

- 8 Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (7): 681-686
- 9 Cristina B, Ornella L, Stefania R, *et al.* Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 39: 39
- 10 Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, *et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-277
- 11 Buja LM, Wolf DA, Zhao B, *et al.* The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 48: 107233
- 12 Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1017-1032
- 13 Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, *et al.* Incidence and mortality risk in coronavirus disease 2019 patients complicated by acute cardiac injury: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(10): 759-764
- 14 Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, *et al.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(5): 1003-1008
- 15 Pranata R, Huang I, Raharjo SB. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and Meta-analysis [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 20(5): 193-198
- 16 Santoro F, Monitillo F, Raimondo P, *et al.* QTc interval prolongation and life-threatening arrhythmias during hospitalization in patients with COVID-19. Results from a multi-center prospective registry [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 24: ciae1578
- 17 Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(4): 283-287
- 18 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2352-2371
- 19 Yhassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: a systematic review and Meta-analysis of 156 published cases [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(5): 459-467
- 20 Singh S, Desai R, Gandhi Z, *et al.* Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases [J]. *SN Compr Clin Med*, 2020, 6: 1-7
- 21 Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, *et al.* Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238215
- 22 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2352-2371
- 23 Caldeira D, Alves M, Gouveia E Melo R, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 31: 100627
- 24 Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, *et al.* Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 2190-2199
- 25 Ahmadi ZH, Mousavizadeh M, Nikpajouh A, *et al.* COVID-19: a perspective from Iran [J]. *J Card Surg*, 2020, 28: 10

(收稿日期: 2020-11-29)

(修回日期: 2020-12-05)

## 血清淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾脏病发生、发展的研究进展

郝怡然 刘 华

**摘 要** 糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病主要的微血管并发症之一,在终末期肾病中的比例不断增加,成为替代治疗的首位病因,还是心血管事件的独立危险因素,目前认为炎症是糖尿病肾脏病发病的关键环节。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)是一种急性期反应蛋白,作为一种新型促炎性细胞因子,是联系血糖和炎症之间的关键因素,在 DKD 的发生、发展过程中起重要作用。SAA 水平测定有助于 DKD 的早期诊断,评估 DKD 进展及危险因素;抑制 SAA 及其相关

基金项目:首都医科大学学生创新基金资助项目(XSKY2020129)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院

通讯作者:刘华,电子信箱:suchbj@126.com

核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)和 Janus 激酶信号转导和转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)炎症通路的表达,对于 DKD 的治疗和预后有重要意义。

**关键词** 血清淀粉样蛋白 A 糖尿病肾脏病 炎症

**中图分类号** R692

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.040

糖尿病是目前威胁人类健康的重要疾病之一,在全球范围内糖尿病的发生率逐年增加,据国际糖尿病联合会估计,到 2045 年全球糖尿病患者的数量将达到 6.93 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见和最主要的微血管并发症。在终末期肾衰竭的患者中,DKD 所占比例正逐渐增加。在美国等发达国家,DKD 约占慢性透析患者的 44% 左右,是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)需要替代治疗的首位病因<sup>[2]</sup>。在我国,随着糖尿病发生率的升高,DKD 所占 ESRD 病因构成比从 1999 年的 9% 上升至 2004 年的 18%,发展至肾衰竭的比例为 30%~40%,根据经验估计 DKD 在我国 ESRD 中所占比例还将迅速增加。DKD 还是心血管事件的独立危险因素,随访研究提示,与肾功能正常者比较,肾功能轻中度下降者心血管事件增加 40%,病死率增加 20%;并且随着肾功能下降,心血管事件风险呈线性增加趋势。提示糖尿病出现肾损害将严重影响患者的预后,大幅度增加医疗支出。因此,研究 DKD 的发病机制和相应的干预措施将为人带来巨大的健康收益<sup>[3]</sup>。

