

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1415-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250531

足细胞损伤机制及其治疗糖尿病肾病潜在策略的研究进展

卢 洵, 马程忻, 杨佳楠, 郭欣欣, 谢晓蓓, 赵冰海, 李洪志

(北华大学基础医学院 吉林省肾脏病基因测序精准医疗创新中心, 吉林 吉林 132011)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是全球范围内终末期肾病的主要致病因素,其发病机制涉及多重细胞和激素分子通路失调。足细胞在DN进程中发挥核心作用,其损伤程度与蛋白尿、肾小球滤过率和肾小球硬化等肾脏损伤的病理变化有密切关联。然而,由于氧化应激、脂质代谢异常和线粒体损伤等多种机制复杂且相互影响,足细胞损伤的确切机制尚待阐明。现结合国内外关于DN足细胞损伤核心机制的研究进展,并归纳总结针对上述机制在DN治疗中的研究和应用,特别是其所衍生的潜在治疗靶点及相关药物研发动态,为开发DN临床治疗策略提供理论依据。

[关键词] 足细胞; 损伤机制; 糖尿病肾病; 治疗靶点; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 线粒体损伤
[中图分类号] R329.2 **[文献标志码]** A

Research progress in mechanism of podocyte injury and its potential therapeutic strategies for diabetic nephropathy

LU Xun, MA Chengxin, YANG Jianan, GUO Xinxin, XIE Xiaobei, ZHAO Binghai, LI Hongzhi
(Jilin Province Science and Technology Innovation Center of Kidney Disease Precision Medicine Based on Gene Sequencing, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132011, China)

ABSTRACT Diabetic nephropathy (DN) is a significant causative factor of end-stage renal disease globally, and its pathogenesis involves dysregulation of multiple cellular and hormonal pathways. Podocytes play crucial roles in the process of DN, with the extent of podocyte injury closely associated with key pathological manifestations of renal damage, such as proteinuria, glomerular filtration rate, and glomerulosclerosis. However, due to the complexity and interplay of mechanisms contributing to podocyte injury, such as oxidative stress, abnormal lipid metabolism, and mitochondrial damage, the precise mechanisms underlying podocyte injury remain incompletely understood. This review integrated the latest research findings from both domestic and international studies on the core mechanisms of podocyte injury in DN. Furthermore, this article summarized the implications of these mechanisms for DN treatment, particularly focusing on potential therapeutic targets and the development of related pharmacological interventions derived from targeting podocyte injury pathways, so as to provide a theoretical foundation for the development of clinical therapeutic strategies for DN.

KEYWORDS Podocyte; Injury mechanism; Diabetic nephropathy; Therapeutic target; Renin-

[收稿日期] 2024-06-30 [录用日期] 2024-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82470742, 82270753); 吉林省科技厅自然科学基金面上项目(YDZJ202301ZYTS132); 吉林省肾脏病基因精准医疗科技创新中心项目(YDZJ202502CXJD054)

[作者简介] 卢 洵(1999—), 男, 浙江省杭州市人, 在读硕士研究生, 主要从事肾脏病发病机制方面的研究。

[通信作者] 李洪志, 教授, 硕士研究生导师(E-mail: hongzhi-li2008@163.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

angiotensin-aldosterone system; Mitochondrial damage

足细胞是一种具有特定功能和终末分化的肾小囊脏层上皮细胞,增殖能力较差;其位于肾小球基底膜的外表面,构成了肾小球滤过屏障结构的最外层,并通过裂孔隔膜在脂筏中的组装,在维持肾小球滤过屏障的完整性中发挥关键作用^[1]。足细胞自我修复与再生能力有限,药物、免疫和感染等多种因素均可对足细胞造成不可逆转的损伤^[2]。足细胞损伤也是蛋白尿和肾小球相关疾病发生的关键因素,其可导致蛋白尿形成,并进一步加速慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生发展。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为CKD的主要原因之一,约30%的糖尿病患者会发展为CKD。目前,国内外关于足细胞损伤引起DN的相关研究多聚焦于单一损伤途径的探讨,缺少对相关损伤通路间的相互关系的全面认知。本文作者结合最新的国内外研究成果,从多个角度系统探讨足细胞损伤的相关机制、通路及靶点,综合分析不同损伤途径及其相互作用,阐明足细胞损伤在DN中的影响,以期对DN的预防和治疗提供科学依据。

