

热休克蛋白在糖尿病肾病中的作用及应用

邓校征 刘玲 王文海 温少瑾 张琬婷*

(甘肃省中医院, 兰州 730050)

摘要 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一, 主要由于长期的高血糖状态导致肾脏结构和功能发生改变。热休克蛋白是一类在应激条件下表达量增加的生物分子, 具有保护细胞免受损伤的功能。在糖尿病肾病中, 热休克蛋白发挥着重要作用, 并有望作为诊断肾脏疾病的生物标志物和潜在治疗策略。研究证明, 热休克蛋白可以通过减轻氧化应激、抑制炎症过程以及保护肾脏细胞免受损伤来发挥作用。利用热休克蛋白的抗氧化、抗炎和抗凋亡等机制, 可以改善患者肾功能并延缓糖尿病肾病的进展。该文综述了热休克蛋白在糖尿病肾病中的研究现状, 展望了未来研究方向, 包括深入研究其分子机制、开发新的诊断方法和治疗策略。

关键词 糖尿病肾病; 热休克蛋白; 氧化应激; 炎症; 高糖

The Role and Application of Heat Shock Protein in Diabetes Nephropathy

DENG Xiaozheng, LIU Ling, WANG Wenhai, WEN Shaojin, ZHANG Wanting*

(Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract Diabetes nephropathy is one of the common complications of diabetes, which is mainly due to the long-term hyperglycemia state leading to changes in renal structure and function. HSPs (heat shock proteins) are a class of biomolecules that increase in expression under stress conditions and have the function of protecting cells from damage. HSPs play an important role in diabetes nephropathy, and are expected to be used as biomarkers and potential therapeutic strategies for renal diseases. Research has shown that heat shock proteins can play a role by reducing oxidative stress, inhibiting inflammatory processes, and protecting kidney cells from damage. It can improve renal function and delay the progress of diabetes nephropathy by using the antioxidant, anti-inflammatory and anti apoptosis mechanisms of heat shock protein. This article reviews the research status of heat shock protein in diabetes nephropathy, and looks forward to the future research directions, including in-depth study of its molecular mechanism, development of new diagnostic methods and treatment strategies.

Keywords diabetes nephropathy; heat shock protein; oxidative stress; inflammation; high glucose

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的一种常见并发症, 主要影响肾脏的正常结构和功能。随着生活方式的改变和人口老龄化, 糖尿病及其相关并发症的发病率逐年上升, DN已成为全球关注的公共卫生问题。长期高糖状态会导致糖尿病患者肾小球硬化、肾小管间质纤维化等一系列肾

脏病变。DN可发展为尿毒症, 多数肾单位闭锁, 患者需依赖透析或肾移植维持生命^[1]。DN的发病机制涉及多种因素, 包括高血糖引起的代谢异常、血流动力学改变等。长期高血糖导致糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)生成增多, 引发氧化应激、炎症反应等, 进而损伤肾小球和肾小

收稿日期: 2024-11-13

接受日期: 2024-12-24

甘肃省名中医靳锋传承工作室建设项目(批准号: 甘卫中医2023-62)资助的课题

*通信作者。Tel: 15117235869, E-mail: 865218730@qq.com

Received: November 13, 2024

Accepted: December 24, 2024

This work was supported by the Gansu Province Famous Traditional Chinese Medicine Jin Feng Inheritance Studio Construction Project (Grant No.Ganwei Traditional Chinese Medicine 2023-62)

