

# 糖尿病肾病纤维化机制和中医药治疗研究进展

徐 航<sup>1</sup>, 王 帅<sup>1</sup>, 迟继铭<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江省中医药科学院研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江省中医医院南岗院区肾五科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年5月26日; 录用日期: 2025年6月18日; 发布日期: 2025年6月27日

## 摘 要

肾纤维化是以肾组织损伤, 炎症浸润, 细胞外基质(ECM)沉积和上皮细胞间充质转化产生瘢痕为主要特点的重要病变表现。其具体的发病机制错综复杂, 但糖尿病肾病(DKD)是诱发肾纤维化的主要病因之一。纤维化是所有慢性肾脏疾病(CKD)迁延变化的最终途径, 现已被认为是慢性肾脏疾病进展的独立风险因子, 研究肾纤维化的发病机制, 对于遏制和改善各种原因导致的慢性肾脏疾病具有重大意义。本文以糖尿病肾病相关性肾纤维化分子因子机制和中医药成果展开论述, 期望为临床延缓慢性糖尿病肾病纤维化进程提供一定的理论依据。

## 关键词

肾纤维化, 糖尿病肾病, 中医药治疗

# Research Progress on the Mechanism of Fibrosis in Diabetic Kidney Disease and the Treatment of Traditional Chinese Medicine

Hang Xu<sup>1</sup>, Shuai Wang<sup>1</sup>, Jiming Chi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Five Departments of Nephrology, Nangang Branch of Heilongjiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 26<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jun. 18<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 27<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Renal fibrosis is an important pathological manifestation characterized by renal tissue injury,

\*通讯作者。

文章引用: 徐航, 王帅, 迟继铭. 糖尿病肾病纤维化机制和中医药治疗研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 739-746. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43403

inflammatory infiltration, extracellular matrix (ECM) deposition, and epithelial-mesenchymal transition leading to scar formation. Its specific pathogenesis is complex and intricate, but diabetic kidney disease (DKD) is one of the main causes of renal fibrosis. Fibrosis is the ultimate pathway of chronic kidney disease (CKD) progression, and is now considered an independent risk factor for the progression of chronic kidney disease. Studying the pathogenesis of renal fibrosis is of great significance for controlling and improving chronic kidney disease caused by various reasons. This article discusses the molecular mechanism of renal fibrosis associated with diabetic kidney disease and the achievements of traditional Chinese medicine, hoping to provide a certain theoretical basis for delaying the progression of chronic diabetic kidney disease fibrosis in clinical practice.

## Keywords

Renal Fibrosis, Diabetic Kidney Disease, Traditional Chinese Medicine Treatment

Copyright © 2025 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(DM)是一种复杂的多系统代谢性疾病,影响全球超过 5 亿人,预计到 2045 年人数将增加近 50% [1],糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的主要并发症,是一种常见的微血管并发症,约 40%的糖尿病患者会发生这种并发症,它是慢性肾病(CKD)和终末期肾病(ESRD)的主要原因,也是糖尿病患者死亡和发病的主要原因,不仅是因为 ESRD,还因为由此产生的心血管风险。肾纤维化是糖尿病肾病进行性发展的关键因素,并表现为一个进行性过程,从肾单位损坏、肾间质中成纤维细胞过度增生及活化、细胞外基质过度生成导致肾小球硬化,进展到肾间质纤维化并最终丧失肾功能。肾纤维化本质上是对反复或长期损伤的修复性反应,大量研究表明肾脏纤维化与炎症反应密切相关,多种信号通路的激活会促进炎症因子,氧化应激的增加,但过度的应激化反应终将导致肾脏结构破坏和功能丧失,促进肾脏纤维化的进展。本文结合国内外研究现状,对肾脏纤维化作用机制进行梳理整合,并挖掘潜在的关键靶点,为进一步研究和临床治疗提供了参考。

