



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

慢性肾脏病微炎症反应新型治疗靶点研究进展

王诗涵 王顺

新疆医科大学第一附属医院肾脏病中心, 国家肾脏疾病临床医学研究中心新疆分中心, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 王顺, Email: wangshun128@126.com

【摘要】 随着时代的发展与科学的进步, 人们对健康的需求及生活质量的提高日益增加, 近年慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生发展已成为社会各界关注的热点话题, CKD 患者体内长期伴随轻微且持续的炎症状态, 而这一状态又进一步导致 CKD 病情进展。临床上针对 CKD 患者微炎症反应目前尚无明确统一的治疗方案, 本文基于近期实验及临床研究, 针对微炎症反应路径, 减缓肾脏功能减退的新型治疗靶点的最新进展做一梳理和总结, 以期能为 CKD 患者微炎症反应靶点治疗提供新的临床思路。

【关键词】 慢性肾脏病; 微炎症反应; 新型治疗靶点

基金项目: 国家自然科学基金(81960132)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.010)

Research advances on novel therapeutic targets of microinflammatory response in chronic kidney disease

Wang Shi-han, Wang Shun

First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Kidney Disease Center, Xinjiang Branch of National Clinical Medical Research Center for Kidney Disease, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Wang Shun, Email: wangshun128@126.com

【Abstract】 With rapid developments of science and society, public demands for physical health and higher quality-of-life are rising daily. In recent years, the occurrence and development of chronic kidney disease(CKD) has become a hot topic. CKD patients tend to have a mild, continuous and long-term inflammatory state leading to a gradual progression of disease. Currently there is no definite and unified therapeutic protocol for microinflammatory response of CKD. Based on recent experiments and clinical studies, this review summarized the latest advances of emerging therapeutic targets for modulating microinflammatory response pathway and arresting renal function decline to provide new clinical rationales for targeted treatment of microinflammatory response in CKD patients.

【Key words】 Chronic kidney disease; Microinflammatory response; Novel therapeutic targets

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81960132)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.010)

目前全世界慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率、病死率逐年升高, CKD 对全球健康影响显著^[1]。终末期血液透析治疗对患者及国家所造成的医疗负担明显升高, 对其生活质量影响显著加大。相关研究显示, 炎症标志物水平与 CKD 的发生、发展呈正相关^[1]。尽管大多患者没有明显的炎症临床表现, 但炎症因子可与受损的肾组织细胞结合并沉积于肾组织中, 损伤肾固有细胞致细胞外基质过度沉积, 促纤维化进展。CKD 患者普遍存在慢性微炎

症反应的程度是预示 CKD 预后的可靠指标, 是影响疾病进展的独立危险因素。但目前针对 CKD 患者微炎症反应治疗尚无明确统一方案, 本文就中断微炎症反应路径, 减缓肾脏功能恶化的新型治疗靶点的最新进展综述如下。