*Corresponding author. Tel: +86-15117235869, E-mail: 865218730@qq.com

管细胞^[2]。由于DN的发病机制复杂、病程进展缓慢,难以预测且并发症较多,所以需要研究者进一步发掘针对DN更为精准的生物标志物及治疗靶点。热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是一组在应激条件下高表达的蛋白质,在维持细胞内环境的稳定性、调控细胞的生理功能等方面发挥重要作用^[3]。随着研究深入,学者们发现HSPs在DN的发生发展中也有重要作用。目前发现,在DN患者的肾脏组织中,HSPs的表达水平会发生变化。而通过调节HSPs的表达或功能可能有助于预防或治疗DN^[4]。虽然具体的机制仍需深入研究,但这为糖尿病及其并发症的治疗提供了新的视角和思路。理解二者之间的密切关系不仅有助于揭示DN的发病机制,而且可能为预防和治疗DN提供新的策略和方法。然而,仍需更多的研究来深入探讨其详细的分子机制和潜在疗法。

1 热休克蛋白

1.1 分类及结构特点

根据分子量大小、结构和功能进行分类,HSPs主要可分为以下几大类:HSP110家族、HSP100家族、HSP90家族、HSP47家族、HSP70家族、HSP60家族以及小分子热休克蛋白(small heat shock protein, sHSP)。每一类都有其特定的结构和功能特点^[5]。HSP110的主要特点是其具有一种独特的蛋白质结构域组织,与ATP酶的活性密切相关。该蛋白主要参与核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)的加工和蛋白质的合成后修饰等过程^[6]。HSP90的结构特点包括一个羧基端的核定位信号和丰富的疏水氨基酸。哺乳动物中的 α -晶体蛋白和糖皮质激素受体都被认为与HSP90有着密切的关系。HSP90与其他蛋白质的相互作用主要是通过其特殊的结构域实现的,这些结构域可以与多种蛋白质相互作用并维持稳定的蛋白质复合体^[7]。HSP70家族,根据功能,可分为细胞质型HSP72和应激诱导型HSP73等亚型。这些亚型具有不同的结构和功能特性,但其主要特点是具有一个高度保守的ATP酶结构域和一个能与新生肽链结合的底物结合域。在细胞遭受高温刺激时,HSP70可以协助受损的蛋白质折叠并保护它们免受进一步损害^[8]。HSP60是线粒体内一种主要的HSP,对维持线粒体稳态非常重要,尤其在适应压力和抗氧化损伤时,它们在蛋白质的生物合成方面发挥了

关键作用。HSP60家族还包括许多不同亚型的蛋白,每种亚型都有自己独特的结构和功能特点以适应不同生理环境下的需求^[9]。sHSP是分子量较小的HSP,主要包括 α -晶体蛋白、 β -晶体蛋白和热激温敏蛋白等。它们具有一种特殊的结构,即一个由 α 螺旋组成的中央结构域和一个由 β 折叠组成的结构。这种结构使它们在保护蛋白质免受高温引起的损伤中发挥重要作用^[10]。

1.2 生物学功能

不同家族的HSPs在蛋白质的合成、组装、转运以及细胞器的功能维护等方面扮演着重要角色。此外,它们还能参与免疫应答、抗氧化应激、抗凋亡等生物学过程,保护细胞免受环境压力的影响^[3]。HSP110主要参与蛋白质的折叠和组装过程。在应对高温时,HSP110有助于保护细胞蛋白质免受损伤。此外,它还在蛋白质转运和细胞器功能中发挥重要作用^[11]。HSP90对于细胞的生长、分化和生存至关重要。它参与许多关键蛋白质,包括信号转导蛋白、转录因子和细胞周期蛋白等的成熟和稳定过程。HSP90在应对高温、药物刺激等压力时,能够保护细胞免受损伤^[12]。HSP70是HSPs中研究最为广泛的一个成员。它在细胞内的蛋白质合成、组装和转运过程中发挥重要作用。HSP70还具有抗凋亡和保护细胞免受应激损伤的功能。此外,它还能参与免疫应答和抗原呈递过程^[13]。HSP60主要存在于线粒体中,参与线粒体内的蛋白质折叠和组装过程。它在维持线粒体功能和细胞能量代谢方面发挥重要作用。此外,HSP60还具有抗氧化和应激保护的功能。sHSP在细胞内的热应激反应中发挥重要作用^[14]。sHSP能够防止蛋白质聚集,保护细胞免受应激损伤。此外,sHSP还参与细胞内信号转导和凋亡过程^[15]。HSP100主要参与细胞内大分子复合物的解聚过程,如核糖体的解聚和重新组装。它在维持细胞结构和功能方面发挥重要作用。此外,HSP100还参与应激反应和蛋白质降解过程^[16]。HSP72具有抗凋亡和保护细胞免受应激损伤的功能。HSP72还能参与细胞骨架的组成和细胞形态的维持。HSP72在细胞的生长、分化和生存中发挥重要作用^[17]。HSP72能够保护细胞免受高温、氧化应激等环境压力的影响,并参与蛋白质的合成和组装过程。此外,HSP72还参与免疫应答和炎症反应^[18]。

