

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-002

• 综述 •  
• REVIEW •

## 肾脏纤维化的诊断、治疗与分子机制研究进展

杨惠元, 韦妙灵, 牧苏婉, 李勇

(桂林医学院智能医学与生物技术学院 桂林 541199)

**摘要** 肾脏纤维化是慢性肾脏病(CKD)进展至终末期肾病的关键病理生理过程,严重危害人类健康,其诊断、治疗和分子机制研究一直备受关注。肾脏纤维化作为多数慢性肾脏病的终末期表现,以肾功能单位受损、肾足细胞凋亡、肾小管坏死、间质成纤维细胞增殖、细胞外基质(ECM)堆积为主要病理特征,一般结合患者的临床病史、实验室检查和影像学表现等多途径诊断肾脏纤维化并施以药物治疗。多种信号通路参与肾脏纤维化的发生和发展,包括炎症反应、细胞凋亡和细胞间相互作用等。深入了解这些分子机制,有助于更有效地治疗肾脏纤维化。本研究通过对近年来肾脏纤维化诊断治疗方法及分子机制研究进行综述,以期寻找治疗肾脏纤维化的新靶点提供依据。

**关键词:** 肾脏纤维化; 诊断; 治疗; 分子机制

中图分类号: R692

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)05-0008-08

## Research progress in diagnosis treatment and molecular mechanisms of renal fibrosis

YANG Huiyuan, WEI Miaoling, MU Suwan, LI Yong

(College of Intelligent Medicine and biotechnology, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Renal fibrosis is a key pathophysiological process in the progression of chronic kidney disease (CKD) to end-stage renal disease, which seriously endangers human health. The diagnosis, treatment, and molecular mechanisms of renal fibrosis have been highly concerned. As the end-stage manifestation of most chronic kidney diseases, renal fibrosis is characterized by impaired renal function units, apoptosis of renal podocytes, tubular necrosis, proliferation of interstitial fibroblasts, and accumulation of extracellular matrix (ECM). Renal fibrosis is generally diagnosed by combining patients' clinical history, laboratory tests, and imaging manifestations, and drug treatment is applied. Studies have also shown that multiple

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(32260166); 广西科技计划青年创新人才科研专项项目(2019AC20357); 国家级大学生创新训练项目(202210601046)。

第一作者: 杨惠元, 硕士研究生, 研究方向为系统生物学。

通信作者: 李勇, ly112019021@glmc.edu.cn。

signaling pathways are involved in the occurrence and development of renal fibrosis, including the inflammatory response, apoptosis, and intercellular interactions. An in-depth understanding of these molecular mechanisms is helpful in developing more effective treatment strategies. This paper summarizes recent advances in the diagnosis, treatment and molecular mechanisms of renal fibrosis, aiming to provide a basis for identifying new targets for treatment

**Keywords:** renal fibrosis; diagnosis; treatment; molecular mechanisms

肾脏纤维化是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展至终末期肾病的关键病理生理过程,其主要表现为肾脏组织中结缔组织的增生和沉积,导致正常的肾单位被瘢痕组织所替代。随着纤维化的发展,肾单位逐步受损,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增多及细胞胶原蛋白增生堆积,肾功能发生不可逆下降,最终导致肾衰竭,严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。相关研究<sup>[2-3]</sup>结果表明,我国现有CKD患者约1.2亿,美国现有CKD患者约0.25亿,因此,肾脏纤维化的诊断与防治工作任重道远。尽早诊断、积极治疗慢性肾脏病,采取措施减缓纤维化的进展对于提高患者生存期及生存质量非常重要。肾脏纤维化一直是全球肾脏病领域的研究热点,现将肾脏纤维化诊断治疗方法及分子机制研究进行综述。

## 1 肾脏纤维化诊断检测

### 1.1 肾穿刺活检

肾脏纤维化最有效的诊断检测方法是肾穿刺活检,对肾活检标本进行病理学检查诊断。首先医生对患者病情进行综合判断,在病情迫切必要前提下,征得患者同意后,满足肾活检条件,即可进行肾活检穿刺。取出的人体标本进行光镜检验或电镜检验以辅助临床诊断<sup>[4]</sup>。

取部分肾脏组织标本制成石蜡切片,切片厚2~3 μm,经脱蜡复水抗原修复、封闭、显色、复染反应后进行光镜检验<sup>[5]</sup>。常规染色法多为苏木素染色、过碘酸雪夫染色、六胺化银染色和马松三色染色等<sup>[6]</sup>。