1 足细胞损伤机制

1.1 氧化应激 氧化应激源于体内氧化与抗氧化作用的失衡,其特征是活性氧(reactive oxygen species, ROS)过剩,主要来源包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、线粒体呼吸链、一氧化氮合成酶和黄嘌呤氧化酶等,在多种细胞内信号传导通路中扮演重要角色。ROS的积累可致蛋白质、核酸和其他大分子物质损伤,最终导致细胞损伤。肾细胞中的氧化应激会引发一系列生理和病理过程,包括脂质过度积累、DNA损伤、蛋白质修饰、促炎和纤维化途径的激活及细胞凋亡等^[3]。

线粒体呼吸链和NADPH氧化酶被认为是肾细胞中ROS的主要来源。研究^[4]显示:线粒体ROS(mitochondrial ROS, mtROS)可激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/炎性小体通路从而诱导促炎,并将线粒体细胞色素C释放至胞质基质,引起细胞凋亡。NADPH氧化酶可被晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPPs)诱导激活,促进ROS生成,从而诱导Wnt/ β -连环蛋白通路激活,导致足细胞去分化和上皮间充质转化^[5]。此外,血管紧张素II

(angiotensin II, Ang II)可通过血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)激活Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)诱导的NADPH氧化酶-ROS级联反应,从而对足细胞功能造成损害^[6]。

1.2 脂质代谢异常 足细胞对脂质稳态失衡高度敏感,其功能障碍被称为脂毒性。其中,脂质及其调节蛋白是维持足细胞功能的关键因素。足细胞脂质代谢在蛋白尿性肾病中发挥重要作用^[7],以胆固醇累积引起的足细胞损伤机制为近年研究核心。ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和ATP结合盒转运体G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)负责介导胆固醇向高密度脂蛋白受体的外排过程,ABCA1表达下调可导致细胞内胆固醇沉积过度,进而导致足细胞损伤^[8]。研究^[9]发现:沉默调节蛋白6(silent information regulator 6, SIRT6)可通过上调ABCG1表达来促进胆固醇流出,并减少足细胞胆固醇积累。FU等^[10]研究发现:连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs)可通过抑制沉默信息调节因1(infor-silent mation regulator 1, SIRT1)介导腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路以调控足细胞脂质积累。研究^[11]显示:鞘磷脂(尤其是神经酰胺)在足细胞损伤中有重要作用,特异性缺失*Asah1*基因的小鼠显示出肾小球内神经酰胺蓄积、足突(foot process, FP)消失和肾病蛋白尿等症状。可见脂质代谢在足细胞损伤及其相关疾病中起关键作用,靶向调控胆固醇和其他脂质的流出与流入可能为其治疗提供新的策略。

1.3 线粒体功能障碍与损伤 足细胞作为高耗能细胞,其功能依赖于线粒体供能。因此,线粒体功能障碍是足细胞损伤和死亡的重要因素。研究^[12]显示:高糖(high glucose, HG)环境可促进原癌基因酪氨酸蛋白激酶激活,并通过抑制FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain-containing 1, FUNDC1)介导线粒体自噬,诱发足细胞损伤。研究^[13]显示:线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)作为维持线粒体形态和功能完整程度的关键蛋白质,其缺失可阻碍受损线粒体的清除,从而

导致足细胞损伤。

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 损伤同样会引起足细胞损伤。FENG 等^[14]发现: 足细胞的 mtDNA 复制受损可引起线粒体活性氧水平升高、膜电位降低和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达下调与 ATP 合成减少, 最终导致线粒体功能障碍及足细胞损伤。尽管现有证据表明足细胞中线粒体功能障碍参与足细胞损伤进展, 但其作为原发因素影响足细胞功能的机制尚未完全阐明, 有待深入探索。

1.4 血流动力学异常 血流动力学参数改变对人体的生理和病理进程均有重大影响, 血流动力学异常在 DN 早期也是一项关键特征。肾小球滤过率升高在 DN 进展中起关键作用, 这主要归因于肾脏血管阻力降低, 尤其是入球小动脉和出球小动脉阻力的降低, 导致肾小管内血浆流量增加。此外, 这一过程也受到肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 激活驱动, 涉及蛋白激酶 C、生长激素和转化生长因子 β 等。长期存在的高血糖微环境引起的血流动力学异常是导致肾小球足细胞损伤的关键病理生理过程。Ang II 是 RAS 的核心效应激素分子, 在正常生理状态下维持肾脏内稳态。研究^[15]显示: 在足细胞损伤途径中, AT1R 信号传导在足细胞骨架破坏中起主要作用。横向剪切应力也是足细胞脱离毛细血管表面的潜在驱动因素。BUTT 等^[16]研究发现: 横向剪切应力是足细胞损伤中最关键的物理作用力, 肾小球内压升高后该力增强并驱动足细胞脱落增加, 这也是足细胞从毛细血管表面脱落的初始机制。因此, 针对性改善血流动力学异常并减轻横向剪切应力, 可能成为有效缓解足细胞损伤的研究方向。

