◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 735-751

糖尿病肾病发病机制及药物研发进展

刘学武[1,2]，姜德建[2,3]，杜艳华[1]

[1]中山大学中山医学院药理教研室，广州 510080，广东；
[2]湖南省药物安全评价研究中心 & 新药药效与安全性评价湖南省重点实验室，长沙 410331，湖南；
[3]中南大学芙蓉实验室，长沙 410013，湖南

摘要 糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病主要的并发症之一，是一种微血管病变，临床表现为蛋白尿、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）进行性下降，组织形态学改变则表现为系膜增生和基底膜增厚、肾小球硬化和纤维化，是导致终末期肾病（end stage renal disease，ESRD）的主要原因。DKD 的发病机制复杂，遗传因素、能量代谢异常、免疫和炎症、血流动力学异常等因素均参与并影响 DKD 的形成及疾病进展，且复杂分子机制也为 DKD 的模型构建和新药研发带来了极大的挑战，本文综述了近年来 DKD 在发病机制研究、动物疾病模型研究以及新药研发等方面的相关进展，旨在为治疗 DKD 药物开发提供新的思路。

关键词 糖尿病肾病；动物模型；药物评价

中图分类号：R587.2；R692
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0735-17
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.003

糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是由糖尿病引起的肾脏损伤，属于糖尿病并发的肾脏微血管病变，是糖尿病最难控制的并发症之一。2024 年全球 20～79 岁成人糖尿病患者达 5.89 亿，预计到 2050 年，糖尿病患者总数将攀升至 8.53 亿[1]，其中 30%～40% 将发展为 DKD。研究显示糖尿病相关慢性肾病占我国住院人数的 1.10%[1]。DKD 主要的病理生理改变为肾小球硬化，形成结节性病变。临床对 DKD 的诊断指标主要包括估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）低于 60 mL/（min·1.73 m^2）或尿白蛋白/肌酐比值（ACR）高于 30 mg/g 持续超过 3 个月，肾脏组织活检显示肾小球硬化，在中、末期还伴有肾间质纤维化。DKD 是形成终末期肾脏疾病的主要原因，同时生活质量低和药物治疗成本高也给患者造成极大的心理和经济压力。DKD 发病机制复杂、疾病进展周期长、研发投入巨大，导致新药研发进展缓慢。因此，“老药新用”成为当前的主要研发策略。因此通过深入研究 DKD 的发病机制与寻找 DKD 治疗新靶点仍然具有极大的研发突破空间。本文通过对 DKD 发病机制、疾病动物模型与新药研发的最新进展进行综述，旨在为 DKD 的临床防治和新药研发提供理论基础。

1 DKD 的发病机制研究进展

DKD 的发病机制研究已从传统的血流动力学和代谢紊乱扩展到多因素、多通路交互的网络互作。内皮细胞与足细胞损伤、系膜细胞增殖、免疫细胞激活等细胞异常改变及其交互作用，在 DKD 发生发展中发挥核心作用。此外表观遗传调控（如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA）、能量代谢异常等也被证实参与其中。这些机制共同导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化，而基于新机制的靶向治疗则有望成为延缓疾病进展的新策略。

1.1 表观遗传与 DKD DKD 的家族聚集性提示了遗传因素在其发病过程中的重要性。研究显示，DKD 是一种多基因疾病，与醛糖还原酶基因、晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGEs）受体基因、葡萄糖转运蛋白 1 基

2025-08-01 收稿　2025-10-29 修回
湖南省自然科学基金（2024JJ8140）；湖南省重点研发计划（2023DK2006）；长沙市“小荷”青年人才创新项目（〔2022〕056）；国家自然科学基金（82173809，82470437）
刘学武，男，博士研究生，研究方向：新药药效与安全性评价。
E-mail: liuxuewu@hnse.org
杜艳华，通信作者，女，博士，教授，研究方向：心血管药理。
E-mail: duyanhua@mail.sysu.edu.cn

因、血管紧张素转换酶基因、内皮型一氧化氮合酶基因、*COL4A3* 基因、同型半胱氨酸基因等多种基因的异常表达有关[2]。此外近年来更多的研究集中于表观遗传修饰及其代谢记忆效应。其中，代谢记忆主要是指糖尿病患者高血糖带来的一系列生化改变会在血糖得到控制之后仍得以维持，并持续促进糖尿病并发症（如 DKD、眼病等）的进展。代谢记忆的核心在于表观遗传修饰，是防治 DKD 发展至终末肾病的重要研究方向，其研究内容包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控。表观遗传修饰参与糖尿病患者肾脏的组织损伤、血流动力学改变、炎症和免疫反应，以及纤维化进程，进而显著影响了 DKD 的发病进展，这也为 DKD 的早期诊断和防治提供了新的研究思路，例如 Al-Dabet 等[3]研究显示，高糖产生的代谢记忆效应能持续增加肾小管 p21（*Cdkn1a*）的表达，其作用机制与 p21 启动子区的低甲基化和 DNA 甲基转移酶 1（DNMT1）表达降低有关。沉寂信息调节因子 7/肿瘤高甲基化基因 1（SIRT7/HIC1）复合物通过组蛋白乙酰化修饰调节 DKD 和代谢记忆中多配体蛋白聚糖 1（SDC1）的表达，进而参与高血糖介导的内皮间充质化（EndMT）[4]。此外，表观遗传学修饰具有潜在的可逆性，这也提示采用基因治疗来延缓 DKD 的进程以及减少终末肾病的发生具有潜在的可能性。

1.1.1　DNA 甲基化修饰　DNA 甲基化修饰的分子机制涉及“书写—读取—擦除”[5-6]，其中“书写”过程由 DNA 甲基化酶[DNMTs，包括从头甲基化酶（成员有 DNMT3A 和 DNMT3B）和维持甲基化酶（成员有 DNMT1）]催化执行，将 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到 CpG 的胞嘧啶残基的 5'碳端，形成 5-甲基胞嘧啶（5mC），并进一步影响 DNA 基因的转录。“读取”过程通过直接作用或间接作用来招募其他蛋白复合物以改变局部染色质结构，进而影响基因转录。“擦除”过程包括主动去甲基化和被动去甲基化，进而影响基因的转录。通过 DNA 甲基化的“书写—读取—擦除”动态系统调节肾细胞下游的基因表达（如 *mTOR*、*RASAL1*、*Kloth* 等的甲基化或 *Agt*、*TRIM 13*、*CTGF*、*AT1a 和 AT1b*、*TNF*、*FOXO3*、*Cxcl10*、*Tgfb1* 等基因的去甲基化），从而影响 DKD 的疾病进展，例如，DKD 患者和动物模型肾近端小管细胞的血管紧张素原基因（*Agt*）均表现出明显的去甲基化，并随着血糖水平和体重的增加，呈现明显的正相关性变化[7]。Chen 等[8]通过全基因组 DNA 甲基化分析发现，持续高糖还可导致外周单核细胞（PBMC）中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路的上游调控蛋白基因启动子区域的异常甲基化，进而从免疫方面介导并激活 DKD 的肾脏炎症反应。

1.1.2　组蛋白修饰　组蛋白修饰主要发生在核心组蛋白（H2A、H2B、H3、H4）的 N 端尾部，常见的修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO 化、瓜氨酸化、生物素化、巴豆酰化和 ADP-核糖基化等。组蛋白修饰过程同样可涉及“执行—读取—效应”过程，其中“执行”修饰由两类功能相反的酶（“书写”酶和“擦除”酶）催化，其修饰类型包括，赖氨酸或精氨酸甲基化、组蛋白去甲基化、组蛋白乙酰化和去乙酰化等，其修饰位点同样众多，其中 H3、H4 是常见的修饰位点。DKD 进展过程中，影响组蛋白修饰的“执行”和“读取”，能分别获得基因激活、基因沉默、DNA 修复、转录延伸和 mRNA 加工、转录激活或抑制等基因表达调控功能，例如 Jiang 等[9]研究显示，在 db/db 小鼠中，足细胞 CTNNBIP1 启动子区复合物 EZH1 调节 H3K4 位点三甲基化，从而调节足细胞的内质网应激和细胞损伤。Feng 等[10]研究显示，高糖诱导足细胞 KDM6A 的增加，能通过去除 H3K27 位点的二甲基化和三甲基化，上调靶基因 KLF10 的表达，并形成反馈回路，进而诱导足细胞损伤和足细胞标志物 nephrin 减少。通过干预 KDM6A-KLF10 反馈回路则可能有助于减轻糖尿病引起的肾脏损伤。

1.1.3　非编码 RNA 修饰　非编码 RNA（non-coding RNA，ncRNA）是一类具有异质性的 RNA 分子，主要分为环状 RNA（circRNA）、微小 RNA（miRNA）和长链非编码 RNA（lncRNA）。非编码 RNA 虽不直接参与蛋白质的转录，但属于各种生理和病理过程的关键调节因子，参与了 DKD 炎症、细胞增殖、凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等生物学过程。其中：

（1）circRNA 是一种稳定的共价封闭结构的单链 RNA 分子，具有稳定的序列和组织特异性，能在患者血液和尿液中被检出，主要通过抑制海绵 miRNAs 的释放来抑制相应 RNA 结合蛋白（RBPs）的活性，从而诱导系膜细胞增殖和间质纤维化。大量证据表明，circRNA 参与了某些肾疾病的发病

机制，如肾细胞癌、急性肾损伤、DKD 和狼疮性肾炎，其代表性分子包括 CDR1as(CiRS-7)、circ_010383、circ_WBSCR17、circ_0000712、circ_0054633 等。Jiang 等研究显示[9]，miR-136-5p 是 circ_0054633 的直接作用靶点，抑制 circ_0054633 能通过释放 miR-136-5p 来下调 SMAD3，进而减少系膜细胞的增殖和细胞外基质(ECM)沉积。

(2)lncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA，其特征是低水平的序列保守性和表达，主要通过增强 RNA 转录抑制或激活、蛋白结合、miRNA 结合或螯合、组蛋白修饰等分子功能来影响 DKD，其代表性分子包括 MEG3、TUG1、NEAT1、ARAP1-AS2、LRNA9884 等。例如，lncRNA Blnc1 水平在 DKD 患者血清和模型大鼠中升高，抑制其表达可介导红系衍生的核转录相关因子/血红素加氧酶 1 和核因子 κB 通路的活动，显著减轻肾脏的炎症反应、氧化应激和纤维化[10]。

