

综 述

Klotho 蛋白在糖尿病肾病中的作用机制及治疗策略的现状*

马瑞轩¹ 何冠男¹ 周奕兴¹ 张法荣² **¹山东中医药大学, 山东 济南 250000; ²山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000

[摘要] 糖尿病肾病 (DKD) 是终末期肾病的主要原因, 其发展与炎症、氧化应激、肾纤维化、钙磷代谢异常及细胞自噬等密切相关。Klotho 蛋白是抗衰老因子, 在维持肾脏功能及全身代谢稳态中发挥关键作用。本文从炎症、氧化应激、肾纤维化、钙磷代谢及细胞自噬五个方面对 Klotho 蛋白在 DKD 发生发展机制及治疗策略方面作一综述, 以期为 Klotho 蛋白与 DKD 的相关研究提供借鉴。

[关键词] Klotho 蛋白; 糖尿病肾病; 作用机制; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.02.016

Mechanistic insights and therapeutic potential of Klotho in diabetic kidney disease

Ma Ruixuan¹, He Guannan¹, Zhou Yixing¹, Zhang Farong² **¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; ²Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

** Corresponding author: Zhang Farong, email: farongzhang@163.com

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is the primary etiology of end-stage renal disease, with its progression intricately linked to inflammation, oxidative stress, renal fibrosis, dysregulate calcium and phosphorus metabolism, and autophagy. Klotho protein is a crucial anti-aging agent that significantly contributes to the preservation of renal function and systemic metabolic equilibrium. This article reviews the involvement of Klotho protein in the pathogenesis and treatment options of DKD from five perspectives: inflammation, oxidative stress, renal fibrosis, calcium-phosphorus metabolism, and autophagy. The objective is to furnish a reference for the pertinent studies on Klotho protein and DKD.

[Key words] Klotho protein; Diabetic kidney disease; Mechanism; Treatment

糖尿病肾病 (Diabetic kidney disease, DKD) 是一种微血管并发症, 约 20%~40% 的 1 型或 2 型糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 患者会出现 DKD。DKD 患病率逐年增加, 目前的治疗方案虽然可以减缓 DKD 进展, 但不能阻止或逆转肾脏的损害^[1]。虽然 DKD 发生发展的病理生理学机制不是非常明确, 但是慢性炎症、氧化应激、肾纤维化、钙磷代谢异常及细胞自噬可能是导致 DKD 发生发展的重要原因, Klotho 蛋白在以上病理过程中扮演了重要的角色^[2]。

Klotho 蛋白被誉为“抗衰老守护因子”, 可维持肾脏功能和全身代谢稳态。根据存在形式, 它可分为膜结合型、可溶型和分泌型: 膜结合型 Klotho 主要位于肾小管远曲段细胞膜, 通过与成纤维生长因子受体形成复合物, 调控钙磷代谢与矿

物质平衡; 可溶型和分泌型 Klotho 则像流动的信号分子, 参与抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡以及调节糖脂代谢^[3]。在 DKD 的高血糖和慢性炎症环境下, 肾脏 Klotho 表达显著下降, 导致肾小管与肾小球失去这一多重保护机制, 从而加剧炎症反应、氧化应激、纤维化进程、钙磷代谢紊乱, 同时削弱细胞自噬与修复能力^[4]。因此, Klotho 蛋白不仅是揭示 DKD 病理机制的关键桥梁, 也为开发靶向保护性干预策略提供了理论基础, 其潜力或将引领延缓甚至逆转肾脏损伤的新方向。因此, 本文综述了 Klotho 蛋白在 DKD 中的作用机制及治疗策略, 以期对相关研究提供借鉴。

1 Klotho 蛋白抑制炎症以缓解 DKD 的发生发展

慢性炎症是驱动 DKD 肾脏损伤的关键因素, Klotho 蛋白可抑制炎症过程。在 DKD 模型小鼠中,

收稿日期: 2025-08-02 修回日期: 2025-09-09 录用日期: 2025-09-10

* 国家自然科学基金项目 (82274476)

** 通信作者: 张法荣, 电子邮箱 farongzhang@163.com

Klotho 表达下调。而 Klotho 表达降低会导致肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β) 等促炎细胞因子表达升高, 加重肾小管和肾小球的炎症损伤^[5]。在 DKD 患者的血液中同样发现类似的现象, 提示 Klotho 表达下调与 DKD 炎症进程有着密切的关联。白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 是抗炎因子, 可抑制多种促炎细胞因子的表达, 而 Klotho 可刺激 IL-10 产生。在转染 Klotho 基因质粒的人单核细胞中, 其 IL-10 分泌量显著升高, 同时以 TNF- α 为代表的促炎因子表达水平明显降低, 表明 Klotho 可通过上调 IL-10 间接抑制炎症反应^[6]。