1.5 钙离子通道异常 由于足细胞的结构和功能主要受细胞内钙信号调节, 钙离子通道异常可能促进足细胞损伤。足细胞的钙稳态主要依靠质膜钙通道调节。研究^[17]显示: 钙池操纵性钙通道 (store-operated calcium channels, SOC) 及其下游信号有助于维持足细胞结构完整性, 参与肾小球滤过屏障的生理调节。TAO 等^[18]研究表明: 钙池操纵性钙内流 (store-operated calcium entry, SOCE) 可调节足细胞中 Nephron 水平。研究^[19]显示: 钙信号增强可能导致细胞骨架解体和肌动蛋白重塑, 提示足细胞损伤, 而钙释放激活钙通道调节分子 1 (calcium release-activated calcium modulator 1,

CRACM1) 作为关键组分介导 SOCE, 可调节细胞骨架蛋白的正常分布和组织。研究^[20]显示: 足细胞是肾脏胰岛素信号的主要靶点之一, 足细胞胰岛素信号通路紊乱会损伤肾小球滤过屏障, 导致蛋白尿的发生与发展。这些研究均表明 SOCE 对于足细胞完整性必不可少, 深入研究钙稳态调控可为未来阐明足细胞损伤机制提供新方向。

2 针对足细胞损伤的 DN 治疗策略

DN 是全球性公共卫生挑战, 其疾病负担日益加重。截至 2023 年, 全球糖尿病患者人数达 5.37 亿, 总患病率为 6.1%, 其中我国患者约 1.41 亿, 占全球病例的 26.26%。在此基础上, 30%~40% 糖尿病患者会发展为 CKD。基于足细胞损伤在 DN 中的核心作用, 针对足细胞损伤保护开展 DN 治疗的策略成为研究焦点。基于前述氧化应激、脂毒性、线粒体损伤和血流动力学四个方面, 本文归纳足细胞靶向的 DN 治疗策略和临床药物研究进展。相关药物、靶点和信号通路见表 1。

2.1 针对足细胞氧化应激损伤机制的 DN 治疗策略 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是细胞防御氧化应激的关键转录因子, 其通过促进多种抗氧化基因表达发挥抗氧化作用。研究^[21]显示: Klotho 蛋白表达升高可明显增强足细胞中 Nrf2 及其下游靶点的激活和表达, 包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1, NQO-1], 可有效缓解 HG 诱导的氧化应激和细胞凋亡。XU 等^[22]研究发现: 足细胞暴露于 HG 后, 抑制其泛素特异性蛋白酶 15 (ubiquitin-specific protease 15, USP15) 可增强 Nrf2 及其靶基因表达, 从而减轻氧化应激和炎症。CHEN 等^[23]研究显示: 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 在足细胞中高度富集, 其沉默可明显促进 Nrf2 靶向抗氧化分子表达, 抑制足细胞损伤, 是 DN 肾小球足细胞损伤的关键调节因子。另有研究^[24]表明: 含三联基序蛋白 32 (tripartite motif-containing protein 32, TRIM32) 作为调节细胞凋亡和氧化应激的关键蛋白, 其敲低时可通过调节蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) /GSK-3 β 信号传导增强 Nrf2 信号, 从而保护足细胞免受 HG 损伤。DNA 损伤应答蛋白 1 (regulated in development and DNA damage response 1, REDD1) 表达下调同样可通过