### 一、糖尿病肾脏病的病理特征

2007 年美国肾脏病基金会(National Kidney Foundation, NKF)制定了第一个针对糖尿病及其慢性肾脏病临床实践指南,指出 DKD 的病理特征包括肾脏结构和功能的改变。DKD 的特点为肾小球肥大、基膜增厚、肾小球基质增生,晚期发生肾小球硬化、肾小管间质纤维化、进展性蛋白尿及肾衰竭。肾脏病预后质量倡议组织(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)于 2007 年提出了 DKD 的概念,并指出将肾活检病理表现符合典型 1 型糖尿病的肾损害定义为糖尿病肾小球疾病(diabetic glomerulopathy, DG)的概念<sup>[4]</sup>。1 型糖尿病所致的肾损害病理改变一般表现典型的 DG 病理改变;而 2 型糖尿病所致肾损害病理改变则表现更为多样,且在发病机制、临床病程、视网膜病变、治疗反应、并发症与预后方面,均存在显著异质性。目前临床上常用肾穿刺活检的方式来明确糖尿病肾损害病理表现,有助于 DKD 诊断并指导预后,但肾穿刺为有创性操作,存在出血等并发症和临床禁忌证,因此有必要寻找简单易

行且安全的生物学标志物,以指导 DKD 的危险因素及预后的评估。

### 二、炎症是糖尿病肾脏病发病机制的关键因素

DKD 是一个渐进发展的过程,具体发病机制尚未完全阐明。越来越多的研究证实,炎症在 DKD 发生和发展过程中发挥重要作用<sup>[5-7]</sup>。DKD 中存在的代谢、生化及血液动力学紊乱都可以激活炎症反应,导致巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞的招募和激活,释放大量的炎症细胞因子,如单核趋化蛋白-1、白细胞介素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等趋化因子和细胞黏附因子,与肾脏固有细胞相互作用,激活相关的信号途径,导致细胞外基质堆积,肾小球和肾小管基膜增厚,并导致肾小球硬化及肾脏纤维化,因此炎症被认为是 DKD 发生、发展的关键路径<sup>[8]</sup>。在早期 DKD 动物模型和患者的肾活检组织中发现,肾脏中大量炎症细胞积聚和活化,与患者血清肌酐、蛋白尿水平和肾小球硬化、间质纤维化程度呈正相关。因此,进一步研究炎症反应通路活化及其引起肾损伤的机制,找出阻断这些信号的方法,将是一种新型、有效的控制 DKD 的治疗手段。

### 三、血清淀粉样蛋白 A 介导糖尿病肾脏病发生、发展的免疫机制

目前研究表明,血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)是一种主要由肝细胞合成的多基因编码的急性期反应蛋白,在炎症防御、免疫应答和脂质代谢等方面发挥作用,可作为诊断感染、DKD、肾移植排斥反应和肿瘤等多种疾病的标志物,其升高的水平有助于相关疾病预后和治疗的判断<sup>[9,10]</sup>。人类编码 SAA 的基因聚集在 11 号染色体的 p15.1 区域内, SAA 家族包括 SAA1 和 SAA2 编码的急性期 SAA(ASAA)、SAA4 编码的组成型 SAA(C-SAA)、SAA3 编码表观假基因。SAA1 和 SAA2 核苷酸具有 90% 同源性,其启动子区域含有核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)和白细胞介素-6(IL-6)转录因子识别序列,人体 A-SAA 主要在肝脏中合成,能够被白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)诱导激活。血清 A-SAA 浓度降低与胰岛素敏感度增加相关,表明血清 A-SAA 浓度可以间接反映胰岛素抵抗的水平。