(3)miRNA 是一类长度介于 19 ~ 25 个核苷酸的内源性非编码 RNA，是多细胞生物中最丰富的转录后调控因子家族。它们在细胞核中通过 RNA 聚合酶Ⅱ转录后产生相对长的初级转录物(pri-miRNAs)，然后通过 Drosha-DGCR8 复合物加工成约 70 个核苷酸的茎环结构，称为前体 miRNAs(pre-miRNAs)。前体 miRNA 被转运到细胞质中并被 Dicer 加工成成熟的 miRNA。Dicer 的基因缺失能导致严重的肾脏表型(如蛋白尿增多)，且与 miRNA 的功能相关性改变有关[11]。miRNA 主要通过将完全或部分互补的序列与靶 mRNA 的 3' -UTR 结合来调控基因的表达，调节了高达 60% 的人类蛋白质编码基因，代表性分子包括 miR-20b、miR-10a/b、miR-29b，能通过靶向基因来影响转录。Liu 研究显示[12]，DKD 患者的 miR-29b 表达显著上调，并与肾功能和足细胞稳态呈负相关，其中 miR-29b 影响 DKD 的作用机制与其作用于过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活因子(PGC-1α)，诱导线粒体功能障碍和促进足细胞损伤有关。

虽然大量研究证明 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 广泛参与了 DKD 的疾病进展，但针对该类分子机制的新药研发推进极为缓慢，其研发现状呈现出“机制可行，但转化困难”的特点，主要原因包括：(1)有效性不足：遗传修饰在糖尿病及其并发症中极为广泛，且相互作用的分子网络复杂，存在种属差异(例如超过 60% 的人类 lncRNA 在小鼠中缺乏同源序列，导致临床前数据难以外推至人体)、靶向性与选择性不足，以及单一靶点药物导致临床有效性不足等缺陷。通过基因疗法(如 CRISPR-Cas9、非编码 RNA 等)来提高药物的靶向性是改善表观遗传修饰药物的低靶向性的潜在研究方向之一。(2)安全性担忧：DNA 甲基化抑制剂、组蛋白修饰抑制剂和非编码 RNA 调节剂可能干扰正常细胞的遗传调控和基因组稳定性的作用，存在潜在的安全性风险，例如伏立诺他(广谱 HDAC 抑制剂)在Ⅱ期临床试验中出现较严重的血小板减少副作用[13]，JNJ-64619178(PRMT5 抑制剂)在Ⅰ期临床试验中出现 100% 3 级贫血副作用[14]，帕比司他则因严重副作用(腹泻发生率 72%，QT 间期延长风险增加)而终止进行 DKD 适应症的开发[15]。因此，能否实现肾脏表观基因组的选择性重编程，而非全身性调节，可能是推动遗传修饰药物成功的关键。

1.2　能量代谢异常与 DKD　能量代谢是维持细胞正常运转的基本过程，需要糖、游离脂肪酸、氨基酸等作为底物供能，能量代谢异常包括底物(糖、脂等)超载、底物转运异常、线粒体功能紊乱导致底物利用异常，各个环节的能量代谢异常均显著影响 DKD 的疾病进展。

1.2.1　*糖代谢异常对 DKD 影响*　糖代谢异常涉及糖底物超载或糖转运异常，均对 DKD 的进展产生重要影响。葡萄糖虽然是细胞正常生理活动的主要能量代谢底物，但其超载能诱导多元醇通路激活、AGEs 形成、蛋白激酶 C(PKC)激活和己糖胺通路增强，进而促进 DKD 的进展。例如 Li 等通过单细胞转录组测序、蛋白定位确定多元醇还原酶 1 家族 A1(AKR1A1)为 DKD 肾小管功能障碍的相关蛋白标志物，为后续研究提供了新的方向[16]。AGEs 能通过蛋白相互作用影响下游信号通路，作用机制可包括直接作用(与蛋白交联，影响结构和功能)和间接作用(与受体结合，影响下游信号通路，并进一步产生病理效应，如细胞黏附、炎症、氧化应激、线粒体损伤、胶原沉积等)。例如 Du 研究发现[17]，马钱子苷能通过抑制足细胞 AGEs/RAGE/MCP-1/CCR2 信号通路，减少巨噬细胞极化导致的一系列炎症浸润，从而缓解中晚期 DKD。多个研究均显示，高糖或佛波酯(PKC 激动剂)刺激系膜细胞Ⅳ型胶原转录的显著增加，但能

被多种 PKC 抑制剂(staurosporine、calphostin C 和 ruboxietin)逆转[18]。葡萄糖转运异常的最终结果同样是底物超载,葡萄糖转运蛋白(GLUT)是一类调控葡萄糖进出/入细胞内的跨膜蛋白家族[共有 3 类家族蛋白成员:SGLT(SGLT1 和 SGLT2 两个亚型蛋白)、GLUT(GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4、GLUT8)、SWEET],其中仅 SGLT 和 GLUT 参与了动物体内的糖代谢、炎症和免疫应答等过程,GLUT 的异常最终均导致葡萄糖底物超载和进一步的糖尿病肾病进展,SGLT2 抑制剂是近年来针对 GLUT 研究较为成功的疾病靶点和药物研发方向,通过促进葡萄糖自尿液排出而降低血糖浓度,进而影响糖尿病及其并发症的进展,目前已有多款用于慢性肾病治疗的药物上市,例如卡格列净、恩格列净等,提示该家族靶点可能具有进一步的研发前景。

1.2.2 脂代谢异常对 DKD 的影响 脂质代谢是一个动态的过程,涉及脂质合成、摄取、氧化、脂解和流出,脂质代谢和 DKD 之间存在密切的串扰,以高水平的富含甘油三酯的脂蛋白、低水平的高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)和高水平的氧化低密度脂蛋白(oxLDL)为特征的血脂异常可加速 DKD 进展,大量白蛋白尿则与 DKD 患者的总胆固醇水平升高相关。DKD 患者的肾脏中同样存在显著的脂质沉积和脂滴(LD)积聚,异位脂质(脂质在非脂肪细胞中的聚集)在肾脏中能产生更直接的肾毒性,且与肾小球硬化和肾小管间质损伤呈显著相关性。脂质的种类包括脂肪酸(FA)、胆固醇、鞘脂、甘油三酯等,脂代谢的分子机制研究主要围绕其代谢的动态过程开展,涉及的细胞类型包括足细胞、肾小管上皮细胞、系膜细胞、内皮细胞和巨噬细胞,研究方向包括:(1)导致肾细胞内脂质聚集的分子机制;(2)脂质聚集后导致脂毒性的分子机制。

(1)导致肾细胞内脂质聚集的分子机制:影响合成、摄取、转运、氧化、分解和外排的因素均能导致脂类在肾细胞的聚集,近期的研究显示[19],含卷曲结构域 92(CCDC92)在 DKD 患者中显著升高,CCDC92 能通过降低 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1,参与胆固醇的外排)来诱导足细胞的脂质聚集和脂质毒性形成,进而导致足细胞损伤(凋亡和炎症)以及 eGFR 降低。进一步的研究则显示[20],CCDC92 降低 ABCA1 的分子机制与其能结合 PA28a 蛋白酶激活剂亚基的 aa59-113 结构域,进而促进蛋白酶体的活化来降解 ABCA1 有关。

(2)脂质聚集后导致脂毒性的分子机制:脂毒性的表现包括活性氧(ROS)、促炎和促纤维化因子的释放以及细胞凋亡。此外,脂毒性还可诱导精氨酸甲基转移酶 1 的蛋白表达,从而促进内质网(ER)应激介导的 MC 细胞凋亡。研究显示,足细胞暴露于 oxLDL 后,其存活和肌动蛋白细胞骨架的完整性受到损害[21]。oxHDL 还可通过 CD36 和 LOX-1 增强系膜细胞的促炎特性,同时丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子-κB(NF-κB)通路也参与这一过程[22]。胆固醇则可以通过直接激活炎性小体、诱导溶酶体损伤和在脂筏中引起 Toll 样受体(TLR)定位来增强炎症作用。肾小管上皮细胞(TECs)中脂肪酸氧化(FAO)的降低导致其代谢重编程,进而导致细胞凋亡和去分化增加[23]。脂毒性 TEC 衍生的细胞外囊泡(EV)则能诱导巨噬细胞中促炎细胞因子(如 IL-1β 和 TNF-α)的表达和释放,以及巨噬细胞衍生 EV 的释放[24]。

虽然大量临床前研究显示,改善肾脂质沉积可以减少肾损伤,然而降脂治疗在临床应用时对 DKD 的益处仍然存在争议。常用降脂药物[如非诺贝特、他汀类药物、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂]的临床试验有效性远低于动物研究,其益处可能仅限于减少蛋白尿,例如非诺贝特反而能导致血清肌酐和胱抑素 C 升高,可能与其抑制肾血管扩张性前列腺素,降低肾血流量和肾小球内压有关[25]。PCSK9 抑制剂(依洛尤单抗和 alirocumab)则对 eGFR 的改善不甚理想,可能与 PCSK9 基因在肾脏中表达水平非常低有关[26]。此外,降脂药物对 DKD 的临床研究还缺乏对肾脏脂毒性影响的相关数据,因此有必要进行更系统的研究,以全面评估降脂治疗在 DKD 治疗中的临床风险与获益前景。

1.2.3 线粒体障碍对 DKD 的影响 肾脏作为人体内对能量需求最高的器官之一,需要大量的线粒体提供足够的能量来维持肾脏排泄、重吸收等生理功能。线粒体生物合成障碍、线粒体自噬异常(过度自噬或自噬抑制)、线粒体融合减少和过度分裂均会引起线粒体数量和结构的改变,导致线粒体功能障碍和进一步的细胞供能不足,进而引起细胞功能、结构的病理改变。针对线粒体障碍与 DKD 关系的致病和药理分子机制主要围绕

着线粒体功能的多个方面开展，这包括线粒体的生物合成、活性氧的产生、线粒体自噬和线粒体动力学。

（1）线粒体生物合成：在细胞应激或能量需求增加时，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α（PGC-1α）作为重要的转录共激活因子调控线粒体基因和核基因的表达，进而参与线粒体的生物合成，其类型包括腺苷酸激活蛋白激酶（AMPK）依赖型和非依赖型，AMPK 通过调控 PPARGC1A 基因转录来激活 PGC-1α，例如 Kim 等[27]研究显示，脂联素能通过激活 AMPK/PPAR/PGC-1α 信号通路来减少肾小球内皮细胞和足细胞的氧化应激和凋亡。非依赖型主要由沉默信息调节因子（SIRT）介导，例如 Zeng 等[28]研究显示，IPA 阻碍了 SIRT1 的泛素-蛋白酶体降解过程，从而恢复 SIRT1 在促进 PGC-1α 去乙酰化和核转移中的作用，进而上调肾小球内皮细胞中的线粒体生物合成和抗氧化防御作用，减少肾小球内皮细胞损伤。