2 热休克蛋白在糖尿病肾病中的调控机制

DN发病机制涉及多种因素。高血糖是DN的主要诱因,长期高血糖会导致肾脏血流动力学改变、代谢紊乱和氧化应激等。此外,炎症反应、遗传易感性、高血压等因素也可能参与DN的发病过程。这些因素的相互作用导致肾脏损伤和功能障碍,最终引发DN^[26]。

2.1 抗氧化应激作用

氧化应激是DN发生发展的关键因素,主要是由于持续的高血糖状态导致体内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)包括过氧化氢、羟基自由基等生成增多。这些过量的ROS超出了内源性抗氧化系统的清除能力,导致氧化与抗氧化的平衡被打破,从而引发氧化应激。氧化应激会进一步导致蛋白质、脂质和DNA的损伤,加重DN的病情^[27]。HSPs具有直接清除ROS的能力。它们能够与ROS结合,从而减少其对细胞造成的损害。HSPs通过与蛋白质结合,保护细胞内的重要蛋白质免受氧化应激的损伤。它们不仅帮助维持蛋白质的稳定性和功能,还能防止蛋白质发生氧化、聚集和变性^[28]。氧化应激可以导致细胞凋亡,这是一个复杂的程序性细胞死亡过程。HSPs通过抑制凋亡相关蛋白的活性来发挥抗凋亡作用,从而保护肾脏细胞免受氧化应激的损伤。HSPs能够调控抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等的表达。这些抗氧化酶是细胞内的重要防御机制中的关键酶,能够清除ROS并保护细胞免受氧化损伤^[29]。HSPs参与免疫应答的调节,激发免疫细胞的活性,增强机体的抗氧化防御能力。在DN中,这有助于对抗氧化应激对肾脏的损害,并促进受损组织的修复和再生^[30]。此外,在氧化应激环境下,细胞自噬是一种保护性的细胞反应。HSPs能够促进细胞自噬的发生,帮助细胞清除受损的蛋白质和细胞器,维持细胞的正常功能^[31]。综上所述,这些作用共同保护肾脏免受DN的损害,并促进受损组织的修复和再生。

2.2 抗炎作用

DN的炎症反应是一个复杂的过程,涉及多种细胞(如巨噬细胞、T淋巴细胞等)和炎症介质(如细胞因子、趋化因子等)。在DN中,炎症介质,如细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等,趋化因子MCP-1、CXCL-1等和前列腺素等的表达水平异常升高。这

些炎症介质在肾脏组织中引发炎症反应,导致肾脏损伤和肾功能下降,进一步加重DN的病情^[32]。NF- κ B信号通路是调控炎症介质表达的关键途径。HSPs可以通过与NF- κ B的抑制蛋白IKB相互作用,抑制NF- κ B的激活,从而抑制炎症介质的表达^[33]。HSPs还可以影响炎症相关基因的表达,如通过调节TNF- α 、IL-1 β 等炎症相关基因的启动子的活性,抑制这些基因的表达,从而减少炎症介质的产生^[27]。MicroRNA是一类非编码RNA,可以调控基因的表达。HSPs可以通过调控microRNA的表达,影响炎症介质的表达。DHAS等^[34]研究发现,HSP60可以通过调控microRNA-21抑制NF- κ B信号通路的活性,从而抑制IL-6的表达。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是另一个重要的炎症介质调控途径。XIANG等^[35]研究发现,HSP27可以通过抑制MAPKs信号通路的活性,减少TNF- α 的产生和释放。HSPs具有免疫调节作用,可以通过调节免疫细胞的活性和功能,影响炎症介质的表达。ZENG等^[36]研究发现,HSP70可以抑制巨噬细胞、T淋巴细胞等免疫细胞的活化,减少炎症介质的产生。

