,VEGF 及其受体对调控血管生成、调节血管通透性以及维持肾小球毛细血管的完整性和功能具有重要作用^[43]。

VEGF-A 和 NO 途径之间的异常将会增加氧化应激,从而加剧糖尿病^[44]。缺氧、Ang、高糖、AGE 和 TNF- α 等均可增加 VEGF 基因转录和蛋白表达。高糖环境下,血红蛋白与氧结合能力增强,缺氧是 VEGF 最强的刺激因子,是导致 VEGF 表达上调的主要原因^[45]。部分临床研究也表明,VEGF 水平的升高是在糖尿病血管内皮功能障碍的一个表现^[46]。腺苷 A2B 受体拮抗剂通过调节 VEGF/NO 的平衡抑制肾中 VEGF 过度表达,提高肾组织亚硝酸盐的含量^[47]。

5.4 肿瘤坏死因子 α

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 是一种重要的免疫调节的细胞因子,也是主要的促炎细胞因子之一,在介导炎症中起着重要的作用。TNF- α 被认为是在高血糖或糖尿病状态下多种生理病理的改变以及导致 DN 的共同的最终的中介物质,特别是对微血管的病变具有多样性效应。在肾小管间质和近端肾小管上皮细胞中,提高 TNF- α 的水平将会引起肾损伤,其作用机制主要是通过减少血流量、滤过率和改变毛细血管壁的通透性^[48]。TNF- α 主要是通过与 2 种特殊的受体的结合来介导其生物活性:TNF 受体 1 (TNFR1) 和 TNFR2。值得注意的是,2 型糖尿病患者发展到终期肾衰竭与其循环中 TNFR 浓度的升高有关^[49-50]。

与正常组相比,糖尿病大鼠肾中 TNF- α 的 mRNA 和蛋白水平显著性升高。在早期糖尿病的发展阶段阻断, TNF- α 可以全面预防糖尿病。同样也证明,Ang 作为自身免疫炎症细胞因子在 DN 中的重要性^[51]。

5.5 炎症因子

各种炎症分子和途径在糖尿病微血管并发症的发展中具有重要的作用,包括趋化因子 CCL2、CX3CL1 和 CCL5,黏附分子, NF- κ B, 炎症细胞因子如 IL-1, IL-6 和 IL-18 等涉及 DN 的发展过程^[52]。

在 DN 大鼠模型中, IL-1 的表达都有明显增加^[53]。其作用已经与升高其他炎症分子表达的增加有关,在 IL-1 的刺激下,几种类型的肾细胞中 ICAM-1, VCAM-1 和 E-选择素的表达也随之增加^[51,54]。另外,系膜细胞给予 IL-1,也能刺激前列腺素 E₂ 的合成以及水解磷脂酶 A2 的释放^[55]。同样的,使用 IL-1 对系膜细胞进行预处理,可以增强水解磷脂酶 A2-介导前列腺素 E218 的分泌,也提示了肾小球内血流动力学异常与前列腺素途径有关。最后, IL-1 与肾小管上皮细胞产生的透明质酸链

接,直接增加了血管内皮细胞的渗透性^[56]。DN 患者血清中的 IL-6 水平在大量蛋白尿期达到峰值,相关性分析显示 IL-6 水平与 AER 呈正相关,提示 IL-6 可能是 DN 由微量白蛋白尿进展至大量白蛋白尿期的重要因子^[57]。循环中的 IL-6 诱导血管内皮表达黏附分子,黏附炎症细胞,增加毛细血管通透性,损伤肾小球滤过屏障,促进蛋白尿发生发展^[58]。IL-18 可诱导其他炎症因子的产生,如 IL-1、TNF 及干扰素 γ (INF γ),还可介导内皮细胞凋亡^[52]。

在 DN 的发展过程中,作为炎症反应的重要调节因子,TLR4 和 NF- κ B 的表达上调以及过度激活可能是肾损伤的重要机制^[59]。在高血糖对小鼠体外系膜细胞的 TLR4 受体的作用研究中,随着 IL-6 和 MCP-1 的分泌的增加, NF- κ B 和 TGF- β_1 活性都显著性增加,表明 TLR4 受体的表达和活性在 DN 也具有一定的作用^[60]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中, ROCK 抑制剂可以抑制 RhoA/ROCK 的活性和 NF- κ B 核易位,也可以显著性地降低肾的 FN, ICAM-1 和 TGF- β_1 的蛋白水平。研究结果显示,通过 RhoA/ROCK 信号通路可以调节 NF- κ B 上调免疫基因并介导 DN 的发展^[61-62]。增强 TLR4 的表达可能促使肾病早期从微量白蛋白尿演变为明显的蛋白尿^[63]。

