·综述·

氧化应激损伤在糖尿病肾脏疾病发病及治疗中的研究进展

倪利华[1]　吴小燕[1,2]

[1]武汉大学中南医院肾病内科，武汉 430071；[2]武汉大学中南医院全科医学科，武汉 430071

通信作者：吴小燕，Email：wuxiaoyan2k6@163.com

【摘要】 糖尿病肾脏疾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病患者常见的微血管并发症，也是导致终末期肾病的主要病因。DKD 发病机制复杂，其中氧化应激（oxidative stress，OS）损伤被认为是连接高糖代谢异常与肾脏结构及功能损害的重要病理环节。高糖环境可通过促进活性氧过度生成以及削弱抗氧化防御系统，引起氧化还原稳态失衡，进而导致肾小球细胞、肾小管上皮细胞及免疫细胞损伤，并促进炎症反应和纤维化进程。近年来，针对 OS 相关机制的治疗策略不断发展，包括代谢调控药物、抗氧化剂、线粒体靶向治疗以及基因和细胞治疗等。本文系统综述了 OS 损伤在 DKD 发生、发展中的作用机制及相关治疗进展，以期为 DKD 发病机制研究和靶向治疗策略开发提供新的理论依据。

【关键词】 糖尿病肾脏疾病；氧化应激；肾小管上皮细胞损伤；线粒体功能障碍；抗氧化治疗

基金项目： 国家自然科学基金项目（82200807，82370696）

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.012

Research progress on oxidative stress in the pathogenesis and treatment of diabetic kidney disease

Ni Li-hua[1], *Wu Xiao-yan*[1,2]

[1]*Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan* 430071, *China*; [2]*Department of General Practice, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan* 430071, *China*

Corresponding author: *Wu Xiao-yan*, *Email*: *wuxiaoyan2k6*@163.*com*

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is a common microvascular complication in patients with diabetes and represents a leading cause of end-stage renal disease. The pathogenesis of DKD is complex, with oxidative stress (OS) being a critical pathological link between hyperglycemic metabolic disturbances and renal structural and functional impairment. Hyperglycemic conditions induce excessive reactive oxygen species (ROS) production and impair antioxidant defense systems, resulting in redox imbalance and consequently injury of glomerular cells, renal tubular epithelial cells, and immune cells. These in turn promote inflammatory responses and renal fibrosis. In recent years, therapeutic strategies targeting OS-related mechanisms have attracted increasing attention, including metabolic regulatory agents, antioxidants, mitochondria-targeted therapies, as well as gene- and cell-based therapies. This review summarizes the role of OS in the pathogenesis and progression of DKD and discusses current advances in OS-targeted strategies, providing new insights into the mechanisms underlying DKD and the development of potential targeted interventions.

【Key words】 Diabetic kidney disease; Oxidative stress; Renal tubular epithelial cell injury; Mitochondrial dysfunction; Antioxidant therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82200807, 82370696)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.012

一、糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)及氧化应激(oxidative stress, OS)概述

截至目前，DKD已经成为全球范围内引起终末期肾病的重要的原因。据国际糖尿病联盟最新数据显示，全球糖尿病患者数量预计将持续增长，DKD作为糖尿病的重要微血管并发症，影响30%～40%的糖尿病患者，并显著增加终末期肾病发生风险[1-2]。随着DKD患者病情的逐渐恶化，疾病常常最终发展为终末期肾病，给患者本人、家庭以及社会带来了巨大的心理压力和沉重的经济负担。

DKD的发病机制复杂，血液动力学改变、代谢异常、晚期糖基化产物的形成以及OS等因素被认为在DKD的发生和进展中发挥着重要作用，尤其OS被认为是连接高糖代谢异常与肾脏结构及功能损伤的重要病理环节。正常情况下，机体内促氧化物质生成与抗氧化防御系统维持动态平衡。当受到持续高糖等病理刺激时，活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生增加或抗氧化能力下降，可导致氧化还原稳态失衡。过量ROS主要来源于线粒体、内质网及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶系统，可通过氧化修饰脱氧核糖核酸、蛋白质和脂质，引起细胞结构及功能异常[3]。