透射电镜与扫描电镜被用于观察肾脏细胞的超微结构,某些肾病如淀粉样变、冷球蛋白血症肾损害、纤维样肾小球病和触须样免疫性肾小球病等必须经过透射电镜确认之后,方能给出诊断结论并做进一步区分。

另外,利用共聚焦激光扫描显微镜,可在不破坏组织细胞结构下,准确共定位和精确定量纤维化生物标志物转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)及胶原等。也可采用基于DNA测序等手段进行的原位杂交和原位PCR检验等。但此类特殊检查在移植后肾间质纤维化下应用<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 尿免疫病理检查

在荧光显微镜环境下对尿样进行观察,使用荧光染料标记人肾组织的特定免疫抗原或者某一类免疫球蛋白,如微量白蛋白、视黄醇结合蛋白、尿β2微球蛋白等<sup>[9]</sup>。依据荧光显微镜分析荧光强度分布及沉淀位置,定量患者尿液中特定的抗原、免疫球蛋白或是免疫补体。

### 1.3 血液生化检查

相关研究<sup>[10]</sup>结果表明,取患者空腹静脉血,通过放射免疫、酶联免疫吸附、化学发光进行检测透明质酸、纤维连接蛋白、尿素氮、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、白蛋白、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等能够反映肾间质纤维化进展情况。

### 1.4 影像学检查

近些年,一种新型医疗超音波测量方法“声触诊组织定量”经过进一步的研究改进,被广泛应用于各类慢性肝肾疾病患者的病情监测及不同程度上的肝硬化病症评测。声触诊组织定量检测病变的深度受限制,取样框为固定大小,对于肾脏框定面积偏大,因此灵敏度稍逊色一些,但实施简单且是非侵入式的,能迅速通过数字化组织的弹性顺应力而进行诊断<sup>[11]</sup>。功能性核磁成像系统和其他相关的新兴技术,也在针对急性和早期阶段的肾间质瘢痕形成临床试验中发挥有效的检测作用<sup>[12]</sup>。此外磁共振弹性成像、扩散加权成像、扩散加权张量成像、血

氧水平依赖功能磁共振成像和动脉自旋标记磁共振成像等都是当前可用的肾脏纤维化有效评估诊断技术<sup>[6]</sup>,同时新型无创检测,如体素内不相干运动成像、二维剪切波弹性成像、纳米颗粒超声/荧光双模态成像等方案尚在积极探索阶段。

## 2 肾脏纤维化治疗

血管紧张素 II、TGF- $\beta$ 、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1受体、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等主要是针对肾脏纤维化分子的特定机制或者路线进行作用<sup>[13]</sup>,影响多个靶标或多个生物途径之间的交互效应,以实现间接减缓肾脏纤维化进程。

### 2.1 肾素-血管紧张素系统抑制剂

肾素-血管紧张素系统抑制剂,包括血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂,通过降低血压、减少炎症、增加抗纤维化蛋白 Klotho 的表达等方式,有效减缓肾脏纤维化的进程。

### 2.2 肾素阻断剂

肾素可通过直接诱导 TGF- $\beta$ 1 受体分泌以及通过激活丝裂原活化蛋白激酶,促肾小球纤维化<sup>[14]</sup>。阿利吉仑是一种选择性肾素抑制剂,通过抑制肾素的活性,减少 TGF- $\beta$ 1 的受体分泌,从而降低肾小球纤维化的发生。

### 2.3 盐皮质激素受体拮抗剂

非奈利酮是一种选择性靶向抗炎症纤维化的非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,对抗炎抗组织纤维化具有显著的作用,可减轻炎症对肾脏的损伤<sup>[15-16]</sup>。

### 2.4 钠-葡萄糖协同转运体抑制剂

钠-葡萄糖协同转运体抑制剂研究,可用于长效抑制 CKD,同时也能减轻急性肝肾纤维化,通过改变肾管微球介导的反馈蛋白激活机制,改善肾小球滤泡的高通透性,从而抑制原发性肾小球实质的硬化变性病灶组织的形成<sup>[17-18]</sup>。

### 2.5 CC 类趋化因子受体 2 抑制剂

CC 类趋化因子受体 2(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)抑制剂,可抑制炎症细胞的浸润,减轻肾无菌性炎症和浸润免疫反应,降低肾脏纤维化的

