

糖尿病肾病诊断标志物与潜在治疗小分子药物的预测研究

夏一玮^{1*}, 黄敬婷^{1*}, 蔡乐盈², 李慧¹, 汪艺¹, 吴群英^{3#}

¹桂林医科大学检验与生物技术学院, 广西 桂林

²桂林医科大学第一临床医学院, 广西 桂林

³桂林医科大学基础医学院, 广西 桂林

收稿日期: 2026年2月14日; 录用日期: 2026年3月13日; 发布日期: 2026年3月24日

摘要

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为终末期肾病的主要病因之一, 其早期诊断方法并不十分有效。本研究从GEO数据库和人类蛋白质图谱(human protein atlas, HPA)数据库中获取糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)表达谱数据和编码分泌蛋白的基因, 通过差异表达分析鉴定出57个差异表达的分泌蛋白相关基因(differential expression-secreted protein genes, DE-SPGs)。功能富集分析显示这些基因显著富集于体液免疫、ECM-受体相互作用等信号通路。进一步通过蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI)分析, 筛选出4个候选关键基因, 其中CD44在外部组织验证集(GSE96084)和血液验证集(GSE142153)中均一致高表达, 并表现出良好的诊断性能, 其表达与肾小球滤过率水平显著负相关、与体内血肌酐水平显著正相关。本研究表明CD44基因有望成为糖尿病肾病诊断相关生物标志物, 为深入理解DN肾功能障碍的发生与发展 and 开发临床干预策略提供新思路。

关键词

糖尿病肾病, 分泌蛋白, 生物信息学, CD44

Prediction of Diagnostic Markers and Potential Therapeutic Small-Molecule Drugs for Diabetic Nephropathy

Yiwei Xia^{1*}, Jingting Huang^{1*}, Leying Cai², Hui Li¹, Yi Wang¹, Qunying Wu^{3#}

¹School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

²The First Clinical Medical College, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 夏一玮, 黄敬婷, 蔡乐盈, 李慧, 汪艺, 吴群英. 糖尿病肾病诊断标志物与潜在治疗小分子药物的预测研究[J]. 生物医学, 2026, 16(2): 323-331. DOI: 10.12677/hjbm.2026.162033

Abstract

Diabetic nephropathy (DN), as one of the primary causes of end-stage renal disease, lacks effective early diagnostic methods. This study obtained expression profile data and genes encoding secreted proteins for diabetic nephropathy (DN) from the GEO database and the Human Protein Atlas (HPA) database. Through differential expression analysis, 57 differentially expressed secreted protein-related genes (DE-SPGs) were identified. Functional enrichment analysis revealed that these genes were significantly enriched in pathways such as humoral immunity and ECM-receptor interactions. Further analysis via the protein-protein interaction network (PPI) identified four candidate key genes. Among them, CD44 was consistently overexpressed in both the external tissue validation set (GSE96084) and the blood validation set (GSE142153), demonstrating good diagnostic performance. It showed a negative correlation trend with glomerular filtration rate levels and a positive correlation trend with serum creatinine levels in vivo. This study indicates that the CD44 gene has the potential to become a diagnostic biomarker for diabetic nephropathy, providing a new direction for deepening the understanding of the occurrence and development of renal dysfunction in DN and for developing clinical intervention strategies.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Secretory Protein, Bioinformatics, CD44

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最严重的慢性微血管并发症之一, 显著影响患者的健康和生活质量, 其发病率已超过原发性肾小球疾病, 成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要病因[1]。临床上, DN 通常表现为大量蛋白尿的出现及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和血清肌酐(serum creatinine, SCr)的显著变化[2], 但尿液蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率、血清肌酐浓度等指标对 DN 的诊断敏感性和特异性较低, 无法准确反映肾功能障碍的严重程度。目前, 我国对该病的治疗策略较为保守, 主要集中于血糖控制、血压管理以及使用 ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂等, 难以有效阻止 DN 的进展[3]。近期有研究表明, DN 中肾功能进行性不可逆性损伤与免疫因素有关。KIM-1、NGAL、NAG、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症标志物已被证实与 DN 密切相关[4]。SGLT2 抑制剂不仅在血糖控制方面具有显著效果, 还有望减少肾小管葡萄糖的再吸收, 从而减轻肾负荷, 改善肾功能[5]。然而, 现有干预措施在延缓疾病进展方面仍具有局限性, 无法准确预测 DN 的进展, 大多数患者不可避免地会发展为 ESRD, 因此, 探寻可用于糖尿病肾病早期诊断的新型生物标志物具有重要的临床意义。