在DKD高糖微环境中，持续增加的ROS超过机体清除能力，导致肾脏OS累积，并进一步诱导肾小球细胞、肾小管上皮细胞以及免疫细胞损伤，激活炎症、纤维化及细胞死亡相关信号通路，最终促进肾脏损伤和疾病进展。因此，深入解析OS介导的DKD损伤机制，并探索针对OS的干预策略，对于DKD早期防治具有重要意义。

二、DKD中OS调控机制

在DKD发生、发展过程中，OS失衡主要表现为ROS生成增加与抗氧化防御能力下降两个方面，其中持续高糖刺激诱导ROS过量产生是OS形成的重要起始环节。

1. ROS生成过多　在糖尿病或持续高糖状态下，肾脏氧化还原稳态发生破坏，多种代谢异常过程共同促进ROS过量生成，包括线粒体电子传递链异常、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)积累以及NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)激活等，其中NOX4作为肾脏中重要的ROS来源之一，被认为参与DKDOS损伤过程，其异常激活可促进炎症反应和纤维化进展[4]。此外，ROS介导的氧化损伤产物，如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2′-deoxyguanosine, 8-OHdG)在DKD患者及动物模型中明显升高，可作为反映肾脏氧化损伤的重要指标[5]。

2. 抗氧化防御能力下降　正常情况下，机体通过超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)以及过氧化氢酶等抗氧化系统维持ROS动态平衡。然而，在DKD高糖微环境中，抗氧化防御能力下降导致ROS持续积累并加重肾脏损伤。近年来研究发现，核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf2)介导的抗氧化应答通路是维持肾脏氧化还原稳态的重要调控机制，其功能异常与DKD进展密切相关[6]。

综上，高糖诱导的ROS过度生成以及抗氧化能力下降共同导致OS失衡，是促进DKD发生、发展的重要机制。

三、OS介导DKD肾脏损伤

在DKD状态下，持续升高的血糖水平导致肾脏代谢负荷增加，促进线粒体氧化磷酸化异常及ROS过量生成。过量ROS不仅能够直接氧化损伤细胞内DNA、蛋白质及脂质结构，还可通过激活炎症、纤维化以及细胞死亡相关信号通路，影响肾脏不同类型细胞功能。近年来研究发现，足细胞、肾小球系膜细胞、肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞以及免疫细胞均可受到OS影响，并共同参与DKD的发生、发展过程。

1. 足细胞损伤　足细胞是肾小球基底膜外侧的终末分化的细胞，构成肾小球滤过屏障的重要组成部分。它不仅参与肾小球滤过屏障的构建，还在肾小球毛细血管内外压力的稳定调节中发挥重要作用。足细胞生成肾小球基底膜的基质成分并维持其正常形态，保证肾小球滤过功能的正常运行。

在DKD高糖环境中，持续增加的ROS可导致足细胞氧化损伤，引起细胞骨架重塑、足突融合以及裂孔隔膜相关蛋白异常表达，最终破坏肾小球滤过屏障。有研究发现，高糖刺激可导致足细胞内OS水平升高，并伴随脂质过氧化产物增加以及抗氧化能力下降；动物实验也证实，DKD模型中肾组织氧化损伤增强，抗氧化酶水平降低[7-8]。此外，OS可通过调控多种细胞信号通路促进足细胞凋亡，包括信号传导及转录激活因子、腺苷酸活化蛋白激酶等相关通路。因此，ROS介导的足细胞损伤被认为是DKD早期肾小球损伤的重要机制之一。

2. 系膜细胞损伤　肾小球系膜细胞位于肾小球毛细血管袢之间，具有维持肾小球毛细血管网结构完整性、调节肾小球滤过率等重要功能。正常情况下，系膜细胞的ROS生成量较少，参与正常代谢。然而，在高糖环境下，肾小球系膜细胞会产生大量ROS，超过肾脏内源性抗氧化物质的清除能力，从而导致OS损伤。