过度发生。CCX140-B 是主要针对作用于 CCR2 蛋白合成的一种生物选择性拮抗剂,其阻止体内生成的单核细胞趋化蛋白-1 进一步诱导趋化,减轻巨噬细胞炎症与肿胀症状及组织纤维化反应。

### 2.6 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种特异性的人鼠嵌合单克隆抗体,通过与 B 细胞上的 CD20 特异性结合,耗尽 CD<sub>20</sub><sup>+</sup> B 淋巴细胞,从而降低体液免疫反应,有效地抑制肾脏血浆蛋白中相关基因的表达。

### 2.7 内皮素受体拮抗剂

内皮素受体是由一种主要是由肾脏内皮细胞激活并引起肾血管弹性收缩的肽,在维持心脏血管稳定性方面发挥着关键的调节作用。阻断内皮素受体有助于减缓肾脏血管弹性收缩,降低肾小球纤维化的发生。

### 2.8 TGF- $\beta$ 拮抗剂

TGF- $\beta$  是目前最广泛公认的促纤维化因子,直接介导肌成纤维细胞基质的细胞增殖合成与细胞活化作用过程及 ECM 的沉积代谢过程。TGF- $\beta$  配体抑制剂吡非尼酮可减少肺、肾等器官成纤维细胞 TGF- $\beta$  的表达,直接有效地阻断肾脏纤维化。

### 2.9 磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶 4 是成纤维细胞中主要的 cAMP 降解酶,在纤维化的进展中上调,己酮可可碱盐衍生物是一种磷酸二酯酶抑制剂,具有免疫调节、抗炎和抗纤维化的作用。

### 2.10 CTGF 阻断剂

CTGF 是由 TGF- $\beta$ 1 调控因子直接诱导的另一种促纤维化细胞生长调节因子,在慢性纤维化 CKD 病理模型及慢性肾脏纤维化损伤模型中的体内表现出显著升高。Pamrevlumab 作为 CTGF 抑制剂,能够抑制 TGF- $\beta$ 1 的信号传导能力,逆转肾脏纤维化。

### 2.11 肾脏功能评价

当前对肾脏功能评价主要分早期诊断评价及后期诊断治疗评价。早期诊断评估通过检测血液中 Scr 浓度,计算出肌酐指数;或测量每日排出尿液中尿肌酐量,推断 Scr 水平;亦或放射性同位素标记法,进行放射性肾动态显影,这三种方式的准确程度依次递增。后期评价主要通过综合高血压、水、钠潴留

等情况,检测血浆或尿液标本中的 Scr 等量化生物标志物,结合肾穿刺活检进行评价<sup>[19]</sup>。

### 3 肾脏纤维化分子机制

#### 3.1 TGF- $\beta$ 信号通路分子机制

TGF- $\beta$  是调控慢性肝肾功能及其纤维化疾病进程的一类关键信号因子,它存在 3 种主要亚型,其中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 是关键的配体。当这些配体与 TGF- $\beta$  的 2 型受体 TGF $\beta$ R2 结合时,经典 TGF- $\beta$  信号通路被激活<sup>[20]</sup>。这导致 TGF $\beta$ R2 的反式磷酸化激活 TGF $\beta$ R1,进而激活下游的 Smad2 和 Smad3,形成一个三聚体复合物,最终迁移到细胞核,调控基因表达。

TGF- $\beta$  信号传导途径对肾脏纤维化的作用机制主要包括以下方面:①参与调控 ECM 在细胞基质中的合成过程;②抑制 ECM 的氧化降解过程;③诱导肾系膜细胞和上皮细胞的增殖分化,引发肾内皮细胞的肥大、增殖和凋亡;④刺激成纤维细胞、周细胞、上皮细胞、内皮细胞和巨噬细胞向肌成纤维细胞转化并促使其增殖生长;⑤参与表观遗传修饰等过程。这些作用最终导致病变肌成纤维细胞和外基质的积聚,形成组织瘢痕,推动肾脏纤维化的发展。

#### 3.2 Wnt 信号通路分子机制

受体蛋白 Frizzled 与 Wnt 结合,并与共聚受体蛋白 LRP 相互作用,导致卷曲受体蛋白高度磷酸化,触发典型的 Wnt 信号传导<sup>[21]</sup>。在 Wnt 信号缺乏时, $\beta$ -catenin 蛋白被糖原合成酶激酶 GSK-3 $\beta$  磷酸化并降解,使其暂时沉默。在机体内应激、感染、缺氧或诱导损伤等影响下, $\beta$ -catenin 蛋白去磷酸化,迁移到细胞核与 TCF 蛋白和 LEF 受体形成复合物,通过诱导损伤激活转录诱导因子,实现基因的转录和调控表达,而 Wnt 通路的持续激活导致不可逆的肾脏纤维化<sup>[22]</sup>。