一、微炎症反应与 CKD 相互作用

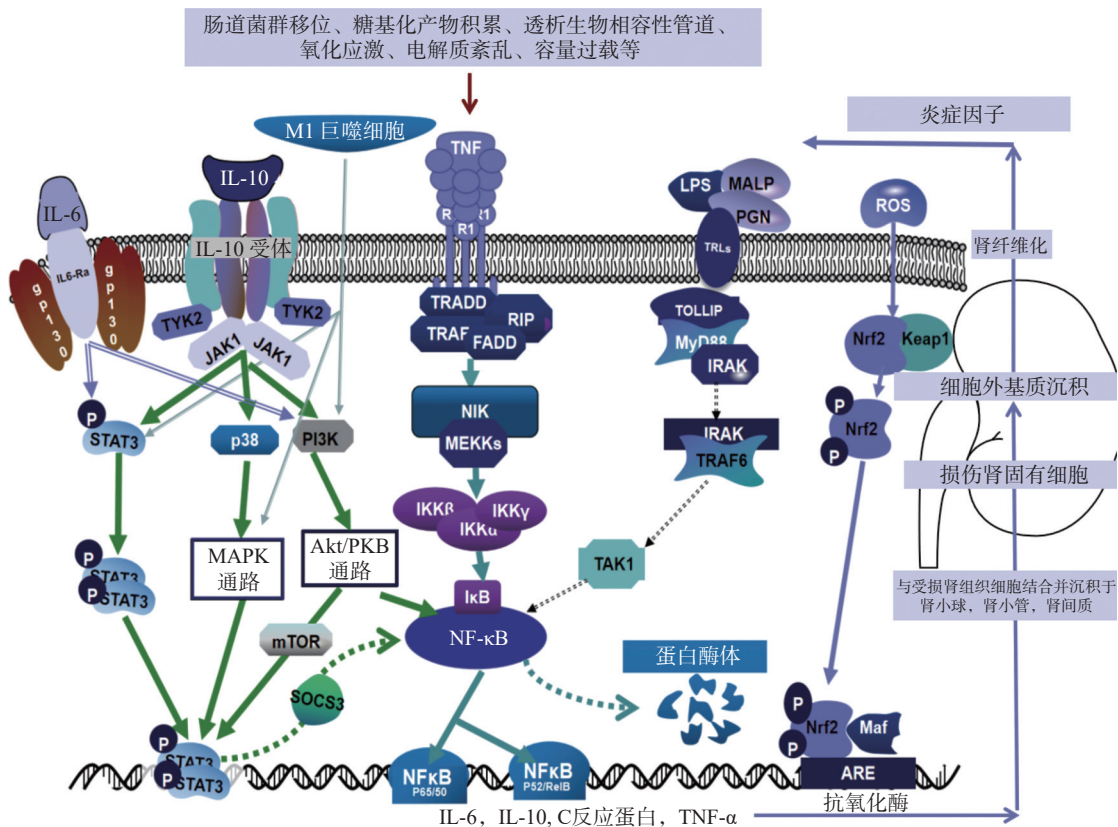
CKD 是指以肾脏结构或功能异常为特征, 逐渐丧失肾脏功能 3 个月或以上, 伴有或不伴有肾小球滤过率下降或估算肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。微炎症反应

是指非微生物感染引起的单核巨噬细胞系统激活,产生炎症细胞因子,导致机体各种疾病的慢性、进展性、低强度性及相对隐匿性的炎症状态^[2]。CKD 患者因长期处于各种应激刺激下,体内长期存在轻微且持续的免疫炎症反应。目前认为轻微且持续的炎症状态是 CKD 发生、发展的一个标志。针对此炎症状态与 CKD 的相互关系,目前有多种探讨机制:(1)大量研究证实,肠道是 CKD 患者发生微炎症反应的主要贡献者。随着肠腔内尿素的增加,肠道细菌被重新选择,产生毒素改变肠道通透性,菌群移位,从而导致免疫系统激活和微炎症反应发生^[3]。(2)血清葡萄糖长期升高形成糖基化产物堆积,激活单核细胞,分泌炎症因子。(3)血液透析及腹膜透析时生物体不相容的管路,导致炎症细胞激活,炎症因子释放^[4]。(4)氧化应激、电解质紊乱、容量过负荷等因素激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)促进 CKD 的炎症状态。代谢物质堆积,炎症因子释放, M1 巨噬细胞极化通过其各自路径的激活造成微炎症反应,白细胞介素(interleukin, IL)10、IL-6、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)持续且轻微的释放,并与受损的肾组织结合沉积于肾实质及肾间质中,损伤肾

固有细胞,致细胞外基质沉积,加重肾纤维化进展,同时进一步促进代谢物质堆积,炎症因子释放, M1 巨噬细胞极化的发生,如此长期且稳定恶性循环,使肾脏病持续进展,经久不愈,具体机制如图 1。