近年来提出了多种 SAA 假定受体,包括晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 受体、CD36 和 Toll 样受体等。SAA 可以通过与多种受体结合介导炎症反应,其中 DKD 进展过程中产生大量 AGEs, AGEs 与其受体 (AGE receptor, RAGE) 结合激活大量炎症基因的表达,刺激足细胞和系膜细胞的炎症反应,从而诱导大量 SAA 生成<sup>[11]</sup>。SAA 本身又是一种强效的促炎性因子蛋白,进一步反馈促进巨噬细胞、足细胞等炎症因子表达,随着 AGE - RAGE - SAA 的相互作用, SAA 不断增加形成恶性循环,导致炎症级联反应,提示 SAA 可能促进肾小球炎症的发生、发展<sup>[12,13]</sup>。

进一步研究表明,肾脏中的 SAA 主要由足细胞、系膜细胞和近端肾小管细胞产生,血液中 SAA 浓度升高是炎症活动性的临床标志<sup>[14,15]</sup>。DKD 患者不但血清中 SAA 水平升高,肾脏足细胞 SAA mRNA 的表达量也明显增加, SAA 还广泛沉积在肾小球和肾小管间质<sup>[16]</sup>。目前研究发现,足细胞是 DKD 发病的关键靶细胞,高糖环境及 AGEs 刺激足细胞时,细胞内源性 SAA 表达显著增加,而且当足细胞暴露于外源性 SAA 刺激时,增加的内源性 SAA 水平会进一步提高,提示足细胞中可能存在一种自分泌正反馈回路, SAA 可通过正反馈的方式大量沉积于肾小球和肾小管间质,从而诱导炎症反应引发肾脏损害<sup>[11]</sup>。最近研究发现,糖尿病小鼠的肾小球及肾小管表达 SAA 水平较对照组均明显升高,伴相关炎症因子增高,并且肾脏局部沉积的 SAA 蛋白水平与尿白蛋白/肌酐比值、系膜指数、肾小球硬化积分程度呈正相关,提示 SAA 升高水平反映了 DKD 病情的进展<sup>[17]</sup>。因此糖尿病患者随着病程的不断发展,炎症因子不断激活形成恶性循环,血清及组织中的 SAA 水平不断增高,因此推测检测 SAA 水平可用于 DKD 患者病情严重程度评估。

足细胞暴露于 AGEs 后,通过结合 RAGE,使 SAA mRNA 和蛋白的表达显著增加,并激活蛋白激酶 C、Janus 激酶信号转导和转录激活因子 (janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK - STAT) 信号通路和 NF -  $\kappa$ B 信号通路,提示 SAA 通过上述信号通路来实现炎症反应,针对 SAA 及其相关途径的抗炎治疗可能成为 DKD 的干预措施<sup>[18]</sup>。NF -  $\kappa$ B 是一种普遍存在的转录因子,在糖尿病诱导的炎症中起核心作用。研究表明,暴露于外源性 SAA 的足细胞显著增加了 NF -  $\kappa$ B 通路活性, NF -  $\kappa$ B 可

被 DKD 的多种驱动性炎症介质激活,如 SAA、AGEs、高血糖和机械力等,此后, NF -  $\kappa$ B 反过来调节炎症细胞因子、趋化因子和细胞黏附蛋白,加重 DKD 肾损伤<sup>[19]</sup>。JAK - STAT 通路从细胞外配体,包括许多细胞因子和趋化因子以及生长因子和激素,直接传递信号到细胞核,从而诱导多种细胞反应<sup>[20]</sup>。DKD 的主要特点是持续的慢性炎症刺激导致肾脏的慢性损伤,在 DKD 中炎症信号转导的主要途径之一是通过 JAK - STAT 通路<sup>[21]</sup>。对早期和晚期 DKD 患者肾脏活检的基因和蛋白表达研究显示,在 DKD 中 JAK - STAT 信号通路的激活和表达增加,表明 JAK1 和 JAK2 的表达和活性的增加促进了 DKD 的发展<sup>[22,23]</sup>。Dieter 等<sup>[17]</sup>研究表明,足细胞 JAK2 的过表达增加了肾小管间质 SAA3 蛋白的表达,而 JAK1 和 JAK2 的抑制剂使 SAA3 的增加减少到 15%,从而减轻了 DKD 的病理损害。在暴露于高糖条件下的足细胞,应用 JAK2 抑制剂降低了 SAA 的表达,而 SAA 基因敲除也抑制了相关促炎性介质的表达,提示 SAA 可能通过依赖 JAK 通路的炎症途径促进 DKD 进展。