Klotho 抑制炎症的分子机制与多条信号通路相关^[7]。脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的急性肾损伤小鼠肾脏中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 水平升高。Klotho 蛋白可通过介导去糖基化相关的蛋白水解作用, 最终导致 TLR4 降解, 从而减轻 LPS 诱导的急性肾损伤^[8]。热休克蛋白 70 (Heat shock protein 70, HSP70) 可通过阻断核因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 核转位, 抑制该通路的激活。Klotho 蛋白除了能够通过上调 HSP70 来抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 激活外, 也可直接抑制 NF- κ B 向细胞核易位, 阻断 TNF- α 诱导磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B, PI3K/Akt) 通路启动^[9-10]。除此之外, Klotho 可以结合多种 Wnt 蛋白 (如 Wnt1、Wnt4 和 Wnt7a), 抑制其活性, 并通过保护各种细胞免于过早衰老来预防肾脏炎症和纤维化^[11]。

中药在 DKD 的治疗中有巨大的潜力。黄芪提取物黄芪甲苷 IV (Astragaloside IV, AS-IV) 通过增加 Klotho 蛋白表达, 抑制 NF- κ B 活化, 减轻氧化应激及炎症反应, 保护高糖环境下的足细胞, 从而延缓 DKD 的进一步发展^[12]。黄芩提取物黄芩苷通过抑制炎症, 改善高血糖引起的肾脏功能和形态学的病理改变^[13]。临床研究表明, 达格列净能提升早期 DKD 患者血清 Klotho 水平, 降低 TNF- α 的表达, 改善肾小管功能, 提示达格列净可能部分依赖 Klotho 通路激活^[14]。

综上所述, Klotho 能够通过抑制炎症激活, 促进抗炎因子分泌, 从而延缓 DKD 的发展。因此, 深入研究 Klotho 蛋白在炎症反应中的作用, 不仅有助于揭示 DKD 的分子病理机制, 也能够为开发新型抗炎治疗策略提供理论依据。

2 Klotho 蛋白抑制氧化应激以缓解 DKD 的发生发展

高血糖诱导的氧化应激是推动 DKD 肾脏损伤和功能衰退的主要原因之一。Klotho 蛋白作为抗衰老因子, 在 DKD 氧化应激调控中发挥保护作用。高血糖可使肾小管细胞和足细胞内反应活性氧

(Reactive oxygen species, ROS) 水平显著升高, 引发线粒体损伤、蛋白质氧化及脂质过氧化, 诱导肾小球基底膜增厚和肾间质纤维化, 加速 DKD 进展^[15]。研究显示, 葡萄糖诱导后, 肾小球内皮细胞中 Klotho 的表达水平降低, 而 Klotho 敲低进一步增强了氧化应激所导致的细胞损伤^[16]。无论是动物实验还是人类研究, 均提示 Klotho 水平与氧化应激及疾病状态密切相关: 在动物层面, 与正常大鼠相比, 糖尿病大鼠血浆 Klotho、核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和所有抗氧化剂水平降低^[17]; 在人类层面, DKD 患者循环血液中 Klotho 水平表达下降, 并且与氧化应激相关因子的表达呈负相关^[18]。

