

## 综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002672

## 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展

胡 纯, 吴小燕

(武汉大学中南医院肾内科, 武汉 430071)

**【摘 要】**糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病的严重并发症,也是常见的继发性慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)以及引起终末期肾功能衰竭的主要病因。DKD 的具体发病机制尚不清楚,与多种因素有关。目前研究显示,炎症反应在 DKD 发生发展中起重要作用。本文探讨了相关炎症分子和信号通路在 DKD 进展中的作用。同时,本文综述了针对细胞因子、趋化因子、转录因子、激酶和促炎症消退的分子的靶向药物和几种具有抗炎作用的化合物对 DKD 的有益作用。因此,通过抑制这些炎症因子、炎症信号通路及其下游产物以及针对促炎症消退的分子,可能为 DKD 防治提供新的途径和措施。

**【关键词】**糖尿病肾病;炎症反应;抗炎治疗

**【中图分类号】**R587.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-09-23

## Study progress on pathogenesis and treatments of inflammation in diabetic kidney disease

Hu Chun, Wu Xiaoyan

(Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University)

**【Abstract】**Diabetic kidney disease(DKD) is a serious complication of diabetes mellitus, and it's also a common type of secondary chronic kidney disease(CKD) as well as the main cause of end stage renal failure. The specific pathogenesis of DKD is not well understood yet, which is related to many factors, and current research indicates that inflammation plays an important role in the development and progression of DKD. This review summarizes the role of relevant inflammatory molecules and signaling pathways in the progression of DKD. At the same time, we also have reviewed the beneficial effects of several drugs targeting cytokines, chemokines, transcription factors, kinases and molecules that promote the resolution of inflammation as well as several anti-inflammatory compounds on DKD. Therefore, the use of targeted drugs against these inflammatory factors, inflammatory signaling pathways and their downstream products as well as molecules that promote the resolution of inflammation to control inflammation may become a new approach and measure for DKD treatment in the future.

**【Key words】**diabetic kidney disease; inflammatory reaction; anti-inflammatory therapy

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是全世界范围内最常见的慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD),也是终末期肾功能衰竭(end stage renal disease, ESRD)的主要原因<sup>[1]</sup>。DKD 发病机制是多因素的,其中免疫炎症起重要作用<sup>[2]</sup>。目前对 DKD 治疗主要是强化血糖控制以及通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone sys-

tem, RAAS)控制血压来延缓 DKD 的发生发展,但是不能降低大多数患者进展为 ESRD 的风险。近年来,采用针对炎症因子、炎症信号通路的靶向效应药物来控制炎症反应正逐渐成为 DKD 新的治疗靶点<sup>[3]</sup>。本综述主要探讨 DKD 发生发展的炎症机制和调节 DKD 炎症的潜在治疗方法。

### 1 DKD 炎症发生机制

#### 1.1 参与炎症反应的细胞及细胞因子

参与 DKD 炎症反应的细胞包括肾脏固有细胞(如肾小球内皮细胞、肾小球系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、成纤维细胞与其他间质细胞)和进入肾脏的外来细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、血小板、淋巴细胞与肥大细胞等)<sup>[4]</sup>。免疫

作者简介:胡 纯, Email: huchunly@126.com,

研究方向:糖尿病肾病。

通信作者:吴小燕, Email: wuxiaoyan123@126.com。

基金项目:武汉大学自主科研资助项目(编号:2042018kf0142);武汉市应用基础研究计划资助项目(编号:20170602201010179)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201015.1155.004.html>  
(2020-10-15)

和炎症机制在 DKD 发生发展过程中起重要作用。此外,其他促炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子等也参与 DKD 炎症反应的发生过程。

## 1.2 细胞因子及相关信号通路诱导的炎症机制

大量实验研究表明,促炎细胞因子与 DKD 炎症发病机制相关<sup>[5-6]</sup>。细胞因子是一组能促进自分泌、旁分泌和近分泌信号的多肽信号分子,并可作为固有免疫应答的一部分。细胞因子可由多种细胞分泌,包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、基质细胞以及肾脏肾小球细胞、内皮细胞、肾小管细胞和系膜细胞<sup>[7]</sup>。

白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )是目前研究最广泛的参与 DKD 炎症分子机制的细胞因子。IL-1 刺激前列腺素 E 的产生和磷脂酶 A2 的释放,参与肾小球内血流动力学异常的发生。IL-1 活性也与血管内皮细胞的渗透性增加相关。IL-6 在促进从先天免疫反应到适应性免疫反应的转变以及肾小管间质中性粒细胞浸润中发挥关键作用。在肾组织活检标本中发现,IL-6 mRNA 存在于系膜、间质、小管细胞和浸润的炎症细胞中<sup>[8]</sup>。另外,IL-6 表达增加可能促进肾脏肥大、肾小球基底膜增厚、足细胞肥大和细胞周期停滞<sup>[9]</sup>。IL-18 诱导干扰素 $\gamma$ 和其他细胞因子的释放、增加黏附分子的表达、诱导内皮细胞凋亡。Fujita T 等<sup>[10]</sup>研究发现,大蛋白尿患者血清 IL-18 表达增高,提示 IL-18 可能在糖尿病微血管并发症肾脏病变的发生发展中起重要作用。