（2）线粒体活性氧（ROS）产生：在高血糖环境下，过多的葡萄糖进入三羧酸循环，更多的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）或还原型黄素腺嘌呤二核苷酸（FADH2 ）进入线粒体电子传递链，电子转移受阻导致部分电子逃逸，在膜间隙和基质中产生过量 ROS，导致氧化应激和进一步的肾脏结构与功能损伤，例如氧化应激通过激活解偶联蛋白 2 导致线粒体解偶联和 ATP 生成减少，进而影响肾细胞的结构和功能。此外，过量的 ROS 还会引起线粒体膜通透性增加，通过有害物质释放入胞质来引发细胞凋亡和脱落，膜通透性增加还能引起线粒体 DNA（mtDNA）和 RNA（mtRNA）渗漏，而渗漏的 mtDNA 等物质可以在不存在脂毒性的情况下激活 cGAS-STING 途径，并且足以引起足细胞损伤[29]。其他还包括 ROS 激活 NF-κB、MAPK 等信号通路来诱导炎症因子的产生和进一步的肾脏损伤。ROS 通过抑制内皮 NO 合酶来减少 NO 生物利用度，进而抑制了内皮细胞线粒体的修复，最终引起内皮细胞的损伤。

（3）线粒体自噬：线粒体自噬的减弱和过度自噬均会引起 DKD 的进展，在 DKD 初始阶段，线粒体自噬被认为是保护机制，通过清除损伤和老化的线粒体，维持细胞的正常产能和结构。哺乳动物多通过 PTEN 诱导激酶 1（PINK1）/帕金森病蛋白 2（parkin）介导泛素依赖型线粒体自噬，进而改善肾小管上皮细胞、足细胞和内皮细胞的损伤。过度自噬也可能损害肾脏，Liu 等研究显示[30]，黄芪丹参汤能通过下调线粒体自噬水平来减少白蛋白尿和肾脏损伤。

（4）线粒体形态动力学[31]：线粒体融合和分裂是维持线粒体正常形态和功能的重要生理过程，融合减少和分裂过度均能导致线粒体损伤，其中融合过程主要受到线粒体融合蛋白 1（Mfn1）、线粒体融合蛋白 2（Mfn2）以及位于内膜的视神经萎缩蛋白 1（Opa1）的调控，Mfn1 和 Mfn2 通过形成复合体来连接两个融合的线粒体，并由 Opa1 介导线粒体内膜融合，因此上述三个蛋白的减少均会导致线粒体融合缺陷，进而影响线粒体的产能。Yang 等研究显示，沉默 MFN2 能诱导线粒体相关内质网膜（MAMs）的解偶联，并减少线粒体自噬，进而促进糖尿病肾小管损伤[32]。线粒体分裂主要由线粒体分裂蛋白（Drp1）介导，通过与线粒体外膜分裂蛋白 1（Fis1）、线粒体动力蛋白 49（MiD49）、线粒体动力蛋白 51（MiD51）、线粒体分裂因子（MFF）等受体结合，并通过寡聚化来诱导线粒体的物理收缩和切割。Huang 研究显示[33]，Drp1 SUMO 化修饰位点突变可缓解糖尿病肾病白脂素（ASP）上调引起的线粒体功能紊乱和进一步的肾脏损伤。

1.3　免疫和炎症反应与 DKD

1.3.1　*炎症对 DKD 的影响*　肾脏炎症广泛参与了 DKD 的发病和疾病进展，是大多数肾脏病理改变的主要特征之一，并能导致肾小球硬化、肾小管萎缩、血管损伤和纤维化。高糖诱导的肾脏细胞（足细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞等）氧化应激和凋亡增加，促进肾细胞特异性抗原和损伤相关分子模式（DAMPs）的释放，包括高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）、热休克蛋白（HSP）和双糖蛋白聚糖等，进一步通过触发 TLR4/NF-κB、NLRP3/IL-1β、JAK/STAT 等信号通路激活固有免疫细胞释放炎症介质，并成为维持肾脏炎症的主要来源（图 1）[34]。Rayego-Mateos 等指出，糖尿病被视为一种炎症性疾病[35]。糖尿病会改变免疫系统的各个组成部分，包括循环白细胞的明显变化，从而诱导特定细胞因子和趋化因子水平的改变。大规模研究均表明，DKD 与促炎细胞因子的高循环水平[包括 C 反应蛋白（CRP）、白介素-1β（IL-1β）、白介素-6（IL-

6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI-1)、可溶性 TNF 受体 sTNFR-1 和 sTNFR-2、IL-16、IL-18、MCP-1 等]均显著相关[36]。基于抗炎的 DKD 治疗临床治疗策略则包括抑制炎症产生和促进炎症消退，抑制炎症产生包括靶向多种激活炎症反应的信号通路，如 JAK/STAT 信号通路、NF-κB 信号通路、TLRs 信号通路、B 细胞受体信号通路、T 细胞受体信号通路、IL-17 信号通路等。例如一项早期临床研究显示[37]，JAK1/2 抑制剂巴瑞替尼可减轻 DKD 患者的尿蛋白，降低 UACR，显著提高 eGFR，并能显著降低尿及血液中炎症生物标志物的水平，显示出较强的 DKD 治疗潜力。

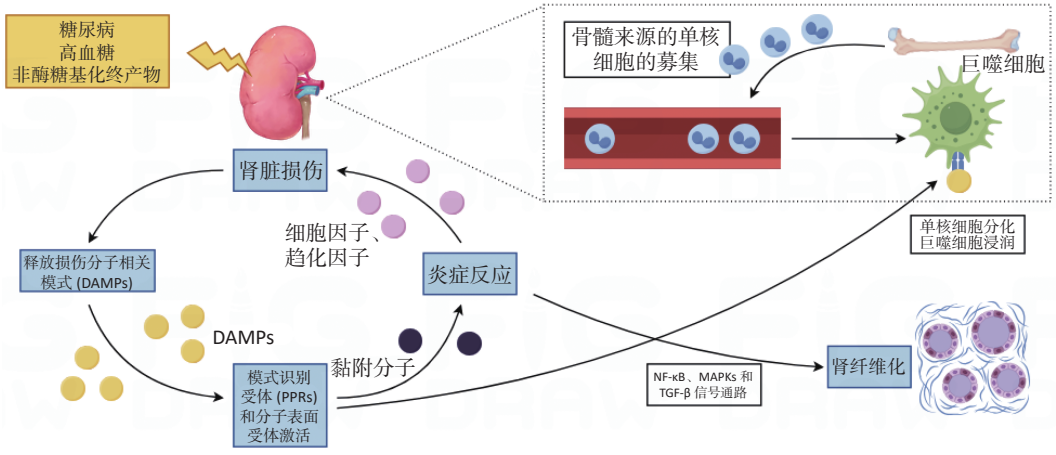


图 1　炎症在 DKD 发病机制中的作用

Fig.1　The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy

抑制炎症反应是一柄双刃剑，过度的炎症抑制可能影响宿主本身的防御功能，例如 JAK 抑制剂临床使用的一个重要副作用是中性粒细胞减少、引发术后感染等，单抗药物如 Canakinumab(抗 IL-1β 单克隆抗体)的重要副作用为免疫不良事件，包括严重感染、恶性肿瘤、血液异常等，尤其是对 DKD 患者来说，机体本身的高糖状态带来的病原微生物感染、癌症发生和转移等疾病的患病风险增加。因此，促进炎症消退的治疗方法作为新的治疗策略，在不影响宿主本身的免疫防御能力的情况下，可能更具有临床应用前景和价值。研究显示[38]，炎症消退主要通过内源性特异性分解脂质介质(SPM)的生物学作用实现。SPM 主要来自 ω-3 和 ω-6 多元不饱和脂肪酸(PUFAs)，包括脂质毒素、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)衍生的溶血蛋白、保护素和马利菌素(MaRs)。SPM 通常作用于 G 蛋白偶联受体来发挥其生物学作用，其中促炎和炎症消退均由 G 蛋白偶联受体 ALX/FPR2 介导。Motwani 等[38]通过外源性 SPMs 给药，可加速炎症的消退。Wu 等[39]研究发现，膜联蛋白 A1(ANXA1)作为强大的促炎症消退蛋白，可能在 DKD 中起着调节代谢以及免疫炎症的双重作用，ANXA1 可以通过 ALX/FPR2 受体调控 AMPK 活性，进而调控 PPARα 及下游脂肪酸代谢相关蛋白，从而改善肾小管上皮细胞脂代谢紊乱，减轻肾脏损伤，有希望成为 DKD 的治疗新靶点。

1.3.2　免疫细胞对 DKD 的影响

1.3.2.1　T 淋巴细胞与 DKD 的关系　研究显示，高糖可募集循环 T 淋巴细胞至肾组织中，并在肾脏中扩增、分化和活化，进而广泛表达相关的细胞因子。另一方面，T 细胞来源的血清趋化因子和细胞因子水平也被认为是糖尿病并发症的高相关性预测指标。肾脏驻留的记忆 T 细胞(TRM)在肾脏的局部免疫反应中发挥着至关重要的作用，Li 等研究显示[40]，慢性肾病(包括 DKD、狼疮性肾病、局灶阶段性肾小球硬化)患者和小鼠模型的肾脏 $CD8^+$淋巴细胞被血管紧张素和内皮素(ET)介导的 IL-15 信号通路激活，并进一步导致了足细胞损伤和肾小球硬化。Liu 研究则显示[41]，肾脏的 2 型固有淋巴细胞(ILC2s)通过 TGF-β1 信号通路促进 DKD 的肾小球纤维化。趋化因子与 T 细胞在炎症反应和免疫调节中存在正反馈作用(图 2)，其中趋化因子促进循环 T 细胞在组织中的聚集和浸润。T 细胞则通过产生趋化因子参与调节肾功能不全的病理生理学进展，这些趋化因子包