Klotho 蛋白介导的抗氧化应激的分子机制包括多种因素和途径。Klotho 蛋白通过抑制 PI3K/Akt 通路增加了基础呼吸功能、ATP 相关呼吸、最大呼吸和备用呼吸能力, 并减少了线粒体 ROS 的形成^[19]。叉头框蛋白 O3 (Forkhead box protein O3, FoxO₃) 蛋白可调控抗氧化应激、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡及维持代谢稳态。Klotho 蛋白可通过抑制胰岛素/胰岛素样生长因子 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1) /PI3K/Akt 通路激活, 逆转 FoxO₃ 的失活状态。过表达 Klotho 的小鼠中, Akt 磷酸化水平降低, 进而减少 FoxO₃ 的磷酸化修饰, 启动锰超氧化物歧化酶 (Manganese superoxide dismutase, Mn-SOD) 等抗氧化基因表达, 以增强肾脏细胞 ROS 清除能力, 减少足细胞与肾小管上皮细胞凋亡^[20]。反之, 在人胚胎肾 HEK293T 细胞中, Klotho siRNA 沉默 Klotho 后, 其对 PI3K/Akt 通路的抑制解除, 导致 Akt 过度激活、FoxO₃ 磷酸化滞留细胞质并丧失抗氧化功能, 加剧肾脏细胞损伤^[21]。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) -Nrf2 是迄今为止发现的最重要的内源性抗氧化应激途径。在单侧输尿管梗阻模型中, Nrf2 在疾病的慢性期显著下调。已有研究表明, Nrf2 通路失活与该模型中炎症进展存在负相关^[22]。此外, Nrf2 的表达还受到 Klotho 蛋白的调控。例如, 在 Klotho 缺陷小鼠中, 其细胞质内 Nrf2 的总水平显著降低; 相反, 在 Klotho 过表达的小鼠中, 不仅 Nrf2 的整体表达量升高, 其转录活性也明显增加, 进一步提示 Klotho 可能通过调控 Nrf2 通路参与机体的抗氧化防御与组织保护过程^[23]。

综上所述, Klotho 蛋白能够通过抑制氧化应激所导致的细胞损伤从而延缓 DKD 的发展。因此, 上述研究不仅为完善 Klotho 蛋白在 DKD 中的作用机制提供依据, 也为后续开发基于上调 Klotho 蛋白表达或激活其下游通路的靶向干预策略提供了重要理论支撑。

3 Klotho 蛋白抑制肾纤维化以缓解 DKD 的发生发展

肾纤维化 (Renal fibrosis, RF) 是 DKD 进展

的关键病理特征, 表现为肾间质成纤维细胞活化、细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 异常沉积及肾小球和肾小管结构重塑, 最终导致肾功能不可逆下降^[24]。在高血糖环境下, 促纤维化信号通路, 如转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β) /Smad 蛋白、Wnt/ β -catenin 被激活, 刺激成纤维细胞增殖及胶原蛋白等 ECM 成分沉积, 加速肾脏硬化与功能衰退。

Klotho 蛋白介导的抗肾纤维化的分子机制包括多种因素和途径。Wnt/ β -catenin 信号通路促进纤维化的发展, 而 Klotho 蛋白与经典 Wnt 信号通路呈负相关。体外实验表明, Klotho 蛋白能与多种 Wnt 蛋白结合, 包括 Wnt1、Wnt4 和 Wnt7a, 抑制 Wnt 诱导的基因转录。TGF- β 1 抑制 Klotho 表达, 同时激活 β -catenin; 相反, Klotho 过表达消除了 TGF- β 1 的纤维化作用^[25]。Klotho 衍生的肽 1 (Klotho-derived peptide 1, KDP1) 通过与 TGF- β 受体 2 (Transforming growth factor-beta receptor type 2, T β R2) 结合, 从而破坏 TGF- β 与 T β R2 结合来抑制成纤维细胞活化, 改善肾纤维化并恢复内源性 Klotho 表达^[26]。

中医药在 DKD 的治疗中具有不可替代的价值, 中成药肾元颗粒通过提升小鼠肾脏组织中 Klotho 的表达水平, 一方面增强其对促纤维化信号的拮抗作用, 显著抑制 TGF- β 1 与早期生长反应因子 1 (Early growth response 1, Egr1) 的异常表达; 另一方面, 通过阻断 TGF- β 1/Egr1 信号通路的激活, 减少其下游纤维标志蛋白的过度合成与沉积, 从而减轻肾脏组织的纤维化损伤, 最终实现对糖尿病肾病小鼠肾脏的保护效果^[27]。以上研究将有助于明确 Klotho 在肾纤维化中的作用机制, 揭示 DKD 早期治疗策略, 为临床提供新的治疗靶点。

4 Klotho 蛋白调节钙磷代谢以缓解 DKD 的发生发展

钙磷代谢维持矿物质稳态和骨骼健康, 肾脏在调节血磷排泄、活性维生素 D 合成及血钙水平中起核心作用。DKD 中, 高血糖和肾小管损伤导致磷排泄受限, 血磷升高, 血钙下降。血钙下降与血磷升高共同刺激甲状旁腺素分泌, 引发继发性甲状旁腺功能亢进症, 进一步加重钙磷失衡, 加速肾脏钙化和间质纤维化的进展。研究显示, 与健康人群相比, DKD 人群中成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23) 表达升高、Klotho 表达降低。而 Klotho 下降会加剧钙磷紊乱, 加速肾脏钙化和纤维化; 反之, 上调 Klotho 的表达可改善钙磷紊乱, 延缓肾功能衰退^[28]。FGF23 具有维持磷稳态、调节维生素 D 活化的关键作用。Klotho 蛋白作为 FGF23 的共受体, 可增强磷排泄, 并维持血钙稳定, 延缓疾病进展。