在糖尿病早期,TNF- $\alpha$  mRNA 表达在肾小球和肾小管细胞中均增加。Sangoi MB 等<sup>[11]</sup>证实,相比正常对照组和糖尿病无并发症患者,DKD 患者血清及尿液中 TNF- $\alpha$  表达水平增高,且不依赖蛋白尿水平。TNF- $\alpha$  通过与 2 种细胞表面受体 TNF 受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)和 TNF 受体 2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)的相互作用发挥生物学作用:诱导和分化炎症细胞,对各种肾脏细胞的细胞毒性包括细胞凋亡的激活、肾小球血流动力学的改变、血管内皮通透性的增加和氧化应激的增加<sup>[12]</sup>。

另外,核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号途径是 DKD 肾脏炎症反应的重要信号通路之一,其活化和介导的炎症反应在 DKD 发病机制中有着重要作用<sup>[13]</sup>。NF- $\kappa$ B 是 DKD 炎症发病机制中的关键转录因子,能诱导多种炎症介质的基因表达。在肾细胞中,NF- $\kappa$ B 能被多种刺激,包括高血糖、糖基化终产物、活性氧、炎性细胞因子、血管紧张素 II 和蛋白尿等激活,NF- $\kappa$ B 活化后可刺激促炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子的转录。Janus 激酶/信号转导子与转录激活子(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)是一种细胞内细胞因子相关的信号通路,是旁分泌刺激和核受体之间的关键介质<sup>[14]</sup>。在早期 DKD 患者的肾小球细胞中,JAK/STAT mRNA 表达上调<sup>[15]</sup>。研究证实,肾小管和间质各种 JAK 和 STAT 亚型表达增加 DKD 疾病进展,并且与肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈负相关<sup>[16]</sup>。

## 1.3 趋化因子与受体诱导的炎症机制

趋化因子作为“趋化剂”分子是细胞因子的一个亚群。趋化因子通过其受体在 DKD 炎症细胞因子招募、迁移和相互作用,以及细胞黏附、分化和组织损伤中起关键作用<sup>[17]</sup>。目前研究表明,参与 DKD 炎症发病机制的趋化因子家族主要有单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)/趋化因子 C-C 基序-配体 2(C-C motif chemokine 2, CCL2)、C-X3-C 基序趋化因子(C-X3-C motif chemokine, CX3CL1)及 C-C 基序趋化因子 5<sup>[18]</sup>。同其他细胞因子一样,趋化因子在糖尿病状态下代谢和血流动力学异常时表达增高。MCP-1/CCL2 在 DKD 患者肾活检组织和尿液中升高。MCP-1/CCL2 参与单核细胞从骨髓释放,且在 DKD 小管间质巨噬细胞浸润中发挥作用。目前认为这些趋化因子在 DKD 中的作用是作为免疫细胞和细胞黏附的趋化剂。

## 1.4 黏附分子诱导的炎症机制

细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附蛋白 1、内皮细胞选择性黏附分子(endothelial cell-selective adhesion molecule, ECAM)、E-选择素和 $\alpha$ -辅肌动蛋白-4 是促进细胞间结合、黏附和细胞间通讯的细胞表面的局部因子。研究发现,DKD 中黏附分子在 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和血流动力学作用下表达增加。ICAM-1 在肾脏细胞中表达增加。研究表明,尿中 ICAM-1 水平升高与 DKD 进展、循环中 ICAM-1 增加与发病风险之间均存在关联<sup>[19]</sup>。循环中高水平的可溶性血管细胞黏附蛋白 1 和 ICAM-1 与 DKD 从微量白蛋白尿进展为大量蛋白尿有关。ECAM 降低肾小球通透性,其在早期 DKD 的下调可能促进蛋白尿形成<sup>[20]</sup>。可溶性 E-选择素水平与蛋白尿和心血管疾病呈正相关<sup>[21]</sup>。

## 1.5 微量白蛋白尿诱导的炎症机制

糖尿病肾病中微量白蛋白尿作为诊断指标,其实也是慢性低度炎症指标。研究证实,DKD 患者中尿蛋白与炎症密切相关。Takebayashi K 等<sup>[22]</sup>研究表明,糖尿病患者循环中的 MCP-1 表达与尿白蛋白相关。蛋白尿促发肾脏炎症可能与多种机制有关,需要更多的实验研究来阐明。