2.3 保护血管内皮细胞

DN是一种由于长期高血糖状态导致的肾脏病变,其中血管内皮损伤是糖尿病血管并发症的重要组成部分,可导致血管通透性增加、血栓形成。HSPs可以保护血管内皮,减轻血管内皮损伤,改善血管通透性,有助于维持正常的血液循环。高糖环境下,血管内皮细胞凋亡是糖尿病血管并发症的重要环节^[37]。JAYASHREE等^[38]研究发现,可以通过抑制凋亡相关蛋白Fas蛋白的激活,从而抑制肾细胞凋亡,保护血管内皮细胞免受损伤。氧化应激是糖尿病血管内皮损伤的关键因素。HSPs具有抗氧化作用,可以通过抑制氧化应激相关酶的活性,减少氧化产物的生成,从而保护血管内皮细胞免受氧化损伤^[39]。炎症反应是糖尿病血管并发症的重要机制之一。HSPs可以抑制炎症相关分子的表达,减轻炎症反应,从而保护血管内皮细胞^[40]。血管内皮细胞的结构蛋白质在高温、高糖等应激条件下容易发生变性,导致细胞结构受损。HSPs可以与这些结构蛋白质相互作用,帮助它们正确折叠和组装,维持细胞的正常结构,从而保护血管内皮细胞^[41]。酶类蛋白质在细胞内参与多种生化反应。在DN中,HSPs可以通过与关键酶类

蛋白质的相互作用, 抑制氧化应激相关酶的活性, 减少氧化产物的生成, 保护血管内皮细胞^[42]。

2.4 调控凋亡相关基因表达

DN的一个重要特征是肾细胞的凋亡。肾细胞凋亡可导致肾小球硬化、肾小管间质纤维化等病理变化, 进一步加重肾功能损害。在DN中, 多种因素如高血糖、氧化应激、炎症反应等可触发细胞凋亡^[43]。在DN中, HSPs通过多种途径调控细胞凋亡相关基因表达。HSPs可以通过抑制凋亡信号通路来阻止细胞凋亡。PRASAD等^[44]研究发现, HSP70可以与凋亡相关蛋白如caspase-3相互作用, 抑制其活性, 从而阻止细胞凋亡。HSPs还可以调节细胞凋亡相关基因的表达。它们可以通过与DNA结合, 影响基因的转录和翻译, 从而调控凋亡相关基因的表达。TESCH等^[45]研究发现, 在DN中, HSP90可以与转录因子p53相互作用, 影响它们的活性, 从而调控细胞凋亡相关基因的表达。HSPs可以通过影响miRNA的表达, 进一步调控细胞凋亡相关基因的表达。TRABULUS等^[46]研究发现, HSP70可以影响miRNA-let-7的表达, 从而调控肾癌细胞凋亡。HSPs还可以与凋亡相关蛋白如Bcl-2家族、caspase家族等相互作用, 影响它们的活性, 从而调控细胞凋亡过程。HUA等^[47]研究发现, HSP100可以与caspase-3相互作用, 抑制其活性, 阻止细胞凋亡。

综上所述, HSPs在DN中发挥重要作用, 主要通过抗氧化应激、抗炎、保护血管内皮、促进细胞修复和调控凋亡相关基因表达等方式减轻肾脏损伤。然而, 目前关于HSPs在DN中的研究仍不够深入, 需要进一步探讨其具体的分子机制和调控网络。

