

# 细胞衰老在慢性肾脏疾病中的作用及干预的研究进展\*

姚豪杰<sup>1</sup> 郭兆安<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; <sup>2</sup>山东中医药大学附属医院肾内科, 山东 济南 250014

**[摘要]** 细胞衰老的关键特征是不可逆的细胞周期停滞以及衰老相关分泌表型 (SASP), 可分为生理性和病理性衰老两种类型。衰老细胞既可以在体内发挥抑制肿瘤和促进组织修复等保护性作用, 又可在组织慢性炎症、纤维化、代谢紊乱和器官功能障碍等方面发挥病理性作用。细胞衰老在慢性肾脏疾病 (CKD) 的发生进展中发挥着重要作用。该文对细胞衰老在 CKD 中的机制、干预及相关研究进展作一综述, 以期探索 CKD 的预防、诊断及治疗提供新方向。

**[关键词]** 细胞衰老; 慢性肾脏疾病; 衰老相关分泌表型; 炎症; 纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.03.017

## Cellular senescence in chronic kidney disease: mechanisms and therapeutic interventions

Yao Haojie<sup>1</sup>, Guo Zhaoan<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

\*\* Corresponding author: Guo Zhaoan, email: gza63@163.com

**[Abstract]** Cellular senescence is characterized by two key features: irreversible cell cycle arrest and the senescence-associated secretory phenotype (SASP). It can be broadly divided into physiological senescence and pathological senescence. While senescent cells contribute to protective processes such as tumor suppression and tissue repair, they are also implicated in adverse outcomes, including chronic tissue inflammation, fibrosis, metabolic dysfunction, and organ impairment. Accumulating evidence highlights the pivotal role of cellular senescence in the onset and progression of chronic kidney disease (CKD). This review summarizes current insights into the mechanisms of cellular senescence with CKD, explores therapeutic interventions targeting senescent pathways, and discusses recent advances in the field, with the aim of informing future strategies for the prevention, diagnosis, and treatment of CKD.

**[Key words]** Cellular senescence; Chronic kidney disease; Senescence-associated secretory phenotype; Inflammation; Fibrosis

慢性肾脏疾病 (Chronic kidney disease, CKD) 患者发生心血管事件及住院风险都会增加, 其花费高、预后差, 为家庭、社会和国家带来重大负担, 已成为全球最重大的健康问题之一。衰老是一个自然的、不可避免的、渐进的过程, 随着年龄的增长, 人体组织和器官的功能结构会发生相应的变化, 而肾脏是与年龄相关的组织损伤的重要靶器官之一。在一项全国性的横断面研究中, 涵盖 31 个省份 176 874 例成年人的数据结果显示, 我国 CKD 患病率为 8.2%<sup>[1]</sup>。近年来许多研究表明, 细胞衰老通过调控炎症反应、纤维化、氧化应激和糖脂代谢, 引起包括肾脏在内多个器官疾病的发生发展, 衰老细胞 (Senescent cells, SnCs) 积累也是加速疾病进展的重要原因之一。因而本文综述细胞衰老的基本特征及其在肾脏疾病中的作用机制, 旨在为 CKD 预防、诊断及治疗提供新视角。

### 1 细胞衰老

细胞衰老是指细胞受生理或病理因素作用, 进入一种不可逆的生长停滞状态, 同时伴随特定的功能形态改变和代谢活动异常, 其不仅是正常衰老过程的一部分, 也与多种疾病的发生发展密切相关。

#### 1.1 衰老的触发因素

衰老被认为是一种应激反应, 可由多种触发因素所诱导。其中内源性因素包括: 端粒缩短、DNA 损伤、线粒体功能障碍、表观遗传影响及癌基因激活。外源性因素包括: 氧化应激、炎症、辐射、化疗药物以及代谢紊乱。这些因素通过不同途径引起持续性 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 进而激活相关通路, 抑制细胞周期基因的转录, 使得细胞周期不可逆地停滞, 进而诱导细胞衰老<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 衰老的关键特征

细胞衰老是一个复杂的生理过程, 其关键特征

收稿日期: 2025-08-30 修回日期: 2025-09-17 录用日期: 2025-09-18

\* 山东省自然科学基金 (ZR2022LZY005)

\*\* 通信作者: 郭兆安, 电子邮箱 gza63@163.com

为细胞周期停滞、细胞形态和代谢变化、衰老相关分泌表型 (Senescence-associated secretory phenotype, SASP) 以及抗凋亡性。①细胞周期停滞: 衰老的细胞其细胞周期不可逆地停滞在 G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub> 期而不能增殖。细胞周期停滞受细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinase, CDK) 抑制剂相关的信号转导通路的调控, 有 CDK 抑制剂 2A (其翻译的蛋白分子量为 16 kDa, 写作 p16) 中抑制激酶 4 的 α 亚型/视网膜母细胞瘤蛋白 (Inhibitor of kinase 4a, one of the subtype of CDK inhibitor 2A/Retinoblastoma protein, p16<sup>INK4a</sup>/RB) 通路和肿瘤蛋白 p53/CDK 抑制剂 1A 中的 CDK 相互作用蛋白 1 (Tumor protein p53/CDK-interacting protein 1, one of the subtype of CDK inhibitor 1A, p53/p21<sup>CIP1</sup>) 通路的激活所控制。p21 抑制细胞周期蛋白-细胞周期蛋白依赖性激酶复合物, 这些复合物会阻断下游调控元件拮抗分子复合物的形成, 并通过结合其同源区域来抑制细胞周期基因。p16 抑制 CDK4/6 复合物的形成, 防止 RB 的磷酸化, 并促进视网膜母细胞瘤蛋白-E2F 转录因子 (Retinoblastoma protein-E2F transcription factor, RB-E2F) 复合物的形成, 该复合物会抑制细胞周期基因的转录。p21 的作用可能仅限于衰老的开始, 而 p16 维持持久的生长停滞, 可能表明衰老存在不同调控阶段<sup>[2]</sup>。②细胞形态和代谢改变: SnCs 较正常细胞体积更大、更扁平, 这可能是细胞在生成分裂所必需的细胞物质后, 细胞周期停滞在 G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub> 期, 其在细胞质和细胞核中的积累所致。SnCs 还可以出现多个或增大的细胞核、染色质重组及细胞质桥。SnCs 表现出的代谢变化包括糖酵解、线粒体代谢和自噬功能障碍的增加<sup>[3]</sup>。③SASP: SASP 是 SnCs 致病效应的核心介质, 释放许多促炎因子、生长因子、趋化因子、基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活物抑制剂 1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 等, 从而发挥激活免疫细胞清除、促进炎症和纤维化、抑制干细胞功能、旁分泌诱导邻近细胞衰老等功能, SnCs 的积累往往逐渐超过免疫细胞的清除能力, 从而促进衰老的发生<sup>[4]</sup>。活化的核因子-κB (Nuclear factor kappa B, NF-κB) 和转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白-β (Transcription factor CCAAT/Enhancer-binding protein beta, C/EBPβ) 在 SnCs 中的染色质重组时被激活并富集, 通过直接控制 SASP 关键调节因子的转录来调节 SASP 成分<sup>[5]</sup>。④抗凋亡性: 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 其选择性清除坏死或异常细胞有利于再生和修复。SnCs 通过上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/Leukemia-2, BCL-2) 的表达对外源性和内源性细胞凋亡具有抵抗力, 导致其在组织中中长期积累造成持续损害。