# 2 针对 DKD 炎症治疗策略

## 2.1 生活方式改变

随着目前生活方式的变化,糖尿病发病率逐年上升,不当的生活方式与 DKD 的发生发展有关。研究发现,肥胖可促进多种脂肪因子及炎症因子的表达,促进 DKD 的发生。另有研究证实,适当运动可减少肾组织系膜增生及肾小管间质炎症与纤维化,进而发挥保护肾脏的作用<sup>[23]</sup>。因此,健康的生活方式有助于改善 DKD 慢性炎症,可作为临床辅助治疗。

## 2.2 针对细胞因子及信号通路

细胞因子在糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用,它们主要阐述目前在 DKD 研究中较多的细胞因子,包括 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-17A、IL-6 及 TNF- $\alpha$ 。信号通路方面,NF-

$\kappa\text{B}$  是一种转录因子,在 DKD 炎症中起重要作用。在 DKD 实验动物模型中使用 NF- $\kappa\text{B}$  抑制剂 BAY 11-7082 能减少肾损伤、炎症和氧化应激<sup>[24]</sup>。近年来,白藜芦醇的一种小分子类似物白皮杉醇可通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的激活在四氧嘧啶诱导的 DKD 动物模型中具有保护作用<sup>[25]</sup>。临床上使用的在 DKD 中具有保护作用的许多药物,除其他影响外,也减少 NF- $\kappa\text{B}$  的激活。研究证实,藏花素、冬凌草甲素在 DKD 动物模型中减少 NF- $\kappa\text{B}$  的激活<sup>[26]</sup>。此外,类黄酮异鼠李素能降低 STZ 和高脂饮食诱导的糖尿病模型中的 NF- $\kappa\text{B}$  DNA 结合和炎症反应<sup>[27]</sup>。然而,尽管 NF- $\kappa\text{B}$  在 DKD 发病机制中有明确的作用,但临床针对 NF- $\kappa\text{B}$  靶点的药物还是比较少,这可能是由于 NF- $\kappa\text{B}$  信号的复杂性及其在多种细胞过程中均有作用。

另有许多研究表明,JAK/STAT 信号通路在 DKD 发生发展中有重要作用。JAK/STAT 是细胞因子和其他炎症分子控制细胞活化、增殖和分化的一种进化保守的细胞内机制<sup>[28]</sup>。JAK/STAT 家族由 4 种酪氨酸激酶(JAK1~3 和 TYK2)和 7 种转录因子(STAT1~4、5a、5b 和 6)组成。JAK/STAT 通过诱导炎症性细胞因子、黏附分子、生长因子、细胞外基质蛋白和促氧化酶的基因转录介导肾脏细胞对糖尿病环境的反应。研究证实,在小鼠中,足细胞特异性 JAK2 过表达加重肾损伤<sup>[29]</sup>,而 STAT3 敲除能减少蛋白尿和肾组织炎症。最近一项研究显示,选择性化合物硝呋啶酮酰肼靶向针对 STAT3 可减轻 DKD 动物模型肾组织炎症反应<sup>[30]</sup>。JAK 抑制剂(如鲁索替尼、托法替尼和巴瑞克替尼)是一种口服的可抑制 JAK 磷酸化的小分子药物,目前已被批准用于自身免疫性和炎症性疾病的临床应用<sup>[31]</sup>。最近一项使用 JAK1/2 抑制剂巴瑞克替尼(NCT01683409)进行的 II 期临床试验显示其能降低蛋白尿和炎症标志物,因此有望成为治疗 T2DM 患者 DKD 进展高风险患者的药物<sup>[32]</sup>。但是,需要更多的研究来评估不理想的效果和对疾病结局如 eGFR 下降、ESRD 和死亡率的积极影响。JAK/STAT 通路受细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling,SOCS)蛋白负调控。在 DKD 大鼠动物模型中,抑制 SOCS2 基因的表达能减轻肾组织损伤。模拟 SOCS1 蛋白的细胞渗透肽通过抑制病理性 JAK/STAT 活性在 DKD 早期和进展期可减轻肾组织炎症、纤维化、氧化应激、降低蛋白尿<sup>[33-34]</sup>。

**2.2.1 IL-1 $\beta$**  IL-1 $\beta$  是一种强有力的促炎细胞因子,通过肾细胞触发其他继发性炎症介质的合成及表达。在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)和肥胖患者中,IL-1 $\beta$  升高与胰岛素抵抗和肾损伤密切相关。Everett BM 等<sup>[35]</sup>在卡那单抗抗炎性血栓形成结果研究(CANTOS)中证实抗 IL-1 $\beta$  抗体能降低大量高危动脉粥样硬化患者的炎症和心血管事件风险。在 CANTOS 次级研究中显示采用卡那单抗抑制 IL-1 $\beta$  可降低伴有 CKD 的高危动脉粥样硬化患者的主要不良心血管事件发生率,特别是对那些初始治疗有明显抗炎反应的患者。但是,在 3.7 年的随访期内,通过对 eGFR、肌酐和尿蛋白肌酐比值(urine albumin creatine ratio,UACR)的连续检测显示既没有临床意义的获益也没有损害,也没有报告肾脏不