肾脏组织活检仍然是诊断 DN 的“金标准”。然而, 作为一种侵入性操作, 该方法本身存在一定局限性, 包括出血风险及采样误差等。已有研究证实, 尿白蛋白可以作为 DN 进展的有效检测指标[6] [7]。但值得注意的是, 约 20%~40% 的患者在出现尿白蛋白之前, 就已表现为肾小球滤过率下降, 提示尿白蛋

白在糖尿病肾病的早期诊断方面仍存在不足。血清中含有丰富的分泌蛋白, 这些蛋白在机体生理及病理过程中发挥重要调控作用。尽管过去受限于血液中蛋白质的高度异质性和溶解性差异, 相关研究开展较为困难, 但目前已有越来越多研究开始关注血清蛋白在糖尿病肾病发生发展中的监测价值[8], 因此, 探索血清来源的分泌蛋白作为糖尿病肾病的潜在生物标志物, 具有重要的研究价值和临床意义。

本研究综合运用生物信息学分析方法, 结合独立数据集进行外部验证, 系统筛选并评估 DN 发生发展过程中具有潜在诊断价值的生物标志物及相关治疗靶点, 旨在为 DN 的临床研究提供新的理论依据和研究思路。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

从 GEO 获取 5 个糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)相关数据集: GSE30528 的数据来自肾小球组织, 包含 9 例 DN 患者样本和 13 例健康者样本; GSE30529 的数据来自肾小管组织, 包含 10 例 DN 患者样本和 12 例健康者样本; GSE30122 的数据来自肾组织, 包含 19 例 DN 患者样本和 50 例健康者样本; GSE96804 的数据来自肾小球组织, 包含 41 例 DN 患者样本和 20 例健康者样本。GSE142153 的数据来自人类外周血, 包含 23 例 DN 患者样本和 10 例健康者样本。从人类蛋白质图谱(human protein atlas, HPA)数据库中获取编码分泌蛋白的基因。

2.2. 差异表达分析

以 $|\log_2FC| \geq 1$ 和 $P < 0.05$ 为筛选条件, 利用 R 软件(版本 4.3.2)“limma”包分析 GSE30528 和 GSE30529 中 DN 患病组与对照组的差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs), 使用“ggplot2”包绘制火山图。利用“gvenn”包可视化差异表达的分泌蛋白相关基因(differential expression-secreted protein genes, DE-SPGs)的韦恩图。

2.3. GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析

利用 R 软件“clusterProfiler”包对 DEGs 进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析, 其中, GO 功能注释包括分子功能(molecular function, MF)、生物学过程(biological process, BP)和细胞组分(cellular components, CC)三个类别。并选取分析结果中排名前 10 的条目进行可视化绘制。

2.4. PPI 网络的构建及候选关键基因的筛选

利用 STRING(Search Tool For the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, <https://cn.string-db.org/>)数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。使用 Cytoscape 软件(版本 3.10.0)中的 CytoHubba 插件, 分别采用 MCC、MNC、Degree 和 EPC 4 种不同的拓扑算法筛选前 10 个基因, 取交集确定为 DN 相关的候选关键基因。

2.5. 关键基因鉴定及诊断效能评估

利用“limma”包对外部组织验证集 GSE96084 和血液验证集 GSE142153 两个数据集验证关键基因表达情况。同时使用“pROC”包绘制受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线, 计算其曲线下面积(Area Under the Curve, AUC), AUC 越接近 1 表明诊断价值越高。

2.6. 关键基因的临床价值

利用 Nephroseq v5 数据库(<https://www.nephroseq.org/resource/login.html>)评估关键基因表达水平与肾

脏疾病临床特征的相关性, 探讨关键基因的临床意义。

2.7. 潜在小分子药物预测

基于 DGIdb (Drug-Gene Interaction Database, <https://dgidb.org/>) 数据库预测靶向关键基因的潜在小分子药物。筛选标准为已知临床阶段的药物或已批准的药物。

3. 结果

3.1. DE-SPGs 的筛选

对 3 个基因表达谱芯片数据集进行差异表达分析的结果显示, GSE30528 数据集共筛选得出 632 个差异表达基因, 其中表达上调的基因 167 个, 表达下调 465 个(图 1(A)); GSE30529 数据集共筛选得出差异表达基因 656 个, 其中表达上调的基因 561 个, 表达下调 95 个(图 1(B)); GSE30122 数据集共筛选得出差异表达基因 223 个, 其中表达上调的基因 181 个, 表达下调 42 个(图 1(C)), 将其与编码分泌蛋白的基因取交集, 共获得 57 个 DEGs (图 1(D)), 其中, 52 个基因表达上调(图 1(E)), 4 个基因表达下调(图 1(F))。