OS可促进系膜细胞异常活化，诱导细胞增殖并促进胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质成分过度沉积，是导致肾小球基质扩张和硬化的重要机制。此外，ROS还可通过调控磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等相关信号通路，影响系膜细胞炎症反应、自噬功能及纤维化表型转变，进一步加速DKD进展[9]。因此，抑制系膜细胞OS反应、维持细胞内氧化还原稳态，可能有助于延缓DKD相关肾小球损伤。

3. 肾小球内皮细胞损伤　肾小球内皮细胞是构成肾小球滤过屏障的重要组成部分，其完整性对于维持正常肾小球滤过功能具有重要意义。由于内皮细胞长期暴露于循环血液环境中，容易受到高血糖、炎症因子以及OS等多种因素影响。在DKD发生过程中，ROS过量生成可导致内皮细胞氧化损伤，破坏内皮屏障功能。研究表明，OS可通过影响一氧

化氮(nitric oxide, NO)生成及生物利用度,导致NO/ROS平衡失调,引起内皮功能障碍[10],同时线粒体ROS积累可进一步促进内皮细胞炎症反应及细胞损伤,影响肾小球微血管稳定性。此外,受损的内皮细胞还可通过细胞间通讯影响系膜细胞和其他肾脏固有细胞功能,促进肾小球硬化和纤维化形成。因此,靶向内皮细胞OS损伤可能成为改善DKD微血管病变的重要策略。

4. 肾小管上皮细胞损伤及间质纤维化 越来越多研究认为,肾小管损伤在DKD发生、发展过程中发挥重要作用,而OS是介导肾小管损伤的重要机制之一。与传统认为DKD主要起始于肾小球损伤不同,肾小管上皮细胞异常可发生于疾病早期,并与后续肾功能下降及间质纤维化密切相关[11]。

在高糖环境下,肾小管细胞由于代谢需求增加,易发生线粒体功能障碍并产生大量ROS。过量ROS可诱导线粒体膜电位下降、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成障碍以及细胞凋亡,同时促进炎症反应和纤维化相关信号激活。研究发现,高糖诱导的OS能够激活MAPK等信号通路,促进肾小管上皮细胞损伤和纤维化形成[12]。此外,OS还与肾小管细胞铁死亡密切相关,抗氧化防御系统异常可进一步促进细胞损伤。肾小管上皮细胞氧化损伤不仅直接影响细胞功能,还可通过释放炎症因子和促纤维化因子,激活间质成纤维细胞,促进肌成纤维细胞转化以及胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质沉积[13],同时ROS可通过核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号通路增强炎症反应,进一步推动肾小管间质纤维化进展。因此,靶向调控肾小管上皮细胞OS、改善线粒体功能障碍,可能成为延缓DKD进展的重要治疗策略。

5. 免疫炎症反应 免疫炎症反应是OS介导DKD进展的重要环节。近年来研究发现,DKD并非单纯由肾脏固有细胞损伤所驱动,而是伴随着复杂的免疫微环境重塑。持续高糖刺激可诱导肾脏ROS过度生成,促进氧化损伤相关分子释放,并激活多种炎症信号通路,从而影响免疫细胞募集、极化及功能状态,其中巨噬细胞是参与DKD炎症反应的重要免疫细胞类型[14]。OS可促进单核细胞向肾脏募集,并诱导巨噬细胞向促炎表型(M1型)偏移,促进肿瘤坏死因子α、白细胞介素(interleukin, IL)1β、IL-6等炎症因子释放。这些炎症介质不仅可直接损伤肾小球和肾小管细胞,还能够进一步刺激ROS生成,形成“OS-炎症激活”的正反馈循环,加速肾脏结构和功能损害。此外,ROS还可通过激活NF-κB、MAPK等经典炎症信号通路,促进炎症基因转录,并参与肾脏纤维化进程。

除细胞免疫外,补体系统作为先天免疫的重要组成部分,在DKD OS损伤过程中也发挥重要作用。高糖和OS环境可促进补体相关分子异常激活,补体裂解产物补体成分C3a、补体C5a等可进一步增强炎症细胞募集和促炎反应,加重肾脏微血管及肾小管损伤[15]。因此,靶向OS介导的免疫炎症网络,可能为DKD治疗提供新的干预策略[16]。