良事件<sup>[36]</sup>。既往研究指出,中和 IL-1 $\beta$  抗体可通过恢复胰岛素的产生和作用来改善血糖,并且减少 T2DM 患者的炎症反应<sup>[37]</sup>。

然而,在 CANTOS 试验中,IL-1 $\beta$  抑制对糖尿病和非糖尿病患者的主要心血管事件有类似的作用,尽管能降低超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hsCRP)和 IL-6,但并不能减少糖尿病的发病率。简言之,CANTOS III 期临床试验表明炎症可以作为预防心血管疾病的可行靶目标。然而,靶向针对 IL-1 $\beta$  是否能成为糖尿病和 DKD 的潜在治疗方法目前尚不清楚。最近的一项研究明确了 IL-1 $\beta$  在纤维化发生发展中的作用,强调 IL-1 $\beta$  可作为肾小管间质疾病的潜在治疗靶点<sup>[38]</sup>。

**2.2.2 IL-18** IL-18 参与 DKD 炎症发病和进展,故针对 IL-18 表达的治疗药物的使用可能延缓 DKD 进展。Elshehiny NM 等<sup>[39]</sup>发现,在糖尿病大鼠使用 5'-(N-乙基甲酰胺基)-腺苷治疗可部分通过下调 IL-18、TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 表达来保护肾损害。Luo C 等<sup>[40]</sup>证明在糖尿病小鼠中使用前列地尔,通过抑制肾小球细胞中 IL-18 表达来改善肾功能和预防 DKD。Yang SM 等<sup>[41]</sup>研究表明,血小板调节素类凝集素域保护糖尿病动物模型肾损害可能是通过下调 NLRP3 炎症小体和 IL-18 依赖的炎症反应。最近研究显示,在克罗金治疗中,番红花中提取的一种草药抗氧化剂通过减轻 IL-18 表达、抑制细胞凋亡和氧化应激来显著改善肾功能<sup>[42]</sup>。另外,PPAR $\alpha$  激动剂通过抑制肾组织中 IL-18 表达来减少蛋白尿生成和预防 DKD 发生<sup>[43]</sup>。因此,针对 IL-18 表达的相关药物都可能是预防或治疗 DKD 的潜在治疗因素。

**2.2.3 IL-17A** IL-17A 作为重要的促炎介质参与免疫和慢性炎症疾病的发病机制,包括心血管和肾脏疾病<sup>[44-45]</sup>。IL-17A 血清水平在 T1DM 动物模型中升高<sup>[46]</sup>。在 T1DM 模型 INS2AKITA 小鼠中注射重组 IL-17A 能降低蛋白尿和肾损伤<sup>[47]</sup>。1 型和 T2DM 患者中血 IL-17A 水平无明显差异,而进展期 DKD 患者中血和尿液 IL-17A 表达降低<sup>[48]</sup>。目前使用 IL-17A 中和抗体治疗人类慢性炎症性疾病如银屑病关节炎等的临床试验正在进行<sup>[49]</sup>。然而,目前暂无抗 IL-17A 抗体用于 DKD 治疗的相关临床试验。

**2.2.4 TNF- $\alpha$**  使用 TNF- $\alpha$  治疗肾小球损伤在 20 多年前已经被提倡。循环中 TNF- $\alpha$  受体(TNFR1 和 TNFR2)水平升高是 DKD 患者随后肾功能损伤强有力的独立预测因子。在人类 TNF- $\alpha$  基因启动子区已经发现了几个与血液中 TNF- $\alpha$ 、可溶性肿瘤坏死因子-受体 1 和可溶性肿瘤坏死因子-受体 1 水平相关的单核苷酸多态性,并且与 DKD 进展相关<sup>[50]</sup>。在糖尿病大鼠中抑制 TNF- $\alpha$  能显著降低蛋白尿、尿 TNF- $\alpha$  水平及预防肾脏肥。然而,目前还没有使用抗 TNF- $\alpha$  治疗 DKD 的临床试验。

**2.2.5 IL-6** IL-6 已被确定为多种炎症和淋巴增生性疾病的驱动信号,并且针对 IL-6 信号通路的成分已经开发了几种治疗方法<sup>[51]</sup>。在 DKD 患者中,进展期尿 IL-6 水平高于非进展期,而循环中 IL-6 水平随着 DKD 严重程度的增加而升高<sup>[52]</sup>。