## 2. 细胞因子与肾纤维化

### 2.1. 转化生长因子- $\beta$ (Transforming Growth Factor $\beta$ , TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  是一种广泛存在于炎性细胞调节细胞生长及分化的多肽。有研究表明,转化生长因子- $\beta$  是调控糖尿病肾病纤维化进程中的中心因子之一,并通过经典和非经典 Smad 信号通路参与肾纤维化过程[2]。TGF- $\beta$  可以进行性地刺激肾小球内皮细胞间质转化(Endothelial-to-Mesenchymal Transition, EndMT)的集聚,并与其他诸多信号通路之间协同作用来抑制 ECM 的降解来介导肾小球进行的硬化和小管间质的纤维化。Smad 信号是 TGF- $\beta$  的关键下游调节因子,一般被认为是进展性肾纤维化的主要通路[3],高糖条件下该通路被激活,最终重塑肌动蛋白细胞骨架,进行性刺激肌成纤维细胞的生成[4]。在 DKD 患者和糖尿病动物模型的实验中,高血糖状态及其产生的晚期糖基化产物(Advanced Glycation End Products, AGEs)、血管紧张素 II 等介质均可刺激 TGF- $\beta$ 1 的异常表达,TGF- $\beta$ 1 通过 Smad2/3 信号传导激活经典途径导致肾脏 ECM 的过度沉积,和肾小球基底膜厚度增加,进而导致炎症,加重糖尿病肾病纤维化的进程[5]。

## 2.2. 结缔组织生长因子(Connective Tissue Growth Factor, CTGF)

CTGF 是一种调控细胞分裂、黏附迁移和诱导细胞外基质(ECM)生成的一种因子。CTGF 与肾小管间质纤维化有密切关系,可以明显加速上皮细胞向间充质细胞转化(EMT)的过程。EMT 作为肾间质纤维化发生和发展的核心机制之一,无论是在尚未出现蛋白尿的早期糖尿病,还是在肾小球硬化、小管间质纤维化的晚期糖尿病肾病(DN)中均可在肾组织中检测到 CTGF 的过量表达,在伴有细胞增生和细胞外基质过量合成的肾小球系膜和小管间质病变区增生性损伤时,这种情况尤为显著[6],CTGF 水平增高,拮抗 TGF- $\beta$  介导的 Smad 活性,引起向非经典 TGF- $\beta$ 1 细胞信号的转变,造成异常肾细胞迁移。在高糖浓度下,CTGF 还可通过 IGH-1 的表达,间接地扩大 TGF- $\beta$ 1 信号转导,将 Smad3 磷酸化的过程延长,并加速包括纤维连接蛋白、I 型和 IV 型胶原等在内的 ECM 成分沉积,从而促进系膜细胞的肥大。因此有报告指出尿 CTGF 含量可作为 DN 的早期指标或预测因子。在伴有增生及纤维化的晚期糖尿病肾病活检标本中,无论是否间充质细胞、上皮细胞、内皮细胞,还是在毛细血管外的异常增生和球旁纤维化的区域,CTGF 因子表达均有明显的升高,并与肾小球硬化及肾间质纤维化的程度高度相关[7]。

## 2.3. 血小板源性生长因子(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)

PDGF 是一种普遍存在的肽类调节因子,可以刺激结缔组织细胞增殖、迁移以及 ECM 的转化和合成,在损伤修复中的作用尤为突出。越来越多的研究证明,PDGF 家族与肾纤维化进展具有高度的相关性[8],在糖激化诱导的肾损伤中,PDGF-C 增强纤维母细胞趋化因子的表达,刺激纤维母细胞增生、上皮细胞转化及炎性细胞浸润,从而加重糖尿病性肾脏炎症和纤维化进展[9]。此外,PDGF-D 与 PDGFR- $\beta$  二者选择性结合,介导丝裂原活化蛋白激酶,从而激活 MAPK 信号通路,同样参与了糖尿病肾纤维化的调控过程[10]。

## 2.4. 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)

肾脏微血管主要由肾小球及肾小管周围的毛细血管网组成,其广泛分布于肾实质。VEGF 是一种高度特异性的多效生长因子,具有诱导血管内皮细胞增殖及抑制血管凋亡的作用,过度和不受控制的 VEGF 分泌可能导致血管渗漏和无功能血管的形成,反而有利于炎症、巨噬细胞募集和纤维化[11]。血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)是 TGF- $\beta$  的调节因子,通过激活 TGF- $\beta$  和发挥抗血管生成作用来加强纤维化反应[12]。而内皮 SIRT1 功能障碍是内皮细胞凋亡导致 PTC 丢失的重要原因,与 TGF- $\beta$  表达相关的周细胞丢失足以引发短暂的肾小管损伤和永久性的 PTC 稀疏[13]。