3 热休克蛋白在糖尿病肾病中的生物标志物作用

DN的主要特征是肾小球滤过率逐渐下降且蛋白尿增多, 最终导致肾功能衰竭。一些研究通过动物模型和细胞实验发现, HSPs的表达水平在DN中发生变化, 并且这些变化与疾病的严重程度和进展密切相关^[4,19-20]。首先, 糖尿病高血糖状态可导致细胞处于氧化应激和蛋白质糖基化等压力环境下。此时, 细胞会通过上调HSPs的表达来抵抗这些压力^[4,19-20]。王奕等^[21]在一项纳入了164例患者的临床对照研究中发现, 尿液肾损伤分子1、丛生蛋白、HSP72的水平在研究对象中的从高到低为: 糖尿病肾病、糖尿

病无肾病、正常, 证明HSP72在2型DN的诊断中具有重要价值。其次, 在DN中, 肾小球和肾小管上皮细胞会受到高血糖、高血压等多种因素的影响而发生损伤。ZHANG等^[22]研究表明, 这些损伤可诱导肾脏细胞表达热休克蛋白, 尤其是HSP70和HSP90。这些HSPs在肾脏细胞中的表达有助于抵抗细胞损伤, 维持细胞功能。程怡等^[23]采用聚合酶链反应-限制性酶切片长度多态性分析技术检测261例2型糖尿病患者的HSP70-2(+1538A/G)基因多态性与2型糖尿病肾病的关系发现二者具有正相关关系。此外, 在DN患者的肾脏组织中, 炎症反应和免疫应答是明显的病理过程。研究表明, HSPs在这一过程中起着重要作用^[24]。它们不仅可以作为免疫细胞的激活剂, 还可以作为损伤信号的分子伴侣, 参与炎症反应和免疫应答的调节^[24]。周建东等^[25]应用病理组织学方法研究发现, DN患者肾脏组织中HSP47的过度表达, 会通过帮助前胶原分子细胞内处理及加工, 参与2型DN肾小球硬化及肾小管间质纤维化的形成。

4 调控HSPs干预DN

早期识别困难、病情复杂、血糖控制挑战、肾功能保护难度大, 以及药物选择和使用难度大等均均为治疗DN的阻碍。而在治疗过程中, 通过精准调控HSPs的表达, 有助于治疗DN^[1]。如上文所述, HSPs的异常表达与细胞损伤、炎症反应和氧化应激等密切相关。因此, 调控HSPs的表达, 可治疗DN^[3]。在药物治疗方面, 主要包括调控HSPs表达的药物的使用, 其主要作用机制: 通过药物调控HSPs的表达, 增强细胞对应激的抵抗力, 从而保护胰岛细胞、肾脏细胞等免受损伤。于向慧等^[48]研究发现, 雷公藤多苷可通过抑制PI3K/Akt通路, 进而抑制HSP90的表达, 促进PGC-1 α 的表达, 发挥抗炎和抗纤维化作用, 从而缓解DN。而冯松涛等^[49]研究发现, 替普瑞酮可诱导DN模型大鼠肾组织中HSP72的高表达, 并可降低Smad3及纤维连接蛋白的表达, 进而改善DN症状。抗炎药物作用机制: 通过抑制DN患者体内的炎症通路的激活, 减少炎症因子的释放, 降低HSPs的异常表达, 从而改善病情^[50]。抗氧化剂作用机制: 使用抗氧化剂可以清除体内的自由基, 减轻氧化应激对细胞的损伤, 从而抑制HSPs的表达

抑制免疫系统的过度激活,减轻炎症反应对肾脏的损伤^[52]。陈毅君等^[53]研究发现壳聚糖纳米颗粒负载落新妇苷可通过抑制MAPK14/HSP27通路的激活,减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡作用。此外,研究人员还利用干细胞、间充质干细胞等具有自我更新和分化能力的细胞,通过诱导分化或调节机体免疫系统,影响HSPs的表达,从而达到治疗DN的目的^[54]。