Wnt 信号途径与早期胚胎细胞的黏附力、移动能力、上皮-间质转换过程(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及器官形成密切相关,并且它还参与调控纤维化进程中的各种蛋白质,如成纤粘连蛋白、铁死亡抑制蛋白 1、基质金属蛋白酶-7、蜗牛家族转录抑制因子-1、肝细胞生长因子等后继因素的表达。

以上研究表明,Wnt 信号通路在纤维化中起关键调控作用。

#### 3.3 Notch 信号通路分子机制

Notch 信号通路是通过配体-受体结合调节多个细胞过程。包括 4 种跨膜受体(Notch1、Notch2、Notch3、Notch4)和 5 种配体(Jagged1、Jagged2、Delta1、Delta3、Delta4)。Notch 受体在高尔基内质网中产生后,经 Furin 转化酶活化和诱导条件下裂解,形成半成熟型 Notch 受体。当配体与受体相互作用时,受体发生 2 次裂解释放 Notch 内胞膜结构域(Notch intracellular domain, NICD),NICD 转移到细胞核与 CSL 蛋白和 MAML 蛋白复合体形成三聚体,将 CSL 蛋白从转录酶抑制物转化为激活物,并启动 Notch 下游靶基因的转录<sup>[23]</sup>。

Notch 信号通路参与肾脏系统损害的病理过程,主要通过激活肾脏细胞诱导凋亡、促进蛋白质复合物形成,激活 NF- $\kappa$ B 等信号通路,激活肾小管上皮细胞 EMT 转化以及激活肾脏中的成纤维细胞。这导致通过诱导细胞增殖凋亡和诱导增加肾细胞 ECM 蛋白的异常增生,最终导致肾脏纤维化。

#### 3.4 NF- $\kappa$ B 信号通路分子机制

NF- $\kappa$ B 是一个核转录因子蛋白家族,包括 p65 (RelA)、c-Rel、RelB、p50/p105 (NF- $\kappa$ B1)、p52/p100 (NF- $\kappa$ B2) 5 个亚群单位。它们形成异源或同源二聚体,通过与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因和  $\kappa$ B 基因的序列结合,调控免疫蛋白复合物生成、炎症代谢反应、细胞增殖、合成和迁移、凋亡、细胞分化等过程。在无活动状态下,NF- $\kappa$ B 与核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合并位于胞质内<sup>[24]</sup>。一旦遭受外界信号触发,I $\kappa$ B 激酶复合物中的酶活性蛋白质被启动,导致 I $\kappa$ B 蛋白质发生磷酸化,从而使得 NF- $\kappa$ B 能够直接移动至其核定位区域,进而引发相关的基因表达。

血管紧张素阻断剂通过阻断 NF- $\kappa$ B 受体激活,降低白细胞介素-6、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  等浓度,迅速改善肾小管间质性损伤。NF- $\kappa$ B 在高度缺氧性损伤时激活,导致肾小管内壁及周围上皮细胞产生炎症因子、黏附分子、酶促炎免疫活性酶等,加重慢性氧化损伤。在肾间质纤维化过程中,TNF- $\alpha$  启动

子基因含有 NF-κB 结合位点,活化的 NF-κB 大量进入细胞核,产生各种炎症因子。黏附素分子促进白细胞黏附,引起肾小管炎性反应,加重肾脏组织功能性损伤和肾脏间质纤维化。

### 3.5 JAK/STAT 信号通路分子机制

构成 JAK/STAT 信号传导途径的主要元素包括:与酪氨酸激酶相关的蛋白质接收器 PPR、特定的酪氨酸激酶 JAKs 和作为该路径中的转换器 STATs 活性调节剂。目前有 4 种主干型 JAK 激酶的存在,它们分别是 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。关于 STAT 家族,包含 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。外刺激因子激活细胞表面酪氨酸激酶受体后,JAK 相互靠近并激活,进而磷酸化

STAT。磷酸化的 STAT 进入细胞核,调控基因表达。作为一种关键的信号传输途径,JAK/STAT 通路能够驱动巨噬细胞的生长与活性,并对其中的各种可能引发炎症的因素做出特定反应。一旦被激活,巨噬细胞会产生细胞炎症因子,进而刺激肌肉成纤维细胞的活动,从而引起肾脏小管及表皮细胞的不正常转变、发育和死亡。

