

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.023

综 述

# 炎症反应-代谢标志物在糖尿病肾病进展中的研究现状

黄欣欣综述 李智明,蒙绪标审校



基金项目: 2022 年海南省自然科学基金立项项目(822MS201)

作者单位: 570100 海南海口,中南大学湘雅医学院附属海口医院内分泌科

通信作者: 蒙绪标 E-mail: mxb1660@163.com

**【摘要】** 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是终末期肾病(ESRD)的首要病因,严重影响患者生存质量。代谢紊乱与慢性炎症反应的交互串扰是驱动DN进展的核心病理机制,二者形成“代谢异常-炎症反应放大-肾损伤加重”的恶性循环,参与肾小球硬化、肾小管间质纤维化等关键病理过程。炎症反应-代谢标志物可同时反映机体代谢失衡与炎症反应激活状态,涵盖经典炎症因子、炎症小体、急性期反应蛋白、糖脂代谢产物、氧化应激标志物及脂肪因子等多个类别,能弥补单一标志物敏感度不足、特异性欠佳的缺陷,在DN早期预警、病情分层、预后评估及疗效监测中具有重要价值。因此,系统阐明炎症反应-代谢标志物的作用机制、检测价值及临床应用,可为DN早期诊断、精准干预及新型靶点开发提供重要依据。文章就炎症反应-代谢标志物的分类、在DN进展中的作用机制、临床应用价值及研究展望进行综述。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 炎症反应; 代谢; 生物标志物; 疾病进展**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A

**Research status of inflammatory metabolic markers in the progress of diabetic nephropathy** Huang Xinxin, Li Zhiming, Meng Xubiao. Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Hainan, Haikou 570100, China

Funding program: 2022 Hainan Provincial Natural Science Foundation Project (822MS201)

Corresponding author: Meng Xubiao E-mail: mxb1660@163.com

**【Abstract】** diabetic nephropathy (DN) is the most common microvascular complication of diabetic and the primary cause of end stage renal disease (ESRD), which seriously threatens the quality of life of patients. The interaction and crosstalk between metabolic disorders and chronic inflammation are the core pathological mechanisms driving the progression of diabetic nephropathy, forming a vicious cycle of “metabolic abnormalities inflammation amplification renal injury aggravation”, and participating in key pathological processes such as glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Inflammation metabolic markers can simultaneously reflect the metabolic imbalance and inflammatory activation status of the body, covering multiple categories such as classical inflammatory factors, inflammasomes, acute phase response proteins, glucose and lipid metabolites, oxidative stress, and adipokines. They can compensate for the lack of sensitivity and specificity of a single marker and have important value in early warning, disease stratification, prognosis evaluation, and efficacy monitoring of diabetic nephropathy. Therefore, elucidating the mechanism of action, detection value, and clinical application of inflammation metabolic markers in the system can provide important basis for early diagnosis, precise intervention, and development of new targets for DN. This article reviews the classification of inflammation metabolic markers, their mechanisms of action in the progression of diabetic nephropathy, their clinical application value, and research prospects.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Inflammation; Metabolism; Biomarkers; Disease progression

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,已成为全球终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的首要病因,也是导致糖尿病患者病死率攀升的关键危险因素<sup>[1-2]</sup>。目前控糖、降压、调脂等常规手段难以遏制病情恶化,核心症结在于发病机制未完全阐明,无法实现精准分层干预。近年研究证实,慢性炎症反应与代谢紊乱的交互串

扰是驱动DN病理进程的关键轴<sup>[3]</sup>。高血糖引发代谢异常既直接损伤肾组织,又激活炎症反应通路;反之,持续炎症反应加剧胰岛素抵抗与脂代谢紊乱,形成“代谢-炎症反应-肾损伤”恶性循环,推动肾小球硬化与纤维化<sup>[4]</sup>。因此,炎症反应与代谢标志物是评估DN进展的重要靶点,剖析其协同机制与联合检测价值,对完善早期预警、开发新干预靶点具有重要意义。

## 1 炎症反应-代谢标志物概述

炎症反应-代谢标志物是一类能够同时反映机体代谢紊乱状态与慢性炎症反应激活水平的生物分子,涵盖经典炎症因子、新型炎症介质、糖脂代谢产物、氧化应激标志物、脂肪因子等多个类别,其表达水平的动态变化与 DN 肾组织损伤、病情进展密切相关<sup>[5-6]</sup>。从生物学特性来看,此类标志物并非独立发挥作用,而是通过复杂的信号通路形成交互调控网络,其中代谢异常是炎症反应启动的诱因,而炎症反应是代谢紊乱加剧的推手,二者共同参与肾小球内皮细胞损伤、足细胞凋亡、系膜基质增生及肾小管间质纤维化等病理过程<sup>[7]</sup>。如高血糖诱导的脂质代谢异常可通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体引发细胞焦亡,而炎症反应释放的促炎因子又会进一步加重胰岛素抵抗与脂质蓄积,形成恶性循环<sup>[8]</sup>。相较于单一生物标志物,炎症反应-代谢标志物能够更全面地映射 DN “代谢-炎症反应”双核心病理特征,克服单一指标敏感度低、特异性不足的缺陷,是 DN 早期筛查、病情分期、疗效监测及预后判断的理想候选指标。

## 2 DN 相关炎症标志物研究进展

炎症标志物可分为血液学基础指标、细胞因子、急性时相蛋白、非特异性炎症指标等几大类,分别反映炎症反应不同阶段:血液学指标反映急性炎症反应、感染性炎症反应;急性时相蛋白反映全身慢性低度炎症反应、急性期炎症反应;细胞因子反映肾脏局部炎症反应激活;非特异性炎症指标则涵盖红细胞沉降率、降钙素原(procalcitonin, PCT)等,参与肾脏炎症反应的持续进展。这些炎症标志物的动态变化不仅能反映 DN 的炎症反应进展阶段,还为后续炎症反应-代谢标志物的联合应用提供了理论依据。