二、目前评价 CKD 微炎症反应指标

目前尚缺乏对微炎症反应检测既敏感又特异的指标, C 反应蛋白是公认的早期炎症反应的重要指标,但对 CKD 患者体内微炎症反应仍缺乏敏感性。IL-6 占据急性炎症反应的中心地位,且早期就有明显含量变化。但因其其在阿尔茨海默病、肿瘤及血液相关疾病中存在表达异常,所以针对 CKD 微炎症反应的发生缺乏特异性。IL-10 是体内重要的抗炎因子,但微炎症反应时需要 6~8 h 才能达峰,仍缺乏敏感性。目前 TNF- α 的生物学活性较为复杂,且缺乏疾病特异性,不能用于疾病的诊断和鉴别,故针对微炎症反应目前多采用上述因子联合测定进行评价,同时通过大量基础及临床实验的推进。现已有研究证明,脂蛋白 a 水平、对甲酚硫酸酯、硫酸吡啶基(indoxyl sulfate, IS)与微炎症反应密切相关,甚至在任何 CKD 阶段,微炎症反应标志物和尿毒症毒素之间均存在正相关^[5]。



注: IL6-Ra 为白细胞介素-6 受体; gp130 是一种跨膜蛋白; p 为磷; STAT 为信号传导及转录激活蛋白; TYK2 为一种普遍存在的酪氨酸激酶; JAK1 是人类酪氨酸激酶蛋白; P38 是 MAPK 家族成员; MAPK 是丝氨酸-苏氨酸激酶; PI3K 为磷酸肌醇 3 激酶; Akt/PKB 也被称为蛋白激酶 B; mTOR 为雷帕霉素; SOCS3 为细胞因子信号通路抑制因子 3; TNF 为肿瘤坏死因子; TRADD 为 TNF 受体 1 相关死亡结构域蛋白; FADD 是 Fas 相关死亡域蛋白; RIP 为受体相互作用蛋白; TRAF 为肿瘤坏死因子受体相关因子; NIK 为 NF- κ B 诱导激酶; MEKKs 为 MAPK 激酶的激酶; IKK 是 I κ B 激酶; I κ B 为 NF- κ B 抑制剂; NF- κ B 是活化 B 细胞的核因子 κ B 轻链增强子又称核因子 κ B; P65/P50/P52/RelB 是构成 NF- κ B 转录因子家族成分; LPS 为脂多糖; MALP 为巨噬细胞活化脂肽; PGN 为肽聚糖; TRLs 为富含甘油三酯脂蛋白残粒; TOLLIP 是 Toll 样作用蛋白; MyD88 为髓样分化因子; IRAK 是白细胞介素-1 受体相关激酶; TAK1 为转化生长因子激酶 1; ROS 为活性氧; Nrf2 为核因子-E2 相关因子 2; Keap1 是 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1; Maf 为 Maf 家族蛋白; ARE 为一种顺式作用元件; CKD 为慢性肾脏病。

图 1 微炎症反应与 CKD 相互作用机制图

三、CKD 患者微炎症反应治疗靶点的研究进展

当前针对 CKD 患者微炎症反应的进展,临床上多关注原发病的治疗,配合体育锻炼^[5],优化透析技术,运用缬沙坦、阿托伐他汀、羟苯磺酸钙、二肽基肽酶抑制剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂等药物进行治疗,但效果仍不足以遏制病情的发展。因此,针对 CKD 患者,如何延缓肾脏疾病进展一直是困扰当今临床的问题,也是研究的热点所在,CKD 患者大部分终身与微炎症反应相伴。针对微炎症反应,目前研究提出如膜连蛋白 A1(annexin A1, ANXA1)、低聚果糖(fructo-oligosaccharides, FOS)、二十二碳六烯酸/花生四烯酸(omega-3/6, ω-3/6)、受体相互作用蛋白激酶 2(receptor-interacting protein kinase 2, RIP2)、TNF 受体相关因子 3(TNF receptor associated factor 3, TRAF3)等截断相关靶点,同时 M1/M2 型巨噬细胞转变、代谢类相关路径、纳米材料等也同样发挥着抑制微炎症反应发生,延缓肾脏病进展的作用。(表 1)

