

综述

聚焦炎症与糖尿病肾病：探索临床治疗新思路

杨博, 张萍, 张艺漾, 常晓彤*

河北北方学院临床检验诊断学重点实验室, 河北张家口 075000

[中图分类号] R453 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0033.2025.0515

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨博, 张萍, 张艺漾, 等. 聚焦炎症与糖尿病肾病: 探索临床治疗新思路[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1618-1626.

[收稿日期] 2025-01-07 [录用日期] 2025-02-21 [上线日期] 2025-05-15

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的严重并发症之一, 其发生发展与机体慢性低度炎症密切相关。研究证实, 降低机体炎症反应可改善DKD的肾损伤状态。基于此, 抗炎药物治疗DKD的方案应运而生, 但由于现有药物无法靶向特定组织, 所以给药后易引发不良反应。基因治疗作为一种新型医疗手段, 具有治疗效果显著、靶向性好、不良反应少等优点。已有动物实验发现, 基因疗法能够有效缓解DKD的肾损伤, 显示出巨大的应用潜力。本文阐述炎症反应在DKD发生发展中的重要作用, 总结现有DKD抗炎药物的临床应用现状及局限性, 以及基因疗法在DKD模型中的研究进展, 以为开发DKD的精准抗炎疗法提供参考。

[关键词] 糖尿病肾病; 炎症反应; 药物治疗; 基因治疗

Focus on inflammation and diabetic kidney disease: exploring new ideas for clinical treatment

Yang Bo, Zhang Ping, Zhang Yi-Ying, Chang Xiao-Tong

Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

*Corresponding author, E-mail: changxt1212@vip.sina.com

This work was supported by the Science and Technology Research Project of Higher Education Institutions in Hebei Province (ZD2018076), and the Natural Science Project of Hebei North University (XJ2024029)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is one of serious complications of diabetes mellitus, and its occurrence and progression are closely associated with chronic low-grade inflammation in the body. Studies have confirmed that reducing the body's inflammatory response can improve renal injury in DKD. Based on this, treatment regimens using anti-inflammatory drugs for DKD have emerged. However, since existing drugs cannot target specific tissues, they easily cause adverse reactions after administration. As a new medical approach, gene therapy has advantages such as significant therapeutic effects, good targeting, and fewer adverse reactions. Animal experiments have demonstrated that gene therapy can effectively alleviate renal injury in DKD, showing great application potential. This review elaborates on the important role of inflammatory responses in the occurrence and development of DKD, summarizes the current status and limitations of clinical application of existing anti-inflammatory drugs for DKD, as well as the research progress of gene therapy in DKD models, aiming to provide references for the development of precise anti-inflammatory therapies for DKD.

[Key words] diabetic kidney disease; inflammatory reaction; drug treatment; gene therapy

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病的严重并发症之一, 目前已成为全球终末期肾病发生的首要病因, 对人类生命健康构成严重威胁^[1-3]。国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)预计, 2045年糖尿病患者人数将增

加至7亿^[4], DKD的患病率也将逐年上升^[5]。多项研究显示, DKD患者的感染风险和死亡风险日益增高, 这不仅会增加社会经济成本, 也会给家庭及个人带来沉重负担^[6]。目前, DKD尚无有效治疗措施, 重要原因之一在于其病理学机制尚不完全清楚^[7]。

[基金项目] 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2018076); 河北北方学院自然科学基金项目(XJ2024029)

[作者简介] 杨博, 硕士研究生, 主要从事慢性低度炎症在脂代谢障碍相关疾病中的作用机制方面的研究

[通信作者] 常晓彤, E-mail: changxt1212@vip.sina.com

越来越多的研究证实,炎症反应在DKD的发生发展中发挥至关重要的作用^[8]。因此,本文首先阐述促炎与抗炎反应在DKD中的分子作用网络,继而聚焦DKD治疗的研究进展,分别探讨基于抑制炎症反应的基础药物及新兴基因治疗策略的作用特点与临床潜力,深入探究DKD的炎症病理学机制,探寻临床治疗的有效新靶点,旨在为突破DKD临床治疗的瓶颈提供助力。

1 DKD的炎症病理学机制

1.1 促炎反应在DKD中的作用机制

在高糖环境下,葡萄糖与蛋白质、脂类和核酸生成的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)可促进单核/巨噬细胞产生多种趋化因子和活性物质,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)、补体系统成分等。这些物质会激活机体免疫应答机制,导致巨噬细胞向肾脏浸润,进而导致肾损伤^[9]。同时,高糖环境还会刺激肾细胞产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-6等大量炎症细胞因子。这些因子通常被认为是导致器官损伤的关键介质,在糖尿病初始阶段到终末期肾衰竭的发展进程中发挥多重作用,可改变肾小球血流动力学、增强氧化应激及促进细胞凋亡与坏死等^[8]。此外,上述因子能激活与DKD发生发展密切相关的核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或Akt)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/SMAD3等信号通路,共同加重DKD相关的肾损伤^[8-9]。

TGF- β 是DKD所致肾脏纤维化的关键介质,主要通过激活下游SMAD信号发挥作用。在该信号通路中,活化的TGF- β 与其受体I型和II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体(T β R1、T β R2)结合,磷酸化SMAD2和SMAD3,并与SMAD4形成寡聚复合物,随后进入细胞核,激活纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)和蜗牛家族转录抑制因子1(snail family transcriptional repressor 1 gene, SNAIL1)等靶基因的转录,促进肾损伤和肾脏纤维化^[10]。该通路与调节机体炎症反应的NF- κ B信号通路、JAK/STAT信号通路和PI3K/Akt信号通路相互作用,共同促进DKD的发生发展。