5 结语

DN的发病率日益呈现上升趋势,给全球公共卫生带来了巨大的挑战。HSPs作为细胞内的关键分子,在应对多种应激反应中发挥着至关重要的作用。本文综述了HSPs在DN中的作用机制及应用,以期能为该领域的研究提供新的视角和思路。HSPs不仅参与了糖尿病导致的条件应激和细胞损伤过程,而且在肾细胞的自我保护机制中也起到了关键作用。HSPs的应用在DN治疗中具有一定的潜力。通过调控HSPs的表达或活性,可以有效减轻DN的病理过程。虽然目前相关的研究尚处于初级阶段,但其在临床前模型的初步成功为我们提供了一种新的治疗策略。未来的研究将更多地关注于如何利用这一机制进行精准治疗,从而提高患者的生活质量和改善预后。然而,尽管我们对HSPs在DN中的作用有了更深入的了解,但仍有许多问题亟待解决。例如,HSPs在DN不同阶段的具体作用机制是什么?如何有效地调控热休克蛋白的表达和活性以达到最佳治疗效果?这些问题需要学界进一步深入研究。

参考文献 (References)

- [1] JEON Y H, OH S H, JUNG S J, et al. Observation of neutrophil extracellular traps in the development of diabetic nephropathy using diabetic murine models [J]. *Lab Anim Res*, 2024, 40(1): 38.
- [2] 姜一凡, 李小荣, 耿嘉逸, 等. 槲皮素通过抑制HMGB1/RAGE/NF- κ B信号通路减轻糖尿病引起的大鼠肾脏损伤[J]. *南方医科大学学报* (JIANG Y F, LI X R, GENG J Y, et al. Quercetin ameliorates diabetic kidney injury in rats by inhibiting the HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathway [J]. *Journal of Southern Medical University*), 2024, 44(9): 1769-75.
- [3] ARAVIND B, SHEERAKSHA R J, POORNIMA R, et al. Impact of heat stress on physiological characteristics and expression of heat shock proteins (HSPs) in groundnut (*Arachis hypogaea* L.) [J]. *Physiol Mol Biol Plants*, 2024, 30(10): 1691-706.
- [4] BURACZYNSKA M, SWATOWSKI A, BURAZYNSKA K, et al. Heat-shock protein gene polymorphisms and the risk of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Sci*, 2009, 116(1): 81-6.
- [5] CHEN L, GUO X, LIN W, et al. Curcumin derivative C210 induces Epstein-Barr virus lytic cycle and inhibits virion production by disrupting Hsp90 function [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26694.
- [6] SZTANGIERSKA W, WYSZKOWSKI H, POKORNOWSKA M, et al. Early steps of protein disaggregation by Hsp70 chaperone and class B J-domain proteins are shaped by Hsp110 [J]. *eLife*, 2024, 13: RP94795.
- [7] ZHAO Y, ZHANG L, DU J, et al. Mixture-of-experts based dissociation kinetic model for *de novo* design of HSP90 inhibitors with prolonged residence time [J]. *J Chem Inf Model*, 2024, 64(22): 8427-39.
- [8] GAO J, LIN M, QING J, et al. HSP70 promotes amino acid-dependent mTORC1 signaling by mediating CHIP-induced NPRL2 ubiquitination and degradation [J]. *FASEB J*, 2024, 38(21): e70147.
- [9] WEISS C, BERRUEZO A G, SERAIDY S, et al. Purification of functional recombinant human mitochondrial Hsp60 [J]. *Methods Enzymol*, 2024, 707: 423-40.
- [10] CHIERICHETTI M, CRISTOFANI R, CRIPPA V, et al. Small heat shock protein B8: from cell functions to its involvement in diseases and potential therapeutic applications [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(10): 2872-86.
- [11] ZHAO C, XIANG H, LI M, et al. Heat shock protein 110: a novel candidate for disease diagnosis and targeted therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(12): 104199.
- [12] ABEZA C, BUSSE P, PAIVA A C F, et al. The HSP90/R2TP quaternary chaperone scaffolds assembly of the TSC complex [J]. *J Mol Biol*, 2024,