### 1.3 细胞衰老的作用

细胞衰老在人体内起着“双刃剑”的作用, 有益或有害效应取决于其暂时性或持续性状态,

一方面暂时性衰老在胚胎的发生发育、组织修复及早期抑制癌症发展中发挥着作用; 另一方面持续性 SnCs 释放 SASP, 导致组织炎症、纤维化、氧化应激以及代谢紊乱等问题。在急性肾脏损伤 (Acute kidney injury, AKI) 中暂时性衰老有助于限制受损细胞的增殖进而避免异常细胞增殖带来的潜在危害, 同时招募免疫细胞促进损伤部位的清理修复, 然而持续性衰老会分泌大量促炎和促纤维化因子, 导致炎症加剧和纤维化阻碍肾脏修复, 促使 AKI 向 CKD 转化<sup>[6]</sup>。研究显示, 在 CKD 中可观察到衰老标志物的升高及不同肾脏细胞衰老, 这种持续性 SnCs 释放 SASP 不仅可以引起炎症反应、促进纤维化、诱导氧化应激及干扰糖脂代谢加剧细胞衰老和肾脏损害, 还可以旁分泌诱导邻近细胞衰老, 随着 CKD 持续进展, SnCs 在肾组织中大量堆积产生更多的细胞衰老, 形成恶性循环<sup>[4,7]</sup>。因此, 持续性细胞衰老已成为推动 CKD 从早期向终末期进展的核心病理环节之一。

## 2 细胞衰老引起 CKD 发生发展的机制

肾脏随着年龄增长会经历各种结构和功能上的变化, 这些变化主要包括肾小球硬化、间质纤维化以及肾小球滤过率的降低, CKD 作为一种年龄相关性疾病越来越被认可, 其致病机制也亟需进一步探索。CKD 被视为肾脏的加速老化, 是老年人心血管事件的一个独立危险因素, 常常导致终末期肾病<sup>[8]</sup>。CKD 中观察到的早衰表型与细胞衰老有关, 特别是肾小管上皮细胞 (Tubular epithelial cells, TECs) 的衰老, 通过产生 SASP 导致慢性炎症和纤维化促使 CKD 发生<sup>[7]</sup>。目前在各种形式的 CKD 中, 可在 TECs、足细胞、成纤维细胞、间质细胞和系膜细胞中观察到衰老标志物, 并且 SnCs 的积累与疾病进展相关<sup>[9]</sup>。目前认为以下几方面是细胞衰老引起 CKD 发生发展的可能机制。

### 2.1 炎症反应

SnCs 分泌的 SASP 是炎症反应的启动引擎, SASP 中的促炎因子如白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 和肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor alpha, TNF-α), 激活肾实质细胞 (如 TECs、足细胞) 及免疫细胞 (如巨噬细胞、T 细胞) 形成自我延续的炎症微环境, 这一过程不仅直接损伤肾组织, 更会通过双向因果作用放大细胞衰老效应, 共同推动 CKD 进展。NF-κB、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 以及核苷酸结合寡聚化结构域富含亮氨酸重复序列的受体家族含 pyrin 结构域的蛋白 3 (Nucleotide-binding oligomeric domain leucine-rich repeat-containing receptors family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体等通路是炎症反应导致肾损害的主要通路。