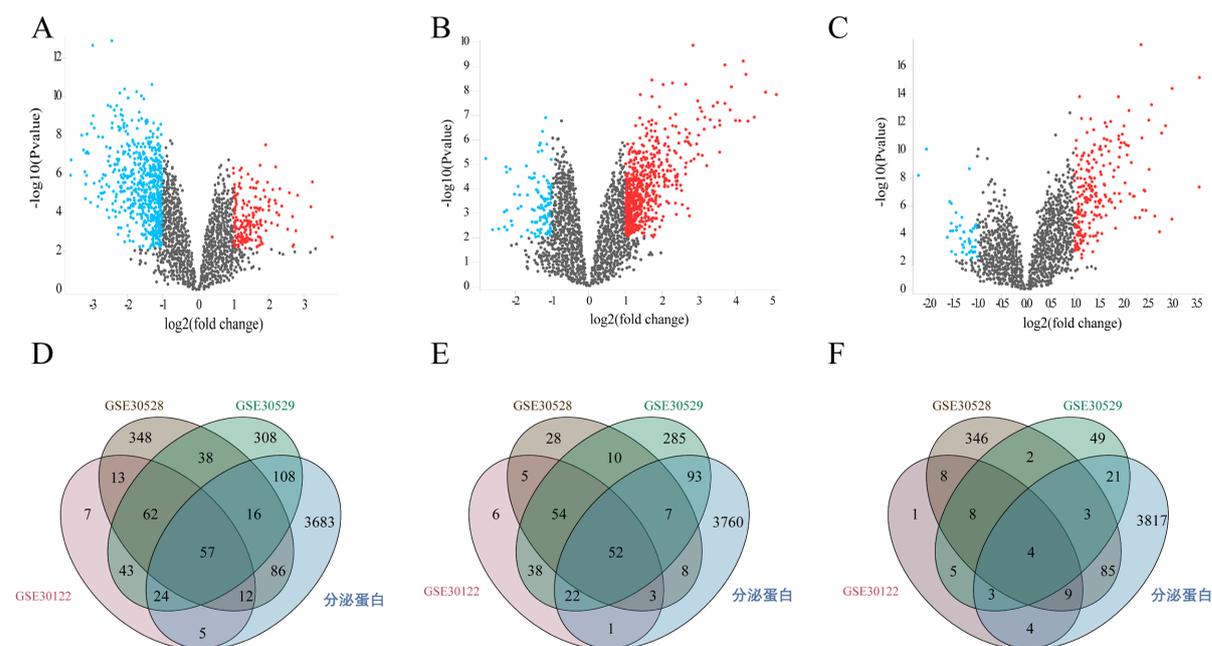


Figure 1. Differential expression analysis. (A) Volcano plot of GSE30528; (B) Volcano plot of GSE30529; (C) Volcano plot of GSE30122; (D) Venn diagram of DE-SPGs; (E) Venn diagram of upregulated DE-SPGs; (F) Venn diagram of downregulated DE-SPGs

图 1. 差异表达分析。(A) GSE30528 火山图; (B) GSE30529 火山图; (C) GSE30122 火山图; (D) DE-SPGs 韦恩图; (E) 上调 DE-SPGs 韦恩图; (F) 下调 DE-SPGs 韦恩图

3.2. DE-SPGs 功能富集分析

对 DE-SPGs 进行 GO 功能富集分析, 结果表明这些基因显著富集于体液免疫反应、细胞杀伤及酶活性的负调控等生物学过程(图 2(A))。KEGG 信号通路富集分析结果显示: DE-SPGs 在补体和凝血级联反应、ECM-受体相互作用和 PI3k-Akt 等多条信号通路显著富集(图 2(B))。