调节 AKT/GSK-3 β 通路调控 Nrf2 激活^[25]。可见 Nrf2 靶向活化有望作为氧化应激引起的足细胞疾病的潜在治疗靶点。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 在 DN 等多种疾病的发展中具有重要作用。研究^[26]显示: 在 DN 小鼠和 HG 诱导的足细胞中, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 1500026H17Rik 表达上调, 其表达下调可通过调控 miR-205-5p/早期生长反应蛋白 1 (early growth response protein 1, EGR1) 通路来减轻 HG 诱导的足细胞损伤。ZHOU 等^[27]研究发现: 上调的 lncRNA SNHG5 可抑制 microRNA-26a-5p, 导致介导足细胞损伤的瞬时受体电位阳离子通道 6 (transient receptor potential canonical type 6, TRPC6) mRNA 和蛋白表达水平升高; 这一发现提示靶向 SNHG5/miR-26a-5p/TRPC6 信号级联有望成为 DN 的治疗策略。AOPPs 水平可作为 DN 中氧化应激的双重标志物, 既是触发因素, 也是氧化应激指标之一。研究^[28]显示: 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默叉头转录因子 O 亚型 3a (forkhead box O3a, FOXO3a) 表达可抑制 AOPPs 诱导的足细胞凋亡, 提示 FOXO3a 在介导 AOPPs 诱导的足细胞损伤中起关键作用, 并为 DN 中的足细胞损伤提供了新靶点。可见目前抗足细胞氧化应激的相关研究涉及多条信号通路, 包括 Nrf2、FOXO3a、lncRNA 1500026H17Rik/miR-205-5p/EGR1 信号级联和 lncRNA SNHG5/miR-26a-5p/TRPC6 信号级联等。

多种药物在靶向缓解足细胞氧化应激中展现出潜在应用前景。WADIE 等^[29]研究显示: 长春西汀通过其抗氧化和抗 HG 作用及对 NF- κ B 信号通路的干扰作用, 可提高足细胞肾上腺素和 Podocin 蛋白水平, 并减少基底膜增厚和细胞外基质沉积。WANG 等^[30]研究发现: 白藜芦醇可通过激活 AMPK 抑制氧化应激, 减少足细胞凋亡, 从而改善 DN。XING 等^[31]研究发现: 黄芪甲苷 IV 可激活 DN 患者的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)-Klotho-FOXO1 轴, 抑制氧化应激, 减少足细胞凋亡。

2.2 针对足细胞脂毒性损伤机制的 DN 治疗策略

足细胞脂毒性损伤机制涉及多条信号通路交互作用。研究^[32]显示: Ang II 可诱导 Ras 相关蛋白 Rab 11 (Ras-related protein Rab-11, Rab11) 上调,

通过增加低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 介导的胆固醇内流, 促进足细胞中胆固醇沉积与损伤。FU 等^[10]研究发现: 足细胞中连接黏附分子样蛋白 (junctional adhesion molecule-like protein, JAML) 表达升高可抑制 SIRT1 表达及其下游效应器 AMPK, SIRT1-AMPK 途径促进 JAML 介导的固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol-regulatory element binding protein1, SREBP1) 表达, 从而调节足细胞内脂质积聚。G 蛋白偶联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43) 激活介导的脂毒性也会造成足细胞损伤。研究^[33]显示: GPR43 激活可增强足细胞中细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK 1/2) 活性和表皮生长因子受体 1 (epidermal growth factor receptor 1, EGFR1) 表达, 促进胆固醇流入并抑制细胞自噬, 从而加剧足细胞损伤。

研究^[34]显示: 足细胞脂毒性可导致线粒体功能障碍, 使 mtDNA 泄露至胞质并激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING)/TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)/p65 通路引起足细胞受损; 通过抑制剂抑制 STING/TBK1 后, 足细胞产生自主保护作用, 损伤明显好转。ZUO 等^[35]研究发现: 卷曲螺旋结构域蛋白 92 (coiled coil domain containing protein 92, CCDC92) 参与足细胞损伤, 特异性敲除 CCDC92 可提高 ABCA1 蛋白水平, 进而调节固醇和磷脂转运, 维持脂质代谢稳态并逆转足细胞损伤。HUA 等^[36]研究发现: B 类清道夫受体 CD36 可通过 ROS 激活的 TRPC6 通道动态重塑足细胞肌动蛋白细胞骨架, 破坏足细胞 FP 结构, 提示 CD36 可能成为治疗高脂血症所致肾损伤的靶点, 可见 Rab11、SIRT1-AMPK 途径、GPR43、mtDNA-cGAS-STING 通路、CCDC92 和 CD36 可能成为临床足细胞脂毒性损伤机制的潜在治疗靶点。