括 CXCL9-CXCR3、CXCL10-CXCR3、CXCR5、CX3CL1-CX3CR1、CCL5(RANTES)— CCR5、CCL2(MCP-1)—CCR2。T 细胞促进 DKD 进展的过程可包括 T 细胞促进胰岛素抵抗、T 细胞损伤小球滤过屏障、T 细胞促进细胞外基质沉积和纤维化。例如调节性 T 细胞(Treg)耗竭导致胰岛素敏感性受损和胰岛素抵抗增强，并伴有蛋白尿和肾小球高滤过。相比之下，在小鼠模型中，通过过继转移 $CD4^+$ $FoxP3^+$ TcR 可显著改善 DKD 的胰岛素敏感性，从而减少糖尿病肾损伤[42]。$CD8^+$ T 细胞通过募集巨噬细胞形成组织损伤，同时 $CD8^+$ T 细胞的过继转移还会进一步加重全身性胰岛素抵抗。在 db/db 小鼠中，病理条件下 $CD8^+$TRM 细胞的相对比例显著增加，并能通过细胞毒性作用诱导肾小球滤过屏障中的足细胞凋亡。足细胞损伤还受肿瘤坏死因子(TNF)影响，其中白蛋白尿部分归因于足细胞中 TNF 诱导的 ABCA1 缺陷，并能通过活化 T 细胞核因子胞质成分 1(NFATC1)/ABCA1 依赖性机制引起游离胆固醇依赖性足细胞损伤，从而导致蛋白尿[43]。此外，IL-9 和 TNF-α 水平与尿素氮和微量白蛋白尿水平呈正相关[44]，其中 TNF-α 可能通过肾小球毛细血管壁改变和白蛋白渗透性增加引起白蛋白尿。T 细胞分泌的 IL-6 水平则与肾小球基底膜厚度呈正相关，通过靶向 IL-6 反式信号转导(Fc-gp130)能减轻肾纤维化程度，预示靶向 IL-6 可能是治疗肾纤维化的新策略，靶向 IL-6 受体的抗体(托珠单抗)同样可减少蛋白尿和肾小球系膜基质积聚[45]。

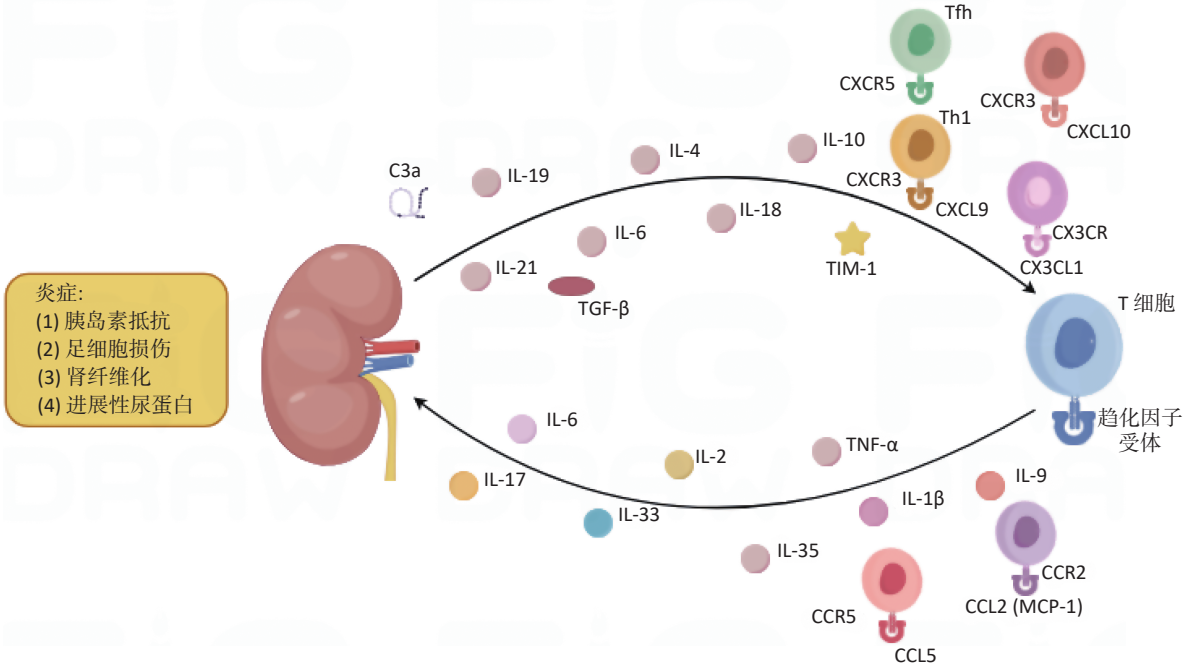


图 2　T 淋巴细胞与 DKD 的关系

Fig.2　The relationship between T lymphocytes and DKD

1.3.2.2　巨噬细胞与 DKD 的关系　在 DKD 早期阶段，高糖、AGEs、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、支链氨基酸、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)等均能通过作用于肾脏的非髓系细胞(肾小管上皮细胞、系膜细胞、足细胞和内皮细胞)，增加趋化因子、黏附分子等的分泌，诱导巨噬细胞在肾脏中的聚集、活化和组织浸润。巨噬细胞与肾细胞间的相互作用进一步导致了炎症介质的释放和组织细胞的损伤。巨噬细胞与 DKD 关系以及分子机制研究的方向包括巨噬细胞趋化、巨噬细胞活化和巨噬细胞的间充质转化。在高血糖早期阶段，血管细胞响应高糖的诱导，导致黏附分子 1(VCAM-1、ICAM-1)和趋化因子的表达上调，进而促进单核细胞和巨噬细胞的迁移。巨噬细胞活化包括 M1、M2 和中间态等表型转化，巨噬细胞的吞噬、胞葬作用增强，巨噬细胞的反应性(分泌促炎或抗炎介质，分泌组织修复因子)增强等。巨噬细胞能通过自身分泌促炎因子来加剧炎症反应、肌成纤维细胞的增殖和纤维细胞的募集，以加速肾纤维化。此外，巨噬细胞除了能间接诱导内皮细胞间充质转化(EndoMT)和上皮细胞间充质转化(EMT)，还能通过自身的肌成

纤维细胞转化(MMT)过程转化成肌成纤维细胞而直接促进纤维化。研究显示，一半的肌成纤维细胞群体通过增殖来自肾脏固有的成纤维细胞。剩余非增殖部分的肌成纤维细胞从骨髓(35%)、EndoMT(10%)和 EMT(5%)分化，这些研究均提示 MMT 在肾纤维化中的重要性[46]。

1.3.2.3　B 淋巴细胞与 DKD 关系　1 型糖尿病(T1DM)是一种以胰腺 β 细胞破坏为特征的自身免疫性疾病，T1DM 与自身反应性 B 细胞的耐受性丧失相关。B 细胞促成 DKD 的可能病理机制包括三个方面(图 3)：(1)最可能的机制是通过产生抗体，导致免疫复合物的形成以及在肾脏的沉积，并通过补体的活化触发炎症和肾小球肾炎。研究显示，与非糖尿病小鼠相比，糖尿病 NOD 小鼠的 IgG^+免疫复合物肾沉积增加[47]。在 T1DM 患者中，微量白蛋白尿与循环血清免疫球蛋白的存在相关，包括针对葡萄糖和脂质氧化修饰的蛋白质的抗体[48]。一项针对 T1DM 儿童的研究显示，在 DKD 的早期阶段存在循环 IgG 免疫复合物[49]，且 T1DM 和 DKD 患者的肾脏中的含氧化 LDL 的免疫复合物能通过刺激Ⅳ型胶原蛋白的产生促进肾小球系膜扩张。(2)第二种作用机制可能涉及调节性 B 细胞(Bregs)产生 IL-10。在 TLR 激动剂、CD40L 或 IL-21 的刺激下，Bregs 可表达 IL-10，在 DKD 等免疫性疾病中发挥调节作用。进一步的 B 细胞研究表明，在长期 DKD 患者中，IL-10 水平对蛋白尿的预测性能较高[50]。(3)第三种机制是高血糖通过激活 B 细胞，诱导免疫复合物、细胞因子的分泌，从而激活免疫系统。例如，高血糖水平可刺激 NF-kB 信号转导，从而促使 B 淋巴细胞产生细胞因子并呈递抗原以激活免疫系统并加速 DKD 的发展[49]。迄今为止尚无专门靶向 B 淋巴细胞的临床研究来观察其与 DKD 关系，主要原因与分离和表征自身反应性 B 细胞亚群的难度高有关。因此，自身免疫性疾病中的 B 细胞疗法主要聚焦于耗尽 B 细胞，而非针对 B 细胞的抗原特异性疗法。然而，由于 B 细胞耗竭导致抗体生成减少，B 细胞的全耗竭具有相当大的低丙种球蛋白血症和感染风险。因此，针对 B 细胞治疗 DKD 的免疫疗法需重点权衡临床风险与获益。

1.4　血流动力学因素与 DKD　肾小球高滤过是 DKD 早期的特征性生理改变，并以肾小球增大为特征性组织学表现[1]，其发病机制与肾单位肾小球滤过率增加和肾小球高压引起的近端小管延长有关。肾小球高滤过是 DKD 发病的第一阶段，导致进行性白蛋白尿和 eGFR 下降，最终发展为终末期肾病(ESRD)，但其机制尚不完全清楚。针对血流动力学相关的 DKD 发病机制研究主要聚焦于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、SGLT2 和 ET。