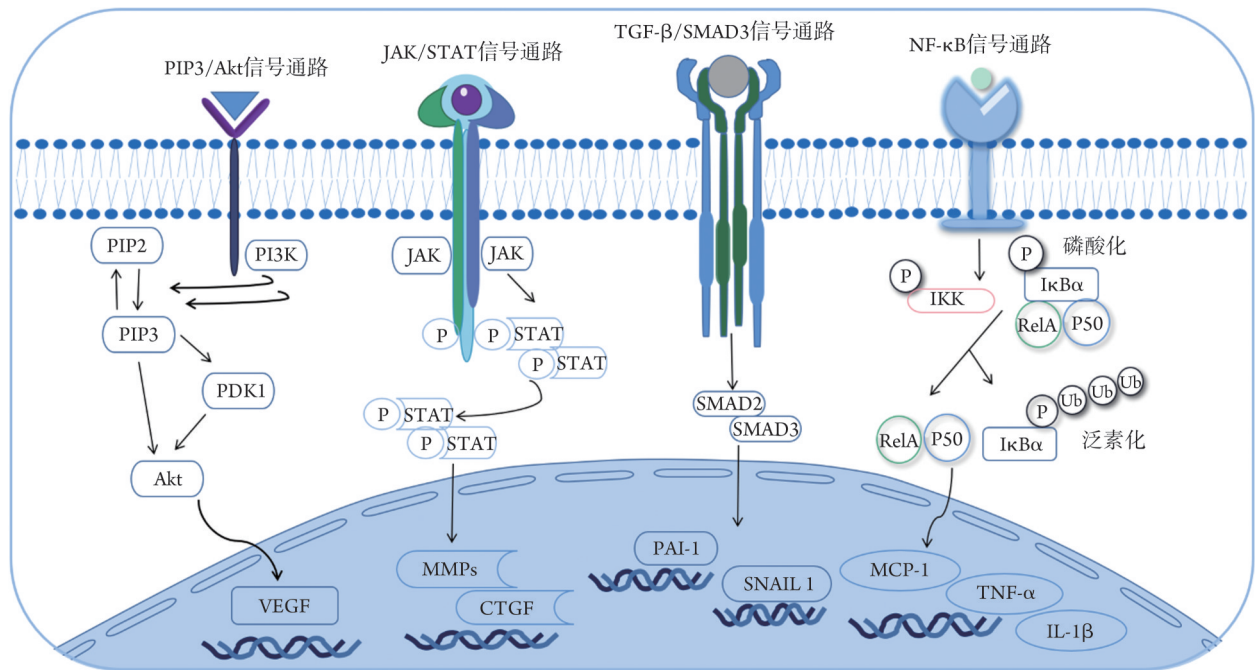
NF- κ B信号通路是控制机体炎症反应的主开关,是导致DKD结构改变和功能异常的不同因子、分子和途径之间相互作用的核心^[11]。机体内的高糖状态

会激活kappa B抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK),导致核因子抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I κ B α)磷酸化和泛素化,使RelA-p50异源二聚体释放进入细胞核调控单核细胞趋化蛋白-1(mono-cyte chemotactic protein-1, MCP-1)、TNF- α 和IL-1 β 等靶基因的转录,上调炎症细胞因子水平,加剧炎症反应^[2]。已有研究证实,DKD患者体内NF- κ B表达水平明显升高,炎症因子释放明显增多,且与疾病严重程度呈正相关^[12]。

JAK/STAT信号通路的激活是促进DKD肾脏损伤的重要机制^[13]。高糖环境下,AGE和ROS可激活JAK蛋白,使下游的STAT蛋白发生磷酸化,形成有活性的STAT二聚体;这些二聚体可进入细胞核调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等靶基因的转录,发挥增强细胞增殖、上调炎症反应和促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积累的作用^[14]。据报道,早期DKD患者的肾小球细胞中JAK/STAT被过度激活,可增强TGF- β 、纤连蛋白(fibronectin, FN)和IV型胶原的产生,降低肾小球滤过率,最终导致肾小球硬化^[15],而抑制JAK/STAT信号通路则可减轻肾脏炎症和纤维化病变,缓解肾损伤,延缓DKD的进展^[16]。

PI3K/Akt信号通路的异常激活广泛存在于DKD等各种炎症相关性疾病中^[17]。炎症细胞因子可激活PI3K,导致细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)转化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-bisphosphate, PIP3),PIP3进一步激活Akt蛋白,使其易位到细胞核调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)等靶基因的转录,发挥促进细胞增殖、分化和免疫应答的作用^[18]。此外,Akt也可通过影响下游介质NF- κ B的活性来调节炎症反应。研究发现,在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的DKD小鼠肾脏中,PI3K和Akt的表达明显降低,而NF- κ B的表达明显增加。经药物治疗后,磷酸化磷脂酰肌醇3激酶(phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)和磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B, p-Akt)的表达增加,NF- κ B的表达则降低,可减轻炎症反应,缓解DKD肾损伤^[19]。但也有相反的结论,例如,在使用芒果苷调节PI3K/Akt信号通路的实验中,p-PI3K和p-Akt的表达下降,肾间质纤维化抵抗力却明显增强^[20-21]。由此可见,该通路涉及信号分子众多,激活或抑制该通路达到的治疗结果尚不明确,仍需进一步研究。各信号通路如图1所示。