基于前述靶点, 多种药物已应用于改善足细胞脂毒性。研究^[37-38]显示: 来自传统中草药植物提取的莫诺苷 (Morrisonide) 和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净均能通过恢复 ABCA1 的表达来加速胆固醇外流, 从而缓解脂质沉积造成的损伤。Morrisonide 可与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator $1-\alpha$, PGC- 1α) 结合, 实现双向调控: 一方面介导 PGC- 1α /肝脏 X 受体 (liver X receptors, LXRs) /ABCA1 信号通路调节足细胞胆固醇流出, 另一方面通过 PGC- 1α /PPAR γ /CD36 信号通路控制细胞胆固醇流入, 从而改善 DN 足细胞脂毒性。

2.3 针对足细胞线粒体障碍与损伤机制的 DN 治疗策略 Ang II 诱导的线粒体功能障碍在足细胞损伤中起关键作用。LUO 等^[39]发现: Ang II 可诱导甘油-3-磷酸脱氢酶 1 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1, GPD1) 上调, 激活足细胞内异常的糖酵解途径, 从而导致足细胞内脂质积累和线粒体损伤。CHEN 等^[40]研究显示: Ang II 可通过增强动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 磷酸化从而促进线粒体分裂, 该效应在 *SIRT6* 基因敲除时更为明显; *SIRT6* 缺失还可增强 Ang II 诱导的 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1) 表达, 进一步促进 DRP1 磷酸化和线粒体分裂。在钙离子通道异常造成的足细胞损伤途径中, Ang II 也发挥重要作用。研究^[41]显示: Ang II 可通过生成三磷酸肌醇 (inositol trisphosphate, IP₃) 介导内质网钙离子释放, 激活 SOCE 继而介导 HG 足细胞骨架重塑、足细胞凋亡和线粒体呼吸功能障碍, 可见 SOCE、*SIRT6* 和 GPD1 可作为抑制 Ang II 诱导足细胞线粒体损伤的重要靶点。

研究^[42]显示: lncRNA 585189 与核不均一核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP) A1 在 nt224 基序 (TAGGGA) 结合, 并破坏 hnRNP A1 蛋白稳定性, 进而抑制 *SIRT1* mRNA 和蛋白表达, 导致线粒体功能障碍和足细胞损伤。FU 等^[43]发现: 足细胞中丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 的四聚体构象及其酶活性对线粒体功能和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 持续性表达起关键作用, PKM2 过表达可通过旁分泌 VEGF 等因子保护肾小球线粒体功能, 从而抵抗 HG 毒性损伤。A 激酶锚定蛋白 1 (A-kinase anchoring protein 1, AKAP1) -DRP1 信号通路是调控足细胞线粒体损伤的关键通路。研究^[44]显示: HG 环境下 AKAP1 的降解可抑制 DRP1 Ser637 位点磷酸化, 促进 DRP1 易位至线粒体, 加剧线粒体

分裂和足细胞损伤。以上研究揭示了靶向 AKAP1-DRP1 信号轴、lncRNA 585189 和 PKM2 在改善 DN 足细胞损伤中的潜在应用价值。

基于以上通路应用的药物也取得一定进展。研究^[45]表明: 线粒体靶向抗氧化剂 Mito-TEMPO 可通过同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK 1) /帕金蛋白 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin) 通路介导的线粒体凋亡抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体活化, 从而改善足细胞损伤。QIN 等^[46]研究显示: 小檗碱可通过抑制 DRP1 介导的线粒体分裂和功能障碍来保护足细胞, 具有治疗 DN 的临床转化潜力。

2.4 针对足细胞血流动力学损伤机制的 DN 治疗策略 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 作为最经典的血流动力学通路, 其核心效应分子 Ang II 也被认为是损伤足细胞的关键病理因子。研究^[47]显示: 足细胞中的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 信号由 Ang II 通过血管紧张素 II 型受体 (angiotensin II type 2 receptor, AT2R) 刺激触发, NO 异常升高可导致足细胞体积增加, 影响肾小球滤过屏障的完整性。WANG 等^[48]研究发现: 在 Ang II 诱导损伤的足细胞中, Nephron 和 Podocin 表达水平降低, 促凋亡因子 Caspase-9 表达水平升高, 这一过程依赖于磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /AKT 通路的抑制, 从而使 NF- κ B 失活, 诱导足细胞损伤。因此, Ang II 在维持肾小球血流动力学动态平衡中也是关键靶点。

基于以上关键靶点, 多种药物在改善血流动力学异常引起的足细胞损伤中显现治疗潜力。研究^[49]发现: 安体舒通可通过调节血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)1、ACE2 和醛固酮水平, 部分抑制 RAAS 通路, 促进足细胞自噬, 从而改善 DN。DING 等^[50]研究表明: 阿利吉仑可通过下调 AT2R 和 ACE2 的表达, 抑制 Ang II /Ang1-7 信号轴, 从而改善糖尿病大鼠的症状。