1.4.1　RAAS　RAAS 是参与 DKD 进展的重要上游

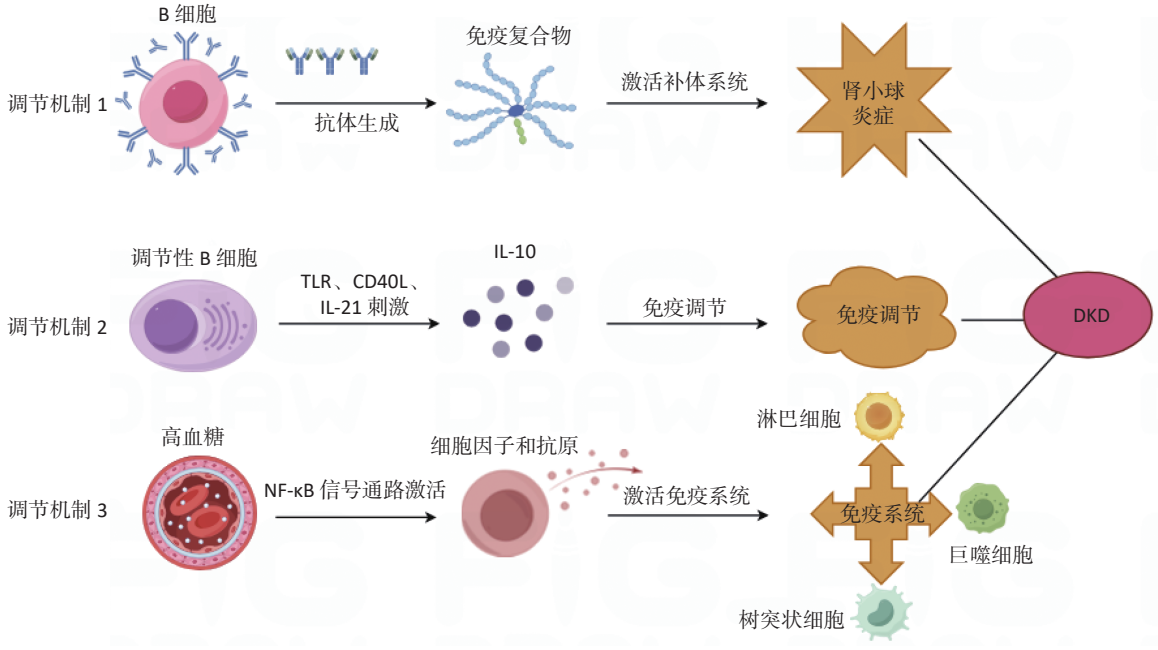


图 3　B 淋巴细胞与 DKD 的发病关系

Fig.3　The relationship between B lymphocytes and the onset of DKD

机制。全身性肾素-血管紧张素系统(RAS)在调节细胞外液量和动脉压方面起着至关重要的作用，而局部 RAAS 在组织水平起作用，并有助于非血流动力学功能。因此，对 RAAS 与 DKD 关系的研究包括其对血流动力学的影响以及对局部组织炎症和纤维化通路的激活(如图 4 所示)。AngⅡ是 RAAS 最重要的生物活性成员之一，已证实在 DKD 中会升高。在 DKD 早期，AngⅡ对肾脏血流动力学的影响包括肾血管强烈收缩(优先作用于肾出球小动脉)，导致肾小球内压升高和 eGFR 升高。此外，肾小球总阻力升高导致肾脏供血量的减少，形成肾脏慢性缺血和缺氧。在 DKD 晚期，肾小球持续缺血，肾动脉硬化，导致 eGFR 降低。除了具有的血流动力学作用之外，AngⅡ还具有类似于细胞因子的促炎和促纤维化特性。

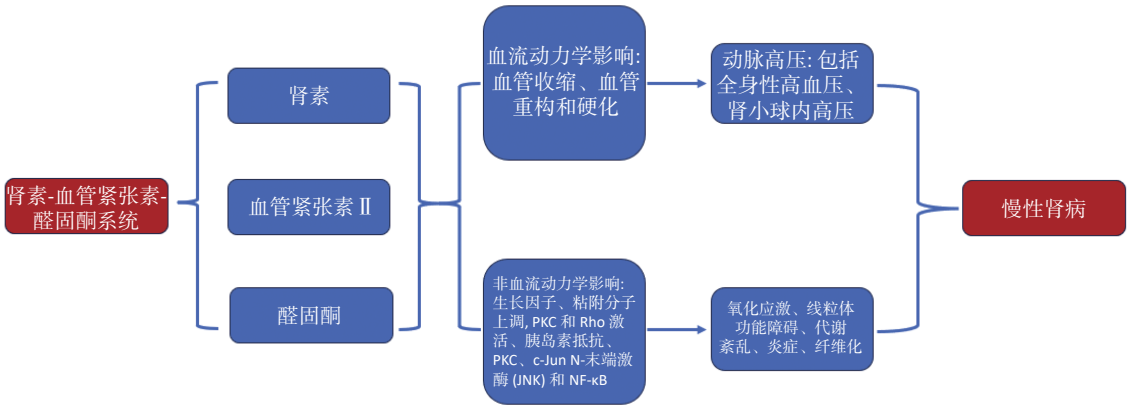


图 4　RAAS 与慢性肾病的关系

Fig.4　The relationship between RAAS and chronic kidney disease

AngⅡ诱导的纤维化通过双重机制实现：(1) 通过对细胞外基质的合成/降解过程的直接作用；(2)间接通过增加在系膜增殖中具有关键作用的促纤维化因子的表达，例如转化生长因子β1(TGF-β1)和血小板衍生生长因子(PDGF)[51]。肾素和醛固酮也通过增加 TGF-β 表达而具有促纤维化作用。针对 RAAS 的 DKD 治疗药物的研发主要集中于 AngⅡ/ATR1 的信号通路，包括抑制 AngⅡ的生成或降低 ATR 的激活，其中血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)(如贝那普利、培哚普利)、AngⅡ抑制剂(如厄贝沙坦、氯沙坦、缬沙坦)已经被多个临床应用指南或专家共识推荐作为 DKD 的治疗药物，且已有厄贝沙坦获批合并高血压的 2 型 DKD 的临床适应症。醛固酮作为 RAAS 的重要活性成分之一，也参与了 DKD 的疾病进展。醛固酮对血流动力学的影响包括诱导动脉血管重塑，增加血管硬度，引起血压升高，对肾脏局部的影响则包括以调节基因组转录的方式上调生长因子(PAI-1 和 TGF-β)[52]、黏附分子(细胞内黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1)的转录，进而促进肾脏细胞的炎症和纤维化。此外，醛固酮还能激活快速非基因组途径，包括磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 C(PKC)和 Rho 激酶，间接诱导氧化应激、线粒体功能障碍和胰岛素抵抗的增加[53]。

1.4.2　SGLT2　SGLT2 是肾小球高滤过的假定机制之一，其中 SGLT2 增加近端小管对葡萄糖的重吸收，从而减少向致密斑的氯化钠输送，导致肾小管-肾小球反馈减弱，入球小动脉扩张，出球小动脉中 AngⅡ增多，从而引起血管收缩。这些效应增加了肾小球灌注和肾小球内压，导致肾小球高滤过。SGLT2 抑制剂主要通过减少葡萄糖重吸收来调节肾脏局部的血流动力学，包括降低肾小球内压，改善早期超滤过状态，以及减轻对肾小球的压力性损伤，长期应用还能通过促进血管生成因子[血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子 α 亚基(HIF-α)]的表达来改善内皮功能及肾脏缺血缺氧，延缓肾衰竭进展。SGLT2 类药物是近年来开发较为成功的慢性肾病治疗药物，临床应用时需注意监测 eGFR 不低于 30 mL/min，并需关注肾血流量(RPF)降低带来的缺血性急性肾损伤风险。

1.4.3　ET　ET 是一种强效的血管收缩肽，可调节肾血流和肾小球滤过，主要通过内皮素 A(ET_A)和内皮素 B(ET_B)受体发挥作用。ET 有三种亚型：ET-1、ET-2 和 ET-3，其中 ET-1 具有主要生物活性，已被证明能激活促炎和促纤维化途径，其血浆水

平会在高血糖、内皮功能障碍和氧化应激反应中升高。此外，肾脏 ET 表达增加与系膜细胞增生和足细胞损伤相关。ET 与 DKD 的分子机制研究主要聚焦于 ET 生成以及 ET 与受体结合，即内皮素转换酶（ECE）抑制剂和内皮素受体抑制剂（ERA）。ECE 促进 ET 合成的最后加工步骤以及 ET 的最终生成。Hsu 等[54]通过 ECE 抑制剂处理，能显著减少肾小管上皮细胞的应激和 NLRP3 炎症小体的生成，诱导自噬增加，从而延缓慢性肾病的进展。Xie 等[55]研究同样显示，CGS 35066（ECE 抑制剂）能通过抑制肾脏 TNF-α、VCAM-1 的表达来减少肾小球内皮细胞损伤。ET-1 进一步通过激活 ET_A 受体导致肾血管收缩和 Ang Ⅱ 的产生，这反过来又刺激肾脏中更多 ET-1 产生。这种正反馈循环导致高血压和内皮损伤，足细胞产生 ET-1 导致肾小球内皮细胞中 ET_A 受体介导的线粒体氧化应激和内皮糖萼损失，进一步加剧了内皮损伤[56]。多项研究显示，选择性抑制 CKD 患者的 ET_A 受体可降低有效滤过分数，并能防止 ET-1 引起的 nephrin 和 synaptopodin 丢失，使蛋白尿减少 46%[56]。此外，选择性 ET_A 受体抑制和非选择性 ET_A/ET_B 受体抑制均降低了肾小球纤维连接蛋白和Ⅳ型胶原蛋白的表达[57]。

尽管有较多的证据表明，ERA 在慢性肾病（含 DKD）中的肾脏保护作用显著，但多项研究显示，ERA 的未来临床使用将取决于其安全性，尤其是液体潴留和心力衰竭的风险。例如 Mann 等[58]研究显示，在 2 型糖尿病和明显肾病患者的标准治疗中加入阿伏生坦（一种非选择性的 ET_A/ET_B 抑制剂）可减少白蛋白尿，但可诱导显著的液体潴留和充血性心力衰竭，且其作用机制与抑制肾集合管 ET_B，导致上皮钠通道（ENaC）被激活，进而引起钠/水重吸收增加和心脏前后负荷增加有关。因此，更优化合理的临床试验设计（特定人群和特定剂量的选择）可能是推进 ERA 开发的关键。