1. ANXA1 ANXA1 是一种糖皮质激素诱导的抗炎蛋白,主要由多种免疫细胞产生,定位于巨噬细胞和成纤维细胞。ANXA1 的作用已在急性肾损伤、糖尿病肾脏疾病、肾结石和胃癌等疾病得到认证。针对 CKD 患者中微炎症反应研究发现,细胞内的 ANXA1 与转录因子 NF-κB p65 亚基结合,抑制其磷酸化,且 ANXA1 与 NF-κB 的结合进一步抑制了 NF-κB 信号通路的激活,抑制微炎症反应进展。流式细胞术和聚合酶链反应阵列结果表明,ANXA1 可以影响巨噬细胞的极化。缺乏 ANXA1 会导致肾脏 M1 巨噬细胞

增加, M1 巨噬细胞可产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮、IL-1、IL-6、IL-12、TNF-α 和环氧合酶 2 等大量的炎症细胞因子,加剧肾固有细胞的炎症反应、细胞外基质分泌、纤维化和坏死^[6]。临床对照研究中发现, ANXA1 升高是糖尿病肾脏病患者肾脏中减轻局部炎症反应的一种方式^[7]。实验还发现 ANXA1 拟肽 Ac2-26 具有减弱巨噬细胞浸润及降低肾脏中促炎因子和趋化因子水平的能力, Ac2-26 处理组与对照组相比 IL-1 和 TNF-α 明显降低,通过对缺血再灌注造成的急性肾损伤大鼠肾脏模型研究发现,在夹闭肾动脉前给予 Ac2-26 可产生肾脏保护作用,预防急性肾小管坏死,同时研究还发现 Ac2-26 可减弱他克莫司、环孢素治疗大鼠后出现的肾血流动力学改变、肾小管损伤和巨噬细胞浸润,保护肾脏功能。目前临床肾脏病的治疗中他克莫司及环孢素被广泛应用,其不良反应也逐渐显现,可见 Ac2-26 在药物所致肾损伤中具有治疗价值,所以开发口服生物利用的 ANXA1 激动剂将在缓解 CKD 患者微炎症反应、减轻肾脏损伤、减缓肾脏纤维化进展上具有明显的治疗潜力^[8]。

2. 代谢类相关通路靶点 现有研究中已知,CKD 患者血液中大量积聚着 IS、3-吡啶乙胺、硫酸对甲酚和犬尿酸这类难以通过透析去除的代谢毒素。在实验小鼠中发现 IS 存在时单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)显著升高,ROS 产生增加,深入实验证实这一过程是以凋亡信号调节激酶 1/NF-κB/丝裂原活化蛋白激酶通路介导为主,通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷

表 1 CKD 患者微炎症反应治疗靶点的研究进展

治疗靶点	治疗靶点信号通路	动物实验结果	临床试验结果	靶向药物进展
ANXA1	NF-κB 通路; M1/M2 型巨噬细胞转变	ANXA1 与 NF-κB p65 亚基结合,抑制其激活	ANXA1 抑制 p65 磷酸化和 NF-κB 活化	ANXA1 过表达/Ac2-26
IS	ASK-1/NF-κB/MAPKs 通路	MCP-1 显著升高,活性氧产生增加	-	木炭吸附剂 AST-120/丙磺舒
5-甲氧基色氨酸	NF-κB 通路; Nrf2 通路	降低 p65 及其靶基因产物 MCP-1 和 COX-2 的表达,增加 Nrf2 及其靶基因产物 HO-1 和 NQO-1 的表达	5-甲氧基色氨酸水平随着 CKD 的进展而下降	新药研发阶段
低聚果糖	竞争结合位点; NF-κB 通路	抑制小管上皮细胞的促炎反应,使 IL-1、IL-6、TNF-α 和 Toll 样受体 4 的表达降低	酸奶和益生菌都能降低 CKD 患者的炎症风险	益生菌/干酪乳杆菌/益生元/双歧杆菌等
ω-3/6	SPMs	联合作用可抑制早期 CKD 的进展	降低透析患者炎症标志物 C 反应蛋白、IL-6 和 TNF-α 水平	外源性二十二碳六烯酸/花生四烯酸/脂肪乳/鱼油等
RIP2	NF-κB 通路	前炎症性细胞因子 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 激活	-	AS3334034
TRAF3	NF-κB 通路	抑制非经典 NF-κB 信号通路激活,抑制前炎症细胞因子 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 激活	帕里骨化醇治疗后,促炎基因表达水平显著降低	帕立骨化醇
M1/M2 型巨噬细胞转变	NF-κB; Nrf2; AMPK; STAT; MAPK; PI3K-AKT-mTOR 等通路	可减少肾损伤、炎症和氧化应激发生,针对肾缺血再灌注和随后的肾纤维化具有显著保护作用	在 EGCG 的抗氧化应激和抗炎性通路中发挥了重要性	纳米材料/血红素加氧酶 1/ 凝集素/Klotho 蛋白/紫菀酮/机械激活的氧离子通道抑制剂等

注: ANXA1 为膜连蛋白 A1; NF-κB 是活化 B 细胞的核因子 kappa 轻链增强子又称核因子 κB; p65 亚基为 NF-κB 上重要的亚单位; Ac2-26 为 ANXA1 拟肽; IS 为硫酸吡啶基; ASK-1/NF-κB/MAPKs 通路为凋亡信号调节激酶 1/核因子 κB/丝裂原活化蛋白激酶通路; MCP-1 为单核细胞趋化蛋白 1; Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2; COX-2 为环氧合酶 2; HO-1 为血红素氧合酶 1; NQO-1 为醌氧化还原酶 1; IL 为白细胞介素; TNF-α 为肿瘤坏死因子-α; ω-3/6 为二十二碳六烯酸/花生四烯酸; SPMs 为特异性促炎症消退介质; RIP2 为受体相互作用蛋白激酶 2; TRAF3 为 TNF 受体相关因子 3; AMPK 为腺苷酸环化酶激活的蛋白激酶; STAT 为信号传导及转录激活蛋白; MAPK 是丝氨酸-苏氨酸激酶; PI3K 为磷酸肌醇 3 激酶; AKT 也被称为蛋白激酶 B; mTOR 为雷帕霉素; EGCG 为表没食子儿茶素没食子酸酯; CKD 为慢性肾脏病。

酸氧化酶增加细胞内 ROS 的产生,从而诱导 MCP-1 表达。木炭吸附剂 AST-120(AST-120 是一种球形碳吸附剂)可降低 IS 毒素的血浆浓度,抑制脂肪组织中的氧化应激、MCP-1 和 TNF- α 的表达。这表明 IS 可能是脂肪组织中 CKD 相关炎症反应的治疗靶点。研究发现,丙磺舒可以发挥与 AST-120 同样作用,减轻 CKD 患者微炎症反应,缓解肾脏病进展^[3]。

5-甲氧基色氨酸由色氨酸羟化酶-131 转化,通过抑制 NF- κ B 信号通路及增强核因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)信号通路,进而抑制炎症相关因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶 2 的产生,改善肾间质纤维化^[9]。目前伍焜玉院士团队已开展针对 5-甲氧基色氨酸此作用的新药研发,且在细胞及动物实验中证实有效,现阶段正进展初步细胞动物毒理药理的试验,有望在未来实现临床应用。