3 总结与展望

蛋白尿不仅是 CKD 进展的主要危险因素, 其程度会随着足细胞功能减退和存活数量下降而进一步恶化。足细胞损伤在蛋白尿的发生中起关键作用, 有效抑制和逆转足细胞已成为肾脏疾病治疗的

表1 针对足细胞损伤的DN治疗潜在靶点
Tab.1 Potential targets for podocyte injury in treatment of DN

Target site	Expression	Pathway	Mechanism	Reference
Klotho	↑	Nrf2/ARE	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[21]
USP15	↓	Nrf2/ARE	Anti-oxidation, anti-inflammatory	[22]
GSK-3β	↓	Nrf2/ARE	Anti-oxidation	[23]
TRIM32	↓	AKT/GSK-3β/Nrf2	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[24]
REDD1	↓	AKT/GSK-3β/Nrf2	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[25]
LncRNA 1500026H17Rik	↓	miR-205-5p/EGR1	Anti-oxidation, anti-fibrosis, anti-inflammation	[26]
LncRNA SNHG5	↓	miR-26a-5p/TRPC6	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[27]
FOXO3a	↓	AOPPs/ROS/mTOR	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[28]
Rab11	↓	Ang II /Rab11/LDLR	Reduce lipid accumulation	[32]
JAML	↓	SIRT1-AMPK/SREBP1	Reduce lipid accumulation	[10]
GPR43	↓	ERK/EGFR1	Reduce lipid accumulation	[33]
STING	↓	mtDNA-cGAS-STING	Reduce lipid accumulation	[34]
CCDC 92	↓	ABCA1	Reduce lipid accumulation	[35]
CD36	↓	CD36/ROS/TRPC6	Anti-oxidation, reduce lipid accumulation	[36]
GPD1	↓	Ang II /DHAP/G-3-P	Reduce lipid accumulation	[39]
SIRT6	↑	Ang II /ROCK1/DRP1	Reduce mitochondrial dynamic imbalance	[40]
SOCE	↓	Ang II /IP ₃ , DAG/TRPC6	Alleviate mitochondrial respiratory dysfunction	[41]
LncRNA 585189	↓	hnRNA A1/SIRT1	Alleviate mitochondrial dysfunction	[42]
PKM2	↑	HIF-α/VEGF	Anti-oxidation, improve mitochondrial function	[43]
AKAP1-DRP1	↓	MAMs/AKAP1-DRP1	Inhibit excessive mitochondrial division	[44]
AT2R	↑	RAS/AT1R, NOS	Anti-apoptosis, anti-fibrosis, anti-inflammation	[47]
Ang II	↓	PI3K/AKT/NF-κB	Anti-oxidation, anti-apoptosis	[48]

↑:Up-regulated; ↓:Down-regulated. ARE:Antioxidant response element;mTOR:Mammalian target of rapamycin;DHAP:Dihydroxyacetone phosphate;G-3-P:Glycerol-3-phosphate;DAG:Diacylglycerol;HIF-α:Hypoxia-inducible factor-alpha;MAM:Mitochondria-associated membrane.

核心策略。在DN中,足细胞损伤机制呈高度复杂性,相同信号通路常同时参与足细胞氧化应激、凋亡和自噬等多种形式的损伤。当前证据表明:Ang-Rab11轴介导的LDLR内吞循环障碍驱动胆固醇异常沉积与SIRT6缺失诱发的DRP1磷酸化及线粒体过度分裂,二者共同构成脂毒性-氧化应激恶性循环;CD36/TRPC6调控的肌动蛋白重构和Nrf2抗氧化通路失活进一步加速滤过屏障崩溃。针对上述级联反应,靶向Rab11功能恢复联合线粒体分裂抑制、增强Nrf2信号及阻断CD36脂质传感的多维干预策略,有望通过协同调控“代谢-氧化-骨架”轴突破单靶点治疗局限,为临床提供兼具机制特异性和病理覆盖度的解决方案。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

卢洵参与文献查阅、论文撰写和论文修改,马程忻参

与文献查阅和论文修改,杨佳楠、郭欣欣和谢晓蓓参与选题设计及文献整理,赵冰海参与选题设计,李洪志参与选题设计和论文审阅。

[参考文献]