**2.1 血液学基础指标** 白细胞、中性粒细胞计数/比例、淋巴细胞计数、单核细胞计数/比例等是反映 DN 患者全身炎症反应状态的基础指标。研究表明, DN 患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)常显著升高,其水平与尿白蛋白排泄率(UAER)、估算肾小球滤过率(eGFR)等肾功能指标密切相关,可作为评估 DN 进展风险的简易指标<sup>[9]</sup>。单核细胞作为重要的炎症效应细胞,其计数增加不仅提示全身慢性低度炎症反应的存在,还可通过分泌趋化因子招募更多炎症细胞浸润肾脏间质,加速肾小管纤维化进程<sup>[10]</sup>。此外,血小板计数及血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)也是评估 DN 炎症反应状态的重要补充指标。研究发现, DN 患者 PLR 水平显著高于健康人群及无并发症的糖尿病患者,且与肾小球滤过率下降速度、尿蛋白定量呈正相关,提示其可作为预测 DN 进展的潜在生物标志物<sup>[11]</sup>。临床实践中,联合检测这些血液学基础指标可更全面地评估 DN 患者的炎症反应活动度,为疾病分层管理提供依据。

**2.2 经典细胞因子** 经典促炎细胞因子是介导 DN 肾脏局部炎症反应的核心介质,主要包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 等。TNF- $\alpha$ 主要由活化的单核巨噬细胞分泌,可直接损伤肾小球足细胞、破坏滤过屏障完整性,同时激活

下游核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)炎症信号通路,放大炎症级联反应;且临床研究显示, DN 患者的血清及尿液 TNF- $\alpha$ 水平均显著高于无肾脏并发症的 2 型糖尿病患者及健康对照者, TNF- $\alpha$ 水平与 eGFR 呈负相关,与尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio, ACR)呈正相关<sup>[12]</sup>。IL-6 作为多功能炎症因子,不仅参与炎症细胞募集,还可诱导肝细胞合成急性期反应蛋白,加剧全身低度炎症反应状态,其水平升高可作为 DN 早期肾损伤的预警信号<sup>[13]</sup>。而 IL-1 $\beta$  则通过激活 NLRP3 炎症小体通路,介导肾组织炎症反应浸润与纤维化进程, Huang 等<sup>[14]</sup> 研究显示, DN 患者肾组织中 IL-1 $\beta$  表达水平明显上调,且与肾小管损伤标志物及肾间质炎症反应程度显著相关。

**2.3 趋化因子** 趋化因子主要负责调控炎症细胞向肾组织浸润,其中单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、C-X-C 趋化因子配体 1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)与 DN 进展关联最为密切。其中 MCP-1 可特异性招募单核巨噬细胞迁移至肾小球和肾小管间质,促使炎症细胞大量浸润并释放炎症介质,进一步加重肾组织损伤。研究已证实, DN 患者尿液中 MCP-1 水平升高早于微量白蛋白尿出现,可作为早期肾损伤的无创检测指标,且其水平越高,患者肾功能恶化速度越快<sup>[15]</sup>。CXCL1 作为 CXC 趋化因子家族的重要成员,主要通过结合其受体 CXCR2 发挥生物学效应,特异性招募中性粒细胞向肾损伤部位迁移聚集,而中性粒细胞浸润后可释放大量活性氧自由基、弹性蛋白酶等炎症介质,直接损伤肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞,加剧肾组织的炎症反应和纤维化进程<sup>[16]</sup>。临床研究表明, DN 患者肾组织中 CXCL1 及其受体 CXCR2 的表达水平显著升高,且 CXCL1/CXCR2 轴通过磷酸化 NF- $\kappa$ B 并进一步激活 NLRP3 炎症小体,介导肾小管炎症反应损伤<sup>[17]</sup>。此外,还有临床研究数据显示, CXCL1 水平持续升高的 DN 患者,其进展至 ESRD 的风险显著增加,提示 CXCL1 可作为评估 DN 病情进展和预后的潜在生物标志物<sup>[18]</sup>。同时,针对 CXCL1/CXCR2 信号通路的靶向干预,如使用拮抗剂抑制其活性,在动物实验中已显示出减轻肾脏炎症反应损伤、延缓 DN 进展的效果,为 DN 的治疗提供了新的思路<sup>[19]</sup>。因此,趋化因子不仅是评估 DN 疾病进展和预后的重要生物标志物,其对应的信号通路也为开发抗炎、延缓 DN 进展的新型靶向治疗提供了潜在方向。

**2.4 急性时相蛋白 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)** 是临床最常用的全身性炎症标志物,尤其是高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),可灵敏反映机体慢性低度炎症反应状态。相关研究显示,长期高血糖诱导的炎症反应可刺激肝脏合成大量 CRP, DN 患者血清 CRP 水平持续升高,不仅与胰岛素抵抗程度相关,还可独立预测 DN 进展为 ESRD 的风险<sup>[20]</sup>。此外,血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)作为另一类急性期反应蛋白,在 DN 患者体内表达异常升高,并在 DN 中同时扮演生物标志物和主动炎症介质的双重角色,逐渐成为 DN 炎症反应评估的新兴指标<sup>[21]</sup>。而纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)作为重要的急性期反应蛋白之一,其在 DN 患者中的表达水平亦显著升高。研究发现,高血糖条件下,还原糖可与纤维

蛋白原的氨基发生非酶促反应,形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)进而可改变 Fib 的空间构象与生物学活性,增强其促凝活性及与血小板的结合能力,对肾脏局部微环境产生多重不良影响<sup>[22]</sup>。目前,针对急性期反应蛋白的靶向干预策略也在探索中,动物实验显示,通过抑制 Fib 的糖基化修饰或下调 SAA 基因表达,可有效减轻 DN 模型小鼠的肾脏炎症反应损伤及纤维化程度,为 DN 的治疗提供了新的思路<sup>[23-24]</sup>。针对急性期反应蛋白的研究较为广泛,并显示出良好的应用前景,有望成为治疗 DN 的潜在高效手段。

**2.5 非特异性炎症指标** 非特异性炎症指标虽不直接靶向肾脏局部炎症反应,但可通过反映全身炎症反应状态间接关联 DN 的进展,其检测便捷、成本较低,在临床实践中具有较高的可及性。红细胞沉降率是传统的非特异性炎症指标,主要通过红细胞沉降速度间接体现机体炎症反应活动度。研究显示, DN 患者的红细胞沉降率水平常随肾功能恶化呈梯度升高,与 UAER、eGFR 下降速度呈正相关;尤其在 DN 合并感染时,红细胞沉降率可快速显著升高,有助于临床鉴别炎症反应加重的原因(感染性/非感染性)<sup>[25]</sup>。然而,红细胞沉降率易受年龄、贫血、高脂血症等因素干扰,单独使用时特异性有限,需结合其他炎症标志物综合判断。PCT 原本是细菌感染的特异性标志物,但近年研究发现其在 DN 非感染性慢性炎症反应中也具有一定意义。DN 患者长期慢性炎症反应状态可导致 PCT 轻度升高,且其水平与肾间质纤维化程度显著相关;当 DN 患者合并尿路感染或败血症时, PCT 会出现显著升高,可作为早期识别感染并发症的重要指标,指导临床合理使用抗生素<sup>[26]</sup>。此外,动态监测 PCT 变化还能评估糖尿病相关并发症患者炎症反应控制效果及预后,若治疗后 PCT 持续不降,提示炎症反应未得到有效控制,需及时调整治疗方案<sup>[27]</sup>。除上述指标外,血清铁蛋白也被认为是 DN 非特异性炎症反应的潜在辅助标志物。高血糖诱导的氧化应激可促进铁蛋白合成, DN 患者血清铁蛋白水平升高与全身炎症反应及肾功能损伤程度密切相关,可作为评估患者炎症反应负荷和预后的补充指标<sup>[28]</sup>。因此,非特异性炎症指标虽缺乏肾脏特异性,但因其检测便捷、快速,可作为 DN 炎症反应状态的初步筛查工具;与特异性炎症标志物联合应用,能更全面地评估患者病情,为临床分层管理和治疗决策提供参考。