6. 表观遗传调控 OS不仅通过直接损伤细胞结构影响DKD进展,还可通过诱导表观遗传重塑参与疾病持续发展。近年来,“代谢记忆”现象受到广泛关注,即即使血糖水平得到改善,既往高糖暴露仍可导致炎症和纤维化反应持续存在,而表观遗传异常被认为是其中的重要机制[17]。

高糖环境下产生的大量ROS能够影响脱氧核糖核酸甲基化、组蛋白修饰以及非编码核糖核酸表达,从而改变OS、炎症及纤维化相关基因的转录状态。例如,ROS介导的染色质重塑可促进转化生长因子β、NF-κB等关键致病通路持续激活,增强细胞外基质沉积和炎症因子表达[18]。此外,组蛋白修饰异常也可通过调节染色质开放状态影响DKD相关基因表达。

近年来,非编码RNA尤其是微小RNA(microRNA, miRNA)和长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),被认为是连接OS与DKD进展的重要调控因子[19]。部分miRNA可通过调节ROS生成、抗氧化酶表达以及炎症相关通路影响肾脏细胞损伤,而lncRNA则可通过调控染色质状态和转录网络参与DKD纤维化形成。因此,OS诱导的表观遗传异常不仅参与DKD发生、发展,也可能为疾病长期持续及精准治疗提供新的靶点。

四、抗OS损伤治疗的研究现状

近年来,OS被认为是连接高糖代谢异常与DKD肾脏损伤的重要环节,针对ROS产生、抗氧化防御以及OS相关信号通路的治疗策略逐渐受到关注。目前,DKD抗氧化治疗主要包括代谢调控药物、抗氧化剂、线粒体靶向治疗、核酸治疗以及细胞和基因治疗等策略。这些治疗方法通过降低ROS生成、增强抗氧化能力或调控OS相关通路,发挥肾脏保护作用。

1. 降糖药物 高血糖引起的OS损伤是DKD进展的重要机制之一。降糖治疗,如二甲双胍、噻唑烷二酮类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)和胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,已被证明能够显著减轻OS,改善DKD的肾脏损伤。二甲双胍通过激活MAPK和沉默信息调节因子1-叉头状转录因子O1信号通路,减轻肾脏氧化损伤,促进自噬并改善肾小管间质纤维化。噻唑烷二酮类药物(如罗格列酮)通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活子1α,抑制OS和肾脏纤维化,具有肾脏保护作用。GLP-1受体激动剂(如利拉鲁肽)通过激活MAPK-雷帕霉素靶蛋白-自噬-ROS通路,减轻高血糖引起的OS,保护肾小管和足细胞的功能。SGLT2i是一种新型的口服降糖药,其在心、肾的保护作用也逐渐被发现[20]。这些研究表明,降糖治疗不仅改善血糖控制,还通过调节OS途径对DKD提供重要的肾脏保护,为DKD的治疗提供了新的靶向策略。

2. 降脂药物 高脂血症在DKD的发生和进展中起着重要作用。降脂药物,尤其是他汀类药物,不仅用于心血管疾病的二级预防,还在糖尿病患者和CKD患者的治疗中展现

出改善OS和保护肾脏的潜力。降脂药物如他汀类药物、依泽替米贝、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)抑制剂等,通过抑制胆固醇生成和减少脂质过氧化,能够显著降低体内的OS水平,从而减轻肾脏的氧化损伤,减缓DKD的进展。此外,研究显示,PCSK9抑制剂能够通过促进巨噬细胞自噬来抑制OS,进而减轻动脉硬化的发展,并对糖尿病引起的肾脏损伤产生保护作用[21]。因此,降脂药物不仅通过降低血脂,还能改善OS,为DKD治疗提供了新的思路和潜在的治疗方向。