此时,为应对机体内持续存在的炎症反应,肾



DKD. 糖尿病肾病; PIP3. 磷脂酰肌醇三磷酸; PIP2. 磷脂酰肌醇二磷酸; PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; PDK1. 磷酸肌醇依赖性激酶1; Akt. 蛋白激酶B; JAK. Janus 激酶; STAT. 信号转导与转录激活因子; p-STAT. 磷酸化信号转导与转录激活因子; TGF-β. 转化生长因子β; NF-κB. 核因子-κB; IKK. kappa B 抑制因子激酶; IκBα. 核因子抑制蛋白α; RelA-p50. RelA-p50 异源二聚体; VEGF. 血管内皮生长因子; MMPs. 基质金属蛋白酶; CTGF. 结缔组织生长因子; PAI-1. 纤溶酶原激活物抑制物-1; SNAIL1. 蜗牛家族转录抑制因子1; MCP-1. 单核细胞趋化蛋白-1; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-1β. 白细胞介素 1-β

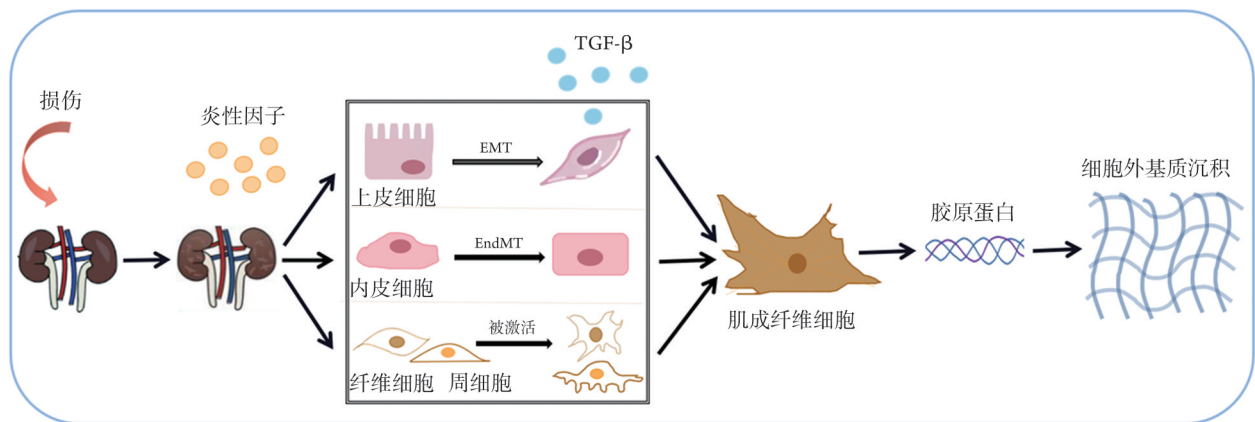
图1 DKD 相关信号转导通路

Fig.1 Inflammatory signal transduction pathways associated with DKD

上皮细胞和内皮细胞分别经历上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和内皮-间充质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT) 的表型转变。同时, 成纤维细胞和周细胞被激活。活化的肾脏固有细胞还分泌 TGF-β 进一步促进肌成纤维细胞的形成, 从而诱导黏附蛋白和连接蛋白丧失, 使 ECM 结构紊乱, 最终积聚在细胞表面造成肾脏纤维化^[22]。此过程涉及上述炎症细胞因子和信号通路, 它们之间相互作用、相互影响, 在介导持续

存在的慢性低度炎症反应的同时, 导致肾小管管腔萎缩、管周间质纤维化、肾小球基底膜增厚、肾小球硬化及足细胞损害^[23]。另外, 系膜细胞和足细胞损伤等病理状态又通过刺激 TGF-β 的产生, 激活 TGF-β/SMAD3 信号通路, 导致 ECM 增加, 进一步促进肾脏纤维化的进展^[24]。具体机制如图 2 所示。

1.2 抗炎反应在 DKD 中的作用机制 胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 是机体调节炎症反应平衡的主要抗炎通路, 其主要由迷走



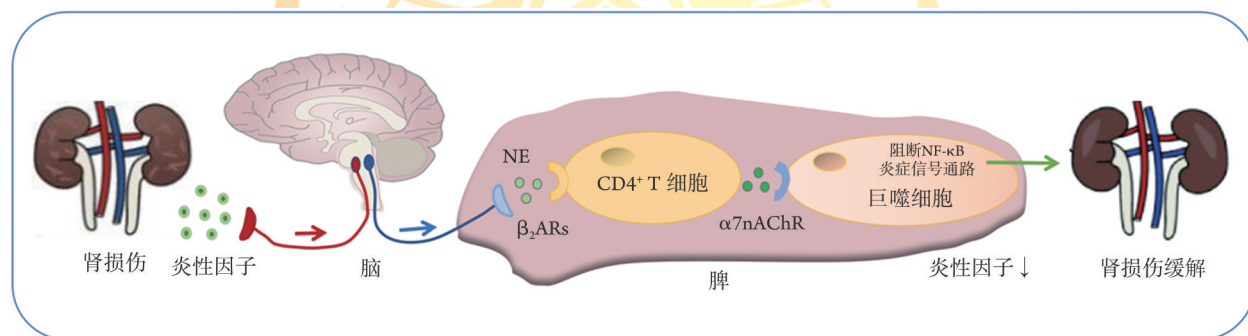
DKD. 糖尿病肾病; TGF-β. 转化生长因子β; EMT. 上皮-间质转化; EndMT. 内皮-间充质转化