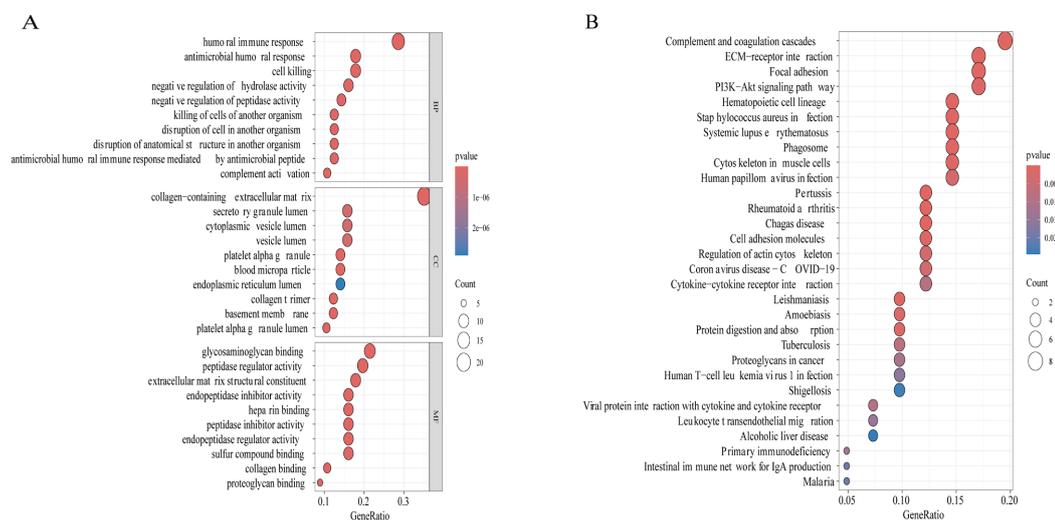


Figure 2. GO and KEGG pathway enrichment analyses
图 2. GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析

3.3. PPI 网络的构建及候选关键基因的鉴定

基于 57 个 DE-SPGs 所构建的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络共包含 50 个节点和 257 条相互作用边(图 3(A))。为进一步识别网络中的关键节点, 利用 CytoHubba 插件, 采用最大团中心性(maximal clique centrality, MCC)、邻域组件中心性(maximum neighborhood component, MNC)、边缘渗透组件(edge percolated component, EPC)和度(degree)四种拓扑算法筛选排名前十的基因, 最终确定 4 个候选关键基因, 分别是 FN1、CD44、CCL5、CD48(图 3(B))。

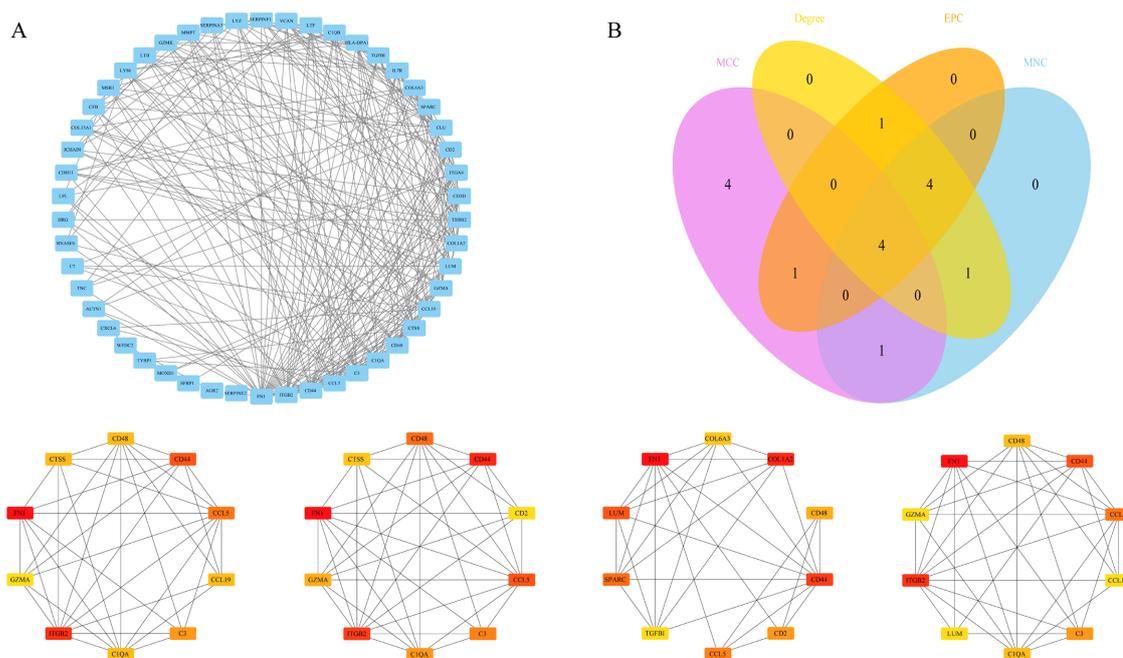


Figure 3. Construction of the PPI Network and Identification of Hub Genes. (A) PPI network of DE-SPGs; (B) Venn diagram of candidate hub genes