Klotho 蛋白介导的钙磷代谢的分子机制与多种信号通路密切相关。Klotho 缺乏早期会导致肾脏对

FGF23 产生抵抗, 进而引发循环 FGF23 增加。因此, FGF23-Klotho 信号轴是慢性肾脏病和骨代谢紊乱的关键信号轴。靶向该信号轴以应对肾损伤相关的矿物质骨代谢紊乱是治疗 DKD 等慢性肾病的重要方向之一。褐藻糖胶是一类富含岩藻糖的硫酸化碳水化合物, 其在体内外均可调节磷的重吸收。褐藻糖胶与 FGF23-Klotho 信号轴及细胞外调节蛋白激酶 1/2-血清/糖皮质激素调节激酶 1-钠氢交换调节因子家族 PDZ 支架蛋白 1-钠依赖性磷酸转运蛋白 2a (Extracellular regulated protein kinases 1/2-Serum/Glucocorticoid regulated kinase 1-NHERF family pdz scaffold protein 1-sodium-dependent phosphate transport protein 2a, ERK1/2-SGK1-NHERF-1-NaPi-2a) 通路密切相关。研究表明, 褐藻糖胶可以显著恢复 Klotho 在体内和体外降低的蛋白质表达水平, 并且褐藻糖胶准确逆转 Klotho 丢失有助于激活 ERK1/2-SGK1-NHERF-1-NaPi-2a 通路转染的 shRNA-Klotho 质粒, 进一步证实了褐藻糖胶改善磷重吸收的作用与 Klotho 密切相关^[29]。慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 患者血清 Klotho 水平与胸椎、全身及躯干部位的骨密度呈正相关, 但与腰椎、骨盆或腿部的骨密度无关联^[30]。且提高 Klotho 的水平能够降低骨折与心血管疾病的风险, 并改善透析的效果^[31]。

综上所述, Klotho 蛋白能够通过调节钙磷代谢从而延缓 DKD 的发展。因此, 深入研究 Klotho 在钙磷代谢中的作用, 不仅有助于揭示 DKD 的分子病理机制, 还有助于揭示 DKD 早期治疗策略, 为临床提供新的治疗靶点。

5 Klotho 蛋白激活细胞自噬以缓解 DKD 的发生发展

自噬是一种高度保守的溶酶体降解途径, 通过清除蛋白质聚集体和受损的细胞器维持细胞稳态, 功能性自噬对于预防 DKD 的发展至关重要。在 DKD 小鼠模型、糖尿病小鼠以及高糖诱导的人肾近端小管细胞模型中, Klotho 蛋白的表达水平下降, 进而导致自噬活性降低^[32-33]。

Klotho 蛋白调节细胞自噬的分子机制与多条信号通路相关。在长期高糖状态下, 磷酸化的腺苷-磷酸激活的蛋白激酶 (Phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase, p-AMPK) 减少, 进而使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 活性升高, 抑制自噬诱导及自噬体形成^[34]。Klotho 蛋白可通过提高 AMPK 信号通路活性, 促进肾小管细胞自噬, 保护肾脏^[32]。Klotho 蛋白通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活自噬。DKD 的高糖环境诱导该通路过度激活, 强效抑制自噬启动分子 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 的活性, 降低自噬通量; Klotho 蛋白可下调 PI3K 与 Akt 磷酸化水平, 减弱 mTOR 抑制效应,

解除其对 ULK1 的束缚, 恢复并增强足细胞、肾小管上皮细胞等肾脏细胞的自噬活性, 减轻高糖损伤^[35]。Klotho 蛋白通过调控 TGF- β /Smad 信号通路维持自噬稳态。DKD 中该通路持续激活会促进肾脏纤维化, 并下调微管相关蛋白 1 轻链 3-II 型 (Microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)、Beclin-1 蛋白等自噬相关蛋白表达以抑制自噬; Klotho 蛋白可竞争性结合 TGF- β 受体, 阻断 Smad2/3 磷酸化与核转位, 在抑制纤维化的同时, 逆转 TGF- β 介导的自噬抑制^[36]。Klotho 蛋白通过拮抗 Wnt/ β -catenin 信号通路促进自噬。DKD 时 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活会抑制自噬, 而 Klotho 蛋白作为 Wnt 信号内源性拮抗剂, 可阻止 β -catenin 核转移, 减少其对自噬相关基因的转录抑制, 进而促进自噬发生^[37]。