SASP 中的 TNF- $\alpha$  通过肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNFR) 反馈激活 NF- $\kappa$ B 通路, 形成炎症正反馈循环, 下游的炎症因子释放增加, 造成持续炎症反应<sup>[10]</sup>。SASP 中的 IL-6 结合受体导致 JAK 磷酸化, 进而 STAT3 入核, 上调促炎基因表达, STAT3 持续激活会抑制抗炎因子作用而导致炎症失控<sup>[11]</sup>。SnCs 中反应活性氧的积累和组织蛋白酶会促进 NLRP3 炎症小体的激活, 促使含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (Cysteine aspartic acid specific protease-1, Caspase-1) 活化, 进而导致消皮素蛋白 D (Gasdermin D, GSDMD) 切割细胞膜, 细胞膜形成孔洞并破裂, 释放出炎症因子, 引发细胞焦亡, 进一步促进衰老放大 SASP 效应<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  等炎症因子不仅诱导细胞凋亡导致肾小管萎缩和功能障碍, 还能损伤内皮细胞, 诱导血管黏附分子表达, 促进微血管血栓形成, 造成肾缺血损害<sup>[13]</sup>。更关键的是, SASP 启动炎症反应不仅造成肾损害, 还通过诱导 DNA 损伤激活衰老相关通路、加剧 SnCs 清除障碍, 导致更多细胞衰老, 形成不可逆恶性循环<sup>[2]</sup>。最新研究显示, G 蛋白偶联受体 GPR124 缺陷显著增加了两种糖尿病小鼠模型的足细胞损伤和蛋白尿, GPR124 通过直接与黏着斑蛋白结合, 负向调控焦点黏附激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 信号通路, 减少炎症因子释放和炎症细胞募集, 调控足细胞衰老和功能, 为糖尿病肾病 (Diabetic kidney disease, DKD) 和与年龄相关的肾脏疾病患者提供一种创新治疗策略<sup>[14]</sup>。综上所述, 细胞衰老通过 SASP 启动炎症, 炎症又通过激活衰老通路、抑制 SnCs 清除, 反向加剧细胞衰老, 最终形成的闭环持续放大肾损伤, 加速 CKD 从早期向终末期肾病的进展。

## 2.2 纤维化

SnCs 释放的 SASP 包含转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 以及 PAI-1, 其中 TGF- $\beta$  可激活成纤维细胞促进细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 沉积, PAI-1 可以减少纤溶酶生成, 从而阻碍 ECM 降解, 它们共同作用导致 ECM 在肾脏组织中过度积聚形成纤维化, 破坏肾脏的正常结构, 影响肾脏的滤过功能, 最终导致肾脏病发生。TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -Catenin) 和 Notch 等信号通路作为信号枢纽, 将衰老信号转化为纤维化效应。更关键的是, 肾纤维化并非单纯的衰老结局, 其形成的病理微环境会反向加剧细胞衰老, 形成闭环并推动 CKD 持续进展。桉油通过同时抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路和色氨酸代谢-芳香烃受体轴, 显著降低了单侧输尿管梗阻 (Unilateral ureteral obstruction, UUO) 模型的肾纤维化, 减少了异常 ECM 的积累<sup>[15]</sup>。一项关于足细胞衰老的研究发现, 糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ ) 表达随年龄逐渐增加, 同时衰老信号介质 p16 和 p21 的表

达增强、磷酸化 RB 表达受抑制且 TGF- $\beta$ 1、PAI-1 在肾小球中的表达也增加, 使用微剂量锂靶向抑制 GSK3 $\beta$ , 不仅下调 TGF- $\beta$ 1、PAI-1 的表达以减少 ECM 沉积, 还能降低衰老标志物水平, 提示衰老抑制与纤维化缓解存在协同效应<sup>[16]</sup>。SASP 中的炎症因子会激活 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路, Wnt9a 的异位表达诱导了  $\beta$ -Catenin 的激活, 并加剧了肾脏纤维化。Wnt9a 还诱导衰老的肾小管细胞产生 TGF- $\beta$ 1, 进一步促进了正常大鼠肾成纤维细胞的增殖和激活<sup>[17]</sup>。六味地黄汤可增强沉默信息调节因子 1 (Sirtuin 1, SIRT1) 的表达, 同时抑制了 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路, 进而减轻了肾脏纤维化病理损伤和降低了胶原纤维的积累<sup>[18]</sup>。SnCs 高表达 Notch 配体激活 Notch 信号通路, 通过引起肾小球内皮功能障碍、滤过屏障损伤、足细胞上皮间质转化、肾间质纤维化等参与 CKD 的发生发展。此外, Notch 信号通路与 TGF- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -Catenin 相互作用可进一步促进纤维化进展<sup>[19]</sup>。此外, 研究发现, NLRP3 炎症小体通过炎症反应、氧化应激及自噬促进 DKD 肾小管间质纤维化的发生发展<sup>[20]</sup>。纤维化进程中持续高浓度 TGF- $\beta$ 1 及 ECM 堆积通过相关通路促使 p16 易位和 p21 诱导促进更多肾脏细胞衰老<sup>[21]</sup>。综上所述, 衰老驱动的纤维化破坏肾脏正常结构, 而纤维化又能进一步扩大细胞衰老效应, 导致 SASP 持续释放, ECM 不断沉积, 形成恶性循环, 加速肾病的恶化。

## 2.3 氧化应激

肾脏因高代谢活性成为氧化应激的易感器官, 细胞代谢产生的反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 可损伤 DNA 与蛋白质, 衰老加剧氧化应激, 氧化应激促进更多衰老, 这种闭环双向驱动持续破坏肾脏抗氧化能力, 成为 CKD 进展的助推力。在核因子红细胞 2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Kelch-like ECH-associated protein 1, Nrf2/KEAP1) 通路中, Nrf2 入核激活超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 等抗氧化基因, 而过量 ROS 使得 KEAP1 构象改变导致 Nrf2 泛素化降解, 同时细胞衰老释放的 SASP 抑制 Nrf2 转录, 两者共同导致 Nrf2 通路表达下降, 肾脏抗氧化防御能力锐减。Nrf2/KEAP1 信号通路及相关代谢酶可以减轻氧化应激和肾细胞凋亡<sup>[22]</sup>。肾脏中高表达的叉头框蛋白 O3a (Forkhead box protein O3a, FOXO3a) 激活 SOD 等抗氧化基因对抗 ROS, 细胞衰老释放的 SASP 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B, PI3K/AKT) 通路导致 FOXO3a 功能丧失, 抗氧化应激的能力下降, 一项针对 DKD 小鼠的研究发现, 瑞诺昔通过抑制 Fyn 酪氨酸激酶激活 SIRT1/FOXO3a 和 Nrf2 抗氧化信号通路, 增强抗氧化酶的活性, 可有效减轻糖尿病肾损伤<sup>[23]</sup>。ROS 还可以通过激活 NF-