图 3. PPI 网络的构建与关键基因的鉴定。(A) DE-SPGs 的 PPI 网络; (B) 候选关键基因的韦恩图

3.4. 候选关键基因表达水平的验证及诊断效能的评估

为验证上述候选关键基因作为诊断标志物的效果, 本研究基于外部组织验证集 GSE96084 和血液验证集 GSE142153 进行外部验证。CD44 和 CCL5 两个基因在 DN 患病组中的表达均高于对照组(图 4(A)、图 4(B))。这一表达趋势与测试数据集的结果一致, 进一步支持了上述结果的可重复性。ROC 曲线分析结果表明, CD44 在外周血和组织样本中的 AUC 值分别为 0.673 和 0.745, 表明其具有良好的诊断效能(图 4(C)、图 4(D))。

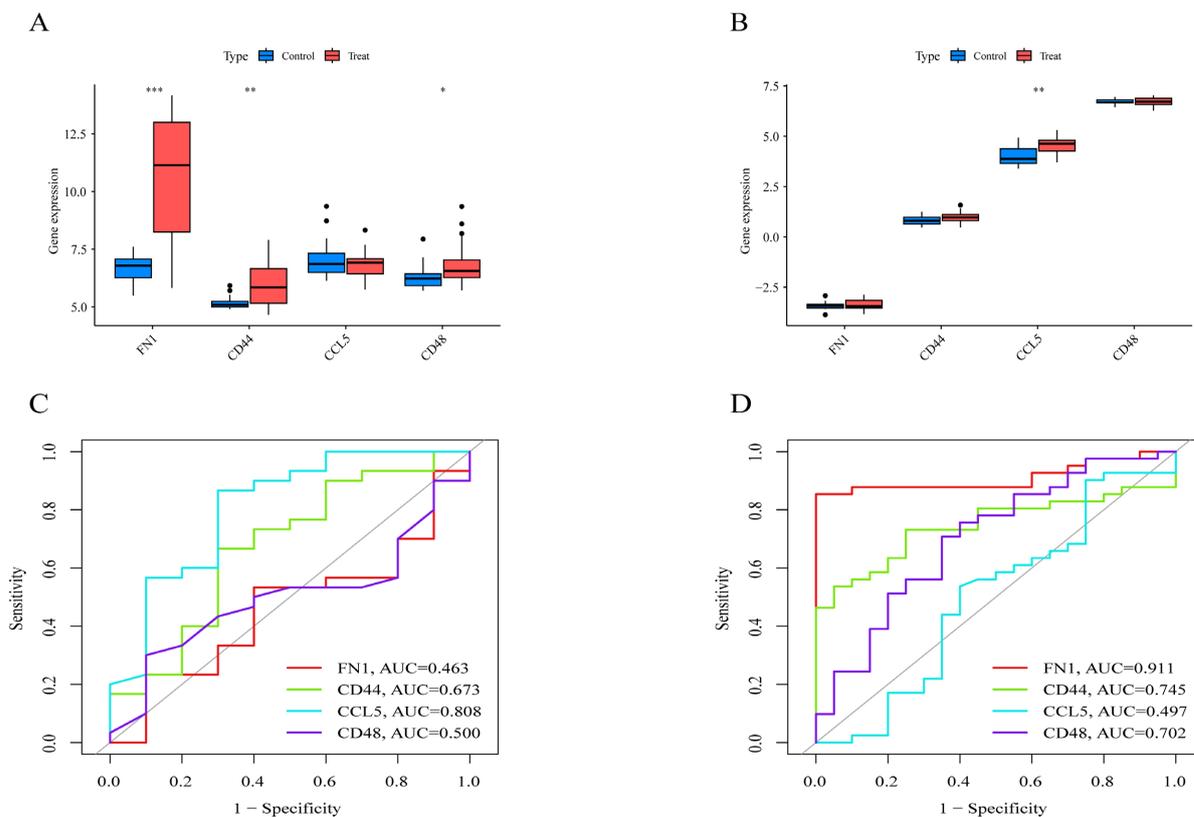


Figure 4. Validation of candidate hub genes expression and evaluation of diagnostic efficacy. Expression levels of candidate hub genes in the (A) GSE96084 and (B) GSE142153 datasets; ROC curves for candidate hub genes in the (C) GSE142153 and (D) GSE96084 datasets

图 4. 候选关键基因表达水平的验证及诊断效能的评估。候选关键基因的表达(A) GSE96084; (B) GSE142153; 候选关键基因的 ROC 曲线(C) GSE142153; (D) GSE96084