综上所述, Klotho 蛋白可通过多通路调控自噬活性, 延缓 DKD 进展。这一系列分子机制的阐明, 不仅完善了 Klotho 蛋白在 DKD 中的作用机制, 更为 DKD 的防治提供新的治疗靶点与方案。

6 小结与展望

Klotho 蛋白在 DKD 中具有多重保护作用, 不仅通过抗炎、抗氧化和抑制纤维化缓解肾脏损伤, 还能调控钙磷代谢及细胞自噬, 从而维护肾脏微环境稳态。Klotho 蛋白的研究不仅有助于明确 DKD 的病理机制, 而且有助于揭示 DKD 早期治疗策略, 为临床提供新的治疗靶点。外源性补充或上调 Klotho 能够改善肾功能、减轻间质纤维化并稳定矿物质代谢, 为 DKD 的早期治疗提供了可行性。但 Klotho 蛋白在不同肾脏细胞类型中的精确分子机制仍不完全清楚, Klotho 蛋白与 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 等纤维化信号、炎症因子、氧化应激及自噬调控的交互网络尚需系统解析。此外, 临床上 Klotho 蛋白水平的动态变化、调控方法及其与疾病分期和预后的关联仍存在知识空白。未来研究可聚焦于此, 从而为 DKD 的精准防治提供新的理论和方法支持。

参考文献

[1] 鲁憬霖, 焦靖雯, 王英豪, 等. 靶向 miRNA-自噬轴治疗糖尿病肾病的作用机制及相关中药单体研究进展 [J]. *中药药理与临床*; 1-14. doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.20250929.010.
Lu J L, Jiao J W, Wang Y H, et al. The mechanism of targeting miRNA-autophagy axis in the treatment of diabetic nephropathy and the research progress of related traditional Chinese medicine monomers [J]. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*; 1-14. doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.20250929.010.

[2] Chanda D, Ha H, Lee I-K. The role of oxidative stress and systemic inflammation in diabetes and chronic kidney disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1272525.

[3] 庄锦场, 刘东, 邓庚国, 等. Klotho: 一个潜在的移植

肾保护蛋白 [J]. *器官移植*, 2020, 11(4): 508-515.

Zhuang J Y, Liu D, Deng G G, et al. Klotho: a potential protective protein for renal graft [J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(4): 508-515.

[4] Donate-correa J, Martín-carro B, Cannata-andía JB, et al. Klotho, oxidative stress, and mitochondrial damage in kidney disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 239.

[5] Liu F, Wu S, Ren H, et al. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 254-262.

[6] Mytych J, Romerowicz-misielak M, Koziro-wski M. Klotho protects human monocytes from LPS-induced immune impairment associated with immunosenescent-like phenotype [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 470: 1-13.

[7] 乔琳, 高志强, 郭兆安, 等. 黄芪活性成分调控 NLRP3 炎症小体延缓糖尿病肾病机制 [J]. *国际老年医学杂志*, 2025, 46(3): 360-364.
Qiao L, Gao Z Q, Guo Z A, et al. Mechanisms of active components of *Astragalus membranaceus* in regulating the NLRP3 inflammasome to attenuate diabetic nephropathy [J]. *Int J Geriatr*, 2025, 46(3): 360-364.

[8] Bi F, Chen F, Li Y, et al. Klotho preservation by Rhein promotes toll-like receptor 4 proteolysis and attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(9): 915-927.

[9] Wang N, Ma J, Ren Y, et al. Secreted klotho from exosomes alleviates inflammation and apoptosis in acute pancreatitis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6): 3375-3383.

[10] Zhao Y, Banerjee S, Dey N, et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine) 536 phosphorylation [J]. *Diabetes*, 2011, 60(7): 1907-1916.

[11] Sopjani M, Rinnerthaler M, Kruja J, et al. Intracellular signaling of the aging suppressor protein Klotho [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(1): 27-37.

[12] He J, Cui J, Shi Y, et al. Astragaloside IV attenuates high-glucose-induced impairment in diabetic nephropathy by increasing klotho expression via the NF- κ B/NLRP3 Axis [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 2023(1): 7423661.