目前还没有通过抑制 IL-6 治疗 DKD 的相关临床实验。

### 2.3 针对趋化因子和黏附分子

趋化因子通过促进循环白细胞激活和募集到肾脏而引起肾组织炎症<sup>[53]</sup>。在实验动物模型和 DKD 患者中证实,高血糖可增加肾小管细胞和足细胞分泌 CC 趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2)、CC 趋化因子配体 5 (CC chemokine ligand 5, CCL5) 和 CXC 趋化因子配体 12 (CXC chemokine ligand 12, CXCL12), 并可导致蛋白尿形成和肾小球硬化<sup>[54]</sup>。尿 CCL2 水平被认为是 DKD 预后的特异性生物标志物, 独立于蛋白尿<sup>[55]</sup>。

实验动物模型表明, 多种治疗措施包括特异性受体拮抗剂、趋化因子抑制剂和分子途径等可以有效地降低趋化因子的效应, 这些治疗方法不仅能减少促炎症细胞因子合成、白细胞募集、足细胞损伤、系膜基质扩张和蛋白尿形成, 并且能改善胰岛素抵抗、肾小球硬化、氧化应激和纤维化<sup>[56]</sup>。另有研究表明, 针对趋化因子的治疗可以降低 DKD 小鼠蛋白尿生成<sup>[57]</sup>。de Zeeuw D 等<sup>[58]</sup>通过一项 52 周观察发现, CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 选择性抑制剂 CCX140 在 DKD 患者中能降低 UACR 及蛋白尿生成。在另一项研究中, 采用 CCL2 抑制剂 emapticap pegol 治疗显示对 T2DM 伴蛋白尿患者的 UACR 和血糖都有良好影响, 且在停用治疗 8 周后能继续降低 UACR 和血糖水平<sup>[59]</sup>。因此, 抑制 CCL2/CCR2 轴可能是一种潜在的 DKD 治疗方法。然而, 需要更多的研究来证实是否针对其他趋化因子或受体在 DKD 中可能同样有益。

黏附分子在炎症反应中起重要作用, 并与 DKD 肾损伤的进展密切相关。黏附分子使循环中白细胞和活化的内皮细胞相互作用, 从而促进这些细胞向炎症部位聚集。研究发现血管黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 和 ICAM-1 在 DKD 患者血浆水平升高<sup>[60]</sup>。另外, T2DM 伴高血压患者 VCAM-1 水平与 24 h 尿白蛋白排泄率呈正相关<sup>[61]</sup>。但是, 目前尚无相关临床试验研究靶向针对黏附分子表达或活化是否在 DKD 患者中有益。

## 3 其他具有抗炎作用的化合物或药物

### 3.1 磷酸二酯酶抑制剂

己酮可可碱 (pentoxifylline, PTF) 是一种甲基黄嘌呤衍生物和非选择性磷酸二酯酶抑制剂, 具有抗炎、抗增殖及抗纤维化作用, 主要用于治疗周围血管疾病。一项针对 CKD 3~4 期的 T2DM 患者的独立、开放、随机对照临床试验通过随访 2 年研究己酮可可碱对 DKD 肾脏保护作用, 分为实验组 ( $n=82$ ) 和对照组 ( $n=87$ ), 实验组予以 PTF (1 200 mg/d) 治疗, 结果显示实验组 eGFR 降低较小, 蛋白尿减少明显<sup>[62]</sup>。进一步分析显示实验组血清和尿 TNF- $\alpha$  降低, 因此, PTF 对肾脏保护作用可能与抗炎和抗蛋白活性有关。同样的, Chen YM 等<sup>[63]</sup>发现 PTF 联合 RAS 抑制剂, 延缓轻度到中度 CKD 的糖尿病患者的 eGFR 下降。目前针对 PTF 治疗 DKD 的大多数研

究纳入的患者数量有限, 大规模、高质量和多中心随机试验研究肾脏结局仍然是有必要的。

### 3.2 糖基化终末产物

糖尿病患者出现肾功能衰竭导致清除率降低进而引起糖基化终末产物 (advance glycation end-products, AGEs) 增加。AGEs 促进糖基化终产物受体 (receptors for advance glycation end-products, RAGE) 的表达。AGE-RAGE 系统的持续激活会产生长期的代谢记忆效应, 并构成糖尿病并发症发生的主要因素。在内皮细胞中通过 RAGE 识别 AGEs 后, 细胞中氧化应激的产生增加, 各种细胞因子和生长因子通过激活 NF- $\kappa$ B 被分泌, 从而诱导黏附分子的表达并引起炎症反应<sup>[64]</sup>。

临床和前期研究表明, 针对 AGEs 治疗可能在减少和预防糖尿病血管并发症方面发挥重要作用。一些化合物被认为可干扰 AGEs 的初始形成, 例如二甲双胍和吡哆胺等。在实验模型中最常用的预防糖尿病并发症的药物是维生素 B6 类似物吡哆胺, 它已单独用于 DKD 模型中<sup>[65]</sup>。另外, 接种 AGE 修饰的血清白蛋白后, 糖尿病小鼠血清 AGE 水平和肾脏 AGE 沉积明显减少, 肾脏细胞凋亡减少, 蛋白尿减少, 肾小球体积和系膜厚度降低, 减轻糖尿病小鼠的肾损害, 同时接种对小鼠无明显影响<sup>[66]</sup>。