$\kappa$ B 及 NLRP3 等炎症通路进一步扩大炎症反应造成肾脏损害。在经 Toll 样受体-7 激动剂诱导的狼疮性肾炎 (Lupus nephritis, LN) 小鼠模型中观察到, 小鼠肾小球中存在严重足细胞损伤且肾脏中骨髓源性抑制细胞显著扩增, 肾小球内 ROS 明显增多, 其通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mitogen-activated protein kinase, p-38MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 LN 小鼠肾足细胞的损伤<sup>[24]</sup>。ROS 氧化 NLRP3 蛋白, 促进其构象改变、寡聚化和炎症小体组装。通过激活 NF- $\kappa$ B 通路显著上调下游靶基因的转录, 包括 NLRP3 蛋白本身及炎症因子前体蛋白, 这一系列反应激活 NLRP3 炎症小体, 并最终通过 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 信号轴诱导细胞焦亡, 导致更多的炎症内容物释放, 进一步放大炎症反应损伤肾脏组织<sup>[12]</sup>。综上所述, SnCs 越多, ROS 清除能力越差, ROS 积累又可以诱导更多细胞衰老, 形成衰老与氧化应激相互强化的恶性循环, 不仅直接通过 ROS 损伤肾实质细胞, 还通过激活 NF- $\kappa$ B、NLRP3 等通路放大炎症反应, 加速肾功能衰退。因此, 打破氧化应激与细胞衰老的双向关联, 可能成为阻断 CKD 进展的关键靶点。

#### 2.4 糖脂代谢紊乱

肾脏衰老、CKD 和糖脂代谢紊乱之间存在强相关性, 衰老驱动代谢紊乱, 代谢紊乱促进细胞衰老。腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1 (AMP-activated protein kinase/Sirtuin 1, AMPK/SIRT1) 通路的激活可促进糖脂分解并抑制合成, 细胞衰老释放 SASP 因子可以抑制 AMPK 磷酸化, 而且烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>), 也称为氧化型辅酶 I, 其水平随着衰老进行性下降, 导致 SIRT1 活性下降, 进而引起糖脂代谢紊乱, 在药物干预糖脂代谢紊乱模型的研究中发现, AMPK/SIRT1 通路激活且活性增加, 最终改善了糖尿病糖代谢和肝脏脂质代谢紊乱及炎症<sup>[25]</sup>。SnCs 分泌的促炎因子激活炎症通路诱导胰岛素抵抗, 胰岛  $\beta$  细胞衰老导致  $\beta$  细胞增殖能力下降及胰岛素分泌功能受损, 共同作用加速糖尿病进展。高糖环境下产生晚期糖基化终末产物沉积在肾小球基底膜, 通过晚期糖基化终末产物受体 (Receptor for advanced glycation end products, RAGE) 激活进一步加剧了炎症、氧化应激和组织纤维化, 并且促进了细胞衰老的进程<sup>[26]</sup>。高糖还可以选择性上调肾素-血管紧张素系统表达, 导致肾小球维持高滤过和高压力状态而持续受损, 高糖还可以激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 通路抑制足细胞自噬, 导致足细胞凋亡和蛋白尿进而促进 CKD 的进展<sup>[27]</sup>。脂肪前体细胞衰老导致脂肪分化异常, 游离脂肪酸释放增多, 促进衰老和炎症反应以及肝脏脂质沉积。

脂代谢紊乱引起肾脏损害主要包括以下几个方面: 脂质过载激活 NF- $\kappa$ B 通路释放促炎因子促进肾小管炎症浸润、脂质过载通过氧化应激导致线粒体功能障碍、内质网应激和自噬失调导致肾小球和肾小管损伤; 其中氧化应激是核心环节, 这些致病因素反过来促进细胞衰老和脂质代谢失调, 进一步加剧肾损伤<sup>[28]</sup>。综上所述, 细胞衰老通过多途径引起糖脂代谢紊乱, 糖脂代谢紊乱不仅能诱发炎症、纤维化和氧化应激引起肾脏损害还会进一步促进细胞衰老形成恶性循环, 因而通过靶向“衰老-代谢”双向调控轴, 可能成为治疗 DKD 等代谢相关性 CKD 的新型干预策略。

#### 3 针对细胞衰老干预 CKD 的治疗策略

针对以上阐明的细胞衰老的特征及导致 CKD 病理机制, 目前的治疗策略主要包括 SnCs 清除剂、SASP 调节剂、靶向 SnCs 代谢、干细胞疗法及其他新兴治疗策略, 来发挥抗炎、抗纤维化、抗氧化应激、纠正代谢紊乱以及清除积累 SnCs 的作用, 前两种策略在老年衰退性和慢性疾病相关的临床前和临床研究中均显示出有益效果, 其余治疗策略多处于试验阶段, 但在抗衰老延缓 CKD 进展方面已显示巨大潜力。除此之外, 生活方式干预, 如热量限制和运动疗法, 在延缓肾脏细胞衰老方面也可能存在一定获益。