- [1] VAN DE LEEMPUT J, WEN P, HAN Z. Using drosophila nephrocytes to understand the formation and maintenance of the podocyte slit diaphragm [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 837828.
- [2] QU H, GONG X L, LIU X F, et al. Deficiency of mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase exacerbates podocyte injury and the progression of diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2021, 70(6): 1372-1387.
- [3] JIN Q, LIU T T, QIAO Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [4] WAN J M, KALPAGE H A, VAISHNAV A, et al. Regulation of respiration and apoptosis by cytochrome c threonine 58 phosphorylation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):

- 15815.
- [5] ZHOU L L, CHEN X W, LU M Z, et al. Wnt/ β -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 830-845.
- [6] LIU Y, HITOMI H, DIAH S, et al. Roles of Na^+/H^+ exchanger type 1 and intracellular pH in angiotensin II-induced reactive oxygen species generation and podocyte apoptosis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 122(3): 176-183.
- [7] HERMAN-EDELSTEIN M, SCHERZER P, TOBAR A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 561-572.
- [8] MITROFANOVA A, MERSCHER S, FORNONI A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(10): 629-645.
- [9] YANG Q, HU J J, YANG Y J, et al. Sirt6 deficiency aggravates angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes[J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7465-7479.
- [10] FU Y, SUN Y, WANG M, et al. Elevation of JAML promotes diabetic kidney disease by modulating podocyte lipid metabolism[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 1052-1062.e8.
- [11] LI G B, KIDD J, KASPAR C, et al. Podocytopathy and nephrotic syndrome in mice with podocyte-specific deletion of the *Asah1* gene: role of ceramide accumulation in glomeruli[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(6): 1211-1223.
- [12] ZHENG T, WANG H Y, CHEN Y, et al. Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy *via* suppression of FUNDC1-mediated mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897046.
- [13] CAO Y, CHEN Z W, HU J J, et al. Mfn2 regulates high glucose-induced MAMs dysfunction and apoptosis in podocytes *via* PERK pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 769213.
- [14] FENG J, CHEN Z W, MA Y Q, et al. AKAP1 contributes to impaired mtDNA replication and mitochondrial dysfunction in podocytes of diabetic kidney disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4026-4042.
- [15] ERICHSEN L, THIMM C, BOHNDORF M, et al. Activation of the renin-angiotensin system disrupts the cytoskeletal architecture of human urine-derived podocytes[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1095.
- [16] BUTT L, UNNERSJÖ-JESS D, HÖHNE M, et al. A mathematical estimation of the physical forces driving podocyte detachment[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(5): 1054-1062.
- [17] MIAO L, WEI D Y, ZHANG Y Y, et al. Effects of stromal interaction molecule 1 or Orai1 overexpression on the associated proteins and permeability of podocytes[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(11): 959-967.
- [18] TAO Y, MALLET R T, MATHIS K W, et al. Store-operated Ca^{2+} channel signaling: Novel mechanism for podocyte injury in kidney disease[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(5): 425-433.
- [19] PERICO L, CONTI S, BENIGNI A, et al. Podocyte-actin dynamics in health and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(11): 692-710.
- [20] ROGACKA D. Insulin resistance in glomerular podocytes: Potential mechanisms of induction[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 710: 109005.
- [21] XING L N, GUO H J, MENG S X, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 450-456.
- [22] XU E D, YIN C Y, YI X Q, et al. Inhibition of USP15 ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and inflammatory injury in podocytes through regulation of the Keap1/Nrf2 signaling [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(4): 765-775.
- [23] CHEN M X, FANG Y D, GE Y, et al. The redox-sensitive GSK3 β is a key regulator of glomerular podocyte injury in type 2 diabetic kidney disease [J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103127.
- [24] CHEN Z, TIAN L F, WANG L, et al. TRIM32 inhibition attenuates apoptosis, oxidative stress, and inflammatory injury in podocytes induced by high glucose by modulating the Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 992-1006.
- [25] WANG X J, YANG J, WANG W X, et al. Decreasing REDD1 expression protects against high glucose-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory injury in podocytes through regulation of the AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(5): 527-538.
- [26] XIA J J, SUN W G, DUN J J. LncRNA 1500026H17 Rik knockdown ameliorates high glucose-induced mouse podocyte injuries through the miR-205-5p/EGR1 pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(4): 1045-1057.
- [27] ZHOU Y, LI Z L, DING L, et al. Long noncoding RNA SNHG5 promotes podocyte injury *via* the microRNA-26a-5p/TRPC6 pathway in diabetic