### 3.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂

在啮齿动物和 T1DM 患者中, gliflozins 可以降低肾小球压力和蛋白尿, 而钠增多<sup>[67]</sup>。然而, 关于 gliflozins 在人类 DKD 中短期和长期作用的可靠数据, 尤其是在炎症成分方面, 仍然需要进一步的临床相关试验。体外实验证明 gliflozins 对 DKD 有潜在的抗炎作用。在小鼠模型中, gliflozins 降低炎症介质如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达<sup>[68]</sup>。另一种 SGLT2 抑制剂 empagliflozin 可降低 T1DM 小鼠肾组织 NF- $\kappa$ B、CCL2、IL-6 水平<sup>[69]</sup>和 T2DM 小鼠的肾小球巨噬细胞浸润和肾小球硬化<sup>[70]</sup>。此外, dapagliflozin 治疗可下调小鼠近端小管上皮细胞中由高葡萄糖诱导的过度表达的转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )、CCL2 和骨桥蛋白表达<sup>[71]</sup>。总之, SGLT2 抑制剂可减少葡萄糖向近端小管上皮细胞的转运, 进而减少随后的葡萄糖毒性、相关的氧化应激和炎症, 同时也通过尚未明确的机制调控炎症基因的表达。

### 3.4 肠促胰岛素调节剂

肠促胰岛素是肠内分泌细胞在进食后几分钟内分泌到血液中的肠道激素。肠促胰岛素模拟物是胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体的短效或长效激动剂, 而 DPP4 抑制剂则降低二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 活性, 从而提高肠促胰岛素半衰期。重要的是, 由于胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 存在于其他胰腺外组织中, 因此其可以发挥葡萄糖控制以外的多效性作用。

DPP4 抑制剂可能通过减少肾组织氧化应激和炎症从而对 DKD 肾脏具有保护作用。最近, 在肾损伤实验动物模型中证实西格列汀和利拉利汀可抑制 NLRP3 炎症小体的活性<sup>[72]</sup>。目前, 肠促胰岛素调节剂的潜在抗炎作用正在进行相关的临

床研究。糖尿病治疗对血液和肾脏炎症的不同影响正在几个进行的临床试验中评估:GLP-1R 激动剂(艾塞那肽或利拉鲁肽)与 DPP4 抑制剂(NCT02150707)和利拉鲁肽(LIRALBU; NCT02545738 和 NCT01847313)。

### 3.5 他汀类药物

研究证实,他汀类药物可通过降低炎症反应等非血脂依赖性的机制保护肾功能。他汀类药物抗炎作用主要包括改善内皮细胞功能,降低血清炎症标志物、细胞因子的表达,抗氧化以及抑制单核细胞聚集等<sup>[73]</sup>。

### 3.6 二甲双胍

研究表明,二甲双胍可通过抗炎作用对 DKD 起保护作用。二甲双胍可降低 DKD 肾组织 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平的表达<sup>[74]</sup>。Krysiak R 等<sup>[75]</sup>研究也表明,二甲双胍可通过抑制单核细胞分泌多种炎症因子的表达进而减轻炎症反应。

## 4 针对促进炎症消退的分子

慢性炎症消退终止与 DKD 的发病机制有关。因此,一种新的 DKD 治疗策略是基于针对参与炎症消除的内源性介质的激活,如脂氧素和腺苷受体<sup>[76]</sup>。通过脂氧素给药,特别是脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4),能够逆转链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠模型的糖尿病并发症<sup>[77]</sup>和减少肥胖相关的 CKD<sup>[78]</sup>。同样的,在诱导糖尿病之前或之后用腺苷 A2A 受体激动剂进行实验性治疗可保护大鼠肾脏免受损伤<sup>[79]</sup>。这些结果提示不仅抗炎治疗对 DKD 有效,而且模仿炎症的内源性消退可能也是一种有效的治疗方法。然而,在 DKD 患者慢性炎症中的治疗还没有相关临床依据。

## 5 小结

DKD 是全球 CKD 和 ESRD 的主要原因之一。除了对心血管和肾脏有显著疗效的新型抗糖尿病药物外,近 20 年来还没有针对 DKD 新的治疗药物上市。近来发现,炎症可能是 DKD 发病机制的关键因素。尽管研究证实一些抗炎治疗在 DKD 实验动物模型中是有效的,但将其转化为临床领域仍有许多困难。潜在治疗药物包括小分子化合物、单克隆抗体和合成肽。由于炎症反应的复杂性,不同的分子和细胞信号(细胞因子、趋化因子、转录因子和激酶)都可能是可行的靶点。因此,采用针对这些炎症因子、炎症信号通路及其下游产物以及促炎症消退的分子靶向药物来控制炎症反应可能成为 DKD 防治的新途径和措施。

## 参 考 文 献

[1] Martínez-Castelao A, Navarro-González J, Górriz JL, et al. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years[J]. J Clin Med, 2015, 4(6):1207-1216.