2 DKD 动物模型的研究进展

动物模型是研究疾病分子机制和药理作用机制的主要工具，且在动物模型中的药理作用研究是新药研发推向临床的必经过程，因此构建与人相似的 DKD 模型，能为 DKD 发病机制研究和新药研发提供外推至临床的重要评价工具。目前 DKD 模型的分类包括诱发型、自发型，其中诱发型 DKD 模型主要通过化学试剂[如链脲佐菌素（STZ）、四氧嘧啶，损伤胰岛细胞]、高脂/高糖饲料（诱导代谢紊乱和胰岛素抵抗）以及手术（肾脏切除）进行模型的构建。例如，大剂量 STZ 能诱导 1 型 DKD，在造模后 8 ~ 12 周，蛋白尿明显升高，伴有肾小球细胞肥大、系膜基质扩张和基底膜增厚（图 5）。除了单一因素，诱发因素还可为复合因素（如 STZ+高脂饲料等），可用于构建 2 型 DKD 模型。自发型动物模型多来自基因遗传突变或基因工程技术构建的动物。例如，Akita 小鼠、OVE26 小鼠等均属于自发型 1 型 DKD 模型。其中，Akita 小鼠约在 4 ~ 5 周龄出现高血糖和蛋白尿，但整体的肾病处于轻度至中度，未观察到广泛或结节性肾小球硬化和 GFR 下降等晚期 DKD 特征[59]。OVE26 小鼠则能重现晚期 DKD 的特征，包括严重的蛋白尿、弥漫性和结节性系膜基质扩张以及 eGFR 进行性下降等。此外，OVE26 小鼠循环中雌二醇和雌激素受体减少导致雌性小鼠的肾损伤更严重，在研究女性 DKD 的发病机制方面具有明显优势[60]。ob/ob 小鼠、db/db 小鼠、ZSF1 大鼠、T2DN 大鼠、KKAy 小鼠是常用的 2 型 DKD 模型，其中以 db/db 小鼠使用最为广泛。该模型属于瘦素受体基因单个常染色体隐性突变，导致下丘脑瘦素信号通路缺乏，从而使动物出现肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。在 8 周龄时，该模型会出现蛋白尿明显升高，伴有肾小球细胞肥大、系膜基质扩张和基底膜增厚（图 5），但较难观察到肾小球结节性硬化和进行性肾功能不全等晚期 DKD 表型[61]。

DKD 模型的动物多以啮齿类动物为主，品系背景包括 ICR 小鼠、C57BL/6 小鼠、KK 小鼠、db/db 小鼠（C57BLKS/J 遗传背景）、SD 大鼠、Wistar 大鼠等。兔、犬、猪和猴也可用于诱发 DKD 模型，但动物饲养成本高，造模时间较长，故使用相对较少。例如，Zhao 等证实，家兔采用四氧嘧啶 100 mg/kg 联合高脂饲料更容易建立 DKD 模型，但其造模周期多达 12 周[62]，且兔的饮食结构和消化特征有别于人，这可能导致在进行口服药物的有效性评价时放大种属差异。也有学者使用猪和犬进行 DKD 的建模，其中 DKD 猪模型的造模周期通常需达 2 年以上[63]，猴 DKD 模型可能与人更为接近，但其造模方法主要通过大量种群筛选，操作性极难实现[61]。人类 DKD 发病具有遗传依赖性，动物

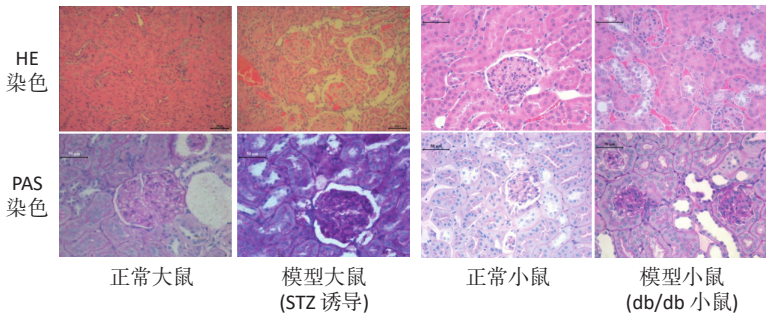


图 5　大鼠和小鼠 DKD 模型肾脏病理图（×400）

Fig.5　Histopathological images of kidneys in rat and mouse diabetic nephropathy models (×400)

DKD 模型则具有品系依赖性[64]，这可能与不同品系小鼠间肾病易感基因的多态性差异有关。例如，129/Sv 等品系小鼠包含两个肾素基因（Ren-1d 和 Ren-2），而部分品系（如 C57BL/6 小鼠）仅有一个肾素基因（Ren-1c），因而在 129/Sv 小鼠中观察到加速性肾损伤[65]。同时不同品系小鼠对 STZ 敏感性也存在差异。例如，Gurley 等研究发现[64]，不同遗传背景小鼠对 STZ 血糖水平敏感性的差异依次为 DBA 小鼠>C57BL/6 小鼠>MRL/MP 小鼠>129/SvEv 小鼠>Balb/c 小鼠，且雄性小鼠相比于雌性小鼠对 STZ 和四氧嘧啶的敏感性更强，更易形成 DKD，这可能与雌激素具有促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗以及雌激素受体稳定线粒体完整性等生理作用有关[66]。

经典 DKD 模型主要表现出肾小球肥大、基质扩张等早期肾脏病变的特征，而基因修饰 DKD 模型可以模拟肾小球硬化症、小动脉玻璃样变性、肾小管间质纤维化等中重度 DKD 病变[61]。不难发现，单一造模方法已经很难满足研究人员对 DKD 发病机制研究的模型迭代更新的要求，且没有任何一个 DKD 模型能完美地包含人类 DKD 的所有特征。文献研究表明，通过负载多因素，可加速 DKD 的发展，这为 DKD 的模型研究提供了新思路，例如通过三联法[高能量膳食造模+STZ（25 mg/kg）+单侧肾脏切除]诱导 DKD 模型能有效地缩短造模的时间，并能构建中晚期 DKD 模型[67]。在 db/db 小鼠与 C57BL/KsJ 小鼠的基础上，合并敲除一氧化氮合酶（eNOS），形成的 C57BL/KsJ$^{eNOS-/-}$ 小鼠，具有更严重的肾脏病变，能模拟中晚期的 DKD。此外，在 Akita 小鼠的基础上合并 eNOS 敲除同样能表现出更明显的肾病改变（系膜扩张、肾小球硬化、基底膜增厚），其严重程度依次表现为 eNOS$^{+/+}$Akita < eNOS$^{+/-}$Akita < eNOS$^{-/-}$Akita。Harlan 等[68]使用腺相关病毒转染并高表达肾素基因（Renin AAV）在 1 型糖尿病和 2 型糖尿病模型中发现，糖尿病小鼠模型与高血压叠加会加速 DKD 发展。动物模型始终与人类具有种属差异性，但是通过不断的优化，模型数据将会更加具有科学性。美国糖尿病并发症动物模型协会（AMDCC）提出理想的 DKD 动物模型标准：与对照组相比，模型动物的 eGFR 下降大于 50%，模型动物的尿蛋白增加 10 倍以上，肾脏病理改变包括电镜下肾小球基膜增厚大于 50%，明显的系膜基质扩张伴或者不伴有系膜溶解和结节状系膜硬化和肾小管间质纤维化，不同程度的小动脉透明性变。对 DKD 的临床诊断指标和动物模型诊断指标进行比较可知，两者具有一定相似性（表 1），但临床诊断具有一定局限性，如作为诊断 DKD 的金标准—肾

表 1　DKD 动物模型和临床诊断指标比较

Tab.1　Comparison of DKD animal models and clinical diagnostic indicators

指标分类	动物模型诊断指标	临床诊断指标
基础性指标	血糖	血糖、糖耐量、胰岛素
肾脏功能性指标	血CRE, 尿CRE, 血BUN, 排尿量, 24 h尿微量白蛋白排泄量, 尿微量白蛋白和尿肌酐比值（ACR）, eGFR或内生肌酐清除率	血CRE, 尿CRE, 血BUN, 排尿量, 24 h尿微量白蛋白排泄量, 尿微量白蛋白和尿肌酐比值（ACR）, eGFR
病理形态学	HE染色、PAS染色、Ⅰ型和Ⅳ胶原染色、电镜观察基底膜厚度	肾脏活检：HE染色、PAS染色、电镜、电镜观察基底膜厚度

脏的病理活检，因属于有创的采集方法，用于临床诊断依从性极差，故寻找无创的新型 DKD 生物标志物极为迫切。

3 DKD 的药物研究进展

因药物研发进展缓慢，DKD 的临床治疗方案在相当长的一段时间内（2019 年以前）一直停留在控制血糖和血压，以及使用 ACEI 和 ARB 来阻断 RAAS 的阶段。随着对 DKD 病理生理机制认识的不断深入，新型的 DKD 治疗药物相继问世，如 SGLT2 抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）均被批准上市用于 DKD 的治疗[52]。此外，随着对联合用药带来的临床获益的认识加深，针对不同病理机制的多靶点新药物，如 GLP-1 受体和胰高血糖素受体（glucagon receptor, GCGR）双重激动剂，或者 GLP-1 受体、葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体（glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, GIPR）和 GCGR 三重激动剂等已逐渐成为研发重点[69]。多个数据库资料显示，目前全球在研 DKD 化合物约 200 个（进入临床研究），仅多靶点激动剂就有 20 款在研（9 款进入临床），这些新型药物的目的是通过多重作用机制来改善代谢健康，尤其是在治疗 2 型糖尿病及其并发症方面，且在临床试验阶段联合使用时已显示出良好的疗效和安全性（表 2）。目前得到监管部门明确批准可用于 DKD 预防和治疗的药物包括五类：ARB 类（厄贝沙坦）、SGLT 抑制剂（卡格列净、恩格列净、达格列净）、MRA 类（非奈利酮）、GLP-1 受体激动剂（司美格鲁肽）、中药类（渴络欣胶囊），且均存在不同程度的临床应用缺陷，包括与 SGLT2 抑制剂相关的尿道感染风险、酮症酸中毒和低血容量急性肾损伤等[52]，与 MRA 相关的高钾血症等[68]。司美格鲁肽近期获批了慢性肾病和慢性肾病伴糖尿病的新适应症，能显著降低肾脏复合终点[持续性 eGFR 降低≥50%、肾衰竭（起始长期透析、肾移植或持续性 eGFR<15 mL/（min·1.73 m^2）、肾性死亡或心血管死亡）]风险 24%，较已经批准的慢性肾病（含 DKD）治疗药物具有鲜明的特点和优势，并且被《中国糖尿病防治指南（2024 版）》和 2025 年美国糖尿病学会（ADA）《糖尿病诊疗标准》推荐为 2 型糖尿病合并 CKD 的一线用药[70]，但其真实世界的有效性和安全性特点还需通过更大人群的临床应用来完善。值得注意的是，目前上市的药物多属于“老药新用”，除非奈利酮外，尚无其他专门针对 DKD 治疗的新药上市，可能与其研发周期长，研发失败风险高有关。因此 DKD 临床未满足的空间巨大，目前多家公司仍在积极推进 DKD 治疗新药的研发，这包括阿斯利康、拜耳、勃林格殷格翰、诺华诺德、吉利德等全球知名药物研发公司。此外，除了有效性因素以外，安全性同样成为 DKD 治疗药物研发的限制因素，例如 ERA 抑制剂需解决的首要问题为水钠潴留和心衰风险增加[58]，遗传修饰药物需解决血象异常（如血小板降低、贫血等）的全身不良反应[14]，JAK 抑制剂需解决靶点特异性和免疫抑制等不良反应[37]。中药在满足有效性的前提下，兼顾了多靶点和安全性高的特点，例如首个上市的中药复方制剂渴络欣胶囊在兼顾降血糖、降血脂的基础治疗作用时，还能通过抑制 ERK1/2-MAPK、TGFβ1/ECM 途径，通过调节 TIMP-1/MMP9 等作用机制保护肾小球滤过膜；能通过降低内皮素和血栓素 B2，升高 6-酮前列环素 1α 水平来调节肾素-前列环素系统，并能降低全血黏度、血浆黏度和红细胞压积，最终以改善肾脏微循环和肾小球滤过功能，且国家药品不良反应监测系统显示，渴络欣胶囊在长期的临床应用期间均未发现相关的不良反应[71]。此外，目前还有约 3 个品种获批临床研究（表 2），分别为芪参益气滴丸、百令胶囊、黄蛭益肾胶囊，均属于已上市中药品种新增适应症，临床前和早期临床研究均显示其具有明确的 DKD 治疗作用和多种作用机制并存的药理作用特点，包括降低蛋白尿，减轻足细胞损伤，改善肾小球滤过屏障等，且具有长期大量的临床使用有效性和安全性基础，因此中药可能是克服 DKD 的临床药物治疗缺陷的潜在研发方向。