3. 微小RNA(microRNA, miRNA, miR)　miRNA是一类长度为18～25个核苷酸的非编码RNA,通过结合靶基因mRNA的3′非翻译区,调控基因转录后表达,在DKD发生、发展过程中发挥重要作用。近年来研究发现,miRNA不仅参与炎症、纤维化和细胞凋亡调控,还可通过调节ROS生成、抗氧化防御系统以及线粒体功能参与OS损伤过程。在高糖环境下,部分miRNA可通过调控OS相关靶基因发挥肾脏保护作用[22]。例如,miR-205可通过靶向Toll样受体4/NF-κB炎症信号通路,减少高糖诱导的OS和炎症反应,从而减轻肾小球系膜细胞损伤。miR-377可通过调控p21蛋白激活激酶1(P21 activated kinase 1, PAK1)以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)1/SOD2表达影响ROS生成,参与DKD氧化损伤调节[23]。此外,miR-21异常表达可通过抑制SOD2促进ROS积累并导致线粒体功能障碍,加重肾脏细胞损伤。

除调控ROS生成外,miRNA还参与线粒体稳态维持。研究发现,部分miRNA可通过调节线粒体功能相关基因表达,影响氧化磷酸化过程、ATP生成以及ROS代谢。例如,miR-124-3p等多种miRNA被证实参与DKD中的线粒体功能障碍和OS调控,并影响肾小管上皮细胞损伤及纤维化进程[24]。此外,miRNA还可通过调节炎症信号通路和抗氧化防御系统,参与DKD多种病理过程。因此,miRNA作为连接OS、炎症反应和线粒体功能异常的重要调控因子,具有潜在的治疗价值。然而,目前miRNA治疗仍面临递送效率、组织特异性以及脱靶效应等问题,未来仍需进一步研究。

4. 中药及中成药　大量研究表明,多种中药活性成分和复方制剂能够通过调节氧化还原平衡、增强内源性抗氧化防御系统以及抑制炎症和纤维化反应发挥肾脏保护作用。例如黄芪、丹参、黄酮类化合物以及绿原酸等天然活性成分可通过激活Nrf2/血红素加氧酶1抗氧化通路,促进抗氧化酶表达,降低ROS积累,从而减轻高糖诱导的肾脏氧化损伤。动物研究发现,中药复方糖肾方能够降低DKD小鼠模型肾组织ROS水平,改善肾小球硬化及肾小管间质损伤[25]。此外,葫芦巴、补骨脂等中药成分也被报道具有调节OS和改善糖脂代谢异常的作用。尿毒清颗粒等中成药也可能通过调节氧化/抗氧化平衡,减少氧化产物生成,提高机体抗氧化能力。

然而,由于中药及中成药成分复杂,其具体活性成分、作用靶点以及药物代谢过程仍缺乏系统阐明,同时中药治疗DKD仍需要更多高质量、多中心临床研究进一步验证其长期疗效和安全性。

5. 抗氧化剂　直接降低ROS水平、恢复氧化还原稳态是抗氧化治疗的重要策略。目前,多种天然抗氧化剂已被用于DKD氧化损伤研究。α-硫辛酸(α-lipoic acid, ALA)是一种具有水脂双溶性的强效抗氧化剂,可通过直接清除ROS、促进谷胱甘肽等内源性抗氧化物质再生以及改善线粒体功能发挥保护作用。研究表明,ALA能够降低糖尿病模型中的氧化损伤水平,并改善肾脏炎症和纤维化改变[26]。

此外,维生素C和维生素E作为经典抗氧化剂,也被证实能够降低OS相关指标,改善DKD动物模型中的肾脏损伤。然而,由于传统抗氧化剂主要通过非特异性清除ROS发挥作用,存在组织靶向性不足、治疗效果有限等问题。因此,如何提高抗氧化治疗的精准性和有效性仍是未来研究重点。

6. 靶向线粒体的抗氧化剂　线粒体是DKD OS的重要来源,也是ROS产生和细胞损伤的重要调控中心。因此,针对线粒体氧化损伤的精准干预逐渐成为新的治疗方向。传统抗氧化剂如维生素E、辅酶Q等虽然能够降低ROS水平,但由于在线粒体内分布有限,其治疗效果受到一定限制。