图2 DKD 的肾脏损害机制

Fig.2 Mechanisms of renal damage in DKD

神经、脾、脾交感神经、乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 以及 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$) 组成, 其中脾是 CAP 发挥作用的主要器官^[25]。有研究发现, 脾由迷走神经和经腹腔神经节的脾神经支配, 且含有大量免疫细胞, 包括单核细胞、巨噬细胞、B 和 T 淋巴细胞等, 可调节局部和全身的免疫反应; 脾还可通过在迷走神经与免疫细胞之间建立基本联系从而介导迷走神经的胆碱能抗炎活性^[26]。 $\alpha 7nAChR$ 作为 CAP 中的关键抗炎因子, 可在各种类型的免疫细胞如巨噬细胞、淋巴细胞中表达, 是炎症治疗的关键受体靶标^[27]。经典的单核细胞及其衍生细胞是机体炎症反应的主要效应细胞, 它们是促炎因子的主要来源, 其产生的促炎因子可介导炎症反应, 而单核细胞及其衍生细胞的 $\alpha 7nAChR$ 表达水平则与促炎因子的产生呈明显负相关^[28]。既往研究发现, 在机体发生

DKD 时, 组织免疫细胞被活化, 产生大量炎症细胞因子, 这些炎症信号激活传入迷走神经纤维, 将信息传递给大脑, 随后激活传出迷走神经纤维; 腹腔神经节的迷走神经末梢与脾神经相通, 脾神经以去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 为主要神经递质, 释放的 NE 与 $CD 4^+$ T 细胞上的 β_2 -肾上腺素能受体 (β_2 -adrenergic receptors, β_2ARs) 结合, 进而释放 ACh 激活巨噬细胞 $\alpha 7nAChR$, 启动抗炎反应, 抑制 NF- κB 的磷酸化和核迁移, 减少炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等) 的产生, 从而缓解全身慢性低度炎症^[26]。早在 2008 年, Yeboah 等^[29]就提出激活 CAP 可明显减轻肾组织中的白细胞浸润, 改善肾功能障碍和肾小管坏死等状态。综上, $\alpha 7nAChR$ 可通过激活 CAP 抑制肾组织中炎症细胞因子的表达, 这有助于预防 DKD。胆碱能抗炎通路的组成和抗炎机制如图 3 所示。



NE. 去甲肾上腺素; $CD 4^+$ T cells. $CD 4$ 阳性 T 细胞; β_2ARs . β_2 -肾上腺素能受体; $\alpha 7nAChR$. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; NF- κB . 核因子 κB

图 3 胆碱能抗炎通路的组成及其在糖尿病肾病 (DKD) 中的抗炎机制

Fig.3 Composition and anti-inflammatory mechanism of cholinergic anti-inflammatory pathway in diabetic kidney disease (DKD)

2 DKD 的治疗

目前, 临床治疗 DKD 主要采用严格控制血糖和血压、调节脂质代谢, 以及减轻体重等基础疗法^[30]。尽管这些治疗可在一定程度上延缓 DKD 的发展进程, 但仍有众多患者的肾脏损害难以缓解, 最终不可避免地发展为终末期肾病^[31]。鉴于此, 研究人员基于 DKD 中的炎症病理生理机制, 不断开发新型治疗策略, 以期预防肾脏损害并改善肾功能。以下对部分在 DKD 中抑制炎症反应的基础药物和基因疗法进行阐述。

2.1 抑制炎症反应的基础药物

2.1.1 盐皮质激素受体拮抗剂

醛固酮是一种盐皮质激素, 与盐皮质激素受体结合后可发挥其生物功能。一项研究表明, 醛固酮可能通过血流动力学和细胞效应加速肾损伤^[32]。其病理机制包括水钠重吸收、钾排泄、系膜细胞增殖的诱导、ROS 产生、内皮功能障碍及促炎细胞因子、巨噬细胞迁移抑制因

子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 和 NF- κB 的表达上调等^[32]。由于醛固酮的促炎作用会促进 DKD 的肾损伤, 因此阻断醛固酮是 DKD 的抗炎治疗方法之一。Barrera-Chimal 等^[33]发现, 在 STZ 诱导的 DKD 大鼠模型中, 盐皮质激素受体拮抗剂治疗可通过减少肾小球、肾小管间质胶原沉积和缓解机体炎症来延缓肾脏疾病的进展, 其机制与肾脏炎症细胞浸润减少和 TGF- β 的表达水平降低有关。另有一项体外实验发现, 醛固酮通过激活系膜细胞和近端小管细胞的 NF- κB 通路上调 MCP-1 的表达, 而给予盐皮质激素受体拮抗剂后, 醛固酮诱导的 NF- κB 活化和 MCP-1 表达均被成功消除^[34]。综上所述研究结果表明, 盐皮质激素受体拮抗剂可通过抑制 NF- κB 和 TGF- β 信号通路发挥抗炎抗纤维化作用, 从而保护肾功能。目前, 非选择性醛固酮阻滞剂螺内酯和非奈利酮等药物已用于临床治疗 DKD, 但也存在一些不良反应, 如易引发高钾血症等一系列不良反应^[35]。未来研究可聚焦于优化盐皮质激素受体