## 2.6 炎症小体及细胞焦亡相关标志物

**2.6.1 NLRP3 炎症小体:** NLRP3 炎症小体是近年来研究最深入的炎症小体,由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-aspartate protease-1, caspase-1)组成,其异常活化与 DN 进展呈正相关<sup>[29]</sup>。在 DN 中,高血糖、氧化应激及脂质代谢异常引起的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)可激活 NLRP3 炎症小体,通过 NACHT 结构域寡聚化招募 ASC,形成 NLRP3-ASC-caspase-1 复合物,激活后的 caspase-1 可裂解生成成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18,同时裂解气体孔道形成蛋白(gasdermin D, GSDMD),产生具有膜结合和孔形成能力的 GSDMD-N 端片段,破坏细胞膜完整

性<sup>[30]</sup>。研究显示, DN 患者外周血 NLRP3 炎症小体的表达与蛋白尿严重程度呈正相关,而联合常规炎症指标 IL-1 $\beta$ 、IL-18 预测 2 型糖尿病患者发生 DN 的曲线下面积、敏感度及特异性可达 0.918、0.934、0.901<sup>[31]</sup>。未来研究可深入探索 NLRP3 炎症小体作为 DN 治疗新靶点的潜力,开发其特异性抑制剂,进一步验证以其为核心的炎症因子在 DN 早期诊断与预后评估中的临床应用价值,推动其从机制研究向临床转化。

**2.6.2 细胞焦亡相关标志物:** 细胞焦亡是一种程序性炎症细胞死亡方式,依赖于 caspase 家族和 GSDMD 蛋白,其相关分子在 DN 中扮演重要角色。caspase 家族中的 caspase-1 介导经典焦亡途径, caspase-4、5、11 介导非经典焦亡途径,均能通过裂解 GSDMD 引发炎症因子释放。2022 年 Wen 等<sup>[32]</sup>在糖尿病小鼠肾皮质中检测到 caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  表达显著升高,为 caspase-1 在 DN 中的异常激活提供了直接证据,而使用 caspase-1 特异性抑制剂 VX-765 治疗后糖尿病小鼠肾功能指标得到改善。GSDMD 作为细胞焦亡的关键执行者,其 N 端片段可在细胞膜上形成孔隙,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子的释放,加剧肾脏局部炎症反应,临床研究通过对 DN 患者肾组织转录组数据集合分析,发现 GSDMD 表达显著升高,且与尿白蛋白肌酐比值(urine albumin creatinine ratio, UACR)呈显著正相关,与 eGFR 呈显著负相关<sup>[33]</sup>。此外,非经典焦亡途径中的 caspase-4、5、11 在 DN 患者血清及肾组织中亦呈高表达状态,其通过识别代谢紊乱产生的 DAMPs 或内毒素等分子,激活 GSDMD 介导细胞焦亡,进一步加重肾脏损伤<sup>[34]</sup>。这些细胞焦亡相关标志物不仅能反映 DN 的炎症反应活动程度,还为 DN 的靶向治疗提供了新的潜在靶点,例如针对 GSDMD 的抑制剂或 caspase 家族的调节剂,有望通过抑制细胞焦亡通路延缓 DN 的进展。

**2.7 其他炎症相关信号分子** NF- $\kappa$ B 作为炎症信号通路核心枢纽,在 DN 患者肾脏组织中活化水平明显增高,可促进炎症细胞因子产生和炎症细胞浸润,足细胞中 NF- $\kappa$ B 激活剂 NF- $\kappa$ B 受体活化因子过表达会加重 DN 病情,而增强沉默信息调节蛋白 1(sirtuin 1, SIRT1)表达可抑制 NF- $\kappa$ B 活性,发挥肾脏保护作用<sup>[35]</sup>。除 NF- $\kappa$ B 外,Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路在 DN 的炎症反应与纤维化进程中也扮演关键角色,临床研究显示,在高糖诱导的系膜细胞及糖尿病小鼠肾组织中, p-JAK2 和 p-STAT3 表达显著上调,而当 JAK2/STAT3 信号通路激活后,可促进系膜细胞中炎症因子释放及细胞外基质沉积,导致肾损伤<sup>[36]</sup>。而动物实验中, JAK 抑制剂可有效降低糖尿病小鼠的尿蛋白水平,减轻肾组织炎症反应浸润及纤维化程度,提示该通路可能成为 DN 治疗的潜在靶点<sup>[37]</sup>。临床应深化对 NF- $\kappa$ B 与 JAK/STAT 等关键炎症反应通路在 DN 中相互作用机制的探索,并重点推动其特异性抑制剂的临床转化研究,以开发出精准靶向肾脏炎症反应、兼具肾脏保护作用的新型治疗策略。

## 3 DN 相关代谢标志物研究进展

代谢标志物涵盖糖代谢、脂代谢、能量代谢、脂肪因子等多个维度,其中糖代谢指标可反映长期血糖控制及肾脏损伤程

度;脂代谢指标中异常脂质谱则可通过促进肾小球内皮细胞损伤、系膜细胞增殖及脂质沉积,加速肾脏纤维化进程;能量代谢标志物反映肾脏细胞能量代谢失衡,进一步加重肾组织氧化应激与炎症反应;脂肪因子如脂联素、瘦素、抵抗素等,通过调控炎症反应、胰岛素抵抗及肾脏血流动力学等多种途径参与 DN 的发生发展。这些代谢标志物不仅能反映 DN 的代谢紊乱状态,还与炎症反应通路相互作用,共同推动疾病进展。深入解析代谢标志物与炎症标志物的关联机制,有助于构建更全面的 DN 诊断及预后评估体系,为精准靶向治疗提供新的思路与依据。