- [2] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2015; 948417.
- [3] Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2):181-191.
- [4] Taniguchi K, Xia L, Goldberg HJ, et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice[J]. Diabetes, 2013, 62(11):3874-3886.
- [5] Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(11):917-930.
- [6] García-García PM, Getino-Melián MA, Domínguez-Pimentel V, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. World J Diabetes, 2014, 5(4):431-443.
- [7] Chung AC, Lan HY. Chemokines in renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(5):802-809.
- [8] Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: from pathophysiology to therapeutic perspectives[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 37:57-65.
- [9] Nagayama Y, Braun GS, Jakobs CM, et al. Gp130-dependent signaling in the podocyte[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(3):F346-F355.
- [10] Fujita T, Ogihara N, Kamura Y, et al. Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications[J]. Acta Diabetol, 2012, 49(2):111-117.
- [11] Sangoi MB, de Carvalho JA, Tatsch E, et al. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients[J]. Clin Chim Acta, 2016, 460:178-183.
- [12] Al-Lamki RS, Mayadas TN. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction[J]. Kidney Int, 2015, 87(2):281-296.
- [13] Foresto-Neto O, Albino AH, Arias SCA, et al. NF- $\kappa$ B system is chronically activated and promotes glomerular injury in experimental type 1 diabetic kidney disease[J]. Front Physiol, 2020, 11:84.
- [14] Brosius FC 3rd, He JC. JAK inhibition and progressive kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(1):88-95.
- [15] Berthier CC, Zhang H, Schin M, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2009, 58(2):469-477.
- [16] Brosius FC, Tuttle KR. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Diabetologia, 2016, 59(8):1624-1627.
- [17] Wei M, Li Z, Xiao L, et al. Effects of ROS-relative NF- $\kappa$ B signaling on high glucose-induced TLR4 and MCP-1 expression in podocyte injury[J]. Mol Immunol, 2015, 68(2 Pt A):261-271.
- [18] Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(1):42-49.
- [19] Roy MS, Janal MN, Crosby J, et al. Markers of endothelial dysfunction and inflammation predict progression of diabetic nephropathy

- in African Americans with type 1 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 427–433.
- [20] Hara T, Ishida T, Cangara HM, et al. Endothelial cell-selective adhesion molecule regulates albuminuria in diabetic nephropathy[J]. *Microvasc Res*, 2009, 77(3): 348–355.
- [21] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in type 1 diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(3): 188–195.
- [22] Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, et al. Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(2): 98–104.
- [23] Somnineni HK, Boivin GP, Elased KM. Daily exercise training protects against albuminuria and angiotensin converting enzyme 2 shedding in db/db diabetic mice[J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(2): 235–251.
- [24] Kolati SR, Kasala ER, Bodduluru LN, et al. BAY 11-7082 ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammation via NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2): 690–699.
- [25] Borgohain MP, Lahkar M, Ahmed S, et al. Small molecule inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B ameliorates oxidative stress and suppresses renal inflammation in early stage of alloxan-induced diabetic nephropathy in rat[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120(5): 442–449.
- [26] Abou-Hany HO, Atef H, Said E, et al. Crocin mediated amelioration of oxidative burden and inflammatory cascade suppresses diabetic nephropathy progression in diabetic rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284: 90–100.
- [27] Qiu S, Sun G, Zhang Y, et al. Involvement of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in the renoprotective effects of isorhamnetin in a type 2 diabetic rat model[J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5): 628–634.
- [28] Zitman-Gal T, Einbinder Y, Ohana M, et al. Effect of liraglutide on the Janus kinase/signal transducer and transcription activator (JAK/STAT) pathway in diabetic kidney disease in db/db mice and in cultured endothelial cells[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(8): 656–664.
- [29] 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.
- [30] Said E, Zaitone SA, Eldosoky M, et al. Nifuroxazide, a STAT3 inhibitor, mitigates inflammatory burden and protects against diabetes-induced nephropathy in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 281: 111–120.
- [31] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 521–546.
- [32] Tuttle KR, Brosius FC 3rd, 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.
- [33] Recio C, Lazaro I, Oguiza A, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 peptidomimetic limits progression of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 575–585.
- [34] Lopez-Sanz L, Bernal S, Recio C, et al. SOCS1-targeted therapy ameliorates renal and vascular oxidative stress in diabetes via STAT1 and PI3K inhibition[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(10): 1276–1290.
- [35] Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(21): 2392–2401.
- [36] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119–1131.
- [37] Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(8): 1654–1662.
- [38] Lemos DR, McMurdo M, Karaca G, et al. Interleukin-1 $\beta$  activates a MYC-dependent metabolic switch in kidney stromal cells necessary for progressive tubulointerstitial fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(6): 1690–1705.
- [39] Elsherbiny NM, Abd El Galil KH, Gabr MM, et al. Reno-protective effect of NECA in diabetic nephropathy: implication of IL-18 and ICAM-1[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2012, 23(3): 78–86.
- [40] Luo C, Li T, Zhang C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiopoietin-2 and IL-18[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 916–928.
- [41] Yang SM, Ka SM, Wu HL, et al. Thrombomodulin domain 1 ameliorates diabetic nephropathy in mice via anti-NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation, enhancement of NRF2 antioxidant activity and inhibition of apoptosis[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(2): 424–434.
- [42] Yarbeygi H, Mohammadi MT, Rezaee R, et al. Crocin improves renal function by declining Nox-4, IL-18, and p53 expression levels in an experimental model of diabetic nephropathy[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6080–6093.
- [43] Yarbeygi H, Mohammadi MT, Rezaee R, et al. Fenofibrate improves renal function by amelioration of NOX-4, IL-18, and p53 expression in an experimental model of diabetic nephropathy[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7458–7469.
- [44] Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(9): 984–991.
- [45] Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases[J]. *Pathology*, 2017, 49(3): 247–258.
- [46] Bellemore SM, Nikoospour E, Krougly O, et al. Pathogenic T helper type 17 cells contribute to type 1 diabetes independently of interleukin-22[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3): 380–388.
- [47] Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, et al. Low-dose IL-17 therapy prevents and reverses diabetic nephropathy, metabolic syndrome, and associated organ fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 745–765.
- [48] Roohi A, Tabrizi M, Abbasi F, et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 718946.
- [49] Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic

- progression; primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 890–897.
- [50] Umapathy D, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, et al. Increased levels of circulating (TNF- $\alpha$ ) is associated with (-308G/A) promoter polymorphism of TNF- $\alpha$  gene in diabetic nephropathy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt B): 2113–2121.
- [51] Garbers C, Heink S, Korn T, et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(6): 395–412.
- [52] Wolkow PP, Niewczas MA, Perkins B, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(4): 789–797.
- [53] Moreno JA, Moreno S, Rubio-Navarro A, et al. Role of chemokines in proteinuric kidney disorders[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2014, 16: e3.
- [54] Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 49–59.
- [55] Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(3): 333–340.
- [56] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 116–128.
- [57] Darisipudi MN, Kulkarni OP, Sayyed SG, et al. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 116–124.
- [58] de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(9): 687–696.
- [59] Menne J, Eulberg D, Beyer D, et al. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(2): 307–315.
- [60] Lin J, Glynn RJ, Rifai N, et al. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2338–2343.
- [61] Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano Nuevo JJ, et al. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type-2 diabetic hypertensive patients[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32(2): 106–109.
- [62] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1): 220–229.
- [63] Chen YM, Chiang WC, Lin SL, et al. Therapeutic efficacy of pentoxifylline on proteinuria and renal progression: an update[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 84.
- [64] Rhee SY, Kim YS. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(3): 188–195.
- [65] Chiazza F, Cento AS, Collotta D, et al. Protective effects of pyridoxamine supplementation in the early stages of diet-induced kidney dysfunction[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2682861.
- [66] Mashitah MW, Azizah N, Samsu N, et al. Immunization of AGE-modified albumin inhibits diabetic nephropathy progression in diabetic mice[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8: 347–355.
- [67] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215–225.
- [68] Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed a western diet[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 364–376.
- [69] Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(2): F194–F204.
- [70] Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 148.
- [71] Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100777.
- [72] Jo CH, Kim S, Park JS, et al. Anti-inflammatory action of sitagliptin and linagliptin in doxorubicin nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 987–999.
- [73] Furukawa M, Gohda T, Tanimoto M, et al. Pathogenesis and novel treatment from the mouse model of type 2 diabetic nephropathy[J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 928197.
- [74] Maheshwari RA, Balaraman R, Sen AK, et al. Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin nicotinamide induced diabetic nephropathy in rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(6): 627–632.
- [75] Krysiak R, Okopien B. The effect of melfornlin on monocyte secretory function in simvastatin treated patients with impaired fasting glucose[J]. *Metabolism*, 2013, 62(1): 39–43.
- [76] Trostel J, Garcia GE. Endogenous inhibitors of kidney inflammation[J]. *J Nephrol Res*, 2015, 1(2): 61–68.
- [77] Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins regulate the early growth response-1 network and reverse diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(5): 1437–1448.
- [78] Börgeson E, Johnson AM, Lee YS, et al. Lipoxin A4 attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 125–137.
- [79] Awad AS, Huang L, Ye H, et al. Adenosine A2A receptor activation attenuates inflammation and injury in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F828–F837.

(责任编辑: 张学颖)