## 2.5. 内皮糖原蛋白(Endoglin, ENG)

ENG 是一种有促器官纤维化作用的内皮细胞上表达的 I 型跨膜糖蛋白。在血管生成中起到至关重要的作用。其促纤维化可能与 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导通路的激活有关。有研究表明,在以多器官纤维化为主要临床表现的系统性硬化症[14],与 I 型遗传性出血性毛细血管扩张症中[15],均可检测到 ENG 的异常表达。ENG 通过调节 TGF- $\beta$ /ALK/Smads 信号通路和参与 RAS 系统活化诱导参与糖尿病肾病的纤维化进程。而在肾脏中缺氧可诱导多条信号通路中的内皮细胞中 ENG 表达上调从而发挥促肾纤维化作用。近年来也有研究表明 ENG 可通过调节内皮细胞的活化和炎症参与 DN 发病。有证据表明在 DN 患者肾间质中发现 ENG 的表达增高,其水平与患者估算的肌酐清除率、肌酐水平、收缩压及肾小管萎缩与间质纤维化评分相关,并且 ENG 的表达水平与肾间质纤维化的程度呈正相关[16]。

## 2.6. 血管紧张素 II

血管紧张素 II (ANG II)是肾素 - 血管紧张素系统中关键的生物活性标志物,它可以促使肾脏固有细

胞表达各类致炎因子及细胞生长因子,引起肾脏过度沉积和降解减少,诱导足细胞转化和凋亡,加剧肾间质纤维化进程。糖尿病状态下,肾组织局部的肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)高度活化,局部 RAS 的激活可引起肾血流动力学改变。糖尿病早期,ANG II 的异常激活可通过肾小球血流动力学和非肾小球血流动力学参与肾脏损害[17]。高糖能诱导足细胞表达血管紧张素 II 增加,激活肾脏固有细胞和各种炎症细胞进一步放大炎症的损伤作用。ANG II 的作用机制颇为复杂,不仅可以调控细胞生长、增殖和凋亡,还能通过机制尚未明确的一系列通路,尤其是细胞周期调控,参与诱导包括肾肥大在内的多种糖尿病肾脏病变。而且在血流动力学和代谢途径和葡萄糖依赖途径的相互作用中,ANG II 依然是关键的调节因子,共同加速 DN 的发展[18]。

### 3. 炎症反应与肾纤维化

DKD 的特征被认为是一种慢性的低度炎症性,与先天免疫系统的激活相关[19]。炎症反应的激活和炎性细胞的释放是 DKD 发展过程中的关键因素,它可以介导纤维连接蛋白的异常表达,加速 ECM 的沉积,导致肾小球硬化和小管间质纤维化进程加剧,诱发炎症级联,加重肾脏损伤。肾脏炎症的发生依赖于信号通路的异常激活和炎症因子的高度释放,是多种因素相互作用的复杂过程[20]。炎性细胞为机体的免疫细胞,参与机体各种炎症反应。其中单核细胞和巨噬细胞是 DKD 常见的炎性细胞。巨噬细胞与肾常驻细胞相互作用,产生促炎微环境,可以放大组织损伤并促进瘢痕形成。炎症因子诸如炎症小体、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、肿瘤坏死因子、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和 P 选择素等随着 DKD 的进展呈现升高趋势,其中炎症小体是重要的炎症调节因子,在糖尿病肾病肾脏纤维化发生发展中起关键作用,它通过诱导 TGF- $\beta$  分泌以及氧化应激反应和自噬促进肾纤维化[21]。有研究发现,DKD 患者的肾脏活检和尿液中单核细胞趋化蛋白-1 与趋化因子配体-2 的表达均有异常升高,并伴有不同程度上的肾脏足细胞损伤[22]。另有研究指出,补体 C3、C4 水平与蛋白尿呈正相关态势,并指出 C4c 的沉积可能是 DKD 进展的独立风险因子[23]。DKD 长期的炎症环境促使肾小管上皮细胞分化,不断向间充质细胞的转变,加速肌成纤维细胞增殖过程,从而加重 ECM 的产生和沉积,加剧 DKD 肾纤维化的进程。