**3.1 糖代谢相关标志物** 糖代谢紊乱是 DN 启动的始动因素,相关标志物主要包括糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、AGEs、血糖波动参数等。HbA<sub>1c</sub>可反映近 2~3 个月平均血糖水平,是临床评估血糖控制情况的金标准,长期 HbA<sub>1c</sub>达标能显著降低 DN 发病风险,但单一 HbA<sub>1c</sub>无法反映血糖波动带来的肾损伤。AGEs 是高血糖环境下蛋白质与糖发生非酶促反应的产物,可通过结合晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)激活氧化应激与炎症反应通路,直接损伤肾血管内皮细胞, DN 患者体内 AGEs 蓄积量与肾组织纤维化程度、肾功能衰退速率呈显著正相关<sup>[38]</sup>。研究显示,即使在基线肾功能正常的糖尿病患者中,较高的 AGE 仍可预测肾功能下降(HR = 1.42, 95%CI 1.13~1.78)将 AGE 加入常规危险因素后,肾功能下降的净重新分类指数提高 23%,综合判别改善指数提高 7%( $P=0.020, 0.009$ )这一研究数据进一步支持了 AGEs 在糖尿病肾病中发挥的重要作用,而这一作用并不依赖于血糖控制情况,并表明复合 AGE 检测工具在预测肾功能长期下降方面具有实用价值<sup>[39]</sup>。血糖波动参数如日内血糖变异系数、最大血糖波动幅度等,虽未被纳入常规临床监测指标,但近年研究表明其对 DN 进展的预测价值不亚于 HbA<sub>1c</sub><sup>[40]</sup>。此外,果糖代谢异常相关标志物如血清果糖胺(fructosamine, FA)也逐渐受到关注,FA 可反映近 2~3 周的平均血糖水平,与 DN 患者的肾小球系膜细胞增殖及基质沉积密切相关,联合检测 HbA<sub>1c</sub>与 FA 能更全面评估血糖控制质量及肾损伤风险<sup>[41]</sup>。但目前针对各指标的治疗靶点的研究仍较少,需探讨并研发针对血糖波动、果糖代谢异常等环节的特异性干预手段,以突破当前以血糖控制为中心的防治局限。

**3.2 脂代谢相关标志物** 糖尿病患者常合并脂质代谢异常,脂代谢标志物异常可通过脂质过氧化、炎症反应激活等途径加剧肾损伤。传统脂代谢指标中,甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高及高密度脂蛋白胆固醇降低与 DN 进展相关,游离脂肪酸可诱导胰岛素抵抗、加重线粒体氧化应激,损伤足细胞与肾小管细胞。脂蛋白相关磷脂酶 A2 作为新型脂代谢炎症标志物,兼具脂代谢与炎症反应双重特性,可精准预测 DN 患者心血管并发症与肾功能恶化风险<sup>[42]</sup>。

基于脂质组学研究,多种特异性脂质分子被证实为 DN 潜在标志物。磷脂类中,溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)和溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)可在肾脏中积聚,诱导肾脏炎症反应和肾小管间质纤维化,人体尿液中总

LPC 和 LPA 与尿蛋白水平极显著相关。鞘脂类中的鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)通过调控肾小球内皮细胞通透性及系膜细胞增殖,参与 DN 肾小球硬化进程,一项纳入 104 例 DN 患者的前瞻性队列研究显示,血清 S1P 载体蛋白水平与 eGFR 下降速率显著相关,且在为期 5 年的观察期内,血清 S1P 载体蛋白水较低的人群中 eGFR 的下降速度更为迅速,其或许可作为有用的生物标志物预测 DN 的进展<sup>[43]</sup>。此外,神经酰胺作为鞘脂代谢的核心中间产物,可通过激活 NF- $\kappa$ B 通路加剧肾脏炎症反应,尿中神经酰胺亚型 Cer(Cer16:0/Cer24:0、Cer18:0/Cer24:0、Cer24:1/Cer24:0)水平与 DN 患者 eGFR 下降显著相关,提示其可作为肾功能损伤的潜在指标<sup>[44]</sup>。这些新型脂代谢标志物的发现,不仅丰富了 DN 脂代谢紊乱的分子机制,也为临床早期识别高风险患者、制定个体化干预方案提供了重要依据。

**3.3 氧化应激与能量代谢标志物** 高血糖介导的氧化应激失衡是 DN 病理机制的重要环节,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是常用的氧化应激标志物。MDA 为脂质过氧化终产物,其水平升高提示氧化应激损伤加重;SOD、GSH-Px 作为抗氧化酶,在 DN 患者体内活性降低,无法及时清除氧自由基,进一步放大炎症反应与肾损伤。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)是调控细胞抗氧化防御系统的核心转录因子,其通过与抗氧化反应元件结合,启动血红素氧合酶-1、醌氧化还原酶 1 等下游抗氧化基因的表达,维持细胞氧化还原稳态<sup>[45]</sup>。临床研究显示, DN 大鼠肾组织中 Nrf2 及其靶基因水平均低于健康大鼠,且与肾间质纤维化程度呈负相关<sup>[46]</sup>。

能量代谢紊乱同样是 DN 病理进程的重要驱动因素,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量状态的关键传感器,在维持能量代谢平衡中发挥核心作用。DN 患者肾脏组织中 AMPK 活性降低,导致糖酵解增强、线粒体功能障碍及脂肪酸氧化受阻,进而促进肾小管上皮细胞凋亡与肾纤维化<sup>[47]</sup>。此外,丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)作为能量代谢调控的关键酶,其在 DN 患者肾组织中的表达显著升高,通过抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,阻断葡萄糖进入三羧酸循环,加剧能量代谢失衡<sup>[48]</sup>。研究表明, PDK4 的高表达与 DN 患者肾小球基底膜发育及肾脏发育过程密切相关,可作为评估 DN 能量代谢紊乱的潜在标志物<sup>[49]</sup>。氧化应激与能量代谢标志物的联合检测,不仅有助于早期识别 DN 的发生风险,还能为靶向干预提供理论依据,如通过激活 Nrf2 通路或上调 AMPK 活性的药物,有望改善 DN 患者的氧化应激状态与能量代谢紊乱,延缓肾脏功能恶化。因此,深入研究氧化应激与能量代谢标志物的动态变化及调控机制,对 DN 的精准诊断与治疗具有重要临床价值。