- 综述(XU J W, HUANG S M. Heat shock protein 70 gene family and kidney disease [J]. Medical Review), 2010, 16(16): 2422-4.
- [21] 王奕, 孟祥英, 叶巍巍, 等. KIM1、丛生蛋白联合热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病诊断的临床意义 [J]. 中国医药指南 (WANG Y, MENG X Y, YE W W, et al. KIM1, clinical significance of cluster protein combined with heat shock protein 72 in the diagnosis of type 2 diabetes nephropathy [J]. Chinese Medical Guide), 2021, 19(10): 33-5.
- [22] ZHANG J, CAI Y, QIN Y, et al. Heat shock protein 70 promotes the progression of type 2 diabetic nephropathy by inhibiting T-cell immunoglobulin and mucin domain-3 and thereby promoting Th17/Treg imbalance [J]. Nephrology, 2024, 29(12): 806-14.
- [23] 程怡, 李红, 尹雪瑶, 等. 热休克蛋白 70-2 基因多态性与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 浙江医学 (CHENG Y, LI H, YIN X Y, et al. Study on the correlation between heat shock protein 70-2 gene polymorphism and diabetes nephropathy [J]. Zhejiang Medical Science), 2023, 35(11): 980-2, 1012.
- [24] JOZI F, KHEIRIPOUR N, AKHVAN TAHERI M, et al. Long-term effects of warm water immersion on kidney tissue damage in diabetic rats [J]. Iran J Basic Med Sci, 2024, 27(9): 1162-71.
- [25] 周建东, 刘殿阁, 陈涵枝, 等. 热休克蛋白 47 在 2 型糖尿病肾病中的表达及其意义 [J]. 现代医学 (ZHOU J D, LIU D G, CHEN H Z, et al. Expression and significance of heat shock protein 47 in type 2 diabetes nephropathy [J]. Modern Medicine), 2012, 40(3): 297-302.
- [26] JEON Y H, OH S H, JUNG S J, et al. Observation of neutrophil extracellular traps in the development of diabetic nephropathy using diabetic murine models [J]. Lab Anim Res, 2024, 40(1): 38.
- [27] ZHUANG L G, ZHANG R, JIN G X, et al. Asiaticoside improves diabetic nephropathy by reducing inflammation, oxidative stress, and fibrosis: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. World J Diabetes, 2024, 15(10): 2111-22.
- [28] WANG H, LI W. Puerarin alleviates the high glucose-induced oxidative stress via the RAGE/PKC/NOX4 axis in renal mesangial cells [J]. J Toxicol Sci, 2024, 49(11): 497-507.
- [29] BRDAL I, RACETIN A, JELICIC I, et al. Expression of autophagy markers LC3B, LAMP2A, and GRP78 in the human kidney during embryonic, early fetal, and postnatal development and their significance in diabetic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9152.
- [30] YANG Z, CHEN L, HUANG Y, et al. Proteomic profiling of laser capture microdissection kidneys from diabetic nephropathy patients [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2024, 1243: 124231.
- [31] WANG X, SUN Z, FU J, et al. LRG1 loss effectively restrains glomerular TGF- β signaling to attenuate diabetic kidney disease [J]. Mol Ther, 2024, 32(9): 3177-93.
- [32] 吴红艳, 刘新亮, 何加芹, 等. 糖尿病哑铃健身操对早期糖尿病肾病治疗效果及炎症因子的影响 [J]. 东南大学学报(医学版) (WU H Y, LIU X L, HE J Q, et al. Effect of diabetes dumbbell calisthenics on the treatment of early diabetes nephropathy and inflammatory factors [J]. Journal of Southeast University, Medical Edition), 2024, 43(5): 677-83.
- [33] CHEN R, FAN J, WU Y, et al. Strobilanthes sarcothiza root phenolic extract prevent diabetic nephropathy in mice by regulating NF- κ B/IL-1 β signaling and glycerophospholipid metabolism [J]. J Pharm Biomed Anal, 2024, 253: 116534.
- [34] DHAS Y, ARSHAD N, BISWAS N, et al. MicroRNA-21 silencing in diabetic nephropathy: insights on therapeutic strategies [J]. Biomedicines, 2023, 11(9): 2583.
- [35] XIANG F, LI X, HU W. Cornuside ameliorates diabetic nephropathy possibly by regulating angiogenesis and MAPK signaling [J]. Tohoku J Exp Med, 2024, doi: 10.1620/tjem.2024.J112.
- [36] ZENG S N, LI Y, LI Y M, et al. Weighted gene co-expression network analysis of key targets and interventional mechanism of Milkvetch root in diabetic nephropathy [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(20): 9614-27.
- [37] WANG B H, ROBERT R, MARQUES F Z, et al. Chemokine receptor CXCR7 antagonism ameliorates cardiac and renal fibrosis induced by mineralocorticoid excess [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26985.
- [38] JAYASHREE K, SENTHILKUMAR G P, PARAMESWARAN S, et al. Association of elevated extracellular HSP72 in albuminuria with systemic inflammation and disease progression