#### 四、SAA 对糖尿病肾脏病发生、发展的影响

1. SAA 及相关指标对糖尿病肾脏病早期诊断的价值:尿微量白蛋白/肌酐 (Cr) 比值 (ACR) 是目前临床广泛使用的 DKD 早期诊断和临床分级指标<sup>[24]</sup>。Ma 等<sup>[25]</sup>通过对 DKD 小鼠肾脏 ACR、SAA 等指标的检测,发现慢性炎症加速了 DKD 小鼠足细胞的损伤,而 SAA 水平的升高与尿 ACR 的升高具有相关性,提示血清 SAA 水平可以作为 DKD 早期诊断的指标。进一步研究表明, SAA3 蛋白在早期 DKD、1 型糖尿病、2 型糖尿病的小鼠模型血清中的含量与健康对照组比较显著升高,提示 SAA 对 DKD 早期诊断具有重要价值<sup>[11]</sup>。

2. SAA 水平与 DKD 严重程度的相关性:伴随 DKD 病程的发展,炎症因子的不断激活,血清及组织中的 SAA 水平不断增高。研究表明,在 1 型和 2 型糖尿病导致的轻度和重度 DKD 患者中,血清 SAA 含量均显著增加,且 SAA mRNA 转录水平在肾皮质均升高<sup>[11,17]</sup>。研究显示, SAA 在 DKD 患者肾脏中广泛沉积,轻度 DKD (Ⅱ a 型)、重度 DKD (Ⅲ ~ Ⅳ 型) 患者肾脏均有 SAA 沉积于肾小球足细胞,而作为对照组的单克隆免疫球蛋白沉积病和非糖尿病性肾小球疾病患者肾脏均未见 SAA 沉积<sup>[11,14]</sup>。Anderberg 等<sup>[11]</sup>研究表明,轻度 DKD 小鼠模型显示 1 型糖尿病小鼠表现出轻度系膜基质增加,而重度 DKD 小鼠模型显

示 2 型糖尿病系膜基质显著扩大,并且 SAA 在肾脏沉积水平与 DKD 的严重程度相关。一项关于糖尿病肾脏病治疗的临床随机对照研究表明,伴有蛋白尿的糖尿病肾脏病患者在基线水平血清 SAA 等炎症因子较健康组明显升高,应用免疫抑制剂治疗 24 周后,实验组较安慰剂组尿白蛋白明显降低,同时降低血清 SAA 和其他炎症生物学标志物的水平,提示炎症因子在糖尿病肾脏病的发生、发展过程中起着重要作用<sup>[21]</sup>。

3. SAA 水平与 DKD 预后的评价:(1) SAA 水平与 ESRD 患病风险的关系:通过对 DKD 患者进行长期随访,高 SAA 水平与 2 型糖尿病和晚期 DKD 患者所致的 ESRD 死亡风险增加有关<sup>[11]</sup>。此外,GFR 是临床常用评价肾脏功能的指标,有研究表明 SAA 浓度与 GFR 呈负相关,提示 SAA 对 DKD 及 ESRD 的治疗前景具有重要预测价值<sup>[14]</sup>。(2) JAK - STAT 通路抑制剂对 DKD 患者的疗效:通过抑制 JAK - STAT 通路降低炎症反应可能有助于改善 DKD 预后。研究表明,应用 JAK 蛋白酪氨酸激酶家族的一种口服小分子抑制剂 Baricitinib,可选择性抑制 JAK1 和 JAK2 在风湿性关节炎等慢性炎症中的作用,对于慢性炎症性疾病具有临床疗效<sup>[26]</sup>。Tuttle 等<sup>[21]</sup>研究表明,应用 Baricitinib 可显著降低进展期 DKD 患者的尿蛋白含量,提示 JAK1/JAK2 抑制剂对 DKD 的治疗和改善高风险患者的预后具有重要价值,免疫抑制治疗在临床实验中可以降低 DKD 患者的蛋白尿,提示抑制相关炎症通路可能成为 DKD 治疗的关键靶点。