**3.4 脂肪因子** 脂肪组织分泌的脂联素、瘦素、抵抗素等脂肪因子,参与代谢与炎症反应双重调控。脂联素具有抗炎、改善胰岛素抵抗、保护肾血管的作用, DN 患者血清脂联素水平显著

降低,且与肾功能损伤相关。瘦素作为促炎脂肪因子,其血清水平在 DN 患者中显著升高,通过激活肾组织局部炎症反应通路,促进肾小球系膜细胞增殖及细胞外基质积聚,加速肾脏纤维化发展<sup>[50]</sup>。同时瘦素还可干扰胰岛素信号转导,加剧胰岛素抵抗,间接加重肾脏代谢负担。抵抗素则通过诱导氧化应激反应、上调炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)表达,损伤肾脏内皮细胞功能,且与 DN 患者尿蛋白排泄量及肾小球滤过率下降呈正相关<sup>[51-52]</sup>。此外,临床研究表明,脂肪因子谱的动态监测(如脂联素/瘦素比值)能更精准地评估 DN 的炎症反应-代谢紊乱程度,为疾病分期及预后判断提供参考<sup>[53]</sup>。针对脂肪因子失衡的干预策略,如补充脂联素类似物、抑制瘦素信号传导等,已在动物实验中显示出改善肾脏损伤的潜力,为 DN 的靶向治疗提供了新方向。

#### 4 炎症反应-代谢标志物在 DN 中的临床应用价值

**4.1 DN 早期诊断价值** 临床常规 DN 诊断依赖 UACR、eGFR、血肌酐等指标,但此类指标仅能反映肾功能失代偿期改变,无法预警早期微观肾损伤。多项研究显示,炎症反应-代谢联合标志物可在肾功能尚未出现明显异常时,捕捉代谢紊乱与炎症反应激活的早期信号,实现 DN 早筛早诊,如 2025 年一项综述系统分析了临床研究数据,指出联合检测炎症反应指标、氧化应激及细胞外基质等指标的组合,对 DN 进展预测价值显著优于传统指标<sup>[54]</sup>。而另一项综述也指出, DN 发病机制涉及炎症反应、氧化应激、代谢紊乱、细胞外基质重塑等多条通路,单一标志物难以全面反映疾病状态,而多标志物组合可捕获不同的病理生理维度,提高诊断准确性<sup>[55]</sup>。此外,部分新型炎症反应-代谢标志物如趋化因子 CXCL10 与 RAGE 的协同作用,可更早反映肾小球内皮细胞损伤及炎症反应微环境变化,为临床提供更精准的早期预警依据<sup>[56]</sup>。这些研究均表明,炎症反应-代谢标志物的联合应用能有效弥补传统指标的滞后性,助力 DN 的早期干预与延缓病情进展。目前,基于多维度炎症反应-代谢标志物的联合检测模型已在临床初步应用,通过整合血清、尿液中的标志物数据,可实现 DN 早期的无创、快速筛查,为及时干预和延缓疾病进展提供重要依据。

**4.2 DN 病情分层与进展监测** DN 病程分为正常白蛋白尿期、微量白蛋白尿期、大量白蛋白尿期及肾功能衰竭期,不同阶段炎症反应-代谢标志物表达水平存在显著差异。通过动态监测联合标志物水平变化,可精准评估病情分期、判断进展风险。张皓等<sup>[31]</sup>对 208 例 2 型糖尿病患者的临床研究显示,微量蛋白尿组患者外周血 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平显著升高,大量蛋白尿组上述指标进一步升高,呈现蛋白尿依赖性的递增趋势,且 Pearson 相关分析显示, NLRP3、IL-1 $\beta$  水平与 UACR 呈显著正相关。而联合检测多种炎症反应-代谢标志物可显著提升对 DN 病情分层的精准度,相较于单一标志物检测,能更全面反映疾病的炎症反应激活与代谢紊乱状态。如 Altman 等<sup>[57]</sup>通过 8 种尿液蛋白构建的联合模型,区分 DN 与非 DN 的曲线下面积达 0.959~0.995,成功将微量白蛋白尿期患者重新分类,其中 80% 可明确归为 DN 或非 DN,诊断效能显著优于单一 ACR。此外, Wu 等<sup>[58]</sup>通过多组学整合分析鉴定的血清标志物组合(炎症指

标、代谢指标及免疫指标)在 DN 患者中呈分期依赖性升高,为病情分层提供了有效工具。这些研究均证实,炎症反应-代谢标志物的联合应用能更精准地实现 DN 病情的分层与进展监测,为个体化治疗策略的制定提供重要参考。未来,随着多组学技术的发展,整合炎症反应-代谢标志物的动态监测模型有望成为 DN 个体化管理的重要工具,为患者提供更精准的病情评估与治疗指导。

**4.3 预后评估与疗效评价** 炎症反应-代谢联合标志物水平可独立预测 DN 患者预后,标志物持续异常升高提示肾功能恶化风险高、预后较差。如 Vlad 等<sup>[59]</sup>研究显示,hs-CRP 联合脂代谢指标与 DN 患者进展至 ESRD 的风险相关,为联合检测预测患者不良预后提供了直接证据。在疗效评价方面,经降糖、抗炎、调脂等干预后,联合标志物水平显著下降提示治疗有效。Wei 等<sup>[60]</sup>研究显示, SGLT-2 抑制剂可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体活化,降低炎症细胞因子产生,其治疗效果可通过监测炎症指标变化来评估。而 Meta 分析显示,经 GLP-1 受体激动剂治疗后, DN 患者 UACR 显著下降,主要肾脏不良事件风险降低 18%<sup>[61]</sup>。临床评价中,结合尿白蛋白、炎症标志物及脂代谢标志物的变化,可更全面评估干预效果<sup>[62-63]</sup>。因此,炎症反应-代谢联合标志物不仅可作为 DN 患者预后判断的可靠依据,也为临床疗效评价提供了客观、动态的监测指标,通过持续追踪这些标志物的变化趋势,临床医生能够及时调整治疗策略,优化个体化干预方案,从而延缓 DN 进展、改善患者长期预后。这一联合监测体系的完善,将进一步推动 DN 精准医疗的发展,为提升患者生存质量提供有力支持。