线粒体靶向抗氧化剂MitoQ由辅酶Q10与三苯基膦基团结合而成,能够在线粒体内膜富集,并利用其抗氧化活性减少电子传递链过程中ROS产生。研究发现,MitoQ能够改善糖尿病动物模型中的肾小球和肾小管功能异常,降低肾组织氧化损伤[27]。此外,针对线粒体功能障碍的其他策略,如促进线粒体自噬、改善线粒体动力学以及恢复线粒体生物发生,也逐渐成为DKD治疗研究热点。

7. 其他药物　除直接针对OS的治疗策略外,部分临床常用肾脏保护药物也具有调节ROS生成和氧化损伤的作用。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂、钙离子拮抗剂等,均展现出显著的抗氧化活性,能够有效降低ROS的生成,减轻肾脏OS损伤,并改善肾脏的病理结构。近年来,非甾体选择性醛固酮受体拮抗剂finerenone在DKD治疗中的应用进一步受到关注,其除改善肾脏结局外,也可能通过降低炎症和OS发挥作用[28]。

8. 干细胞治疗　干细胞治疗作为一种新兴治疗策略,在DKD OS损伤修复方面展现出潜在应用价值。近年来,尤其是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其较强的免疫调节能力、旁分泌功能以及组织修复潜力,成为DKD治疗研究中的重要方向。研究表明,MSCs可通过分泌多种生物活性因子,包括抗氧化因子、生长因子及抗炎细胞因子,改善糖尿病环境下的氧化还原失衡,降低ROS过度生成,从而减轻肾脏OS损伤[29]。

此外,MSCs来源的外泌体也被认为是发挥肾脏保护作用的重要介质,其携带的miRNA及蛋白质等活性分子能够调控OS、炎症反应以及纤维化相关信号通路,促进肾小管上皮细胞功能恢复。动物研究显示,MSCs治疗能够减少DKD模型中的肾小管损伤、炎症细胞浸润及细胞外基质沉积,并改善肾功能异常[30]。

然而，目前干细胞治疗在DKD中的应用仍主要处于基础研究阶段，其治疗效果受到细胞来源、移植方式、体内存活时间以及作用机制不明确等因素限制。此外，长期安全性和临床治疗方案仍需进一步验证。因此，未来需要结合细胞工程、外泌体技术以及精准递送策略，进一步提高干细胞治疗在DKD中的有效性和安全性。

9. 基因治疗　基因治疗作为一种新兴治疗策略，近年来逐渐成为DKD精准治疗领域的重要研究方向。由于OS贯穿DKD发生、发展的多个阶段，靶向调控OS相关基因可能成为改善肾脏损伤的重要途径。

围绕OS调控通路的基因调控策略受到广泛关注，其中Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1（kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）/Nrf2信号通路是维持细胞氧化还原稳态的重要调控轴。OS刺激可促进Nrf2从Keap1介导的降解过程中释放，并转位进入细胞核，进一步激活抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE），促进HO-1、醌氧化还原酶1、超氧化物歧化酶等下游抗氧化基因表达，增强ROS清除能力，从而减轻OS介导的肾脏损伤。因此，针对Nrf2相关信号通路的调控策略被认为是DKD抗氧化治疗的重要方向[31]。

除直接调控抗氧化通路外，针对DKD关键致病分子的基因调控策略也逐渐受到关注。近期研究发现，促红细胞生成素产生肝细胞受体相互作用蛋白β2作为一种重要的膜蛋白信号分子，在DKD中参与调节肾小管间质纤维化过程。最新研究发现，促红细胞生成素产生肝细胞受体相互作用蛋白β2表达调控能够减轻DKD模型中的肾小管间质纤维化，并改善OS相关损伤，提示靶向关键功能基因或信号分子的调控策略可能成为DKD精准治疗的新方向[32]。

近年来，随着基因递送技术的发展，针对特定肾脏细胞类型的基因治疗策略也取得了新的进展。例如，足细胞特异性血管内皮生长因子C基因递送可改善实验性糖尿病模型中的肾小球通透性增加和糖萼损伤，保护肾小球滤过屏障功能，提示细胞类型特异性的基因治疗策略可能为DKD精准治疗提供新的思路[33]。