3.5. 临床相关性分析

在 DN 患者中, CD44 基因的表达水平与 GFR 呈显著负相关($P < 2.2e-16$) (图 5(A)), 与 SCr 呈正相关($P = 3.2e-08$) (图 5(B))。

3.6. 潜在治疗药物筛选

通过 DGIdb 数据库筛选出相关小分子药物共 19 个(表 1), 其中, 胆汁酸转运蛋白抑制剂(SC-435)、PF-03475952 和贝伐珠单抗(BIVATUZUMAB) 具有较高的相互作用得分, 均为 2.75, 提示其可能是潜在治疗 DN 的小分子药物。

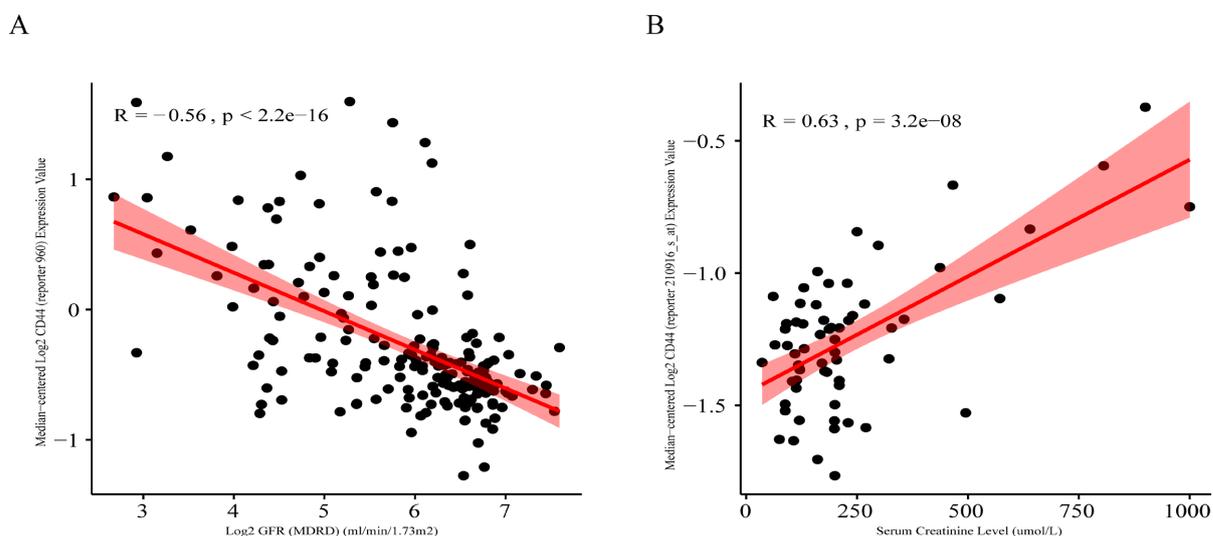


Figure 5. Clinical correlation analysis of CD44 expression levels with DN. (A) Correlation between CD44 expression levels and glomerular filtration rate; (B) Correlation between CD44 expression levels and serum creatinine

图 5. CD44 表达水平与 DN 的临床相关性分析。(A) CD44 表达水平与肾小球滤过率的相关性；(B) CD44 表达水平与血肌酐的相关性

Table 1. Potential small-molecule drugs for the treatment of DN

表 1. 潜在治疗 DN 的小分子药物

Drug	Regulatory approval	Indication	Interaction score
ODEVIXIBAT	Approved		0.46
ELOBIXIBAT	Not approved		1.37
[3H] TAUROCHOLIC ACID	Not approved		1.37
DOCETAXEL ANHYDROUS	Approved	Antineoplastic agent	0.03
BIVATUZUMAB MERTANSINE	Not approved		0.17
GAMMA-INTERFERON	Not approved		0.61
GP-120 ANTIGEN	Not approved		0.42
MARALIXIBAT	Not approved		0.92
SC-435	Not approved		2.75
MOMETASONE	Approved	Glucocorticoid, antiinflammatory agent	0.61
RECOMBINANT TUMOR NECROSIS FACTOR FAMILY PROTEIN	Not approved		0.37
264W94	Not approved		1.37
PF-03475952	Not approved		2.75
HYALURONIC ACID	Approved	Antileukopenic agent	0.92
ACETAMINOPHEN	Approved	Analgesic	0.11
MPA	Not approved		0.55
BIVATUZUMAB	Not approved		2.75
GENTAMICIN	Approved		0.24
CISPLATIN	Approved		0.02