### 4. 氧化应激

氧化应激是指活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和活性氮(Reactive Nitrogen Species, RNS)生成与活性氧消除系统失衡,导致 ROS 与 RNS 在体内蓄积,机体抗氧化能力和氧化应激水平呈现负相关趋势,导致免疫激活和炎症。氧化应激损伤是糖尿病肾病纤维化发生与发展的主要病理机制之一,有研究表明,肾脏中 NADPH 氧化酶的高度表达,是肾脏氧化应激的主要因素[24],在 NADPH 氧化酶 4 (NADPH Oxidase 4, NOX4)的诱导下,氧化应激过度产生,在肾脏炎症和纤维化过程中起到了关键作用[25]。高糖状态下,反应氧产物(ROS)的过度产生,激活蛋白的非酶糖基化、多元醇通路、蛋白激酶 C (PKC)和己糖胺代谢途径,抗氧化水平下降,氧化-抗氧化系统失衡,进而引起 AngII、TGF- $\beta$  和晚期糖基化终产物(Reactive Oxygen Species, AGEs)表达上调,最终导致糖尿病微循环并发症的发生,肾小管的损伤和 ECM 的沉积,加剧糖尿病肾病肾脏纤维化的进程。

### 5. 上皮间质转化(EMT)和内皮间质转化(EndMT)

EMT 是一种生物学过程,表现为细胞连接与极性的丧失及细胞运动性和迁移能力增强,被认为瘢痕修复、癌症进展和器官组织的纤维化有关。正常状态下的上皮细胞具有顶端-基底极性,细胞之间紧密黏附,并通过桥粒结合在一起,从而维持稳定的细胞极性。在病理状态下,通过诱导 EMT 转录因子的表达,使细胞间的连接断裂,上皮细胞获得前后极性,转化为具有活跃运动能力的间充质细胞,随后具有

间充质特性的细胞可参与纤维化。目前, EMT 已被公认为肾纤维化的主要启动因素。在经典 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中, Smad2 和 Smad3 对 EMT 的形成起正向调控作用, 并通过磷酸化、乙酰化等其他信号通路及下游信号分子通路参与诱导 EMT [26]。在肾脏受损情况下, 还会激活经典和非经典 Wnt 信号通路, 经典 Wnt $\beta$ -catenin 信号通路降低 E-钙黏蛋白的表达; 而非经典 Wnt 信号通路可以激活 JNK 信号通路、磷脂酶 C 和蛋白激酶, 促进 EMT 的发生[27]。近年来, 有研究表明 Notch 信号通路还可以通过调控细胞间相互作用来促进癌症进展以及 EMT 的形成[28]。此前研究表明, miR-21 表达通过 Smad7 通路的下调和 Smad3 通路的上调, 增强 TGF- $\beta$ 1 因子的释放, 诱导的 EMT 促进纤维化进程[29]。

内皮细胞同上皮细胞之间存在一些共同的特性, 可以通过与 EMT 过程类似的表型过渡, 产生纤维母细胞, 这一生物学过程被称为内皮间质细胞转化(EndMT)。前期研究表明, 内皮细胞可直接通过内皮间质转化为肌成纤维细胞, 进而加速 ECM 大量沉积以促进肾纤维化进程。内皮细胞可能起源于成纤维细胞, 而 EndMT 可能导致肾脏纤维化过程中纤维细胞的积聚。同时, 病理状态下内皮细胞可以活化或抑制细胞内的多种信号通路及分子, 并通过与 EMT 机制类似的 TGF- $\beta$  通路、Notch 信号通路等参与调控肾纤维化等疾病进程。而激活 AKT 通路诱导的 miRNA-21 表达上调, 同样可以加速内皮细胞的 EndMT 过程[30]。