JAK/STAT 通路可以反向对肌成纤维细胞发挥一个直接的调节作用,在多种病理因素刺激诱导作用下,选择性异常激活肌内成纤维细胞的内部 JAK/STAT 通路,并进而介导肾小管 and 上皮细胞间的损伤进程。JAK/STAT 等肾脏纤维化信号通路如图 1 所示。

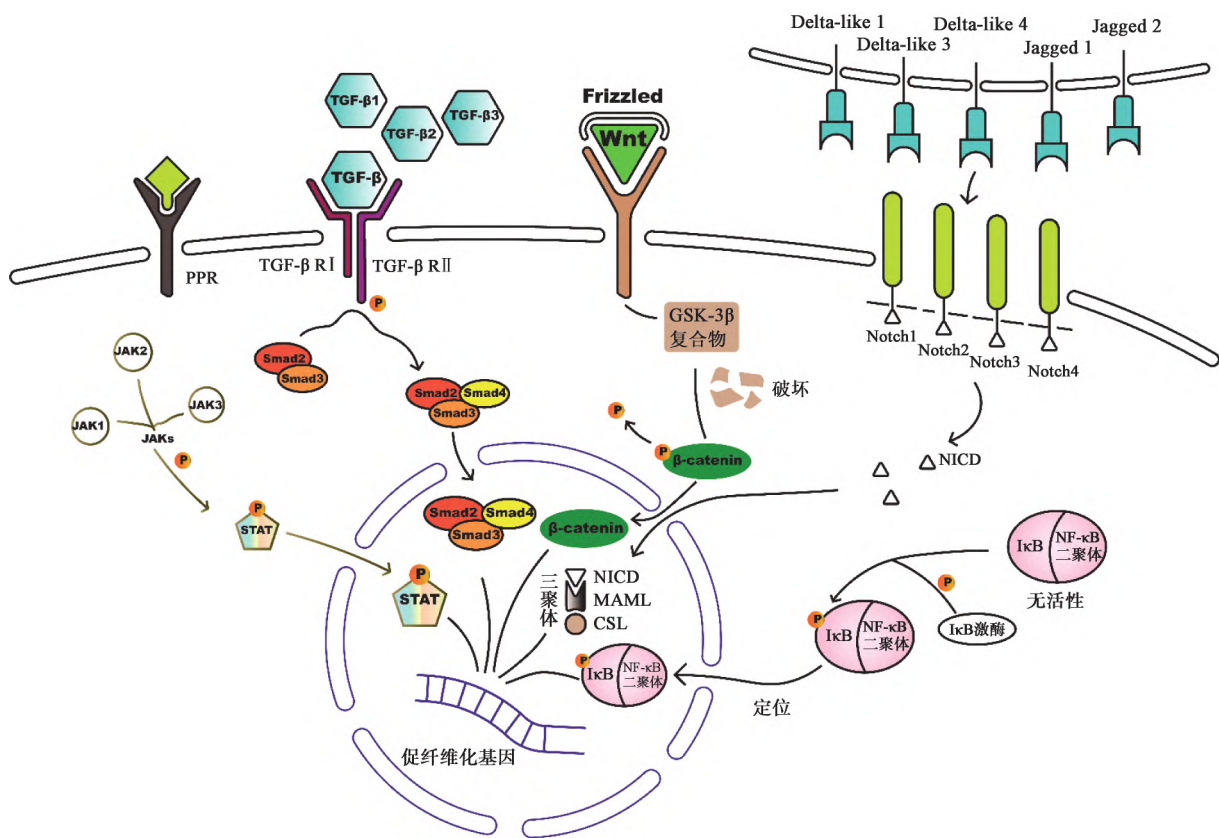


图 1 肾脏纤维化信号通路

### 3.6 表观修饰

表观遗传调控的方式主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 修饰等。m6A 甲基化指真核生物 mRNA 和非编码 RNA 细胞内转录后,在腺苷

的第 6 位 N 原子上插入 1 个甲基。这一过程是表观遗传中一类重要调控方式,对于肝肺纤维化及肾脏损伤等病理生理过程具有显著影响。m6A 甲基化的催化过程由甲基转移酶复合物负责,该复合物通常