##### 3.1 SnCs 清除剂

通过选择性诱导 SnCs 死亡以清除积累的 SnCs, 减轻 SASP 的蓄积从而起到抑制炎症、纤维化等作用, 是抗衰老减轻肾损害的直接手段之一。一项达沙替尼联合槲皮素治疗 DKD 的研究发现, 口服给药治疗后脂肪组织中 SnCs 的负担降低, p16 和 p21 的表达下调且具有衰老相关  $\beta$ -半乳糖苷酶 (Senescence-associated beta galactosidase, SA $\beta$ gal) 活性的细胞以及血液中的 SASP 因子也减少, 从而减轻 SnCs 带来的肾脏损害<sup>[29]</sup>。漆黄素在清除 SnCs 缓解衰老方面显示出巨大潜力, 其通过调节 PI3K/AKT 通路, 选择性地诱导衰老内皮细胞凋亡, 并抑制 SASP 及有害作用<sup>[30]</sup>。同时, 一项针对小鼠 UO 模型的研究表明, 漆黄素通过抑制 Smad3 的磷酸化、氧化损伤、炎症、凋亡性细胞死亡以及梗阻肾脏中促纤维化 M2 巨噬细胞积累, 从而保护肾脏免受纤维化的作用, 延缓肾脏疾病进展<sup>[31]</sup>。然而, 达沙替尼联合槲皮素治疗与漆黄素治疗方案及其相关的长期免疫抑制副作用需要进一步调整优化。相比之下, 小分子促凋亡剂可实行间歇性的“快速打击”给药策略, 无需每日或每周给药, 从而能够瞬时调节衰老细胞抗凋亡通路 (Senescent cell anti-apoptotic pathways, SCAPs) 并减少脱靶效应。在双侧缺血-再灌注损伤 (Bilateral ischemia-reperfusion injury, bIRI) 模型中, 通过在有限时间给予 B 细胞淋巴瘤抑制剂 ABT-263 有效清除了 SnCs 并改善肾功能, 且无胃肠道不适、毒性

或出血等并发症<sup>[32]</sup>。尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (Urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 靶向嵌合抗原受体 T 细胞 (Chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 可以有效清除体内外 SnCs 对衰老相关的器官功能障碍具有治疗作用<sup>[33]</sup>。

### 3.2 SASP 调节剂

SASP 调节剂可以抑制 SASP 作用, 通过不同途径发挥抑制炎症、纤维化和氧化应激损伤的作用而不会诱导 SnCs 死亡, 延缓衰老和 CKD 进展。SnCs 通过多种机制产生 SASP, 多种信号通路的抑制剂可以作为治疗手段来减少组织损伤。雷帕霉素及其衍生物通过抑制 mTOR 通路, 减少 mTORC1 下游核糖体 S6 激酶 (Ribosomal S6 kinase, S6K) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein, 4E-BP) 的磷酸化, 从而抑制 SASP 作用。在初始再灌注阶段给予雷帕霉素可通过激活自噬和抑制内质网应激, 改善肾功能并减少 bIRI 模型鼠的细胞凋亡<sup>[34]</sup>。但雷帕霉素可能与代谢失调、血小板减少症和伤口愈合受损等严重副作用相关, 其长期使用的安全性有待进一步研究。

随着年龄增长, 衰老脂肪组织中的 JAK/STAT 通路被激活, 不同的 JAK/STAT 抑制剂通过作用于 JAK1/2、STAT3 抑制 SASP, 减少了炎症反应并增强了老龄小鼠的体力活动<sup>[35]</sup>。JAK/STAT 信号通路是代谢性疾病的重要机制通路, 其激活进一步促进纤维化和炎症因子的释放, 进而诱导炎症、纤维化、衰老、自噬等, 并加剧肾小球硬化、肾间质纤维化和肾脏体积缩小等肾脏损伤症状, JAK/STAT 抑制剂成为潜在治疗 DKD 的药物之一<sup>[36]</sup>。

NF- $\kappa$ B 激活与疾病和病理状况有关, 这些疾病和病理状况会损害参与细胞衰老、细胞凋亡、免疫和炎症的基因的活性。一项针对早衰样模型小鼠  $\kappa$ B 激酶抑制剂 (Inhibitor of  $\kappa$ B kinase, IKK) / NF- $\kappa$ B 的研究发现, 应用 IKK/NF- $\kappa$ B 抑制剂后延缓了早衰样小鼠的年龄相关症状和病理。此外, 抑制 IKK/NF- $\kappa$ B 减少了氧化 DNA 损伤和压力, 并延缓了细胞衰老<sup>[37]</sup>。

### 3.3 靶向 SnCs 代谢

通过靶向 SnCs 代谢可以调节炎症、氧化应激和代谢紊乱, 进而抑制细胞衰老, 减轻肾脏损害, 延缓肾脏病的进展。SIRT 是 NAD<sup>+</sup> 依赖性的组蛋白去乙酰化酶, 目前在哺乳动物体内已经探索出 SIRT 共有 7 种同源物, 具有不同的亚细胞定位和生物学效应, 它们通过 NAD<sup>+</sup>, 参与细胞代谢及调节细胞功能, 如 DNA 修复、炎症反应、细胞周期或细胞凋亡等, 起到降低氧化应激反应和延缓衰老的作用。缺血和再灌注期间, ROS 的产生显著降低了 SIRT 的表达和活性。在缺血/再灌注 (Ischemia/Reperfusion, IR) 小鼠中检测到 SIRT6 水平明显降低, 加剧了缺氧诱导损伤和 G<sub>2</sub>/M 期阻

滞, SIRT6 的过表达减轻了 TECs 中的缺氧诱导损伤和 G<sub>2</sub>/M 期阻滞<sup>[38]</sup>。肾脏中足细胞 SIRT1 表达的降低加剧了衰老小鼠肾脏中年龄引起的肾小球硬化和白蛋白尿的增加, 并加剧足细胞损伤及丢失, 同时发现足细胞特异性 SIRT1 基因敲除小鼠肾小球中细胞衰老标志物 p16 表达明显增高, 表明 SIRT1 与延缓肾脏衰老密切相关<sup>[39]</sup>。越来越多的证据表明, 包括肾脏疾病在内的年龄相关疾病的发展与 SIRT 的异常表达有关, 而调节 SIRT 的表达和活性可以有效改善肾功能并延缓肾脏疾病的发展。无论是天然 SIRT 激动剂如白藜芦醇, 还是合成类似物, 靶向调节 SIRT 是治疗肾脏疾病的一种潜在策略<sup>[40]</sup>。