## 五、展 望

DKD 是糖尿病主要的微血管并发症之一,是导致慢性肾脏病和 ESRD 的常见原因。目前研究已证实,DKD 的发生、发展与炎症反应密切相关,DKD 患者中血清 SAA 水平升高,且 SAA 蛋白在肾脏足细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞中均有沉积。SAA 可通过与 RAGE 结合,激活相关炎症通路,产生大量细胞因子,并通过自分泌正反馈途径,诱导炎症反应加重 DKD。

综上所述,SAA 作为一种急性时相反应蛋白,其介导的 NF -  $\kappa$ B 通路和 JAK - STAT 通路,激活免疫炎症机制促进 DKD 的发生、发展,且血清 SAA 水平与 DKD 的严重程度具有相关性,提示未来的临床实践中,血清 SAA 水平可能作为 DKD 早期诊断与 DKD 严重程度判断的指标之一。此外,抑制 SAA 及其介导的相关炎症通路的表达,对于 DKD 患者的治疗和

预后状况具有重要意义,为应用炎症通路抑制剂治疗 DKD 提供了一定的理论依据。进一步深入研究 SAA 的作用机制,特异性地针对 SAA 受体、基因结构寻找治疗靶点,降低循环及肾脏局部 SAA 水平,将进一步延缓 DKD 进展。在未来的研究中,血清 SAA 水平能否作为一种简单安全可靠的血清学指标,辅助肾穿刺病理指标来判断 DKD 的发展及预后,仍然需要在临床应用中予以进一步验证。

## 参考文献

- 1 Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271 - 281
- 2 Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, *et al.* Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988 - 2014[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602 - 610
- 3 Zhang L, Long J, Jiang W, *et al.* Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905 - 906
- 4 Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD[J]. *Blood Purif*, 2007, 25(1): 112 - 114
- 5 Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206 - 222
- 6 Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, *et al.* Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3393
- 7 Pérez - Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, *et al.* Inflammation in diabetic kidney Disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12 - 16
- 8 Meshkani R, Vakili S. Tissue resident macrophage: key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 77 - 89
- 9 De Buck M, Gouw M, Wang JM, *et al.* Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration - dependent functions during host insults[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(17): 1725 - 1755
- 10 Zhang Y, Zhang J, Sheng H, *et al.* Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 25 - 80
- 11 Anderberg RJ, Meek RL, Hudkins KL, *et al.* Serum amyloid A and inflammation in diabetic kidney disease and podocytes[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(3): 250 - 262
- 12 Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 803 - 813
- 13 Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, *et al.* Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 556 - 563
- 14 Saulnier PJ, Dieter BP, Tanamas SK, *et al.* Association of serum amyloid A with kidney outcomes and all - cause mortality in American indians with type 2 diabetes[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(4): 276 -

284

- 15 Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 923 – 929
- 16 Dieter BP, McPherson SM, Afkarian M, *et al.* Serum amyloid A and risk of death and end – stage renal disease in diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1467 – 1472
- 17 Dieter BP, Meek RL, Anderberg RJ, *et al.* Serum amyloid A and janus kinase 2 in a mouse model of diabetic kidney disease[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0211555
- 18 Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, *et al.* Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(4): F716 – F731
- 19 Navarro – González JF, Mora – Fernández C, Muros de Fuentes M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327 – 340
- 20 O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune – mediated disease[J]. Immunity, 2012, 36: 542 – 550
- 21 Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Adler SG, *et al.* JAK1/JAK2 inhibition