- nephropathy[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102605.
- [28] CHEN X W, LIU W T, XIAO J, et al. FOXO3a accumulation and activation accelerate oxidative stress-induced podocyte injury[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13300-13316.
- [29] WADIE W, EL-TANBOULY D M. Vinpocetine mitigates proteinuria and podocytes injury in a rat model of diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 814: 187-195.
- [30] WANG F, LI R, ZHAO L L, et al. Resveratrol ameliorates renal damage by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis of podocytes in diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173387.
- [31] XING L N, FANG J, ZHU B B, et al. Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress *via* activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119068.
- [32] HU J J, ZHU Z J, CHEN Z W, et al. Alteration in Rab11-mediated endocytic trafficking of LDL receptor contributes to angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(6): e13229.
- [33] LU J, CHEN P P, ZHANG J X, et al. GPR43 activation-mediated lipotoxicity contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy by modulating the ERK/EGR1 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 96-111.
- [34] ZANG N, CUI C, GUO X H, et al. cGAS-STING activation contributes to podocyte injury in diabetic kidney disease[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105145.
- [35] ZUO F W, WANG Y Z, XU X L, et al. CCDC92 deficiency ameliorates podocyte lipotoxicity in diabetic kidney disease[J]. *Metabolism*, 2024, 150: 155724.
- [36] HUA W, PENG L, CHEN X M, et al. CD36-mediated podocyte lipotoxicity promotes foot process effacement[J]. *Open Med (Wars)*, 2024, 19(1): 20240918.
- [37] CHEN Y, CHEN M, ZHU W H, et al. Morroniside attenuates podocytes lipid deposition in diabetic nephropathy: a network pharmacology, molecular docking and experimental validation study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112560.
- [38] SUN J S, ZHANG X Y, WANG S M, et al. Dapagliflozin improves podocytes injury in diabetic nephropathy *via* regulating cholesterol balance through KLF5 targeting the ABCA1 signalling pathway [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 38.
- [39] LUO Z L, CHEN Z W, ZHU Z J, et al. Angiotensin II induces podocyte metabolic reprogramming from glycolysis to glycerol-3-phosphate biosynthesis [J]. *Cell Signal*, 2022, 99: 110443.
- [40] CHEN Z W, LIANG W, HU J J, et al. Sirt6 deficiency contributes to mitochondrial fission and oxidative damage in podocytes *via* ROCK1-Drp1 signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(10): e13296.
- [41] TAO Y, YAZDIZADEH SHOTORBANI P, INMAN D, et al. Store-operated Ca(2+) entry inhibition ameliorates high glucose and ANG II-induced podocyte apoptosis and mitochondrial damage [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(5): F494-F504.
- [42] CHEN H M, LIU Y, ZHANG T W, et al. Inhibition of the lncRNA 585189 prevents podocyte injury and mitochondria dysfunction by promoting hnRNP A1 and SIRT1 in diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 578: 112065.
- [43] FU J L, SHINJO T, LI Q, et al. Regeneration of glomerular metabolism and function by podocyte pyruvate kinase M2 in diabetic nephropathy [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(5): e155260.
- [44] LI X H, YANG Q L, LIU S R, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes promote mitochondrial fission through AKAP1-Drp1 pathway in podocytes under high glucose conditions [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(2): 113512.
- [45] LIU B H, WANG D J, CAO Y W, et al. MitoTEMPO protects against podocyte injury by inhibiting NLRP3 inflammasome *via* PINK1/Parkin pathway-mediated mitophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929: 175136.
- [46] QIN X, ZHAO Y, GONG J, et al. Berberine protects glomerular podocytes *via* inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission and dysfunction [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1698-1713.
- [47] SEMENIKHINA M, STEFANENKO M, SPIRES D R, et al. Nitric-oxide-mediated signaling in podocyte pathophysiology[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 745.
- [48] WANG J J, FU D D, SENOUTHAI S, et al. Critical roles of PI3K/Akt/NF- κ B survival axis in angiotensin II-induced podocyte injury[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5134-5144.
- [49] DONG D, FAN T T, JI Y S, et al. Spironolactone alleviates diabetic nephropathy through promoting autophagy in podocytes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(4): 755-764.
- [50] DING W F, LI X, WU W H, et al. Aliskiren inhibits angiotensin II/angiotensin 1-7 (Ang II/Ang1-7) signal pathway in rats with diabetic nephropathy[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2018, 34(10): 891-895.