NAD<sup>+</sup> 是细胞中一种关键的辅酶, 参与能量代谢、氧化还原反应和信号传导。在细胞衰老中, NAD<sup>+</sup> 水平下降会导致线粒体功能障碍、DNA 修复能力减弱和炎症增加, 而补充 NAD<sup>+</sup> 前体如烟酰胺单核苷酸 (Nicotinamide mononucleotide, NMN) 可延缓衰老过程。AKI 体外实验中观察到 NAD<sup>+</sup> 水平下降, 这可能是 NAD<sup>+</sup> 生物合成减少和消耗增加共同导致。NMN 可以显著减少人近端肾小管细胞中由过氧化氢和缺氧诱导引起的肾小管细胞 DNA 损伤和随后的细胞衰老, 证明 NMN 通过抑制肾小管细胞 DNA 损伤、衰老和炎症对肾脏疾病的防治产生深远影响<sup>[41]</sup>。

### 3.4 干细胞与再生疗法

干细胞与外泌体疗法不仅可以修复肾实质细胞, 还可以发挥抗炎、抗纤维化及抗氧化应激等作用调节肾脏微环境, 成为衰老相关性肾脏病治疗的潜在策略。间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 具有自我复制、多向分化、旁分泌信号传导和免疫调节等特性, 使其成为治疗衰老的理想候选药物。MSCs 的免疫调节能力通过分泌可溶性因子或直接的细胞间相互作用实现, 可以促进免疫细胞呈现抗炎表型, 并进一步抑制细胞衰老。此外, MSCs 可以分泌细胞外囊泡来抑制 SnCs 中的 SASP。抗肾脏损伤分子 1 抗体包被的间充质干细胞 (Anti-kim1 antibody-coated mesenchymal stem cells, KIM-MSCs) 在肾动脉狭窄的小鼠模型中降低了衰老和 SASP 的基因表达并改善了肾脏纤维化和管状损伤, 显示出更强的抗衰老能力<sup>[42]</sup>。此外, 骨髓 MSCs 具有持续增殖能力和多向分化能力, 已被用于治疗组织损伤。其表达的 Klotho 基因显著增强了它们的增殖能力和免疫调节能力, 通过抑制 TECs 中的 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路发挥抗纤维化等肾脏保护作用, 表明 Klotho 是一种抗衰老蛋白, 可以减少 AKI 后的肾纤维化, 并抑制干细胞衰老<sup>[43]</sup>。

MSCs 来源的外泌体可以通过诱导自噬的发生, 促进组织修复, 减少衰老相关损伤, 显著改善肾功能, 并显示出肾脏组织的修复, 肾脏组织

微管相关蛋白轻链 3 (Microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 和自噬相关蛋白 Beclin-1 显著增加, mTOR 和纤维化标志物表达显著减少, 肾小球和肾小管之间的胶原纤维沉积也得到显著降低, 表明 MSCs 源性外泌体发挥了明显的抗纤维化功效<sup>[44]</sup>。使用人脐带 MSCs 源性外泌体治疗 DKD 大鼠, 大鼠肾脏和血液中促炎细胞因子和促纤维化因子的水平明显降低, 肾脏的炎性浸润和纤维化程度明显减轻<sup>[45]</sup>。体外实验也表明, 人脐带 MSCs 源性外泌体减少了高糖损伤的 TECs 和肾小球内皮细胞中这些细胞因子的产生, 从而起到抑制炎症、纤维化和促进肾组织修复改善肾功能的作用。

### 3.5 其他新兴策略

二甲双胍通过调节炎症、氧化应激对衰老标志物产生影响, 成为抗衰老的候选药物之一<sup>[46]</sup>。一项非糖尿病 CKD 大鼠模型研究结果表明, 二甲双胍可保护肾功能, 蛋白质组学分析二甲双胍的肾脏保护作用与 Hippo 信号通路的激活有关, Hippo 信号通路是一种高度保守的多蛋白激酶级联反应, 可控制组织发育、器官大小、细胞增殖和凋亡进而降低细胞衰老<sup>[47]</sup>。

核因子相关因子 (Nuclear factor-related factor, NRF) 在细胞衰老中的作用主要涉及调控氧化应激和线粒体功能, 其机制与 Nrf1 和 Nrf2 的功能密切相关。Nrf1 $\alpha$  的缺失显著提高了缺陷细胞中的衰老特征, 表现出 SA $\beta$ gal 活性增强和进行性 SASP 增多, 同时伴随着细胞活力下降和细胞周期停滞加剧, 这是由于细胞稳态的紊乱加剧所致衰老加速, 且过度活跃的 Nrf2 也无法有效抵消由 Nrf1 $\alpha$  缺失引起的细胞稳态紊乱<sup>[48]</sup>。芦荟来源的外泌体样纳米颗粒表现出卓越的抗衰老效果, 通过促进 Nrf2 的核转位, 减轻了紫外线照射引起的氧化应激和 DNA 损伤, 并抑制了 SASP 的升高, 有效减缓了细胞衰老<sup>[49]</sup>。

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂 (Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors, SGLT2i) 通过降低氧化应激及纠正代谢紊乱等途径抑制细胞衰老, 在 DKD 动物模型中已得到证实。一项使用 SGLT2i 治疗 db/db 糖尿病小鼠模型的研究发现, SGLT2i 组的小鼠肾脏中的氧化应激水平、DNA 损伤和细胞衰老明显减少, 达格列净通过增加血浆  $\beta$ -羟基丁酸诱导的 Nrf2 激活抑制细胞衰老和氧化应激, 从而预防了 DKD 的发生发展<sup>[50]</sup>。恩格列净和阿卡波糖的联合给药显著降低了 db/db 小鼠的血糖, 通过显著逆转胰岛细胞中 p16 的增加, 改善了  $\beta$  细胞功能并减少了衰老的  $\beta$  细胞<sup>[51]</sup>。并且联合治疗也增加循环中的  $\beta$ -羟基丁酸, 进一步激活 Nrf2 减少胰岛细胞衰老。这种联合疗法有望成为抗衰老治疗 DKD 新策略。