综上所述，针对DKD的抗OS治疗正取得越来越多的进展，通过SGLT2抑制剂、微小RNA、抗氧化剂、中药、干细胞治疗和基因治疗等手段，OS的有效调控为DKD的治疗提供了新的思路和可能性。然而，仍然需要进一步的研究来验证这些治疗策略的长期效果和临床应用的安全性。未来的研究应更加关注如何精准干预OS，结合个体化治疗，最终实现DKD的早期诊断与精准治疗。

五、总结与展望

OS在DKD发生、发展过程中发挥重要作用，是连接高糖代谢异常与肾脏结构及功能损伤的重要病理环节。持续高糖刺激导致ROS过度生成，并通过诱导线粒体功能障碍、炎症激活、细胞死亡以及纤维化反应，促进肾小球和肾小管损伤。不同类型肾脏细胞对OS的响应存在明显差异，其中足细胞、肾小管上皮细胞等可能在疾病早期即发生功能异常，而不同细胞间ROS产生、信号传递及相互调控机制仍需进一步阐明。因此，未来研究需要更加关注OS在不同细胞类型和疾病阶段中的动态变化，以实现更加精准的干预策略。

目前，针对OS损伤的治疗研究已取得一定进展，包括改善代谢异常的降糖药物、调控氧化还原稳态的抗氧化剂、线粒体靶向治疗以及核酸和基因治疗等。部分临床常用药物，如SGLT2抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂及他汀类药物等，也被发现具有调节OS和改善肾脏保护作用。然而，直接靶向ROS的治疗仍面临诸多挑战，包括ROS产生机制复杂、不同阶段作用存在差异以及传统抗氧化剂靶向性不足等问题。未来研究应进一步探索OS与炎症、线粒体功能障碍、铁死亡及表观遗传调控之间的相互作用，并结合疾病阶段和患者个体特征，发展更加精准、安全和有效的抗氧化治疗策略，为DKD早期防治提供新的理论依据和治疗方向。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参　考　文　献

[1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

[2] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.

[3] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3711. DOI: 10.3390/ijms20153711.

[4] Tang DZ, Liu ZY, He Y, et al. Connexin32 inhibits renal tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease by regulating NOX4/MRTF-a positive feedback loop[J]. Eur J Pharmacol, 2026, 1029: 179007. DOI: 10.1016/j.ejphar.2026.179007.

[5] Spoto B, Politi C, Pizzini P, et al. 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA injury, in diabetic kidney disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2025, 35(2): 103722. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.08.015.

[6] Yuan C, Chang FP, Zhou QY, et al. S1R mediates NRF2 dependent ferroptosis of renal tubular epithelial cells to promote renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(4): 955-970. DOI: 10.7150/ijms.104324.

[7] Mohandes S, Doke T, Hu HL, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest, 2023, 133(4): e165654. DOI: 10.1172/JCI165654.

[8] Zhou J, Wang SX, Lou JX, et al. FGF4-FGFR1 signaling promotes podocyte survival and glomerular function to ameliorate diabetic kidney disease in male mice[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 10430. DOI: 10.1038/s41467-025-65978-4.

[9] Lin W, Liu GJ, Kang XW, et al. Ellagic acid inhibits high glucose-induced injury in rat mesangial cells via the PI3K/Akt/

FOXO3a signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 1017. DOI: 10.3892/etm.2021.10449.

[10] Casalena GA, Yu LP, Gil R, et al. The diabetic microenvironment causes mitochondrial oxidative stress in glomerular endothelial cells and pathological crosstalk with podocytes[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 105. DOI: 10.1186/s12964-020-00605-x.

[11] Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(6): 317-336. DOI: 10.1038/s41581-020-0256-y.

[12] Lv ZM, Wang Q, Wan Q, et al. The role of the p38 MAPK signaling pathway in high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of cultured human renal tubular epithelial cells[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(7): e22806. DOI: 10.1371/journal.pone.0022806. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829520/

[13] Gewin LS. Renal fibrosis: Primacy of the proximal tubule[J]. Matrix Biol, 2018, 68/69: 248-262. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.006.