4. 讨论

DN 的致病机制涉及葡萄糖代谢障碍、炎症反应、氧化应激、缺血缺氧以及遗传易感性等多种因素共同作用的结果[9]。尽管目前已有血糖控制、ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂等干预手段,但由于 DN 早期病理变化隐匿且具有一定可逆性,临床确诊时多已进入中晚期,往往错过最佳干预时机,治疗效果受限。因此,探寻可用于 DN 早期诊断的潜在生物标志物具有重要临床意义。

本研究基于多个独立数据集进行生物信息学分析,以识别与 DN 发生发展相关的关键基因。通过整合三个微阵列数据集及分泌蛋白基因库,共筛选出 57 个与分泌蛋白相关的 DEGs。GO 富集分析显示,体液免疫反应和细胞杀伤作用是导致 DN 肾功能损伤和疾病进展的主要生物学过程。既往研究表明,黏附分子、趋化因子和细胞因子等促炎分子在 DN 的发生发展中起重要作用;巨噬细胞浸润、炎症通路激活及细胞因子释放均可促进肾脏损伤和纤维化[10]。KEGG 富集分析结果表明,DE-SPGs 主要参与补体和凝血级联反应、ECM-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路等。补体和凝血级联通路在 DN 中被异常激活,与既往研究提出的“补体系统驱动肾小管间质损伤”的观点相符[11]。DN 发病机制复杂,涉及多种细胞和分子事件,其中细胞外基质(ECM)过度沉积是其关键病理特征之一[12]。ECM 不仅参与组织器官的形态发生,对维持细胞及组织结构功能亦至关重要[13]。而 PI3K-Akt 信号通路可通过促进 ECM 积聚,加速糖尿病患者肾间质纤维化及 DN 进展[14][15]。

通过 PPI 网络分析及 4 种拓扑算法,筛选出 4 个候选关键基因,进一步分析发现 CD44 无论是在 DN 组织样本还是外周血样本中的表达均与测试集表达一致,并具有良好的诊断效能。分化簇 44 蛋白(Cluster-of-Differentiation-44, CD44)是一种单跨膜细胞表面黏附蛋白及抗肿瘤药物靶标。其在正常肾组织中表达甚微,但在损伤条件下,可于活化的肾小管上皮细胞及浸润的巨噬细胞中显著上调[16]。本研究临床相关性分析结果与之吻合,提示 CD44 可能弥补 SCr、BUN 等传统功能指标在反映肾脏结构性损伤方面的不足,成为 DN 的新型诊断靶点。CD44 在细胞迁移、癌症侵袭等多种生理病理过程中发挥重要作用,不仅参与白细胞渗出、伤口愈合及淋巴细胞活化[17],还可通过激活 MAPK/NF- κ B p65 信号轴,抑制线粒体生物合成关键因子,导致线粒体功能障碍、脂质代谢紊乱,最终诱导肾小管上皮细胞凋亡[18]。结合本研究结果,我们推测 CD44 高表达与 DN 进展密切相关:一方面,活化的 CD44 通过启动下游 PI3K/Akt 等信号通路,加剧局部炎症级联反应,诱导体液免疫应答;另一方面,其可通过促进上皮-间质转化,直接驱动 ECM 过度沉积及肾损伤。

综上所述,CD44 作为 DN 早期诊断的潜在生物标志物具有良好的敏感性和特异性,其高表达可能通过调控 PI3K-Akt 信号通路、促进 ECM 沉积及免疫炎症反应,参与 DN 的发生发展。但本研究结论尚需进一步实验验证。

基金项目

本研究由国家级大学生创新创业训练计划(项目编号:202410601059)、自治区级大学生创新创业训练计划(项目编号:202310601110)和校级大学生创新创业训练计划(项目编号:X202510601260)共同资助。

参考文献

- [1] Shan, S., Luo, Z., Yao, L., Zhou, J., Wu, J., Jiang, D., *et al.* (2024) Cross-Country Inequalities in Disease Burden and Care Quality of Chronic Kidney Disease Due to Type 2 Diabetes Mellitus, 1990-2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **26**, 5950-5959. <https://doi.org/10.1111/dom.15969>
- [2] Li, Z., Feng, J., Zhong, J., Lu, M., Gao, X. and Zhang, Y. (2022) Screening of the Key Genes and Signalling Pathways for Diabetic Nephropathy Using Bioinformatics Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 864407. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.864407>