[13] Zhang X T, Wang G, Ye L F, et al. Baicalin reversal of DNA hypermethylation-associated Klotho suppression ameliorates renal injury in type 1 diabetic mouse model [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(23): 3329-3347.

[14] Mora-fernández C, Sanchez-nino M D, Donate-correa J, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: a clinical and experimental study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113677.

[15] 毕礼明, 王朝晖. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *内科理论与实践*, 2023, 18(3): 201-205.
Bi L M, Wang Z H. Research progress on pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *J Intern Med Concepts Pract*, 2023, 18(3): 201-205.

[16] Wang Q, Ren D, Li Y, et al. Klotho attenuates diabetic

- nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(6-7): 696-707.
- [17] Ma Z, Li J, Jiang H, et al. Expression of α -klotho is downregulated and associated with oxidative stress in the Lens in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Current Eye Res*, 2021, 46(4): 482-489.
- [18] Oh H J, Nam B Y, Lee M J, et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation [J]. *Peritoneal Dial Int*, 2015, 35(1): 43-51.
- [19] Cui W, Leng B, Wang G. Klotho protein inhibits H_2O_2 -induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 97(5): 370-376.
- [20] Lim S W, Jin L, Luo K, et al. Klotho enhances FoxO₃-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress [J]. *Cell death dis*, 2017, 8(8): e2972-e2972.
- [21] Jin J, Jin L, Lim S W, et al. Klotho deficiency aggravates tacrolimus-induced renal injury via the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-forkhead box protein O pathway [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(5): 357-365.
- [22] Stenvinkel P, Chertow G M, Devarajan P, et al. Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: role of Nrf2 [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(7): 1775-1787.
- [23] Xing L, Guo H, Meng S, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 450-456.
- [24] 王欣茹, 郭兆安. 细胞焦亡与糖尿病肾病肾小管间质纤维化发病机制的研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(3): 348-351.
Wang X R, Guo Z A. Recent findings regarding the role of pyroptosis in the development of diabetic nephropathy and tubulointerstitial fibrosis [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(3): 348-351.
- [25] Zhou L, Li Y, Zhou D, et al. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(5): 771-785.
- [26] Yuan Q, Ren Q, Li L, et al. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 438.
- [27] 王岚, 朱国双, 王小琴. 基于 Klotho 调控的 TGF- β 1/Egr1 信号通路探讨肾元颗粒对 db/db 糖尿病肾病小鼠肾脏保护作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 5033-5036.
- Wang L, Zhu G S, Wang X Q. Renal protective effects of Shen Yuan Granules on db/db diabetic nephropathy mice based on TGF- β 1/Egr1 signaling pathway regulated by Klotho [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 5033-5036.
- [28] Yang F, Wu Y, Zhang W. Risk factors for developing osteoporosis in diabetic kidney disease and its correlation with calcium-phosphorus metabolism, FGF23, and Klotho [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(1): 98714.
- [29] Liu B H, Chong F L, Yuan C C, et al. Fucoidan ameliorates renal injury-related calcium-phosphorus metabolic disorder and bone abnormality in the CKD-MBD model rats by targeting FGF23-klotho signaling axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 586725.
- [30] Zhang Y, Qi R, Luo X, et al. Serum alpha-klotho levels associate with bone mineral density in chronic kidney disease patients from NHANES 2011 to 2016 [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18760.
- [31] Nakashima A, Kato K, Kobayashi A, et al. Klotho's impact on cardiovascular disease, fractures, and mortality in hemodialysis [J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(10): 3516-3526.
- [32] Xue M, Yang F, Le Y, et al. Klotho protects against diabetic kidney disease via AMPK-and ERK-mediated autophagy [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(10): 1413-1423.
- [33] Chen D, Liu Y, Chen J, et al. JAK/STAT pathway promotes the progression of diabetic kidney disease via autophagy in podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 902: 174121.
- [34] Kim Y C, Guan K L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- [35] Zhou H, Pu S, Zhou H, et al. Klotho as potential autophagy regulator and therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 755366.
- [36] Zhao X, Han D, Zhao C, et al. New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: molecular and cellular mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1454142.
- [37] Adeerjiang Y, Gan X X, Li W T, et al. The dual role and therapeutic implications of the wnt/ β -catenin pathway in diabetic kidney disease [J]. *Int J Gen Med*, 2025: 2757-2768.