- shock protein 90 and PGC-1 α in rats with diabetes nephropathy through PI3K/Akt pathway [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2021, 31(22): 10-6.
- [49] 冯松涛, 陈思远, 周洁, 等. 替普瑞酮对糖尿病肾病大鼠尿蛋白及血肌酐浓度的影响[J]. 江苏大学学报(医学版)(FENG S T, CHEN S Y, ZHOU J, et al. Effects of teprenone on urinary protein and serum creatinine concentration in rats with diabetes nephropathy [J]. Journal of Jiangsu University, Medical Edition), 2017, 27(5): 412-5.
- [50] 曲晓蕾, 白寿军, 姬婷婷, 等. 非奈利酮联合恩格列净治疗早中期糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床(QU X L, BAI S J, JI T T, et al. Clinical study on the treatment of early and middle stage diabetes nephropathy with fenelidone combined with engegligin [J]. Modern drugs and clinical), 2024, 39(10): 2645-50.
- [51] 徐艳梅, 李雪芹, 许琛, 等. 黄芪多糖调控SIRT1抑制高糖诱导肾足细胞氧化应激和凋亡[J]. 中国中西医结合杂志(XU Y M, LI X Q, XU C, et al. Huangqi polysaccharide regulates SIRT1 and inhibits high glucose induced oxidative stress and apoptosis in renal podocytes [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), 2024, 44(10): 1221-7.
- [52] MA J, DONG Y, LIU J, et al. The role of GRB2 in diabetes, diabetes complications and related disorders [J]. Diabetes Obes Metab, 2025, 27(1): 23-34.
- [53] 陈毅君, 李湘, 胡剑卓. 壳聚糖纳米颗粒负载落新妇苷通过调控MAPK14/HSP27影响高糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡[J]. 安徽医科大学学报(CHEN Y J, LI X, HU J Z. Chitosan nanoparticles loaded with quercetin affect high glucose induced ferroptosis of renal tubular epithelial cells by regulating MAPK14/HSP27 [J]. Journal of Anhui Medical University), 2024, 59(9): 1610-20.
- [54] 高和平, 米焱, 王彩丽, 等. 人脐带间充质干细胞对糖尿病肾病大鼠肾脏HIF-1 α 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志(GAO H P, MI Y, WANG C L, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the expression of HIF-1 α in kidney of rats with diabetes nephropathy [J]. Chinese Journal of Modern Medicine), 2024, 34(9): 39-49.