## 6. 自噬

自噬是一种修复性的、维持性的过程。当肾脏细胞暴露于缺氧、高糖、氧化应激等应激条件时, 自噬是肾上皮细胞关键的适应性反应和自我保护机制。而在高血糖状态下, 自噬机制的下调与 DKD 的发展具有一定的关联性。有研究表明, 肾小管细胞自噬的持续激活可以加速肾纤维化进程。自噬诱导肾小管萎缩和凋亡, 并在萎缩的肾小管中激活, 自噬溶酶体的表达和活性增加, 进一步诱导肾小管细胞凋亡, 加剧肾小管萎缩和肾单位丧失[31]。内皮特异性自噬缺陷与恶化链脲佐菌素诱导的糖尿病表型呈高度的相关性, 在链脲佐菌素诱导的自噬缺陷小鼠中, 发现有严重的微量蛋白尿、内皮和足细胞损伤[32]。有研究表明, 缺氧诱导的 HK2 细胞 HIF-1 $\alpha$  和 miR-96 表达上调与纤维化程度呈正相关。HIF-1 $\alpha$  的高表达诱导的肾小管细胞自噬会增加细胞非凋亡性死亡, 细胞再生障碍, 导致细胞修复不良, 出现肾脏纤维化。在高血糖环境下, 慢性缺氧诱导的 HIF-1 $\alpha$ /miR-96 信号通路则会导致肾小管上皮细胞自噬异常, 出现促纤维化因子的增加和肾脏纤维化的发生[33]。

## 7. 中医药治疗进展

### 7.1. 白芍提取物

白芍总苷(Total Glucosides of Paeony, TGP), 是提取于白芍的一种皂苷类化合物, TGP 可通过与 RhoA/ROCK1 相关的信号通路降低肾组织 TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、Collagen-I mRNA 化合物表达, 从而降低糖尿病肾病肾脏炎症浸润, 减轻细胞基质沉积, 延缓纤维化进程[34]。

### 7.2. 地龙提取物

蚓激酶是一种提取自中药饮片地龙的蛋白水解酶, 研究发现其具有相当的纤维蛋白溶解活性。它能抑制 ECM 过度沉积, 减少促纤维化因子和成纤维细胞标志物  $\alpha$ -SMA 的异常表达, 降低纤维细胞侵袭能力, 改善糖尿病肾纤维化肾功能和肾组织的损伤[35]。

### 7.3. 淫羊藿提取物

淫羊藿苷为淫羊藿分离得到的黄酮类活性物质。研究证明, 淫羊藿苷可能通过肾纤维化中 TGF- $\beta$ 1 诱导的 DNA 甲基化 Dnmt3a 通路发挥作用, 减轻 ECM 沉积和炎症浸润, 改善纤维化进程[36]。

## 7.4. 盐车前子

《本草经疏》云车前子，其主气癃、止痛，通肾气也，现代研究表明，盐车前子具有显著护肾作用。有研究表明，经盐车前子干预后，TGF- $\beta$  刺激 HK-2 细胞纤维化模型中 SNAIL、ZEB1、TWIST1 以及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的 mRNA 水平显著降低肾脏组织。盐车前子还可能通过抑制 MARK 信号通路，降低 ERK 及 p38 的磷酸化水平，缓解肾纤维化[37]。

## 7.5. 三白草酮

三白草酮是来源于三白草科三白草的萜类化合物，具有明显的降糖、抗炎和抗氧化作用。它可能通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路的各类炎症因子的表达，抑制炎症反应和氧化应激，清除过量的活性氧，稳定肾间质内环境，减少 ECM 的合成与沉积延缓肾脏纤维化进程[38]。

## 8. 总结

综上所述，糖尿病肾病肾脏发生纤维化的机制复杂多变，细胞因子之间通过自分泌、旁分泌和内分泌等途径发挥作用，休戚与共，构成了糖尿病肾病的发病过程中复杂的细胞因子网络。越来越多治疗经验表明，针对单一靶点和通路的治疗效果并不理想，因此对其调控机制的研究至关重要。本文通过对细胞因子相互作用、肾小球血液动力学改变、细胞外基质代谢等方面进行论述，以期对临床糖尿病肾病治疗提供一定的理论支撑。随着高通量技术的广泛应用，未来探究糖尿病肾病肾纤维化的作用及机制将会越来越清晰细化，进而为糖尿病肾脏疾病的临床提供更加科学可行的治疗策略和靶点。