5.6 蛋白激酶 C

PKC 作为一种细胞质酶,广泛存在于机体组织器官及细胞中,影响信号转导通路以及细胞增殖、分化和凋亡等。PKC 是许多外在刺激因子如激素、神经递质等发挥作用的重要信号调节因子,至少有 15 种亚型的一系列的苏氨酸蛋白激酶,包括 PKC- α , - β_1 , - β_2 , - δ 和 - ϵ ,在糖尿病大鼠肾小球和肾小球系膜细胞暴露在高血糖状态时均可以被激活^[64]。PKC 的活性包括调控一系列的血管功能,如调节血管内皮细胞通透性和收缩性、ECM 的合成、细胞增殖和凋亡、血管生成、白细胞黏附、激活和抑制细胞因子以及细胞生长等^[65]。PKC 途径可能通过 3 方面促进 DN 的发生发展:① 上调 TGF- β 及 CTGF 的表达以增加纤连蛋白及 W 型胶原酶的表达使 ECM 扩张,促进 DN 的发生;② 增加 VEGF 的表达使肾小球毛细血管的通透性增加,导致大量的蛋白质外流,蛋白质蓄积在 ECM,导致肾小球硬化及蛋白尿,并最终形成 DN;③ 促使 NADPH 氧化酶形成,使机体发生氧化应激,促进 DN 形成^[66]。

研究显示, PKC- α 亚型应用于治疗 DN 的机制是通过上调 VEGF 的表达^[67]。PKC- α 和 PKC- β 也与增加 NADPH 氧化酶的活性及其依赖的过氧产

物有关,表明这些 PKC 亚型诱导肾损伤具有相同的通路^[68]。用姜黄素治疗均显著改善 PKC- α 和 PKC- β 介导 VEGF 和 TGF- β_1 表达^[69]。在糖尿病中阻滞 PKC- α 和 PKC- β 异型,有利于控制蛋白尿以及 DN 的发展^[70]。

6 其他

经典的 mTOR 抑制剂西罗莫司可以降低 mTOR 的活性,阻止高糖诱导 SREBP-1 表达上调,所以抑制 mTOR 可能是用于治疗 DN 肾脂质沉积的新药物分子靶点^[71]。相关研究也显示,高血糖也可以通过激活 P13K/AI 通路导致足细胞表型改变,介导足细胞损伤^[72]。在低蛋白饮食喂养的糖尿病大鼠,采用干细胞静脉注射治疗,TNF- α 在肾小管间质中的表达显著下降,显著改善 24 h 尿微量白蛋白、血清尿素和肌酐浓度,同时增加血管生长因子 VEGF 和抗凋亡蛋白 BCL-2,而减少促炎症因子 TNF- α 和 TGF- β ^[73]。

7 展望

DN 是一种全身代谢性综合征,在其发病过程中各种细胞活动和信号通路的激活、大量细胞因子生物活性的相互作用等都参与了 DN 的发展过程,随着发病机制研究的深入,将进一步认识 DN 以及为 DN 治疗提供更多治疗靶点以及临床诊断的标志物。DN 与其他慢性肾病的区别在于持续高血糖对肾的刺激,加速进入 DN 末期,其机制目前也尚未完全明确。DN 在不同阶段,各种信号分子表达的差异、不同作用机制药物的作用以及相互交叉作用也有着广阔的研究前景。中医药多成分、多靶点的作用特点对 DN 防治也有很好的疗效,在传承中医药理论的基础上,开发出安全有效、机制清楚的中药产品将为未来 DN 领域带来新的突破。

参考文献:

- [1] Nguyen DCA, Touyz RM. A new look at the renin-angiotensin system-focusing on the vascular system[J]. *Peptides*, 2011, **32**(10):2141-2150.
- [2] Wada J, Sun L, Kanwar YS. Discovery of genes related to diabetic nephropathy in various animal models by current techniques[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, **169**:161-174.
- [3] Lo CS, Liu F, Shi Y, Maachi H, Chenier I, Godin N, et al. Dual RAS blockade normalizes angiotensin-converting enzyme-2 expression and prevents hypertension and tubular apoptosis in Akita angiotensinogen-transgenic mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **302**(7):F840-F852.
- [4] Reudelhuber TL. Prorenin, Renin, and their receptor: moving targets [J]. *Hypertension*, 2010, **55**(5):1071-1074.
- [5] Patel VB, Zhong JC, Fan D, Basu R, Morton JS, Parajuli N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a critical determinant of angiotensin II-induced loss of vascular smooth muscle cells and adverse vascular remodeling [J/OL]. *Hypertension*, 2014. <http://hyper.ahajournals.org/cgi/lookup?view=long&pmid=24799609>
- [6] Nadarajah R, Milagres R, Dilauro M, Gutsol A, Xiao F, Zimpelmann J, et al. Podocyte-specific overexpression of human angiotensin-converting enzyme 2 attenuates diabetic nephropathy in mice [J]. *Kidney Int*, 2012, **82**(3):292-303.
- [7] Mori J, Patel VB, Ramprasath T, Alroba OA, DesAulniers J, Scholey JW, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, **306**(8):F812-F821.
- [8] Li Z, Woollard JR, Wang S, Korsmo MJ, Ebrahimi B, Grande JP, et al. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, **301**(5):F1078-F1087.
- [9] Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Watanabe K, Sari FR, Meilei H, Giridharan VV, et al. Modulation of AT-1R/MAPK cascade by an olmesartan treatment attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **348**(1):104-111.
- [10] Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2011, **364**(10):907-917.
- [11] Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, **61**(2):211-218.
- [12] Sasai Y, Iwakawa K, Yanagida K, Shen Y, Hosono T, Ariga T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate renal epithelial cells to release chemokines that recruit macrophages, leading to renal

- fibrosis[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, **76**(9):1741-1745.
- [13] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression[J]. *Horm Metab Res*, 2012, **44**(12):891-895.
- [14] Tan AL, Sourris KC, Harcourt BE, Thallas-Bonke V, Penfold S, Andrikopoulos S, *et al.* Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition, or dietary AGE control in experimental diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, **298**(3):F763-F770.
- [15] Zhang MH, Feng L, Zhu MM, Gu JF, Jiang J, Cheng XD, *et al.* The anti-inflammation effect of Moutan Cortex on advanced glycation end products-induced rat mesangial cells dysfunction and high-glucose-fat diet and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, **151**(1):591-600.
- [16] Hakim FA, Pflueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease[J]. *Med Sci Monit*, 2010, **16**(2):RA37-RA48.
- [17] Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2005, **43**(2):289-330.
- [18] Wardle EN. Cellular oxidative processes in relation to renal disease[J]. *Am J Nephrol*, 2005, **25**(1):13-22.
- [19] Plesková M, Beck KF, Behrens MH, Huwiler A, Fichtlscherer B, Wingerter O, *et al.* Nitric oxide down-regulates the expression of the catalytic NADPH oxidase subunit Nox1 in rat renal mesangial cells[J]. *FASEB J*, 2006, **20**(1):139-141.
- [20] Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose [J]. *Kidney Int Suppl*, 2000, **77**:S19-S25.
- [21] Thallas-Bonke V, Thorpe SR, Coughlan MT, Fukami K, Yap FY, Sourris KC, *et al.* Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C- α -dependent pathway[J]. *Diabetes*, 2008, **57**(2):460-469.
- [22] Etoh T, Inoguchi T, Kakimoto M, Sonoda N, Kobayashi K, Kuroda J, *et al.* Increased expression of NAD(P)H oxidase subunits, NOX4 and p22phox, in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats and its reversibility by interventional insulin treatment[J]. *Diabetologia*, 2003, **46**(10):1428-1437.
- [23] Sedeek M, Gutsol A, Montezano AC, Burger D, Nguyen DCA, Kennedy CR, *et al.* Renoprotective effects of a novel Nox1/4 inhibitor in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, **124**(3):191-202.
- [24] Eid AA, Ford BM, Bhandary B, de Cassia Caviglieri R, Block K, Barnes JL, *et al.* Mammalian target of rapamycin regulates Nox4-mediated podocyte depletion in diabetic renal injury[J]. *Diabetes*, 2013, **62**(8):2935-2947.
- [25] Xie P, Sun L, Oates PJ, Srivastava SK, Kanwar YS. Pathobiology of renal-specific oxidoreductase/myo-inositol oxygenase in diabetic nephropathy: its implications in tubulointerstitial fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, **298**(6):F1393-F1404.
- [26] Liu XH. Effect of aldose reductase inhibitor on rat kidney aldose reductase gene expression(醛糖还原酶抑制剂对大鼠肾脏醛糖还原酶基因表达的影响)[D]. Hebei Medical University(河北医科大学), 2005.
- [27] Abdillahi M, Ananthakrishnan R, Vedantham S, Shang L, Zhu Z, Rosario R, *et al.* Aldose reductase modulates cardiac glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation during ischemia-reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, **303**(3):H297-H308.
- [28] Oudot C, Lajoix AD, Jover B, Rugale C. Oxidative stress and beneficial effect of sodium restriction on kidney damage associated with insulin resistance in rats [J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2012, **61**(3):162-166.
- [29] Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, Neuwirt H, Mayer B, Mayer G, *et al.* Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Diabet Med*, 2012, **29**(5):567-577.
- [30] Yokoi H, Sugawara A, Mukoyama M, Mori K, Makino H, Suganami T, *et al.* Role of connective tissue growth factor in profibrotic action of transforming growth factor- β : a potential target for preventing renal fibrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**(4 Suppl 1):S134-S138.
- [31] Valladares-Salgado A, Angeles-Martínez J, Rosas M, García-Mena J, Utrera-Barillas D, Gómez-Díaz R, *et al.* Association of polymorphisms within the transforming growth factor- β_1 gene with diabetic

- nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations [J]. *Nephrology* (Carlton), 2010, **15**(6):644-668.
- [32] Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up [J]. *Semin Nephrol*, 2003, **23**(6):532-543.
- [33] Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, *et al.* Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**(1):25-38.
- [34] Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, **4**(2):136-142.
- [35] Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2001, **60**(1):96-105.
- [36] Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, Park BK. The Nrf2 cell defence pathway: keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, **85**(6):705-717.
- [37] Li Y, Paonessa JD, Zhang Y. Mechanism of chemical activation of Nrf2 [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(4):e35122.
- [38] Wang F, Tian F, Whitman SA, Zhang DD, Nishinaka T, Zhang N, *et al.* Regulation of transforming growth factor β_1 -dependent aldose reductase expression by the Nrf2 signal pathway in human mesangial cells [J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, **91**(10):774-781.
- [39] Zheng H, Whitman SA, Wu W, Wondrak GT, Wong PK, Fang D, *et al.* Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, **60**(11):3055-3066.
- [40] Soetikno V, Sari FR, Lakshmanan AP, Arumugam S, Harima M, Suzuki K, *et al.* Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, **57**(9):1649-1659.
- [41] Pergola PE, Krauth M, Huff JW, Ferguson DA, Ruiz S, Meyer CJ, *et al.* Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and Stage 3b-4 CKD [J]. *Am J Nephrol*, 2011, **33**(5):469-476.
- [42] Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, *et al.* Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2011, **365**(4):327-336.
- [43] Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2013, **2013**:184539.
- [44] Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2012, **32**(4):385-393.
- [45] Baelde HJ, Eikmans M, Lappin DW, Doran PP, Hohenadel D, Brinkkoetter PT, *et al.* Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss [J]. *Kidney Int*, 2007, **71**(7):637-645.
- [46] Schlingemann RO, Van Noorden CJ, Diekmann MJ, Tiller A, Meijers JC, Koolwijk P, *et al.* VEGF levels in plasma in relation to platelet activation, glycemic control, and microvascular complications in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, **36**(6):1629-1634.
- [47] Patel L, Thaker A. The effects of adenosine A2B receptor inhibition on VEGF and nitric oxide axis-mediated renal function in diabetic nephropathy [J/OL]. *Ren Fail*, 2014, <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/0886022X.2014.900404>
- [48] Donnahoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR. Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Urol*, 1999, **162**(1):196-203.
- [49] Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Urinary tumour necrosis factor- α excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**(12):3428-3434.
- [50] Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, *et al.* Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, **23**(3):507-515.
- [51] Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, Claverie F, Flores C, *et al.* Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, (99):S98-S102.
- [52] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, **7**(6):