#### 5 现存问题与研究展望

**5.1 现存研究局限性** 目前炎症反应-代谢标志物在 DN 中的研究仍存在诸多不足:(1)多数研究样本量较小、研究人群单一,缺乏多中心、大样本的前瞻性队列研究验证,不同研究中标志物检测方法不统一、临界值未标准化,难以实现临床推广;(2)部分新型标志物(如 GSDMD、特定脂质分子)的机制研究多停留在基础实验或小样本临床研究阶段,其在不同亚型糖尿病患者中的表达差异及种族异质性尚未明确,临床转化滞后;(3)联合标志物的最佳组合模式尚未确定,缺乏统一的评估体系,现有研究多聚焦于有限标志物组合,未充分利用组学技术进行全景式筛选;(4)脂质组学研究中,脂质分子结构复杂,检测覆盖率和定量准确性有待提升,外泌体及单细胞水平的脂质标志物研究尚处于起步阶段。

**5.2 未来研究方向** 未来应聚焦以下方向推进研究:(1)开展多中心、大样本、长期随访的临床研究,结合脂质组学、炎症反应组学等技术筛选敏感度高、特异性强的炎症反应-代谢联合标志物组合,建立标准化检测流程与不同人群的临界值标准;(2)深入挖掘标志物间的交互调控机制,明确 NLRP3 炎症小体与脂质代谢紊乱、细胞焦亡与糖代谢异常等的分子对话机制,探索标志物在 DN 不同阶段的作用靶点,为开发新型治疗药物提供方向;(3)推动多组学技术的整合应用,将脂质组学与转录组学、蛋白质组学等结合,绘制全面的脂质-炎症信号通路图谱,提升 DN 预警与诊疗精度;(4)研发无创检测技术,实现尿

液、唾液等体液中标志物的快速检测,同时开展外泌体及单细胞水平的标志物研究,揭示 DN 复杂病理生理机制,为精准靶向干预提供新策略。

### 6 小结

DN 的发生发展是代谢紊乱与慢性炎症反应交互作用的复杂过程,单一炎症反应或代谢标志物难以全面反映病情本质。炎症反应-代谢联合标志物凭借双重病理信息整合优势,在 DN 早期诊断、病情监测、预后评估中展现出巨大应用潜力。随着 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡相关分子等新型炎症标志物及脂质组学发现的特异性代谢标志物的深入研究,联合检测体系不断完善,为 DN 精准诊疗提供了新的突破口。尽管当前研究仍面临样本异质性、检测标准化、临床转化等瓶颈,但随着多中心研究的开展、组学技术的进步及机制研究的深入,炎症反应-代谢联合标志物有望成为 DN 临床实践中的重要工具,为降低 DN 发病率、延缓 ESRD 进展、改善糖尿病患者生存质量提供有力支撑。

### 参考文献

[1] Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, et al. Diabetic nephropathy: Significance of determining oxidative stress and opportunities for antioxidant therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24( 15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.

[2] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会专家组.基层糖尿病肾脏疾病中西医结合治疗和随访管理专家共识[J]. *中国研究型医院*, 2024, 11( 5): 1-15. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2024.05.001.

[3] Hu X, Chen W, Yang M, et al. IGFBP5 promotes EndoMT and renal fibrosis through H3K18 lactylation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82( 1): 215. DOI: 10.1007/s00018-025-05718-5.

[4] 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.

[5] Zhang L, Li S, Liu D, et al. The relationship between C-reactive protein-triglyceride-glucose index and cardiovascular disease: Insights from the China health and retirement longitudinal study ( CHARLS) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24( 1): 410. DOI: 10.1186/s12933-025-02960-w.

[6] Fan Z, Feng C, Li X, et al. Association between uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in middle-aged and older adults: Results from two nationally representative population-based study [J]. *Ren Fail*, 2025, 47( 1): 2575920. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2575920.

[7] 李玉婷, 米娜瓦尔·胡加艾合买提.炎症和代谢相关标志物在 2 型糖尿病及其微血管并发症中的研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2026, 42( 3): 568-571, 578. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.018.

[8] 雷震云, 薛国忠, 刘臻华, 等. NLRP3 炎症小体与细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用机制研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16( 3): 722-729. DOI: 10.12290/xhyzz.2024-0543.

[9] 刘涵蓉, 田得宽, 王婷婷, 等. 血小板参数联合中性粒细胞与淋巴细胞比值在糖尿病肾病腹膜透析患者中的表达及临床意义 [J]. *中国血液净化*, 2025, 24( 2): 118-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-

4091.2025.02.004.

[10] 李江雁, 孔亚坤, 赵建林, 等. 白细胞介素-36 在糖尿病肾病患者中的表达及其对单核细胞功能的调控作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40( 1): 30-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20221224-00710.

[11] 李春燕, 毛骞. 基于炎症指数构建糖尿病肾病诊断预测模型 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2025, 26( 5): 621-625. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2025.05.009.

[12] Flake CC, Aguas IS, Policarpio A, et al. Serum and urinary levels of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in diabetic nephropathy patients: A systematic review [J]. *Int J Diabetic Dev Ctries*, 2024, 44( 1): 644-651. DOI: 10.1007/s13410-023-01280-7.

[13] Zhang L, Xu F, Hou L. IL-6 and diabetic kidney disease [J]. *Front Immunol*, 2024, 15( 1): 1465625. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1465625.

[14] Huang Y, Li S, Li W, et al. HPGDS promotes tubular injury and interstitial inflammation in diabetic nephropathy by activating canonical pyroptosis pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 168( Pt 2): 115911. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115911.

[15] 王龙龙, 赵鹏. MCP-1、SFRP-4、SAA 在糖尿病肾病中的表达及其与脂代谢的相关性分析 [J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9( 36): 110-113. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202436028.

[16] Sonmezoz GB, Yilmaz M. Association of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-to-high-density lipoprotein ratio with diabetic nephropathy [J]. *Ther Apher Dial*, 2025, 29( 3): 428-436. DOI: 10.1111/1744-9987.70008.

[17] Cui S, Chen X, Li J, et al. Endothelial CXCR2 deficiency attenuates renal inflammation and glycocalyx shedding through NF- $\kappa$ B signaling in diabetic kidney disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22( 1): 191. DOI: 10.1186/s12964-024-01565-2.

[18] Chen G, Zhang L, Wang Y, et al. The NEAT1/miR-124-3p/CCL2 axis in chronic kidney disease progression: Integrated bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *Epigenomics*, 2025, 17( 14): 935-952. DOI: 10.1080/17501911.2025.2548762.

[19] Fang H, Sun X, Ding Y, et al. Loureirin B analogs mitigate oxidative stress and confer renal protection [J]. *Cell Signal*, 2025, 132( 1): 111787. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111787.