3. FOS 既往证据表明,肠道微生物群体失衡和肠黏膜屏障受损与 CKD 中的微炎症反应密切相关。研究证实,FOS 通过结肠 3-羟基十八碳烯酸浓度增加发挥抗炎作用。大量实验证明,益生菌干酪乳杆菌作为 FOS 家族一员,具有明确的抗炎作用,在缺血再灌注小鼠中口服益生菌干酪乳杆菌既纠正了其肠道微生物失调,也提高了血清和肾脏中短链脂肪酸和烟酰胺的水平,显著抑制急性肾损伤后巨噬细胞诱导的对肾管状上皮细胞的促炎反应^[10],使 IL-1、IL-6、TNF- α 和 Toll 样受体 4 的表达降低,延缓 CKD 的后续发展,临床对照也表明口服益生菌干酪乳杆菌可减轻肾损伤和减缓肾衰竭的进展^[11]。大量临床试验表明,在不考虑其他已知炎症决定因素的情况下,无论摄入频率及摄入量如何,酸奶和益生菌都与降低 CKD 患者的炎症风险密切相关。这不单单是益生菌调节微生物菌群、保护肠道屏障,也与同病原体竞争营养及受体结合位点、降低尿毒症毒素水平、减少 NF- κ B 的激活密切相关^[12]。现已应用的低聚果糖有益生元、双歧杆菌等。但低聚果糖的大家族中还有大量未被应用的种类,有待进一步发现。

4. ω -3/6 二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是一种 ω -3 多不饱和脂肪酸,通过衍生溶解素和保护蛋白抑制中性粒细胞向损伤肾的浸润,阻断 Toll 样受体介导的巨噬细胞炎症活化,降低 IL-1、IL-6、TNF- α 以及趋化型细胞因子产生,减轻肾脏损伤。实验结果表明,慢性肾衰竭引起的成纤维生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平升高与尿蛋白水平呈正相关,TGF- β 1 也是一种强有力的纤维化因子,在炎症反应发生后,TGF- β 1 诱导纤维化发生,而花生四烯酸(是一种 ω -6 多不饱和脂肪酸,参与肾功能的发育和维持)+DHA 可降低肾组织 TGF- β 1 水平,降低肾纤维化。研究也发现,富含 DHA 和花生四烯酸的饮食可以抑制肾衰竭早期的氧化应激和肾衰竭发生 16 周后的炎症反应^[13]。炎症消退是一种受严格调控的生物途径,依次消除诱导剂,协调清除失效免疫细胞,以促进组织内稳态的恢复。炎症消退的脂质介质由一系列专门的特异性促

炎症消退介质组成。特异性促炎症消退介质的合成是通过必需的 ω -3/6 脂肪酸的酶转化进行的^[14]。

5. RIP2 目前针对 RIP2 多用于肿瘤学相关研究,但近期实验发现 RIP2 抑制剂可能在预防肾脏病进展方面同样具有重要作用。目前研究表明,RIP2 是核苷酸结合寡聚域信号转导的直接效应因子,在炎症性肾病的产生与发展中具有关键作用,RIP2 的自磷酸化对 NF- κ B 激活至关重要,AS3334034 是目前发现的 RIP2 抑制剂,对 RIP2 具有强大的抑制性和选择性,既可以抑制 NF- κ B 的激活,又抑制前炎症性细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6 激活,也可以抑制趋化因子 MCP-1 的分泌,并在 CKD 动物模型上证实 RIP2 抑制剂在肾功能不全进展时的保护作用^[15]。

6. TRAF3 帕立骨化醇是一种人工合成的具有生物活性的维生素 D 类似物,帕立骨化醇需通过与维生素 D 受体结合,引发维生素 D 反应通路的选择活化产生生物学作用。目前其在 CKD 患者的并发症甲状旁腺功能亢进中已广泛应用,且疗效显著。既往研究表明,TRAF3 与受体直接作用,可以介导经典 NF- κ B 信号通路激活,也可以介导 NF- κ B 非经典信号通路,促进炎症反应的发生。而今有相关研究证实,循环 TRAF3 水平可能是炎症相关肾脏学标志。TRAF3 降低与 CKD 中炎症进展密切相关,在 CKD 患者微炎症反应发生时 TRAF3 抑制非经典 NF- κ B 信号通路激活,进而抑制前炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6 激活,最终抑制炎症产生。目前大量动物实验证实,帕立骨化醇可以促进 TRAF3 的生成,抑制 NF- κ B 信号通路激活,延缓肾脏病进展^[16]。所以,在未出现甲状旁腺功能亢进的 CKD 患者中,帕立骨化醇仍可以通过抑制微炎症反应发挥延缓肾脏病进展的作用。