由甲基转移酶 METTL3、甲基转移酶 METTL14 等亚单位构成。METTL3、METTL14 作为甲基转移酶的组成单位,被发现与肾脏纤维化的风险增加和促进肾脏损伤密切相关。去甲基转移酶则由肥胖相关蛋白质(fat mass and obesity associated, FTO)、烷基化修复同源蛋白 5( $\alpha$ -ketoglutarate-dependent dioxygenase alk B homolog 5, ALKBH5)、 $\alpha$ -酮戊二酸依赖性双加氧酶同源物 3 等物质组成,通过 FTO 和 ALKBH5 共同作用去除 m6A 甲基化。相关研究<sup>[25-26]</sup>结果表明,敲除 FTO 可减少纤维化反应,并在侧输尿管梗阻等相关的纤维化损害中保护肾脏。此外,ALKBH5 作为去甲基转移酶,在肾脏纤维化过程中明显被抑制。

在组蛋白修饰中,甲基化和乙酰化是最常见的形式。组蛋白甲基化通常由组蛋白甲基化转移酶完成,可发生在组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上。组蛋白的核心由 H2A、H2B、H3 和 H4 组成,而乙酰化主要发生在 H3、H4 的 N 端赖氨酸位置上,这一过程涉及组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的协调作用。相对而言,组蛋白甲基化修饰是比较稳定的,而乙酰化修饰具有较高的动态性。HDAC 是一类能够影响染色体结构及基因表达的蛋白酶,能够使蛋白去乙酰化,增加其与 DNA 的亲合力,从而抑制基因转录<sup>[27]</sup>。HDAC 在成纤维细胞抗凋亡、增殖及 EMT 过程中发挥积极作用,而组蛋白去乙酰化抑制剂则可抑制上述作用。

非编码 RNA 修饰是重要的表观遗传调控机制,微 RNA(MicroRNA, miRNA)是非编码 RNA 的主要表现形式。miRNA 是一种短的非编码核糖核酸,其长度约为 22~25 bp,起着转录后调节因子的作用。miRNA 能够靶向特定的 mRNA,从而对纤维化过程产生显著影响。在肾脏纤维化的相关研究中,不同 miRNA 的失调与疾病的发展存在显著关联,如上调 miR-203 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 炎症通路活化,改善糖尿病肾病纤维化发展<sup>[28]</sup>,过表达 miR-31 可缓解体内肾脏纤维化<sup>[29]</sup>。相关研究<sup>[30]</sup>结果表明,肾脏纤维化患者体液中失调表达的 miRNA,可作为无创生物

标志或治疗途径,评估及缓解肾脏纤维化的程度。

### 3.7 肠道微生物群基于肠-肾轴相互作用

相关研究<sup>[31]</sup>结果表明,肠道菌群与肾脏纤维化通过肠-肾轴对话发生调控作用。在腺嘌呤诱导的小鼠肾衰竭模型中,利用利那洛肽可能改善结肠梭状芽孢杆菌的构成,降低三甲胺-N-氧化物水平,从而改善肾脏纤维化水平,表明肠道菌群的组成和代谢产物对于肾脏疾病的发展具有重要影响。

在单侧输尿管梗阻大鼠模型中,大鼠肠道上皮细胞中闭锁小带蛋白 1、闭合蛋白和紧密连接蛋白-1 等表达显著下调。猪苓干预可上调肠道紧密连接蛋白的表达,改善大鼠肠道上皮屏障破坏,调节肠道菌群失调,逆转色氨酸代谢紊乱而发挥肾脏保护作用<sup>[32]</sup>。中药如大黄廑虫丸、加味苓桂术甘汤能降低潜在致病菌而升高有益菌丰度,维持肠道屏障完整性<sup>[33-34]</sup>,调节肠道菌群,有效改善肾功能和抑制肾脏纤维化。这些研究揭示肠道菌群与肾脏疾病之间的复杂相互作用。此外,相关研究<sup>[35]</sup>结果表明,在健康人的肾脏中存在细菌定植,与肾癌患者相比,肾脏中的细菌定植具有显著差异,证明肠-肾间的相互作用。

## 4 结束语

肾脏纤维化是一种由慢性肾脏病的长期发展引起的病理过程,其主要特征是肾脏组织中结缔组织的增生和沉积,导致正常的肾单位逐渐被瘢痕组织所替代。这一过程会导致肾功能逐渐减弱,最终可能导致肾衰竭。肾脏纤维化对个体健康有重大的负面影响,因此早期诊断和积极治疗慢性肾脏病,采取措施减缓纤维化的进展非常重要。