拮抗剂的组织特异性, 以实现DKD的精准化治疗。

2.1.2 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂 肾脏通过近端小管对葡萄糖进行重吸收, 在维持葡萄糖稳态中发挥至关重要的作用。钠梯度依赖性葡萄糖转运蛋白可介导肾近端小管中钠和葡萄糖的转运。钠-葡萄糖共转运体(sodium-glucose linked transporter, SGLT)的两种亚型分别为SGLT1和SGLT2, 其中SGLT2主要位于近端小管, 且近90%的近端小管葡萄糖转运是由SGLT2调控的^[36]。既往有研究发现, 给予DKD大鼠SGLT2抑制剂可明显降低肾脏中MCP-1和TNF- α 等炎症基因的表达并抑制TGF- β 信号通路, 最终缓解肾脏巨噬细胞浸润、肾小球肥大和肾脏纤维化, 减缓DKD的进展^[37]。此外, 有研究基于人类近端小管细胞的体外转录组学实验和SGLT2抑制剂的相关分子特征构建了作用机制网络模型, 以评估SGLT2抑制剂对DKD进展生物标志物的影响, 结果发现SGLT2抑制剂治疗可明显降低肾脏组织中NF- κ B、TNF- α 和IL-6水平以起到抗炎效果, 也可抑制MMPs和PAI-1等基因的转录发挥抗纤维化作用^[38]。基于以上原因, 研究人员开发了多种SGLT2抑制剂, 常见的有卡格列净、达格列净和恩格列净。这些药物已逐渐应用于临床治疗DKD, 但也存在一定的不良反应, 例如, 偶现低血压、酮症酸中毒、尿路感染、低密度脂蛋白胆固醇增高和高钾血症等^[39]。综合来看, SGLT2抑制剂凭借其显著的抗炎和抗纤维化作用, 已成为临床治疗DKD的首选药物之一, 但其不良反应仍需密切关注, 进一步提升SGLT2抑制剂的安全性或是未来研究的重点。

2.1.3 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)激动剂 GLP-1是一种肠促胰岛素激素, 可通过抑制机体炎症反应和氧化应激发挥肾脏保护作用^[40]。有研究发现, DKD小鼠体内持续的高血糖会通过ROS激活NF- κ B和TGF- β 等信号通路, 促使TNF- α 和IL-1 β 等炎症因子大量释放, 并诱导足细胞凋亡和肾脏纤维化^[41]。而给予DKD小鼠GLP-1激动剂则可抑制TGF- β 的表达, 减弱NF- κ B的DNA结合活性, 上调抗炎细胞因子IL-10的释放, 并促使肾脏中的巨噬细胞由M1型(促炎)向M2型(抗炎)转化, 达到缓解机体炎症, 改善肾小球硬化、肾脏纤维化和足细胞损伤的目的^[42]。总之, GLP-1激动剂可通过抑制机体炎症反应总开关NF- κ B信号通路和促纤维化的TGF- β 信号通路发挥抗炎抗纤维化作用保护肾脏。目前, 艾塞那肽和索马鲁肽等GLP-1激动剂已获批用于临床治疗DKD, 但也极易引发一系列胃肠道不良反应, 如恶心、呕吐和腹泻等^[43]。未来研究或可通过结构修饰开发肾脏靶向性GLP-1类似物, 以期在维持疗效的同时减少外周不良反应, 为突破

现有治疗瓶颈提供新思路。

2.1.4 二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)抑制剂 DPP-4是一种跨膜糖蛋白, 参与机体代谢、免疫和炎症反应的调节, 使用DPP-4处理小鼠巨噬细胞可诱导炎症细胞因子释放增加, 因此DPP-4抑制剂被认为是重要的炎症反应调节剂^[44]。Selim等^[45]发现, DPP-4抑制剂阿格列汀可通过抑制NF- κ B炎症信号通路减少肾脏组织中炎症细胞浸润, 并下调TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等促炎因子释放, 从而发挥抗炎作用, 缓解DKD大鼠的肾损伤。此外, 一项随机对照试验发现, 使用DPP-4抑制剂西格列汀可明显改善DKD患者的血糖控制, 减少氧化应激, 下调炎症反应并降低尿蛋白排泄率^[46], 提示DPP-4抑制剂具有较强的抗炎能力及肾脏保护作用。目前, 阿格列汀和西格列汀等DPP-4抑制剂已成为临床治疗DKD的选择之一, 然而这些药物也存在一定的不良反应, 例如, 鼻咽炎、头痛、尿路感染和过敏反应等偶发情况^[47]。目前, 其确切的机制尚未完全阐明, 推测可能与DPP-4抑制剂对免疫系统的调控作用及药物代谢特性有关。未来的研究需进一步明确这些不良反应的潜在机制, 并优化药物设计以提高其安全性和耐受性。

在临床治疗DKD的过程中, 以上药物虽然发挥了关键作用, 但仍然不可避免地带来了一些不良反应。此外, 这些药物对肾脏的保护作用也并非对所有患者完全有效, 部分患者最终仍然会进展为终末期肾病。

2.2 基因治疗 基因治疗是通过将特定基因导入患者体内以实现疾病治疗或缓解的方法^[48-49]。自基因疗法诞生以来, 人们关于其安全性和有效性的担忧便如影随形, 尤其是在早期试验中, 研究人员发现基因治疗未能给临床带来益处, 甚至出现基因突变和宿主免疫反应等不良反应而致患者死亡, 进一步加剧了公众的疑虑^[50]。但随着非整合载体及裸DNA等研究领域的快速发展, 大多数安全问题已得到解决, 公众接受度也逐渐提高^[51]。目前, 虽然由生殖细胞基因编辑引起的争论仍然存在, 但体细胞疗法已趋于成熟^[52]。世界范围内已有超过20种体细胞疗法获得不同国家药物监管机构的批准用于临床, 如腺相关病毒(AAV)介导的体内基因递送在脂蛋白脂酶缺乏、视网膜退化及脊髓性肌萎缩等疾病治疗中成功应用, 并展现出靶向性强、治疗效果持久和不良反应少等优点, 达到远超传统疗法的临床效果^[53-54]。目前已有动物实验研究发现, 基因疗法可以有效缓解DKD肾损伤^[55-59], 该疗法极具治疗潜力。