7. M1/M2 型巨噬细胞转变 巨噬细胞依据其局部微环境大致分为两种不同的亚型:经典激活(M1)巨噬细胞和交替激活(M2)巨噬细胞。M1 巨噬细胞由于其释放某些细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α),被认为具有促炎作用,在炎症初始阶段发挥免疫监视作用,在疾病作用下的炎症反应发生时,由其主导造成炎症持续进展,正常组织受损。相反,M2 巨噬细胞被认为具有抗炎功能,主要在伤口愈合阶段发挥免疫调节作用,在正常状态下发生炎症反应时,由 M1 型巨噬细胞主导转变为 M2 型巨噬细胞主导,清除病原体,缓解炎症反应。

目前研究发现,血红素加氧酶 1 是一种保护和抗炎酶,其可以通过交织激活体内 Toll 样受体-NF- κ B 信号通路、Nrf2-血红素加氧酶 1 信号通路、AMP 激活蛋白激酶-过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路、Janus 激酶信号转导子-信号转导子和转录激活子信号通路、丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶信号通路、磷酸肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-雷帕霉素等信号通路,促进原始巨噬细胞向具有抗炎活性的 M2 巨噬细胞极化,同时抑制 M1 型巨噬细胞极化,M2 通过释放血管生成介质、抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β 调节肾脏炎症反应缓解肾脏病进展。最新研究显示,与

其作用相似的还有凝聚素、法舒地尔、罗格列酮、琥珀酸聚糖寡糖、细胞外囊泡、Klotho 蛋白、紫菀酮、过表达吗啡胺 2、3-双加氧酶、机械激活的氧离子通道抑制剂等^[17],这也是目前研究热点所在,但 M2 巨噬细胞如果要在体内作为治疗工具,需满足两个条件:首先,能够到达损伤的组织或器官;其次,稳定的表型。因为注入的巨噬细胞如果从抗炎表型转变为促炎表型可能是有害的。所以,虽然靶向药物可能于临床上有巨大治疗潜力,但还需要更深入研究^[18]。

8. 纳米材料方面 二氧化铈纳米粒子是一种物美价廉且用途极广的稀土成分,具有广阔的市场应用前景。近年来,研究发现其具有抗氧化、清除自由基、模拟酶催化等作用,通过去除 ROS 分子,二氧化碳纳米粒子具有减少小鼠神经元帕金森病的趋势,在许多疾病的发生、发展中都有广泛研究前景。目前研究通过合成的 3 种不同尺寸的二氧化碳纳米粒子:46 nm(NP46)、81 nm(NP81)和 118 nm(NP118),发现 NP118 不但表现出抗氧化和抗炎活性,针对肾缺血再灌注损伤和随后的肾纤维化也具有显著保护作用。研究发现,二氧化碳纳米粒子可通过调节 Nrf2 通路减少氧化应激反应,还可以减少巨噬细胞浸润及 M1 型巨噬细胞激活,减少促炎症细胞因子的产生来缓解肾脏的炎症反应。医学与化学介质的相互结合为肾脏的保护提供新的研究思路与方向,类似的生物材料还有壳聚糖、碳纳米材料等,有待进一步研究^[19]。