肾脏纤维化的诊断涉及多个方面,包括病变表现、检测方法和影像学检查。病变表现主要包括肾小球病变、肾小管萎缩和肾间质纤维化。检测方法包括肾活检、光镜检验、免疫病理检查、电镜检查、生化检查和肾功能评价。影像学检查则包括彩色多普勒超声影像检查和功能性核磁超声成像等。

肾脏纤维化的临床干预治疗涉及多个靶点,包

括肾素-血管紧张素系统抑制剂、肾素阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运体抑制剂、CC类趋化因子受体2抑制剂、利妥昔单抗、内皮素受体、TGF- $\beta$ 1拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂和结缔组织生长因子阻断剂等。这些药物有多种药理作用机制,包括抑制炎症、减少纤维化因子的表达、改善血液流变性等方面,为治疗肾脏纤维化提供多样化的选择。

肾脏纤维化的分子机制涉及多个信号通路,其中包括TGF- $\beta$ 、Wnt、Notch、NF- $\kappa$ B和JAK/STAT等。这些信号通路对细胞基质的合成、细胞增殖、细胞间质转化等过程起着关键调控作用。表观修饰机制包括m6A甲基化、组蛋白修饰和miRNA的调控,影响细胞功能和基因表达。肠道菌群与肾脏纤维化之间存在复杂相互作用,通过调节免疫反应、肠道屏障功能等途径影响肾脏健康。这些机制共同推动肾脏纤维化的发展,为相关疾病的治疗提供潜在靶点。

肾脏纤维化是一种复杂的病理过程,其诊断和治疗涉及多个方面和多个信号通路的调控。通过深入理解肾脏纤维化的分子机制,可以为研发更有效的治疗手段提供重要的指导。因此,及早采取综合治疗策略,控制炎症、减缓纤维化进程,对于患者的肾脏功能保护和生活质量的提高具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 夏鹏. 肾小管周毛细血管损伤在原发性恶性高血压肾损害中意义的初步观察[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [2] MENDUM L, AHMED S, MARON J K, et al. Development of an electronic health record-based chronic kidney disease registry to promote population health management[J]. BMC Nephrol 2019, 20(1): 72.
- [3] ZHANG LX, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [4] PAK E S, JEONG L S, HOU X Y, et al. Dual actions of A<sub>2A</sub> and A<sub>3</sub> adenosine receptor ligand prevents obstruction-induced kidney fibrosis in mice[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5667.
- [5] 邹万忠. 肾活检病理诊断标准指导意见[J]. 中华肾脏病杂志, 2001(4): 270.
- [6] 钟剑. 肾纤维化的诊断与评估[J]. 家庭医学(下半月), 2022(6): 14-15.
- [7] CHEN Y, HUANG C, DUAN Z B, et al. LncRNA NEAT1 accelerates renal fibrosis progression via targeting miR-31 and modulating RhoA/ROCK signal pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol 2023, 324(2): C292-C306.
- [8] WANG J Y, DUAN L J, GUO T K, et al. Downregulation of miR-30c promotes renal fibrosis by target CTGF in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(3): 406-414.
- [9] 周蓓蓓, 杨帆. 糖尿病肾病损伤标志物的研究进展[J]. 华夏医学, 2019, 32(1): 162-165.
- [10] NAKAYAMA T, AZEGAMI T, HAYASHI K, et al. Vaccination against connective tissue growth factor attenuates the development of renal fibrosis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10933.
- [11] YANG X, YU N, YU J, et al. Virtualtouch tissue quantification for assessing renal pathology in idiopathic nephrotic syndrome[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(7): 1318-1326.
- [12] CHEN W B, ZHANG L, CAI G H, et al. Machine learning-based multimodal MRI texture analysis for assessing renal function and fibrosis in diabetic nephropathy: a retrospective study[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1050078.
- [13] 王珍, 曹博宁, 侯金易. 肾纤维化的治疗[J]. 家庭医学(下半月), 2022(6): 9-11.
- [14] VINOD P B. Pathophysiology of diabetic nephropathy[J]. Clin Queries Nephrol, 2012, 1(2): 121-126.
- [15] SUN L P, HU C F, WANG Z, et al. MiR-182 inhibits kidney fibrosis by regulating transforming growth factor  $\beta$ 1/Smad3 pathway in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. IUBMB Life, 2020, 72(7): 1340-1348.
- [16] LEADERC J, KELLY D J, SAMMUT I A, et al. Spironolactone mitigates, but does not reverse, the progression of renal fibrosis in a transgenic hypertensive rat[J]. Physiol Rep, 2020, 8(10): e14448.
- [17] WILLIAMS J M, MURPHY S R, WU W J, et al. Renoprotective effects of empagliflozin in type 1 and type 2 models