4 结语

目前的研究显示，多种分子机制共同参与了 DKD 的疾病进展，这也为 DKD 的药物研发带来极大的挑战，单一靶点的药物的有效率有限，容易因机体代偿而无法满足真实的临床需求，因此多靶点药物成为当前的研发趋势。同时临床前单一因素的疾病模型构建可能也无法完全满足从临床前到临床的转化要求，这也是新药从临床前转化至临床后，有效性降低的重要原因之一，因此复合因素诱导的疾病模型可能是更好的选择（如 db/db

表 2　代表性的 DKD 治疗药物研发进展汇总
Tab.2　Summary of research progress in development of representative drugs for diabetic nephropathy

药物名称	药品分类	适应症和研发阶段	作用靶点
厄贝沙坦	化药	上市: 原发性高血压, 高血压合并2型糖尿病引发的肾脏损伤	RAAS抑制剂
卡格列净	化药	上市: 2型糖尿病, 心力衰竭, DKD	SGLT2抑制剂
恩格列净	化药	上市: 2型糖尿病, 心力衰竭, 慢性肾病	SGLT2抑制剂
非奈利酮	化药	上市: DKD, 心力衰竭	盐皮质激素受体抑制剂
BI 685509	化药	Ⅱ期临床: 糖尿病及其他慢性肾病	可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂
BAY 3283142	化药	Ⅱ期临床: 慢性肾病	可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂
SK-08	化药	Ⅰ期临床: 慢性肾病	可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂
C66	化药	Ⅰ期临床: DKD	JNK1/2抑制剂
ZHC-116	化药	Ⅱ期临床: DKD	TGF-β1/SMAD抑制剂
硝酮嗪肠溶片	化药	Ⅱa期临床: DKD	清除自由基, 保护线粒体功能, 增加ATP产生, 促进细胞自噬
SPH3127片	化药	Ⅱ期临床: DKD	肾素抑制剂
SC0062	化药	Ⅱ期临床: 慢性肾病	高选择性内皮素受体A(ETA)拮抗剂
bremelanotide	化药	Ⅱb临床: DKD	黑素皮质素受体激动剂
LM49	化药	Ⅰ期临床: DKD	靶向PDIA6, 调节IRE1α-XBP1/NF-κB
SZ2726片	化药	Ⅰ期临床: DKD	未公开
AP303片	化药	Ⅰ期临床: DKD	未公开
KBP-5074片	化药	Ⅲ临床: 慢性肾病	非甾体类选择性盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)
MY008211A片	化药	Ⅰ期临床: 慢性肾病	补体因子B(CFB)抑制剂
脯氨酸恒格列净片	化药	Ⅲ期临床: 慢性肾病	SGLT2抑制剂
WJ-39片	化药	Ⅰ期临床: DKD	醛糖还原酶抑制剂
UBT251	化药	Ⅱ期临床试验: 慢性肾病	GLP-1R/GIPR/GCGR激动剂
注射用XTL6001	化药	Ⅰ期临床: 慢性肾病	GLP-1R/GCGR/MasR三重靶点激动剂
司美格鲁肽	生物药	上市: 2型糖尿病, 体重管理, 2型糖尿病合并慢性肾脏病	GLP-1激动剂
利拉鲁肽	生物药	上市: 2型糖尿病, 体重管理 Ⅲ期临床: 慢性肾病	GLP-1激动剂
GMA131	生物药(单克隆抗体)	Ⅰ期临床: DKD	内皮素受体ETa的单克隆抗体
人脐带间充质干细胞注射液	生物药(干细胞)	Ⅰ期临床: DKD	抑制炎性反应、调节免疫功能
RYSW-01	生物药(干细胞)	Ⅱ期临床: 慢性肾病	抑制炎性反应、调节免疫功能

续表 2

药物名称	药品分类	适应症和研发阶段	作用靶点
RMCL-002	生物药(肾自体细胞)	Ⅱ期临床: 慢性肾病	抑制炎性反应、调节免疫功能
渴络欣胶囊	中药复方	上市: DKD属气阴两虚兼夹血瘀证	益气养阴, 活血化瘀
芪参益气滴丸	中药复方	上市: 气血不足同时伴有血液流通不畅引发的胸闷胸痛, 用于冠心病心绞痛及慢性心力衰竭 Ⅱ期临床: 糖尿病肾脏疾病(气虚血瘀证)	益气通脉, 活血止痛
黄蛭益肾胶囊	中药复方	上市: 轻中度原发性普通型肾炎(气阴两虚或兼有血瘀症) Ⅱ期临床: 糖尿病肾脏疾病	补气养阴, 健脾益肾, 化瘀利水
百令胶囊	中药复方	上市: 慢性支气管炎、慢性肾功能不全的辅助治疗 Ⅱ期临床: 糖尿病肾脏疾病(肺肾两虚证)	补肺肾, 益精气
SZ1108片	中药	Ⅱ期临床: DKD	醛糖还原酶抑制剂
JMZ-2102胶囊	中药	Ⅰ期临床: 慢性肾病	补肾秘精

小鼠复合高血压, STZ+高脂饲料+肾切除, C57BL/KsJ$^{eNOS-/-}$小鼠), 尤其是针对中晚期 DKD 模型的构建, 用于评价晚期 DKD(如终末肾衰竭等)的药效作用以及多重临床获益等特色方面可能更具优势。DKD 的临床治疗尚无特效药, 已上市的药物多数仅能一定程度延缓 DKD 的发病进程, 其临床有效性评价多以替代终点(降低尿蛋白排泄、延缓肌酐清除率的下降)为主, 缺乏硬终点指标(终末肾衰竭)的核心评估, 且均存在一定临床应用限制, 例如 SGLT2 抑制剂对患者 eGFR 基线值的限制, MRA 对高血钾患者的限制等, 这些均从侧面凸显了 DKD 的临床治疗药物紧缺的窘境, 故对于 DKD 机制研究和新药研发仍然迫在眉睫。此外, 如何在多靶点作用的前提下, 提高药物的肾组织靶向性(如抗体生物药、基因编辑靶向药或组织分布特异性的特殊制剂等), 减少全身系统安全性风险同样是 DKD 药物研发的重要努力方向。中药兼顾了多成分、多靶点和毒副作用小等优点, 可能是解决 DKD 药物研发和治疗缺陷的重要方向。

参考文献

[1] Owens DR, Gurudas S, Sivaprasad S, et al. IDF diabetes atlas: a worldwide review of studies utilizing retinal photography to screen for diabetic retinopathy from 2017 to 2024 inclusive [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 226: 112346.

[2] Wang Y, Zhang J, Zhao Y, et al. COL4A3 gene variants and diabetic kidney disease in mody [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(8): 1162-1171.

[3] Al-Dabet MM, Shahzad K, Elwakiel A, et al. Reversal of the renal hyperglycemic memory in diabetic kidney disease by targeting sustained tubular p21 expression [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5062.

[4] Lu L, Zhu M, Wu Q, et al. Sirt7/HIC1 complex participates in hyperglycaemia-mediated EndMT via modulation of SDC1 expression in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(9): e18336.

[5] Xu Z, Jia K, Wang H, et al. METTL14-regulated PI3K/Akt signaling pathway via PTEN affects HDAC5-mediated epithelial-mesenchymal transition of renal tubular cells in diabetic kidney disease [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 32.

[6] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective [J]. Trends Genet, 2022, 38(7): 676-707.

[7] Hill C, Duffy S, Kettyle LM, et al. Differential methylation of telomere-related genes is associated with kidney disease in individuals with type 1 diabetes [J]. Genes (Basel), 2023, 14(5): 1029.

[8] Chen G, Chen H, Ren S, et al. Aberrant DNA methylation of mTOR pathway genes promotes inflammatory activation of immune cells in diabetic kidney disease [J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 409-420.

[9] Jiang Q, Chen H, Wang K, et al. Circ_0054633 silencing suppresses hyperglycemia-induced extracellular matrix accumulation in renal mesangial cells by regulating MiR-136-5p/SMAD3 signaling [J]. Noncoding RNA Res, 2025, 13: 84-93.

[10] Feng X, Zhao J, Ding J, et al. LncRNA Blnc1 expression and its effect on renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 5664-5672.

[11] Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(11): 2150-2158.

[12] Liu J, Xiong Y, Mo H, et al. MicroRNA-29b plays a vital role in podocyte injury and glomerular diseases through inducing mitochondrial dysfunction [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12): 4654-4673.

[13] Chen DT, Saltos AN, Rose T, et al. Early adverse event derived biomarkers in predicting clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(9): 2521.

[14] Haque T, Cadenas FL, Xicoy B, et al. Phase 1 study of JNJ-64619178, a protein arginine methyltransferase 5 inhibitor, in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2023, 134: 107390.