- [3] Samsu, N. (2021) Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
- [4] Jung, C. and Yoo, T. (2022) Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 181-197. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>
- [5] Neuen, B.L., Heerspink, H.J.L., Vart, P., Claggett, B.L., Fletcher, R.A., Arnott, C., *et al.* (2024) Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment with SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared with Conventional Care in Patients with Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*, **149**, 450-462. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.067584>
- [6] Tofte, N., Lindhardt, M., Adamova, K., Bakker, S.J.L., Beige, J., Beulens, J.W.J., *et al.* (2020) Early Detection of Diabetic Kidney Disease by Urinary Proteomics and Subsequent Intervention with Spironolactone to Delay Progression (PRIORITY): A Prospective Observational Study and Embedded Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 301-312. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30026-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30026-7)
- [7] Guillén-Gómez, E., Bardají-de-Quixano, B., Ferrer, S., Brotons, C., Knepper, M.A., Carrascal, M., *et al.* (2018) Urinary Proteome Analysis Identified Nephrylsin and VCAM as Proteins Involved in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 6165303. <https://doi.org/10.1155/2018/6165303>
- [8] Liu, S., Gui, Y., Wang, M.S., Zhang, L., Xu, T., Pan, Y., *et al.* (2021) Serum Integrative Omics Reveals the Landscape of Human Diabetic Kidney Disease. *Molecular Metabolism*, **54**, Article 101367. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101367>
- [9] Liu, W., Yuan, L., Che, M., Hou, S., Meng, F., Xu, D., *et al.* (2023) Exploring the Mechanism of Dahuang-Tusizi Drug Pair in the Treatment of Diabetes Nephropathy Based on Network Pharmacology and Immune Infiltration Analysis. *Medicine*, **102**, e36196. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036020>
- [10] Donate-Correa, J., Luis-Rodríguez, D., Martín-Núñez, E., Tagua, V.G., Hernández-Carballo, C., Ferri, C., *et al.* (2020) Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 458. <https://doi.org/10.3390/jcm9020458>
- [11] Wang, X., Zhang, L., Huang, K., Lou, C., Xia, Y. and Zhou, Y. (2025) Costunolide Reduces DN Inflammatory Response and Renal Thrombosis by Inhibiting NET Formation. *Journal of Diabetes Research*, **2025**, Article ID: 1159325. <https://doi.org/10.1155/jdr/1159325>
- [12] He, Y., Liu, X., Wang, R., Pang, J., Tang, Z., Zhong, Q., *et al.* (2024) CD2 Glycoprotein and CD44 Structure and Prevention of Diabetes Nephropathy: Central Characteristics of Related Genes Based on WGCNA and PPI. *International Journal of Biological Macromolecules*, **279**, Article 135393. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135393>
- [13] Huang, M., Chang, J., Liu, Y., Yin, J. and Zeng, X. (2025) Apelin/APJ Alleviates Diabetic Nephropathy by Improving Glomerular Endothelial Cells Dysfunction via SIRT3-Klf15. *Molecular Medicine Reports*, **31**, 1-12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13487>
- [14] Dong, R., Zhang, X., Liu, Y., Zhao, T., Sun, Z., Liu, P., *et al.* (2023) Rutin Alleviates EndMT by Restoring Autophagy through Inhibiting HDAC1 via PI3K/AKT/mTOR Pathway in Diabetic Kidney Disease. *Phytomedicine*, **112**, Article 154700. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154700>
- [15] Wang, X., Jiang, L., Liu, X., Huang, Y., Wang, A., Zeng, H., *et al.* (2022) Paeoniflorin Binds to VEGFR2 to Restore Autophagy and Inhibit Apoptosis for Podocyte Protection in Diabetic Kidney Disease through PI3K-AKT Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **106**, Article 154400. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154400>
- [16] Huang, J., Meng, P., Liang, Y., Li, X., Zhou, S., Li, J., *et al.* (2025) Tubular CD44 Plays a Key Role in Aggravating AKI through NF- κ B P65-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07438-x>
- [17] Ma, Z., Shi, S., Ren, M., Pang, C., Zhan, Y., An, H., *et al.* (2022) Molecular Mechanism of CD44 Homodimerization Modulated by Palmitoylation and Membrane Environments. *Biophysical Journal*, **121**, 2671-2683. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.06.021>
- [18] Diwan, B., Yadav, R., Goyal, R. and Sharma, R. (2024) Sustained Exposure to High Glucose Induces Differential Expression of Cellular Senescence Markers in Murine Macrophages but Impairs Immunosurveillance Response to Senescent Cells Secretome. *Biogerontology*, **25**, 627-647. <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10092-z>