[14] Fu J, Sun ZG, Wang X, et al. The single-cell landscape of kidney immune cells reveals transcriptional heterogeneity in early diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(6): 1291-1304. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.026.

[15] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318. DOI: 10.1038/nrneph.2017.31.

[16] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030[J]. Kidney Int, 2023, 103(2): 282-296. DOI: 10.1016/j.kint.2022.10.030.

[17] Mimura I, Chen Z, Natarajan R. Epigenetic alterations and memory: key players in the development/progression of chronic kidney disease promoted by acute kidney injury and diabetes[J]. Kidney Int, 2025, 107(3): 434-456. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.031.

[18] Liu Z, Liu JH, Wang WN, et al. Epigenetic modification in diabetic kidney disease[J/OL]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1133970. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133970. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455912/

[19] Hu M, Shen XH, Zhou L. Role of extracellular vesicle-derived noncoding RNAs in diabetic kidney disease[J]. Kidney Dis (Basel), 2024, 10(4): 303-312. DOI: 10.1159/000539024.

[20] Ni LH, Yuan C, Chen GP, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 98. DOI: 10.1186/s12933-020-01071-y.

[21] Bao LE, Shi XG, Shao Y. PCSK9 inhibitors: a potential priority choice for lipid management in patients with diabetic kidney disease[J]. Drugs, 2025, 85(9): 1133-1151. DOI: 10.1007/s40265-025-02221-w.

[22] Kato M, Natarajan R. microRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1353(1): 72-88. DOI: 10.1111/nyas.12758.

[23] Wang Q, Wang YL, Minto AW, et al. microRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy[J]. Faseb J, 2008, 22(12): 4126-4135. DOI: 10.1096/fj.08-112326.

[24] Liang LQ, Wo CX, Yuan Y, et al. miR-124-3p improves mitochondrial function of renal tubular epithelial cells in db/db mice[J]. Faseb J, 2023, 37(3): e22794. DOI: 10.1096/fj.202201202rr.

[25] Liu P, Peng L, Zhang HJ, et al. Tangshen formula attenuates diabetic nephropathy by promoting ABCA1-mediated renal cholesterol efflux in db/db mice[J/OL]. Front Physiol, 2018, 9: 343. DOI: 10.3389/fphys.2018.00343. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681863/

[26] Zhang HF, Liu HM, Xiang JY, et al. Alpha lipoamide inhibits diabetic kidney fibrosis via improving mitochondrial function and regulating RXRα expression and activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(5): 1051-1065. DOI: 10.1038/s41401-022-00997-1.

[27] Xiao L, Xu XX, Zhang F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. Redox Biol, 2017, 11: 297-311. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.022.

[28] Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes[J]. Nat Med, 2024, 30(12): 3758-3764. DOI: 10.1038/s41591-024-03264-4.

[29] Cheng J, Zhang C. Mesenchymal stem cell therapy: therapeutic opportunities and challenges for diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(19): 10540. DOI: 10.3390/ijms251910540.

[30] Li CH, Tian Y, Yuan Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cell-derived exosomes from MSCs pretreated with inflammatory factors attenuate renal injury of diabetic mice by regulating macrophage polarization[J]. Clin Sci, 2026, 140(7): 1223-1241. DOI: 10.1042/cs20258827.

[31] Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, et al. Oxidative stress and NRF2/KEAP1/ARE pathway in diabetic kidney disease (DKD): new perspectives[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1227. DOI: 10.3390/biom12091227.

[32] Ni LH, Zhou QY, Gao XY, et al. EphrinB2 alleviates tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 821. DOI: 10.1186/s12967-025-06852-1.

[33] Martin Alonso A, May CJ, Stowell-Connolly H, et al. Podocyte-directed VEGFC gene therapy prevents increased glomerular permeability and glycocalyx damage in experimental type 1 diabetes[J]. Mol Ther, 2026, 34(1): 117-122. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.10.001.

（收稿日期：2024-08-13）