四、展望

目前 CKD 的发病率、透析率及病死率仍处于高位。CKD 患者体内的微炎症状态又促进 CKD 的进展,所以目前迫切需要能够阻断微炎症反应与肾功能恶化的循环通路,从而阻止肾功能进一步恶化的新药出现。上述针对 CKD 患者微炎症反应治疗靶点为临床治疗提供新思路,具有广泛的治疗前景。但针对大面积应用于临床,还需要更多的临床数据来证明其安全性与有效性。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Collaboration GCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [2] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207.
- [3] Tanaka S, Watanabe H, Nakano T, et al. Indoxyl sulfate contributes to adipose tissue inflammation through the activation of NADPH oxidase[J]. *Toxins*, 2020, 12(8): 502. DOI: 10.3390/toxins12080502.
- [4] Stahl K, Wendel-Garcia PD, Bode C, et al. Unraveling the secret of re-balancing homeostasis in sepsis: a critical view on extracorporeal blood purification modalities[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(1): 130-132. DOI: 10.1007/s00134-021-06560-6.
- [5] Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(5): 273-289. DOI: 10.1038/s41574-022-00641-2.
- [6] Ma TK, Li X, Zhu YH, et al. Excessive activation of Notch signaling in macrophages promote kidney inflammation, fibrosis, and necroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835879. DOI: 10.3389/fimmu.2022.835879.
- [7] Wu L, Liu CJ, Chang DY, et al. Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 107-121. DOI: 10.1016/j.kint.2021.02.025.
- [8] Mozaffari MS. Therapeutic potential of annexin A1 modulation in kidney and cardiovascular disorders[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3420. DOI: 10.3390/cells10123420.
- [9] Chen DQ, Cao G, Chen H, et al. Identification of serum metabolites associating with chronic kidney disease progression and anti-fibrotic effect of 5-methoxytryptophan[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1476. DOI: 10.1038/s41467-019-09329-0.
- [10] Lv LL, Feng Y, Wu M, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 210-226. DOI: 10.1038/s41418-019-0349-y.
- [11] Pujo J, Petitfils C, Le Faouder P, et al. Bacteria-derived long chain fatty acid exhibits anti-inflammatory properties in colitis[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1088-1097. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321173.
- [12] Wagner S, Merkl T, Metzger M, et al. Probiotic intake and inflammation in patients with chronic kidney disease: an analysis of the CKD-REIN cohort[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 772596. DOI: 10.3389/fnut.2022.772596.
- [13] Muramatsu H, Akimoto N, Hashimoto M, et al. Influence of polyunsaturated fatty acid intake on kidney functions of rats with chronic renal failure[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(12): 692. DOI: 10.3390/md19120692.
- [14] Panezai J, Van Dyke TE. Resolution of inflammation: intervention strategies and future applications[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 449: 116089. DOI: 10.1016/j.taap.2022.116089.
- [15] Wada Y, Kondo M, Sakairi K, et al. Renoprotective effects of a novel receptor-interacting protein kinase 2 inhibitor, AS3334034, in uninephrectomized adriamycin-induced chronic kidney disease rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 374(3): 428-437. DOI: 10.1124/jpet.120.265678.
- [16] Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Valdivielso JM, et al. TRAF₃ modulation: novel mechanism for the anti-inflammatory effects of the vitamin D receptor agonist paricalcitol in renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9): 2026-2042. DOI: 10.1681/ASN.2019111206.
- [17] Wang L, Lu Q, Gao WW, et al. Recent advancement on development of drug-induced macrophage polarization in control of human diseases[J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119914. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119914.
- [18] Zhao HY, Zhang YY, Xing T, et al. M2 macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis by upregulating PI3K-AKT pathway activity[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 234. DOI: 10.1038/s41392-021-00627-y.
- [19] Zhou L, Tang SP, Li F, et al. Ceria nanoparticles prophylactic used for renal ischemia-reperfusion injury treatment by attenuating oxidative stress and inflammatory response[J]. *Biomaterials*, 2022, 287: 121686. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121686.

(收稿日期: 2022-08-03)