- 327-340.
- [53] Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandet C, Bélair MF, Michel O, Perdereau B, *et al.* Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2000, **49**(3):466-475.
- [54] Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, **19**(3):433-442.
- [55] Pfeilschifter J, Pignat W, Vosbeck K, Märki F. Interleukin 1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate prostaglandin synthesis and phospholipase A2 release from rat renal mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, **159**(2):385-394.
- [56] Jones S, Jones S, Phillips AO. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2001, **59**(5):1739-1749.
- [57] Cai PL. The levels and significance of inflammation-related factors in the progression of diabetic nephropathy(炎症相关因子在糖尿病肾病进展中的变化情况及临床意义)[D]. Chongqing Medical University(重庆医科大学), 2012.
- [58] Navarro JF, Mora C, Gómez M, Muros M, López-Aguilar C, García J. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in type 2 diabetic patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, **23**(3):919-926.
- [59] Xu XX, Qi XM, Zhang W, Zhang CQ, Wu XX, Wu YG, *et al.* Effects of total glucosides of paeony on immune regulatory Toll-like receptors TLR2 and 4 in the kidney from diabetic rats[J]. *Phytomedicine*, 2014, **21**(6):815-823.
- [60] Kaur H1, Chien A, Jialal I. Hyperglycemia induces Toll like receptor 4 expression and activity in mouse mesangial cells: relevance to diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **303**(8):F1145-F1150.
- [61] Xie X, Peng J, Chang X, Huang K, Huang J, Wang S, *et al.* Activation of RhoA/ROCK regulates NF- κ B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, **369**(1-2):86-97.
- [62] Fang CX. The roles of RhoA/ Rho kinase and TGF- β_1 /CTGF pathway in diabetic hepatic fibrosis in rats with type 2 diabetes(Rho/Rho 激酶通路与转化生长因子 β_1 通路在 2 型糖尿病大鼠肾病中的作用)[D]. Hebei Medical University(河北医科大学), 2012.
- [63] Verzola D, Cappuccino L, D'Amato E, Villaggio B, Gianiorio F, Mij M, *et al.* Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria[J]. *Kidney Int*, 2014, doi: 10.1038/ki.2014.116.
- [64] Battaini F, Mochly-Rosen D. Happy birthday protein kinase C: past, present and future of a superfamily[J]. *Pharmacol Res*, 2007, **55**(6):461-466.
- [65] Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int Suppl*, 2007, (106):S49-S53.
- [66] Geraldès P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, **106**(8):1319-1331.
- [67] Yao L, Wang J, Mao Y, Zhu H, Deng A, Zhu Z. Different expressions of protein kinase C- α , β I and β II in glomeruli of diabetic nephropathy patients[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, **26**(6):651-653.
- [68] Zhang S, Zhang Y, Wei X, Zhen J, Wang Z, Li M, *et al.* Expression and regulation of a novel identified TNFAIP8 family is associated with diabetic nephropathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1802**(11):1078-1086.
- [69] Soetikno V, Watanabe K, Sari FR, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, *et al.* Curcumin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting PKC- α and PKC- β 1 activity in streptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, **55**(11):1655-1665.
- [70] Menne J, Shushakova N, Bartels J, Kiyan Y, Laudeley R, Haller H, *et al.* Dual inhibition of classical protein kinase C- α and protein kinase C- β isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2013, **62**(4):1167-1174.
- [71] Hao J, Zhu L, Li F, Liu Q, Zhao X, Liu S, *et al.* Phospho-mTOR: a novel target in regulation of renal lipid metabolism abnormality of diabetes[J]. *Exp Cell Res*, 2013, **319**(14):2296-2306.
- [72] Xing LL. The role of PI3K/Akt pathway in the podocyte injury of diabetic nephropathy(PI3K/Akt 通路在糖尿病肾病足细胞损伤中的作用)[D]. Hebei Medical University(河北医科大学), 2012.
- [73] Abdel Aziz MT, Wassef MA, Ahmed HH, Rashed L, Mahfouz S, Aly MI, *et al.* The role of bone marrow derived-mesenchymal stem cells in attenuation of kidney function in rats with diabetic nephropathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, **6**(1):34.

Advances in pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy

LIN Zi-tong, ZHANG Chao, SHEN Xue-mei

(School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University of Pharmacy,
Guangzhou 510006, China)

Abstract: This review is intended to present the latest information on the pathogenesis of diabetic nephropathy based on the studies of recent years, involving potential therapeutic targets of diabetic nephropathy, such as hemodynamic dysfunctions, advanced glycation end-product, lipid metabolism disorders, inflammatory cytokines, and oxidative stress. Further studies are mandatory to investigate the effect of various interventions that modulate the pathogenesis in the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy; pathogenic mechanism

Corresponding author: SHEN Xue-mei, E-mail: shenxm1957@sina.com

(收稿日期: 2014-03-26 接受日期: 2014-07-10)

(本文编辑: 乔虹)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下: 普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集; 汇编包括多著者或个人著者的论文集, 也可标注为 M。

电子文献载体类型标志如下: 磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格, 若使用符号表示“未测”或“未做”, 可用“...”或“ND”表示; 如果表示“未测到”或数值小于有效数字, 可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。