2.2.1 靶向肾脏过表达SMAD7基因的缓解作用 TGF- β 信号通路和NF- κ B信号通路均与DKD的进展

密切相关, DKD中的肾脏病变通常伴有较高水平的TGF- β 和炎症细胞因子释放^[10-11]。有研究发现, 将可以诱导SMAD7基因过表达的pTRE-m2-SMAD7表达质粒混合物(该混合物包含四环素调控质粒pTRE-m2-SMAD7、Tet-On质粒和超声造影剂Optison)以尾静脉注射的方式导入已发展为DKD的db/db小鼠体内, 可抑制肾脏TGF- β /SMAD3信号通路, 缓解db/db小鼠的肾脏纤维化, 也可通过增强IkB α 的表达来抑制NF- κ B活化, 减少机体炎症, 使TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等炎症细胞因子表达减少, 尿白蛋白水平降低, 肾小球硬化程度得到明显改善^[55]。以上结果表明, 靶向肾脏过表达SMAD7基因可抑制肾脏TGF- β 和NF- κ B信号通路, 改善db/db小鼠的DKD。仍需指出的是, 尽管动物实验显示该方案具有良好疗效, 但该复合物载体的免疫原性及长期使用在人体中的安全性等问题仍有待深入评估。

2.2.2 腺病毒介导的核心蛋白聚糖(decorin)基因过表达的治疗作用 decorin是一种主要存在于结缔组织, 并与胶原纤维相关的蛋白聚糖。Zhang等^[56]采用腹腔注射的方式, 将可诱导肾小球系膜细胞中decorin基因过表达的重组腺病毒(Ad-decorin)引入STZ诱导的DKD大鼠体内, 两周后发现DKD大鼠机体炎症水平明显降低, ECM沉积减少, 尿白蛋白水平明显降低, 肾小球结节性增生和动脉玻璃样变等DKD典型病理特征得到明显改善, 提示肾脏decorin基因过表达对DKD大鼠具有治疗作用, 其具体机制可能是由于decorin基因可抑制TGF- β mRNA表达, 从而干扰NF- κ B炎症信号通路和TGF- β /SMAD信号通路, 以此发挥抗炎、抗肾脏纤维化和抗白蛋白尿的作用^[60]。decorin基因同时调控炎症和纤维化信号通路的特性可能存在协同治疗效应。但该发现仍需在更广泛的临床研究中进一步验证, 以明确其在DKD治疗中的实际应用价值。

2.2.3 超声靶向微泡破坏(ultrasound targeted microbubble destruction, UTMD)技术在肾内递送碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的缓解作用 bFGF是一种高度活化的碱性蛋白, 在细胞生长、增殖、分化、存活和恶性转化过程中发挥重要作用。已有研究证实, bFGF是一种多效性细胞因子, 外源性bFGF可减少机体促炎信号并缓解肾脏结构及功能损伤^[61]。Sheng等^[57]发现, 采用UTMD技术将负载bFGF的脂质体(bFGF-lip)靶向特异性地递送至DKD大鼠肾脏后, DKD大鼠体内NF- κ B的活化明显减少, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和MCP-1等促炎细胞因子的表达水平明显降低; 此外, DKD大鼠的肾小管上皮细胞凋亡明显减少、足细胞存活明显增多、尿白蛋白水平明显降低, 且肾小球

硬化和肾脏纤维化程度也得到明显改善。综上, UTMD技术靶向递送bFGF-lip的治疗方式具有明显的抗炎和抗纤维化作用, 为治疗DKD提供了创新性的治疗思路, 其临床转化潜力值得进一步探索。

2.2.4 新型纳米颗粒靶向肾小管细胞递送siRNA-p53的缓解作用 p53是一种肿瘤抑制因子, 可对细胞中DNA损伤、癌基因活化、缺氧和活性氧诱导的毒性应激做出快速反应。在各种病理生理条件下, p53主要在肾小管细胞的细胞核中被激活, 随后导致肾小管细胞周期停滞和细胞凋亡^[62]。 α -环己酰胺-对甲基苯甲酸修饰的壳聚糖(α -cyclam-p-toluic acid, C-CS)是一种新型siRNA载体, 可通过自组装形成在肾脏快速积累并在肾小管中长期滞留的纳米颗粒^[58]。Tang等^[58]利用该颗粒将siRNA-p53靶向递送至DKD小鼠肾小管细胞后发现, 该处理不仅大量减少了DKD小鼠肾小管中的管型形成和细胞脱落, 也使肾脏炎症细胞(巨噬细胞和中性粒细胞等)浸润程度、血清肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平明显降低。Chen等^[59]也发现, 沉默细胞周期蛋白G1(cyclin G1, CCNG1)可通过促进双微体同源基因2(murine double minute2, MDM2)的表达间接抑制p53的表达, 最终使DKD大鼠肾脏细胞周期停滞和凋亡得到逆转, 肾脏炎症细胞(巨噬细胞和中性粒细胞)浸润程度明显降低, 肾小球硬化和肾脏纤维化得到明显改善。两项研究共同揭示了p53调控的多维性, 一方面通过直接基因沉默实现精准调控, 另一方面通过上游信号通路进行间接干预。上述研究不仅凸显了新型纳米颗粒在靶向精准治疗中的独特优势与应用潜力, 也为开发多靶点协同治疗方案提供了理论依据。