[20] 万昊昕. 早期生化检验对糖尿病肾病的诊断效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2024, 9( 1): 86-88. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2024.01.023.

[21] Lang Y, Wang Q, Sheng Q, et al. FTO-mediated m6A modification of serum amyloid A2 mRNA promotes podocyte injury and inflammation by activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2024, 38( 2): e23409. DOI: 10.1096/fj.202301419RR.

[22] Borghi S, Nencini F, Giurranna E, et al. Fibrinogen glycosylation and glycation: Molecular insights into thrombosis and vascular disease [J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12: 1680332. DOI: 10.3389/fmolb.2025.1680332.

[23] Stavrou A, Kousparou CA, Tsakalis A. The inflammatory role of serum amyloid A in the pathogenesis and progression of diabetic nephropathy [J]. *J Clin Med*, 2025, 14( 23): 8427. DOI: 10.3390/jcm14238427.

[24] Wei X, Feng L, Yuan Y, et al. Role of SAA1 in mediating renal

- fibrosis through TLR4-dependent NF- $\kappa$ B activation [J]. BMC Nephrol 2025 ,26( 1) : 518. DOI: 10.1186/s12882-025-04438-z.
- [25] 崔博坤,刘静芹,冯然,等.血清 CHI3L1、NLR 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J].检验医学与临床,2024,21(10):1401-1405. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.012.
- [26] 邓爱华,林华铿.SAA、CRP 及 PCT 检验对糖尿病肾病感染患者的诊断效果分析[J].糖尿病新世界,2023,26(24):38-40,44. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.24.038.
- [27] 谷巍,耿建林,张雪坤,等.血清超敏 CRP、PCT 动态变化可预测糖尿病酮症酸中毒合并感染[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):232-235. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20230314.
- [28] 邵紫欣,汪何,莫伟,等.基于 MIMIC-IV 数据库分析血清铁蛋白与重症糖尿病肾病患者预后的关系[J].医学研究杂志,2024,53(4):57-61. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.012.
- [29] Li X ,Liu S ,Huangfu J ,et al. Clinical significance of NLRP3 inflammasome and related cell molecules in early diabetic kidney disease in elderly population [J]. J Med Biochem 2024 ,43( 6) : 828-834. DOI: 10.5937/jomb0-45950.
- [30] 苏珊珊,郭兆安,杨欢,等.芪蛭降糖胶囊调控 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路抑制足细胞焦亡改善糖尿病肾损伤的机制研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2025,41(3):204-210. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.009926.
- [31] 张皓,倪敏,张慧,等.糖尿病肾病患者外周血 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体变化及其临床意义[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(4):479-484. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115807-20210918-00286.
- [32] Wen S ,Deng F ,Li L ,et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetic by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation [J]. J Diabetic Investig 2022 ,13( 1) : 22-33. DOI: 10.1111/jdi.13660.
- [33] Ding N ,Wei C ,Liu Q ,et al. Pyroptosis-mediator gasdermin D in serum: A potential biomarker in diabetic kidney disease [J]. Front Endocrinol ( Lausanne ) , 2026 ,17: 1734036. DOI: 10.3389/fendo.2026.1734036.
- [34] Chen Y ,Chen R ,Ji X , et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic targets [J]. J Inflamm Res 2025 ,18( Issue 1) : 8399-8418. DOI: 10.2147/JIR.S524246.
- [35] Ansari Z ,Chaurasia A ,Neha , et al. Exploring inflammatory and fibrotic mechanisms driving diabetic nephropathy progression [J]. Cytokine Growth Factor Rev 2025 ,84( 1) : 120-134. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.05.007.
- [36] Huang Q ,Zhong W ,Chen R , et al. SETD7 exacerbates diabetic nephropathy through activating A2B receptor-JAK2/STAT3 pathway [J]. Cell Biosci 2025 ,15( 1) : 153. DOI: 10.1186/s13578-025-01488-6.
- [37] 黄蓉双,李鑫睿,郭帆,等.靶向递送雷公藤甲素通过抑制 JAK2-STAT1 信号通路改善糖尿病肾病[J].四川大学学报:医学版,2025,56(4):907-919. DOI: 10.12182/20250760503.
- [38] Li X ,Mei J. Advances in targeting the AGEs-RAGE pathway for the treatment of diabetic kidney disease [J]. Drug Des Devel Ther 2026 ,20( 1) : 1-17. DOI: 10.2147/DDDT.S586198.
- [39] Koska J ,Gerstein HC ,Beisswenger PJ , et al. Advanced glycation end products predict loss of renal function and high-risk chronic kidney disease in type 2 diabetic [J]. Diabetic Care 2022 ,45( 3) : 684-691. DOI: 10.2337/dc21-2196.
- [40] Zhang Q ,Xiao S ,Zou F , et al. Continuous glucose monitoring-derived time in range and CV are associated with elevated risk of adverse kidney outcomes for patients with type 2 diabetic [J]. Diabetic Metab , 2025 ,51( 2) : 101616. DOI: 10.1016/j.diabet.2025.101616.
- [41] Adeshara K ,Gordin D ,Antikainen AA , et al. Protein glycation products associate with progression of kidney disease and incident cardiovascular events in individuals with type 1 diabetic [J]. Cardiovasc Diabetol 2024 ,23( 1) : 235. DOI: 10.1186/s12933-024-02316-w.
- [42] Zhai Y ,Cao X ,Liu S , et al. The diagnostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in early diabetic nephropathy [J]. Ann Med , 2023 ,55( 2) : 2230446. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230446.
- [43] Kurano M ,Amoto K ,Shimizu T , et al. Apolipoprotein M/sphingosine 1-phosphate protects against diabetic nephropathy [J]. Transl Res , 2023 ,258: 16-34. DOI: 10.1016/j.trsl.2023.02.004.
- [44] Gurung RL ,MY ,Tham WK , et al. Association of plasma ceramide with decline in kidney function in patients with type 2 diabetic [J]. J Lipid Res 2024 ,65( 6) : 100552. DOI: 10.1016/j.jlr.2024.100552.
- [45] Yang X ,Liu Y ,Cao J , et al. Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: Key regulatory factors in disease treatment [J]. Cell Death Discov 2025 ,11( 1) : 189. DOI: 10.1038/s41420-025-02491-z.
- [46] Kim SK ,Bae GS ,Bae T , et al. Renal microRNA-144-3p is associated with transforming growth factor- $\beta$ 1-induced oxidative stress and fibrosis by suppressing the NRF2 pathway in hypertensive diabetic kidney disease [J]. Free Radic Biol Med 2024 ,225( 1) : 546-559. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.286.
- [47] 温青青,王志刚,杨霞,等.中药基于 AMPK/SLC7A11/GPX4 通路调控自噬依赖性铁死亡治疗糖尿病肾间质纤维化作用机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(11):175-181. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.11.030.
- [48] Tian S ,Yang X ,Lin Y , et al. PDK4-mediated Nrf2 inactivation contributes to oxidative stress and diabetic kidney injury [J]. Cell Signal , 2024 ,121( 1) : 111282. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111282.
- [49] Han Y ,Jin L ,Wang L , et al. Identification of PDK4 as Hub gene for diabetic nephropathy using co-expression network analysis [J]. Kidney Blood Press Res 2023 ,48( 1) : 522-534. DOI: 10.1159/000531288.
- [50] 冯明,陈素芳,李天艺.脂联素、瘦素、Pref-1 与胰岛素抵抗关系及联合检测预测糖尿病前期病情进展风险的效能[J].海南医学,2024,35(16):2295-2300. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2024.16.003.
- [51] Yang K ,Fang Y ,He J , et al. Adipokine networks in diabetic kidney disease: Mechanistic insights and therapeutic implications [J]. Lipids Health Dis 2026 ,25( 1) : 43. DOI: 10.1186/s12944-025-02851-9.
- [52] Reynoso-Roa AS ,Gutiérrez-Rubio SA ,Magallón-Gastélum E , et al. The role of resistin in macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetic [J]. Life ( Basel ) , 2025 ,15( 4) : 585. DOI: 10.3390/life15040585.