[15] To KKW, Tolu SS, Wang L, et al. HDAC inhibitors: cardiotoxicity and paradoxical cardioprotective effect in ischemia-reperfusion myocardiocyte injury [J]. Semin Cancer Biol, 2025, 113: 25-38.

[16] Li D, Hsu FC, Palmer ND, et al. Multiomics analyses identify akr1a1 as a biomarker for diabetic kidney disease [J]. Diabetes, 2024, 73(7): 1188-1195.

[17] Du Q, Fu YX, Shu AM, et al. Loganin alleviates macrophage infiltration and activation by inhibiting the MCP-1/CCR2 axis in diabetic nephropathy [J]. Life Sci, 2021, 272: 118808.

[18] Fumo P, Kuncio GS, Ziyadeh FN. PKC and high glucose stimulate collagen alpha 1 (IV) transcriptional activity in a reporter mesangial cell line [J]. Am J Physiol, 1994, 267(4 Pt 2): F632-638.

[19] Zuo F, Wang Y, Xu X, et al. CCDC92 deficiency ameliorates podocyte lipotoxicity in diabetic kidney disease [J]. Metabolism, 2024, 150: 155724.

[20] Zuo FW, Liu ZY, Wang MW, et al. CCDC92 promotes podocyte injury by regulating PA28α/ABCA1/cholesterol efflux axis in type 2 diabetic mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 1019-1031.

[21] Jiang W, Gan C, Zhou X, et al. Klotho inhibits renal ox-LDL deposition via IGF-1R/RAC1/OLR1 signaling to ameliorate podocyte injury in diabetic kidney disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 293.

[22] Zhang M, Gao X, Wu J, et al. Oxidized high-density lipoprotein enhances inflammatory activity in rat mesangial cells [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26: 455-463.

[23] Kang HM, Ahn SH, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development [J]. Nat Med, 2015, 21: 37-46.

[24] Jiang WJ, Xu CT, Du CL, et al. Tubular epithelial cell-to-macrophage communication forms a negative feedback loop via extracellular vesicle transfer to promote renal inflammation and apoptosis in diabetic nephropathy [J]. Theranostics, 2022, 12: 324-339.

[25] Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview [J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(5): 522-531.

[26] Wilson PC, Wu H, Kirita Y, et al. The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 19619-19625.

[27] Kim Y, Park CW. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1782.

[28] Zeng Y, Guo M, Wu Q, et al. Gut microbiota-derived indole-3-propionic acid alleviates diabetic kidney disease through its mitochondrial protective effect via reducing ubiquitination mediated-degradation of SIRT1 [J]. J Adv Res, 2025, 73: 607-630.

[29] Zang N, Cui C, Guo X, et al. cGAS-STING activation contributes to podocyte injury in diabetic kidney disease [J]. iScience, 2022, 25(10): 105145.

[30] Liu X, Lu J, Liu S, et al. Huangqi-danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 989-998.

[31] Engelhart EA, Hoppins S. A catalytic domain variant of mitofusin requiring a wildtype paralog for function uncouples mitochondrial outer-membrane tethering and fusion [J]. J Biol Chem, 2019, 294(20): 8001-8014.

[32] Yang M, Zhang Q, Luo S, et al. DsbA-L alleviates tubular injury in diabetic nephropathy by activating mitophagy through maintenance of MAM integrity [J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(12): 931-945.

[33] Huang Q, Xiong X, Chen S, et al. Asprosin aggravates tubular epithelial cell injury and phenotypic transformation via mitochondrial dynamics disorder mediated by excessive Drp1 SUMOylation in diabetic nephropathy mice [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(39): e03259.

[34] Wan S, Wan S, Jiao X, et al. Advances in understanding the innate immune-associated diabetic kidney disease [J]. FASEB J, 2021, 35(2): e21367.

[35] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030 [J]. Kidney Int, 2023, 103(2): 282-296.

[36] Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(9): 1045-1058.

[37] Tuttle KR, Brosius FC, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(11): 1950-1959.

[38] Motwani MP, Flint JD, De Maeyer RP, et al. Novel translational model of resolving inflammation triggered by UV-killed E. coli [J]. J Pathol Clin Res, 2016, 2(3): 154-165.

[39] Wu L, Liu C, Chang DY, et al. The attenuation of diabetic nephropathy by annexin a1 via regulation of lipid metabolism through the AMPK/PPARα/CPT1b pathway [J]. Diabetes, 2021, 70(10): 2192-2203.

[40] Li L, Tang W, Zhang Y, et al. Targeting tissue-resident memory $CD8^+$ T cells in the kidney is a potential therapeutic strategy to ameliorate podocyte injury and glomerulosclerosis [J]. Mol Ther, 2022, 30(8): 2746-2759.

[41] Liu C, Qin L, Ding J, et al. Group 2 innate lymphoid cells participate in renal fibrosis in diabetic kidney disease partly via tgf-β1 signal pathway [J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 8512028.

[42] Eller K, Kirsch A, Wolf AM, et al. Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2011, 60(11): 2954-2962.

[43] Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, et al. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury [J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3336-3350.

[44] Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, et al. Association of c-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease [J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 77.

[45] Wu R, Liu X, Yin J, et al. IL-6 receptor blockade ameliorates diabetic nephropathy via inhibiting inflammasome in mice [J]. Metabolism, 2018, 83: 18-24.

[46] Nørregaard R, Mutsaers HAM, Frøkiær J, et al. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis [J]. Physiol Rev, 2023, 103(4): 2827-2872.

[47] Xiao X, Ma B, Dong B, et al. Cellular and humoral immune responses in the early stages of diabetic nephropathy in NOD mice [J]. J Autoimmun, 2009, 32(2): 85-93.

[48] Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease [J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976.

[49] Nicoloff G, Blazhev A, Petrova C, et al. Circulating immune complexes among diabetic children [J]. Clin Dev Immunol, 2004, 11(1): 61-66.

[50] Smith MJ, Simmons KM, Cambier JC. B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13: 712-720.

[51] Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, et al. Young scholars award lecture: intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases [J]. Am J Hypertens, 2006, 19: 541-550.

[52] Kim DL, Lee SE, Kim NH. Renal protection of mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in diabetic kidney disease [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2023, 38(1): 43-55.

[53] Jia G, Lastra G, Bostick BP, et al. The mineralocorticoid receptor in diabetic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2024, 327(3): F519-F531.

[54] Hsu YH, Zheng CM, Chou CL, et al. Therapeutic effect of endothelin-converting enzyme inhibitor on chronic kidney disease through the inhibition of endoplasmic reticulum stress and the NLRP3 inflammasome [J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 398.

[55] Xie H, Zhang X, Peng J, et al. Endothelin-1 down-regulated vascular endothelial growth factor A is involved in trichloroethene-induced kidney injury [J]. Toxicol Ind Health, 2022, 38(5): 287-298.

[56] Goddard J, Johnston NR, Hand MF, et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade [J]. Circulation, 2004, 109(9): 1186-1193.

[57] Hocher B, Schwarz A, Reinbacher D, et al. Effects of endothelin receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy [J]. Nephron, 2001, 87(2): 161-169.

[58] Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for

overt diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 527-535.
[59] Chang JH, Gurley SB. Assessment of diabetic nephropathy in the Akita mouse [J]. Methods Mol Biol, 2012, 933: 17-29.
[60] Wang W, Jiang S, Tang X, et al. Sex differences in progression of diabetic nephropathy in OVE26 type 1 diabetic mice [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(1): 165589.
[61] 罗文婷, 唐诗韵, 肖湘, 等. DKD 动物模型的研究进展 [J]. 成都医学院学报, 2023, 18(5): 650-657.
[62] 钱足平, 陈勇, 冉燕, 等. DKD 模型: 动物模型、二维细胞模拟及三维类器官模型 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17): 3632-3640.
[63] 蒋子健, 陈钇地, 龙莉玲, 等. 扩散峰度成像早期诊断广西巴马小型猪 DKD 模型的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(7): 609-614.
[64] Gurley SB, Clare SE, Snow KP, et al. Impact of genetic background on nephropathy in diabetic mice [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(1): F214-222.
[65] Wang Q, Hummler E, Nussberger J, et al. Blood pressure, cardiac, and renal responses to salt and deoxycorticosterone acetate in mice: role of renin genes [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(6): 1509-1516.
[66] Hu H, Hu J, Chen Z, et al. RBBP6-mediated ERRα degradation contributes to mitochondrial injury in renal tubular cells in diabetic kidney disease [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(46): e2405153.
[67] 张翠香, 洪晓华, 侯金才, 等. 链脲佐菌素 DKD 大鼠模型肾小球损伤的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3087-3091.
[68] Harlan SM, Heinz-Taheny KM, Sullivan JM, et al. Progressive renal disease established by renin-coding adeno-associated virus-driven hypertension in diverse diabetic models [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2): 477-491.
[69] Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist [J]. Cell Metab, 2022, 34(1): 59-74. e10.
[70] 李沛城, 冯波.《中国糖尿病防治指南 (2024 版)》更新要点解读 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2025, 46(2): 151-158.
[71] 中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 渴络欣胶囊治疗糖尿病肾脏疾病临床应用专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 979-984.

Progress in pathogenesis and drug development of diabetic kidney disease

LIU Xuewu[1,2], JIANG Dejian[2,3], DU Yanhua[1]

[1] Department of Pharmacology, Sun Yat-Sen University Zhongshan School of Medicine, Guangzhou 510080, Guangdong, China; [2] Hunan Prima Drug Research Center Co., Ltd. & Hunan Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation of New Drugs, Changsha 410331, Hunan, China; [3] Central South University Furong Laboratory, Changsha 410013, Hunan, China

ABSTRACT Diabetic kidney disease (DKD), a kind of microvascular lesion, is one of the major complications of diabetes. Clinically, it is characterized by proteinuria, mesangial proliferation and thickening of the basement membrane, glomerular sclerosis and fibrosis, and progressive decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR), and is recognized as the main cause of end-stage renal disease (ESRD). The pathogenesis of DKD is complex, with genetic factors, abnormal energy metabolism, immunity and inflammation, and hemodynamic abnormalities all participating in and influencing the formation and progression of DKD. The complex molecular mechanism also brings great challenges to the construction of DKD models and the development of new drugs. This article reviews the recent progress in the research of the pathogenesis of DKD, animal disease models, and new drug development, aiming to provide new ideas for the development of drugs for the treatment of DKD.

KEYWORDS diabetic kidney disease; animal model; drug evaluation