3 总结与展望

近年来, 随着对DKD的炎症病理生理学认识不断提高, 越来越多的学者提出慢性低度炎症是DKD发生和发展的关键因素, 抑制炎症反应可控制或缓解DKD。CAP是调节机体炎症反应平衡的最基本、最重要的抗炎通路。脾可介导迷走神经胆碱能抗炎活性, 是CAP中不可或缺的部位^[25]。脾中含有大量免疫细胞, 包括单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等, 可调节局部和全身免疫反应^[26]。 α 7nAChR在多种免疫细胞中均有表达, 其激活能够介导抗炎反应, 因此被认为是炎症治疗中的关键受体靶标^[27]。然而, 目前关于直接靶向 α 7nAChR用于治疗DKD的研究较少, 且主要集中于应用 α 7nAChR激动剂进行的动物实验, 仍存在局限性。例如, Chatterjee等^[63]及Meng等^[64]均发现, 给予DKD大鼠 α 7nAChR激动剂(GTS-21和尼古丁)能增加其肾脏中IkB α 的表达, 抑制NF- κ B

活化,减少TNF- α 和IL-1 β 等炎性介质的释放,也可降低尿素、肌酐、肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB-1)等标志物水平,且组织学肾损伤(系膜基质扩张和细胞凋亡)也得到缓解,但缓解效果并不显著。这可能与受体具有饱和性有关^[65],当受体被配体饱和后,即使再增加激动剂的剂量,也不会刺激 α 7nAChR使其表达量呈绝对性增加^[66]。此外,由于 α 7nAChR激动剂无法靶向特定组织,可能会引起其他不良反应。因此,在未来的抗炎研究中,应致力于研发更安全、更高效的基因靶向治疗载体,以实现抗炎相关基因的靶向

递送和有效表达,助力DKD的精准治疗,这应成为该领域临床研究的重点。

DKD的炎症机制和治疗展望如图4所示。基于此,笔者提出假说:通过基因疗法可使脾单核/巨噬细胞 α 7nAChR过表达,进而强化CAP,降低机体慢性低度炎症水平,这或许能有效缓解DKD肾损伤。未来,本课题组将针对该假说的有效性做进一步深入研究。这不仅能够丰富脾在DKD发展过程中的相关作用机制,揭示脾与免疫细胞之间新的相互作用点,还将为临床预防与治疗DKD提供新的思路和策略。



图4 糖尿病肾病(DKD)的炎症机制和治疗展望

Fig.4 Inflammatory mechanisms and therapeutic perspectives of diabetic kidney disease (DKD)

【参考文献】

- [1] Chen Y, Liu Q, Shan Z, *et al.* Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1477.
- [2] 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): 3393.
- [3] 黄玉林, 马坤岭. 糖尿病肾病遗传调控机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(7): 856-862.
- [4] Abu-Farha M, Iizuka K, Yabe D, *et al.* Editorial: Advances in the research of diabetic nephropathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1116188.
- [5] 李佳佳, 黄皓, 陶立坚, 等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(3): 396-404.
- [6] Tuttle KR, Brosius FC, 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 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(1): 94-109.
- [7] 胡佳, 张海霞, 苏婉露, 等. 间充质干细胞对2型糖尿病小鼠糖尿病肾病进展的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 383-393.
- [8] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, *et al.* Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [9] Nagib AM, Matter YE, Gheith OA, *et al.* Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(2): 138-146.
- [10] Xu BH, Sheng JY, You YK, *et al.* Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154013.
- [11] Li L, Ding C, Zou C, *et al.* A novel salvianone derivative, compound 15a, attenuates diabetes-induced renal injury by inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory responses[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 409: 115322.
- [12] Chen J, Liu Q, He JH, *et al.* Immune responses in diabetic nephropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 958790.
- [13] 张萍, 杨博, 常晓彤. 迷走神经活化的胆碱能抗炎通路在糖尿病肾病中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(3): 341-347.
- [14] Zhang H, Nair V, Saha J, *et al.* Podocyte-specific JAK2 overexpression worsens diabetic kidney disease in mice[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(4): 909-921.
- [15] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [16] Al-Qabbaa SM, Qaboli SI, Alshammari TK, *et al.* Sitagliptin