Klotho 是一种在肾脏中大量表达的抗衰老蛋白, Klotho 缺乏是早衰和 CKD 的常见特征。因此,

促进 Klotho 表达可以有效抑制细胞衰老和肾脏纤维化, 成为延缓衰老改善肾功能的新兴治疗策略之一。TECs 分泌的 Klotho 可抑制 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路诱导的肾纤维化<sup>[52]</sup>。Klotho 衍生肽 KP1 阻断了 TGF- $\beta$  诱导的 Smad 家族成员 Smad2/3 和丝裂原活化蛋白激酶的活化发挥抑制肾脏纤维化并恢复 Klotho 表达的作用<sup>[53]</sup>。KP1 通过微 RNA miR-223-3p 和长链非编码 RNA lncRNA-TUG1 介导的转录后调控来抑制细胞衰老并促进 Klotho 表达, 引发了一系列肾脏保护作用, 有望成为抗肾脏衰老的候选疗法<sup>[54]</sup>。

### 4 小结与展望

肾脏细胞衰老是一个复杂的病理生理过程, 通过各种作用机制在各类肾脏疾病中起至关重要的作用。靶向细胞衰老有望为难以治愈的 CKD 开辟全新的治疗途径, 实现从“管理”疾病到“逆转”病理进程的跨越。然而, 仍面临以下问题和挑战: 生物标志物的开发应用、SnCs 的精准靶向识别、评估个体化差异以及长期清除 SnCs 可能影响组织再生或增加肿瘤及感染风险。现如今针对细胞衰老干预 CKD 的药物研究主要处于动物模型或细胞实验阶段, 尚未广泛应用于临床, 存在一定局限性, 同时具体药理作用的机制仍需进一步探索, 其安全性和有效性也有待进一步验证。因此, 进一步阐明细胞衰老与 CKD 之间的作用机制, 拓展更多针对细胞衰老的靶向药物, 可能是未来的研究热点。希望未来基于靶向细胞衰老的治疗方法可临床转化并实现优化和个体化, 以提高数以万计衰老相关疾病患者的生活质量。

### 参考文献

- [1] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4):298-310.
- [2] Huang W, Hickson L J, Eirin A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(10):611-627.
- [3] Santin Y, Lluet P, Rischmann P, et al. Cellular senescence in renal and urinary tract disorders [J]. Cells, 2020, 9(11):2420.
- [4] Zhao J L, Qiao X H, Mao J H, et al. The interaction between cellular senescence and chronic kidney disease as a therapeutic opportunity [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:974361.
- [5] Salotti J, Johnson P F. Regulation of senescence and the SASP by the transcription factor C/EBP $\beta$  [J]. Exp Gerontol, 2019, 128:110752.
- [6] Lin X, Jin H, Chai Y, et al. Cellular senescence and acute kidney injury [J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(12):3009-3018.
- [7] Schroth J, Thiemermann C, Henson S M. Senescence and the aging immune system as major drivers of chronic

- kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:564461.
- [8] Goligorsky M S. Chronic kidney disease: a vicarious relation to premature cell senescence [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(6):1164–1171.
- [9] Patel H A, Wang J, Zinn C J, et al. Fortifying the diabetic kidney disease treatment armamentarium: multitarget senotherapeutic and regenerative strategies [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2025, 36(8):1655–1658.
- [10] Kanigur Sultuybek G, Soydas T, Yenmis G. NF- $\kappa$ B as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(5):413–422.
- [11] Yu Z, Liu J, Chen L, et al. Role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: focus on the JAK/STAT pathway and macrophage polarization [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18:10953–10967.
- [12] Ziehr B K, Macdonald J A. Regulation of NLRPs by reactive oxygen species: a story of crosstalk [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(8):119823.
- [13] Prowle J R, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1):64–74.
- [14] Li Y, Duan Y, Chu Q, et al. G-protein coupled receptor GPR124 protects against podocyte senescence and injury in diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2025, 107(4):652–665.
- [15] Li N, Qi H, Li J, et al. Mechanism of eucalyptus oil in alleviating UUO-induced renal fibrosis revealed by transcriptomics and metabolomics [J]. *Phytomedicine*, 2025, 146:157133.
- [16] Fang Y, Chen B, Liu Z, et al. Age-related GSK3 $\beta$  overexpression drives podocyte senescence and glomerular aging [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4). doi: 10.1172/JCI141848.
- [17] Luo C, Zhou S, Zhou Z, et al. Wnt9a promotes renal fibrosis by accelerating cellular senescence in tubular epithelial cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4):1238–1256.
- [18] Wang H, Chen S S, Zhang Y X, et al. Liu Wei Di Huang Decoction alleviates renal fibrosis by inhibiting endothelial mesenchymal transitions via upregulating sirt1 expression and inhibiting the Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19:6587–6603.
- [19] Wang Z H, Tu W, Long Y N, et al. Notch signaling in diabetic kidney disease: recent progress [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1537769.
- [20] 乔琳, 金艳, 郭兆安. NLRP3 炎症小体参与糖尿病肾病肾间质纤维化机制的研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(4):490–494.
- Qiao L, Jin Y, Guo Z A. Elucidating the role of the NLRP3 inflammasome in renal interstitial fibrosis development within diabetic nephropathy contexts [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(4):490–494.
- [21] Ueda S, Tominaga T, Ochi A, et al. TGF- $\beta$ 1 is involved in senescence-related pathways in glomerular endothelial cells via p16 translocation and p21 induction [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21643.
- [22] Tripathi S, Parmar D, Raval S, et al. Natural compounds attenuate combined chromium and arsenic-induced oxidative stress and nephritic apoptosis by activating the Nrf2/Keap1 signaling and associated xenobiotic metabolizing enzymes [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):31716.
- [23] Li S, Xiao H, Zhang X, et al. Reynoutrin activates Sirt1/Foxo3a and Nrf2 pathway via targeting Fyn to ameliorate diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2025, 146:157158.
- [24] Zhang D, Xu J, Ren J, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce podocyte injury through increasing reactive oxygen species in lupus nephritis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1443.
- [25] Du Y, He C, An Y, et al. Gut microbiota modified by Mulberry leaf water extract improves T2DM through browning of WAT/BAT activation mediated by SCFAs-AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt B):120408.
- [26] Vettoretti S, Caldiroli L, Molinari P, et al. Exploring the interplay between glycated albumin, AGEs, and inflammation in old patients with CKD [J]. *Metabolites*, 2025, 15(8). doi: 10.3390/metabo15080515.
- [27] Lu Q, Hou Q, Cao K, et al. Complement factor B in high glucose-induced podocyte injury and diabetic kidney disease [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(19). doi: 10.1172/jci.insight.147716.
- [28] Ren L, Cui H, Wang Y, et al. The role of lipotoxicity in kidney disease: from molecular mechanisms to therapeutic prospects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161:114465.
- [29] Hickson L J, Langhi Prata L, Bobart S A, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47:446–456.
- [30] Ji X M, Dong X X, Li J P, et al. Fisetin clears senescent cells through the Pi3k-Akt-Bcl-2/Bcl-xl pathway to alleviate diabetic aortic aging [J]. *Phytother Res*, 2025. doi: 10.1002/ptr.8507.
- [31] Ju H Y, Kim J, Han S J. The flavonoid fisetin ameliorates renal fibrosis by inhibiting SMAD3 phosphorylation, oxidative damage, and inflammation in ureteral obstructed kidney in mice [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2023, 42(3):325–339.
- [32] Mylonas K J, O'sullivan E D, Humphrie S D, et al. Cellular senescence inhibits renal regeneration after injury in mice, with senolytic treatment promoting repair [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(594). doi: 10.1126/scitranslmed.abb0203.
- [33] Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T