(下转 768 页)

- outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: Multicenter lombardy registry [J]. *Circulation*, 2018, 138 ( 11 ): 1088-1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
- [46] Ammirati E ,Conti N ,Palazzini M ,et al. Fulminant myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2024, 26( 3 ): 97-112. DOI: 10.1007/s11886-024-02021-w.
- [47] Cui G ,Nie J ,Li H ,et al. The clinicopathologic features of fulminant myocarditis[J]. *J Adv Res*, 2026, 81: 945-953. DOI: 10.1016/j.jare.2025.06.040.
- [48] Ji M ,Jiang L ,Zhang Z ,et al. Novel insights into short-term troponin remeasurement and long-term cardiac function and structure following fulminant myocarditis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2025, 60: 101759. DOI: 10.1016/j.ijcha.2025.101759.
- [49] 李涛,黄宗宣,张娣,等.血清SAA及PTX-3和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J].*中华医院感染学杂志*, 2022, 32( 18 ): 2860-2864. DOI: 10.11816/en.ni.2022-212844.
- [50] 陈晶晶,冯高科,易欣,等.成纤维细胞生长因子 FGF23 与心房颤动[J].*中国心血管病研究*, 2018, 16( 7 ): 577-580. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2018.07.001.
- [51] 秦桃. FGF23 通过 mTOR 信号通路促进心房颤动易感性的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2021.
- [52] 孟斌,王炜,杨晨.氨基末端脑钠肽前体和心肌肌钙蛋白 T 联合检测诊断小儿肺炎合并心力衰竭的应用价值[J].*中国实用医药*, 2021, 16( 29 ): 89-91. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.29.033.
- [53] Salen N ,Khttab A ,Rizk M ,et al. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: A prospective study [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20( 1 ): 537. DOI: 10.1186/s12887-020-02427-9.
- [54] Fagarasan A ,Sasaran M ,Gozar L ,et al. The role of galectin-3 in predicting congenital heart disease outcome: A review of the literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 ( 13 ): 10511. DOI: 10.3390/ijms241310511.

( 收稿日期: 2026-03-25 )

## ( 上接 762 页 )

- [53] Bui TV ,You A ,Kalantar SS ,et al. Leptin and adiponectin as uremic adipokines: Associations with survival in a prospective hemodialysis cohort [J]. *Toxins ( Basel)*, 2025, 17( 11 ): 525. DOI: 10.3390/toxins17110525.
- [54] Wani ZA ,Ahmed S ,Saleh A ,et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring [J]. *Diabetic Res Clin Pract*, 2025, 226: 112292. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112292.
- [55] Song Y ,Ye L ,Zhou H ,et al. Macrophages at the core: Metabolic shifts and renal cell cross-talk as key mediators in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 7( 1 ): 41802681. DOI: 10.1016/j.bcp.2026.117869.
- [56] Martín-Carro B ,Martín-Virgala J ,Fernández-Villabril S ,et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway on the development of cardiac and renal fibrosis in diabetic [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24( 6 ): 5241. DOI: 10.3390/ijms24065241.
- [57] Altman J ,Bai S ,Purohit S ,et al. A candidate panel of eight urinary proteins shows potential of early diagnosis and risk assessment for diabetic kidney disease in type 1 diabetic [J]. *J Proteomics*, 2024, 300 ( Suppl. 5 ): 105167. DOI: 10.1016/j.jprot.2024.105167.
- [58] Wu J ,Yin T ,Zhang Z ,et al. Multi-Omics discovery and clinical validation of IGFBP2 , B2M , and CST3 as a serum biomarker panel for diabetic kidney disease progression [J]. *Gene*, 2026, 978: 149858. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149858.
- [59] Vlad CE ,Foia L ,Pavel-Tanasa M ,et al. Evaluation of cardiovascular events and progression to end-stage renal disease in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease from the North-Eastern area of Romania [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54( 3 ): 647-659. DOI: 10.1007/s11255-021-02919-2.
- [60] Wei J ,Zeng X ,Ji K ,et al. Empagliflozin alleviates renal inflammation in Sprague Dawley diabetic rats by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Springer Science and Business Media LLC*, 2024, 13 ( 1 ): 1-20. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4749865/v1.
- [61] Felix N ,Gauza MM ,Bittar V ,et al. Cardiovascular and kidney outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy in type 2 diabetic mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cardiorenal Med*, 2025, 15( 1 ): 98-107. DOI: 10.1159/000543149.
- [62] 邢建东,姚艳琴,王静茹,等.度拉糖肽联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血清炎症因子的影响[J].*疑难病杂志*, 2022, 21( 11 ): 1158-1162, 1168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.008.
- [63] 李坤,赵维丽,张培,等.尿 KIM-1、TG/Cys C 和尿 ACR 在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值[J].*临床误诊误治*, 2024, 37 ( 21 ): 28-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.21.007.

( 收稿日期: 2026-03-27 )