- mitigates diabetic nephropathy in a rat model of streptozotocin-induced type 2 diabetes: possible role of PTP1B/JAK-STAT pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6532.
- [17] Lu Q, Wang WW, Zhang MZ, *et al.* ROS induces epithelial-mesenchymal transition *via* the TGF- β_1 /PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 835-846.
- [18] Torrealba N, Vera R, Fraile B, *et al.* TGF- β /PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B pathway. Clinicopathological features in prostate cancer[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 801-811.
- [19] Meng X, Ma J, Kang S, *et al.* Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 24.
- [20] Song Y, Liu W, Tang K, *et al.* Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 9481720.
- [21] 王金艳, 龙宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [22] 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]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3467-3473.
- [23] Zhang Y, Jin D, Kang X, *et al.* Signaling pathways involved in diabetic renal fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 696542.
- [24] Wang Y, Lu M, Xiong L, *et al.* Drp1-mediated mitochondrial fission promotes renal fibroblast activation and fibrogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 29.
- [25] Bassi GS, Kanashiro A, Coimbra NC, *et al.* Anatomical and clinical implications of vagal modulation of the spleen[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 363-373.
- [26] Jarczyk J, Yard BA, Hoeger S. The cholinergic anti-inflammatory pathway as a conceptual framework to treat inflammation-mediated renal injury[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 435-448.
- [27] Stegemann A, Raker V, del Rey A, *et al.* Expression of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor is critically required for the antifibrotic effect of PHA-543613 on skin fibrosis[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(5): 446-456.
- [28] 周璐瑾, 刘新月, 常晓彤. 胆碱能抗炎途径在肥胖介导的胰岛素抵抗中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(4): 888-893.
- [29] Yeboah MM, Xue X, Duan B, *et al.* Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 62-69.
- [30] Zhang Q, Yang M, Xiao Y, *et al.* Towards better drug repositioning: targeted immunoinflammatory therapy for diabetic nephropathy[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(5): 1003-1024.
- [31] Pofi R, di Mario F, Gigante A, *et al.* Diabetic nephropathy: focus on current and future therapeutic strategies[J]. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(5): 497-502.
- [32] Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 309-326.
- [33] Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(1): 56-70.
- [34] Fujii W, Shibata S. Mineralocorticoid receptor antagonists for preventing chronic kidney disease progression: current evidence and future challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7719.
- [35] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, *et al.* Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(9): 884-894.
- [36] Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, *et al.* SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1083.
- [37] Gemhardt F, Bartaun C, Jarzebska N, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(3): F317-F325.
- [38] Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, *et al.* Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1154-1166.
- [39] de Albuquerque Rocha N, Neeland IJ, McCullough PA, *et al.* Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(5): 375-386.
- [40] Zhang RM, Oh J, Wice BM, *et al.* Acute hyperglycemia induces podocyte apoptosis by monocyte TNF- α release, a process attenuated by vitamin D and GLP-1 receptor agonists[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 247: 106676.
- [41] 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.
- [42] Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1): 132-149.
- [43] Sawaf H, Thomas G, Taliercio JJ, *et al.* Therapeutic advances in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 378.
- [44] Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Applications in innate immunity? [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114517.
- [45] Selim SM, El Fayoumi HM, El-Sayed NM, *et al.* Alogliptin attenuates STZ-induced diabetic nephropathy in rats through the modulation of autophagy, apoptosis, and inflammation pathways: Targeting NF- κ B and AMPK/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2025, 361: 123307.
- [46] Elbarbary NS, Ismail EA, El-Hamamsy MH, *et al.* The DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycaemic control and early-stage diabetic nephropathy in adolescents with type 1 diabetes using the MiniMed 780G advanced hybrid closed-loop system: a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(12): 2637-2649.
- [47] Filippatos TD, Athyros VG, Elisaf MS. The pharmacokinetic considerations and adverse effects of DPP-4 inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(6): 787-812.
- [48] Merz B. Gene therapy may have future role in cancer treatment[J]. *JAMA*, 1987, 257(2): 150-151.
- [49] 张辉, 李泓毅, 王紫宁, 等. 非编码 RNA 对血友病 A 的调控机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(10): 1196-1200.
- [50] Jenks S. Gene therapy death: "everyone has to share in the guilt"[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(2): 98-100.

- [51] Dunbar CE, High KA, Joung JK, *et al.* Gene therapy comes of age [J]. *Science*, 2018, 359(6372): eaan4672.
- [52] Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2): 73-81.
- [53] Zu H, Gao D. Non-viral vectors in gene therapy: recent development, challenges, and prospects[J]. *AAPS J*, 2021, 23(4): 78.
- [54] Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(4): 949-954.
- [55] Jiang T, Huang Z, Lin Y, *et al.* The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 850-860.
- [56] Zhang Z, Wu F, Zheng FP, *et al.* Adenovirus-mediated decorin gene transfection has therapeutic effects in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2010, 116(1): e11-e21.
- [57] Sheng WS, Xu HL, Zheng L, *et al.* Intrarenal delivery of bFGF-loaded liposome under guiding of ultrasound-targeted microbubble destruction prevent diabetic nephropathy through inhibition of inflammation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup2): 373-385.
- [58] Tang W, Panja S, Jogdeo CM, *et al.* Modified chitosan for effective renal delivery of siRNA to treat acute kidney injury[J]. *Biomaterials*, 2022, 285: 121562.
- [59] Chen Y, Yan R, Li B, *et al.* Silencing CCNG1 protects MPC-5 cells from high glucose-induced proliferation-inhibition and apoptosis-promotion via MDM2/p53 signaling pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(3): 581-593.
- [60] Wang H, Chen L, Zhang Z, *et al.* *Ex vivo* transfer of the decorin gene into rat glomerulus via a mesangial cell vector suppressed extracellular matrix accumulation in experimental glomerulonephritis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2005, 78(1): 17-24.
- [61] Tan XH, Zheng XM, Yu LX, *et al.* Fibroblast growth factor 2 protects against renal ischaemia/reperfusion injury by attenuating mitochondrial damage and proinflammatory signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2909-2925.
- [62] Yang R, Xu X, Li H, *et al.* p53 induces miR199a-3p to suppress SOCS7 for STAT3 activation and renal fibrosis in UUO[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43409.
- [63] Chatterjee PK, Yeboah MM, Solanki MH, *et al.* Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by GTS-21 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188797.
- [64] Meng Q, Tian X, Li J, *et al.* GTS-21, a selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist, ameliorates diabetic nephropathy in *Lepr^{db/db}* mice[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 22360.
- [65] Hou J, Liu S, Zhang X, *et al.* Structural basis of antagonist selectivity in endothelin receptors[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 79.
- [66] Matta JA, Gu S, Davini WB, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor redux: discovery of accessories opens therapeutic vistas[J]. *Science*, 2021, 373(6556): eabg6539.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®