- cells reverse senescence-associated pathologies[J]. *Nature*, 2020,583(7814):127-132.
- [34] Li X, Zhu G, Gou X, et al. Negative feedback loop of autophagy and endoplasmic reticulum stress in rapamycin protection against renal ischemia-reperfusion injury during initial reperfusion phase [J]. *FASEB J*, 2018:fj201800299R.
- [35] Xu M, Tchkonina T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(46):E6301-6310.
- [36] Liu Y, Wang W, Zhang J, et al. JAK/STAT signaling in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1233259.
- [37] Tilstra J S, Robinson A R, Wang J, et al. NF- $\kappa$ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012,122(7):2601-2612.
- [38] Gao Z, Chen X, Fan Y, et al. Sirt6 attenuates hypoxia-induced tubular epithelial cell injury via targeting G2/M phase arrest [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (4): 3463-3473.
- [39] Chuang P Y, Cai W, Li X, et al. Reduction in podocyte SIRT1 accelerates kidney injury in aging mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017,313(3):F621-F628.
- [40] Jin Q, Ma F, Liu T, et al. Sirtuins in kidney diseases: potential mechanism and therapeutic targets [J]. *Cell Commun Signal*, 2024,22(1):114.
- [41] Jia Y, Kang X, Tan L, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates renal interstitial fibrosis after AKI by suppressing tubular DNA damage and senescence[J]. *Front Physiol*, 2021,12:649547.
- [42] Kim S R, Jiang K, Chen X, et al. Selective kidney targeting increases the efficacy of mesenchymal stromal/stem cells for alleviation of murine stenotic-kidney senescence and damage [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16 (6):550-558.
- [43] Zhang F, Wan X, Cao Y Z, et al. Klotho gene-modified BMSCs showed elevated antifibrotic effects by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in kidneys after acute injury [J]. *Cell Biol Int*, 2018,42(12):1670-1679.
- [44] Ebrahim N, Ahmed I A, Hussien N I, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorated diabetic nephropathy by autophagy induction through the mTOR signaling pathway[J]. *Cells*, 2018,7(12). doi: 10.3390/cells7120226.
- [45] Xiang E, Han B, Zhang Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):336.
- [46] Xenos D, Mecocci P, Boccardi V. A blast from the past: to tame time with metformin [J]. *Mech Ageing Dev*, 2022,208:111743.
- [47] Corremans R, Neven E, Maudsley S, et al. Pro-gression of established non-diabetic chronic kidney disease is halted by metformin treatment in rats [J]. *Kidney Int*, 2022,101(5):929-944.
- [48] Lyu D, Wang M, Qiu L, et al. Deletion of Nrf1 $\alpha$  exacerbates oxidative stress-induced cellular senescence by disrupting cell homeostasis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025,1872(6):119970.
- [49] Sun Z, Zheng Y, Wang T, et al. Aloe vera gel and rind-derived nanoparticles mitigate skin photoaging via activation of Nrf2/ARE pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025,20:4051-4067.
- [50] Kim M N, Moon J H, Cho Y M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (11): 2561-2571.
- [51] Hong S, Kong B S, Lee H, et al. Anti-senescence effect of inhibiting sodium-glucose cotransporter 2 and  $\alpha$ -glucosidase in a type 2 diabetes mellitus animal model[J]. *Diabetes Metab J*, 2025. doi: 10.4093/dmj.2024.0339.
- [52] Zhu Z, Ruan S, Jiang Y, et al.  $\alpha$ -Klotho released from HK-2 cells inhibits osteogenic differentiation of renal interstitial fibroblasts by inactivating the Wnt- $\beta$ -catenin pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (23): 7831-7849.
- [53] Yuan Q, Ren Q, Li L, et al. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- $\beta$  signaling[J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):438.
- [54] Zhang X, Li L, Tan H, et al. Klotho-derived peptide 1 inhibits cellular senescence in the fibrotic kidney by restoring Klotho expression via posttranscriptional regulation [J]. *Theranostics*, 2024,14(1):420-435.