- of diabetic nephropathy superimposed with hypertension [J]. *Geroscience* 2022 ,44( 6) : 2845–2861.
- [18] CASTOLDI G , CARLETTI R , IPPOLITO S , et al. Renal anti-fibrotic effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition in angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Am J Nephrol* 2020 ,51( 2) : 119–129.
- [19] 廖雪玲,尹友生,欧俊,等.326 例特发性膜性肾病的临床和病理特点及预后分析 [J].*华夏医学* ,2020 ,33( 5) : 155–160.
- [20] 许艳芳,万建新.TGF- $\beta$ 1 与 BMP-7 在肾间质纤维化中的作用 [J].*华夏医学* ,2007 ,20( 3) : 623–626.
- [21] LIANG L X , HUANG K , YUAN W Y , et al. Dysregulations of miR-503-5p and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway coordinate in mediating cadmium-induced kidney fibrosis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021 ,224: 112667.
- [22] LIU X K , LIU G X , TAN Y Z , et al. Upregulation of miR-200a improves ureteral obstruction-induced renal fibrosis via GAB1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Nefrologia* 2023 , 43( Suppl 2) : 21–31.
- [23] LAN J Z , PAN Q , TAO Q , et al. TMEM45A is involved in renal fibrosis in rats by regulating Jagged1/Notch pathway [J]. *Front Biosci* 2020 ,25( 4) : 593–605.
- [24] SHYAMASUNDAR S , ONG C , YUNG L Y L , et al. MiR-128 regulates genes associated with inflammation and fibrosis of rat kidney cells in vitro [J]. *Anat Rec ( Hoboken)* , 2018 ,301( 5) : 913–921.
- [25] XU B ,ZHANG J E , YE L , et al. The progression of obstructive renal fibrosis in rats is regulated by ADAMTS18 gene methylation in the embryonic kidney through the AKT/Notch pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol* ,2024 , 38( 1) : e23628.
- [26] ZHAO Y F , FAN X T , WANG Q M , et al. ROS promote hyper-methylation of NDRG2 promoters in a DNMT5-dependent manner: contributes to the progression of renal fibrosis [J]. *Redox Biol* 2023 ,62: 102674.
- [27] LI Y N , CHEN F , WEI A , et al. Klotho recovery by genistein via promoter histone acetylation and DNA demethylation mitigates renal fibrosis in mice [J]. *J Mol Med* , 2019 ,97( 4) : 541–552.
- [28] FU H , CHU L , YUAN Y S , et al. Circular RNA ACTR2 activates M2 polarization of macrophages through activating Yes-associated protein signalling and contributes to renal fibrosis [J]. *Immunology* 2022 ,167( 4) : 606–621.
- [29] CHEN Y , HUANG C , DUAN Z B , et al. LncRNA NEAT1 accelerates renal fibrosis progression via targeting miR-31 and modulating RhoA/ROCK signal pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023 ,324( 2) : C292–C306.
- [30] WANG C K , SHUAI Y C , ZHAO C , et al. MicroRNA-10 family promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis by the PTEN/Akt pathway [J]. *Curr Issues Mol Biol* 2022 ,44( 12) : 6059–6074.
- [31] NANTO-HARA F , KANEMITSU Y , FUKUDA S , et al. The guanylate cyclase C agonist linacotide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2020 , 35( 2) : 250–264.
- [32] 陈淋.猪苓抗肾间质纤维化及其作用机制研究 [D].西安: 西北大学,2023.
- [33] 梁静涛,王尧,何晓艳,等.基于 16S rDNA 测序探讨大黄廑虫丸调控肠道菌群抑制大鼠肾纤维化的作用机制 [J].*中国实验方剂学杂志* ,2023 ,29( 22) : 37–46.
- [34] 李珂熠,刘厚颖,王梦如,等.加味苓桂术甘汤对肾纤维化大鼠肠道病理的影响 [J].*时珍国医国药* ,2021 , 32( 8) : 1833–1835.
- [35] HEIDLER S , LUSUARDI L , MADERSBACHER S , et al. The microbiome in benign renal tissue and in renal cell carcinoma [J]. *Urol Int* 2020 ,104( 3/4) : 247–252.

[收稿日期: 2024-04-03]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 张勇]