## 参考文献

- [1] Tanase, D.M., Gosav, E.M., Anton, M.I., Floria, M., Seritean Isac, P.N., Hurjui, L.L., et al. (2022) Oxidative Stress and NRF2/KEAP1/ARE Pathway in Diabetic Kidney Disease (DKD): New Perspectives. *Biomolecules*, **12**, Article 1227. <https://doi.org/10.3390/biom12091227>
- [2] Meng, X.M., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2016) TGF- $\beta$ : The Master Regulator of Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 325-338.
- [3] Meng, X.M., Tang, P.M., Li, J., et al. (2015) TGF- $\beta$ /Smad Signaling in Renal Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, **6**, Article 82.
- [4] Park, C.H. and Yoo, T.H. (2022) TGF- $\beta$  Inhibitors for Therapeutic Management of Kidney Fibrosis. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1485.
- [5] Dou, L. and Jourde-Chiche, N. (2019) Endothelial Toxicity of High Glucose and Its By-Products in Diabetic Kidney Disease. *Toxins*, **11**, Article 578.
- [6] Segerer, S., Nelson, P.J. and Schlöndorff, D. (2000) Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease from Basic Science to Pathophysiologic and Therapeutic Studies. *Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 152-176. <https://doi.org/10.1681/ASN.V111152>
- [7] Ito, Y., Aten, J., Bende, R.J., et al. (1998) Expression of Connective Tissue Growth Factor in Human Renal Fibrosis. *Kidney International*, **53**, 853-61. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00820.x>
- [8] Ostendorf, T., Boor, P., van Roeyen, C.R., et al. (2014) Platelet-Derived Growth Factors (PDGFs) in Glomerular and Tubulointerstitial Fibrosis. *Kidney International Supplements*, **4**, 65-69.
- [9] Moriya, J., Wu, X., Zavala-Solorio, J., Ross, J., Liang, X.H. and Ferrara, N. (2014) Platelet-derived Growth Factor C Promotes Revascularization in Ischemic Limbs of Diabetic Mice. *Journal of Vascular Surgery*, **59**, 1402-1409. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.053>
- [10] Buhl, E.M., Djurdjaj, S., Babickova, J., Klinkhammer, B.M., Folestad, E., Borkham-Kamphorst, E., et al. (2016) The Role of PDGF-D in Healthy and Fibrotic Kidneys. *Kidney International*, **89**, 848-861. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.037>
- [11] Costache, M.I., Ioana, M., Iordache, S., Ene, D., Costache, C.A. and Săftoiu, A. (2015) VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **53**, 199-208. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0027>

- [12] Rogers, N.M., Thomson, A.W. and Isenberg, J.S. (2012) Activation of Parenchymal CD47 Promotes Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1538-1550. <https://doi.org/10.1681/asn.2012020137>
- [13] Kramann, R., Wongboonsin, J., Chang-Panesso, M., Machado, F.G. and Humphreys, B.D. (2016) Gli1+ Pericyte Loss Induces Capillary Rarefaction and Proximal Tubular Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 776-784. <https://doi.org/10.1681/asn.2016030297>
- [14] Ruiz-Llorrente, L., Gallardo-Vara, E., Rossi, E., Smadja, D.M., Botella, L.M. and Bernabeu, C. (2017) Endoglin and Alk1 as Therapeutic Targets for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **21**, 933-947. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1365839>
- [15] Grignaschi, S., Sbalchiero, A., Spinozzi, G., Palermo, B.L., Cantarini, C., Nardiello, C., *et al.* (2022) Endoglin and Systemic Sclerosis: A Prisma-Driven Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 964526. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.964526>
- [16] Gerrits, T., Zandbergen, M., Wolterbeek, R., Bruijn, J.A., Baelde, H.J. and Scharpfenecker, M. (2020) Endoglin Promotes Myofibroblast Differentiation and Extracellular Matrix Production in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7713. <https://doi.org/10.3390/ijms21207713>
- [17] Rahimi, Z. (2016) The Role of Renin Angiotensin Aldosterone System Genes in Diabetic Nephropathy. *Canadian Journal of Diabetes*, **40**, 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.08.016>
- [18] 邹健, 田丰, 孙圣燕, 等. 肾素-血管紧张素系统与糖尿病肾病[J]. 人民军医, 2012, 55(1): 68-70.
- [19] Zhang, C., Zhu, X., Li, L., Ma, T., Shi, M., Yang, Y., *et al.* (2019) A Small Molecule Inhibitor MCC950 Ameliorates Kidney Injury in Diabetic Nephropathy by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **12**, 1297-1309. <https://doi.org/10.2147/dmso.s199802>
- [20] Tang, S.C.W. and Yiu, W.H. (2020) Innate Immunity in Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 206-222. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0234-4>
- [21] 张金鑫, 高绪霞, 马立萍. 炎症因子对糖尿病肾脏疾病作用的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(10): 788-790.
- [22] Maeda, Y., Inoguchi, T., Takei, R., Sawada, F., Sasaki, S., Fujii, M., *et al.* (2010) Inhibition of Chymase Protects against Diabetes-Induced Oxidative Stress and Renal Dysfunction in Hamsters. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **299**, F1328-F1338. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00337.2010>
- [23] Duan, S., Sun, L., Nie, G., Chen, J., Zhang, C., Zhu, H., *et al.* (2020) Association of Glomerular Complement C4c Deposition with the Progression of Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 2073. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02073>
- [24] Su, H., Wan, C., Song, A., Qiu, Y., Xiong, W. and Zhang, C. (2019) Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 585-604. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2\\_29](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_29)
- [25] Rhee, E.P. (2016) NADPH Oxidase 4 at the Nexus of Diabetes, Reactive Oxygen Species, and Renal Metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 337-339. <https://doi.org/10.1681/asn.2015060698>
- [26] Wu, X., Wang, H., Chen, H., Lin, H., Li, M., Yue, Z., *et al.* (2021) Overexpression of Smad7 Inhibits the TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway and EMT in Nph1-Defective MDCK Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **582**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.10.037>
- [27] Schunk, S.J., Floege, J., Fliser, D. and Speer, T. (2020) Wnt- $\beta$ -Catenin Signalling—A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 172-184. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00343-w>
- [28] Meurette, O. and Mehlen, P. (2018) Notch Signaling in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, **34**, 536-548. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.07.009>
- [29] Wang, J.Y., Gao, Y.B., Zhang, N., *et al.* (2014) miR-21 Overexpression Enhances TGF- $\beta$ 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Target Smad7 and Aggravates Renal Damage in Diabetic Nephropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **392**, 163-172.
- [30] 张小燕, 王若楠, 孙嘉星, 等. 内皮间质转化在肾纤维化中的作用及机制研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(7): 359-364.
- [31] Livingston, M.J., Ding, H., Huang, S., Hill, J.A., Yin, X. and Dong, Z. (2016) Persistent Activation of Autophagy in Kidney Tubular Cells Promotes Renal Interstitial Fibrosis during Unilateral Ureteral Obstruction. *Autophagy*, **12**, 976-998. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1166317>
- [32] Lenoir, O., Jasiek, M., Hénique, C., Guyonnet, L., Hartleben, B., Bork, T., *et al.* (2015) Endothelial Cell and Podocyte Autophagy Synergistically Protect from Diabetes-Induced Glomerulosclerosis. *Autophagy*, **11**, 1130-1145. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1049799>

- 
- [33] 魏琪, 王菊宁, 刘利敏. 慢性缺氧通过激活缺氧诱导因子 1 $\alpha$ /microRNA-96 通路诱导小管上皮细胞自噬异常参与肾间质纤维化[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2024, 33(1): 22-28.
- [34] 杨林燕, 陈洁, 侯世杰, 等. 白芍总苷对糖尿病肾病小鼠肾纤维化及 RhoA/ROCK1 信号通路的影响[J/OL]. 中医学报, 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240829.0926.012.html>, 2025-06-24.
- [35] 唐洗敏, 杨勇琴, 杨琇雯, 等. 地龙提取物蚓激酶对 SD 大鼠肾间质纤维化的改善作用[J]. 平顶山学院学报, 2024, 39(5): 123-128.
- [36] 袁玲, 王蕾, 王宏, 等. 淫羊藿苷调控 TGF- $\beta$ 1 诱导的 DNA 高甲基化抑制 5/6 肾切除大鼠肾间质肌成纤维细胞增殖研究[J]. 药物评价研究, 2024, 47(12): 2770-2777.
- [37] 沈鑫蕾, 朱清如, 余文凯, 等. 盐炙车前子调控肾小管上皮-间充质转化改善肾纤维化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(5): 1195-1208.
- [38] 吴朋烺, 赵铃, 李秋月, 等. 三白草酮对 UUO 小鼠肾组织纤维化的抑制作用及其机制[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(10): 1270-1280.