- by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(11): 1950 – 1959
- 22 Brosius FC III, He JC. JAK inhibition and progressive kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24: 88 – 95
- 23 Zhang H, Nair V, Saha J, *et al.* Podocyte – specific JAK2 overexpression worsens diabetic kidney disease in mice[J]. Kidney Int, 2017, 92: 909 – 921
- 24 Chen C, Wang C, Hu C, *et al.* Normoalbuminuric diabetic kidney disease[J]. Front Med, 2017, 11(3): 310 – 318
- 25 Ma KL, Zhang Y, Liu J, *et al.* Establishment of an inflamed animal model of diabetic nephropathy[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(2): 149 – 159
- 26 Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, *et al.* Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease – modifying antirheumatic drug treatment[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69: 506 – 517

(收稿日期: 2020 – 12 – 21)

(修回日期: 2021 – 02 – 03)

(上接第 160 页)

- 15 Yu H, Sun T, An J, *et al.* Potential roles of exosomes in Parkinson's disease: from pathogenesis, diagnosis, and treatment to prognosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 86
- 16 Izco M, Blesa J, Schleef M, *et al.* Systemic exosomal delivery of shRNA minicircles prevents Parkinsonian pathology[J]. Mol Ther, 2019, 27(12): 2111 – 2122
- 17 Kim YH, Lee S, Yang H, *et al.* Inhibition of transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) protects against Schwann cell trans – dedifferentiation and proliferation during Wallerian degeneration[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2020, 24(4): 189 – 196
- 18 Chen J, Ren S, Duscher D, *et al.* Exosomes from human adipose – derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23097 – 23110
- 19 Liu CY, Yin G, Sun YD, *et al.* Effect of exosomes from adipose – derived stem cells on the apoptosis of Schwann cells in peripheral nerve injury[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(2): 189 – 196
- 20 Rao F, Zhang D, Fang T, *et al.* Exosomes from human gingiva – derived mesenchymal stem cells combined with biodegradable chitin conduits promote rat sciatic nerve regeneration[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 2546367
- 21 Wang L, Chopp M, Szalad A, *et al.* Exosomes derived from Schwann cells ameliorate peripheral neuropathy in type 2 diabetic mice[J]. Di-

abetes, 2020, 69(4): 749 – 759

- 22 López – Leal R, Díaz – Viraqué F, Catalán RJ, *et al.* Schwann cell reprogramming into repair cells increases miRNA – 21 expression in exosomes promoting axonal growth[J]. J Cell Sci, 2020, 133(12): doi:10.1242/jcs.239004
- 23 Fan B, Li C, Szalad A, *et al.* Mesenchymal stromal cell – derived exosomes ameliorate peripheral neuropathy in a mouse model of diabetes[J]. Diabetologia, 2020, 63(2): 431 – 443
- 24 Hervera A, De Virgiliis F, Palmisano I, *et al.* Reactive oxygen species regulate axonal regeneration through the release of exosomal NADPH oxidase 2 complexes into injured axons[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 307 – 319
- 25 Gong M, Yu B, Wang J, *et al.* Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45200 – 45212
- 26 Shi Q, Qian Z, Liu D, *et al.* GMSC – derived exosomes combined with a chitosan/silk hydrogel sponge accelerates wound healing in a diabetic rat skin defect model[J]. Front Physiol, 2017, 8: 904
- 27 Bucan V, Vaslaitis D, Peck CT, *et al.* Effect of exosomes from rat adipose – derived mesenchymal stem cells on neurite outgrowth and sciatic nerve regeneration after crush injury[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(3): 1812 – 1824

(收稿日期: 2020 – 12 – 18)

(修回日期: 2021 – 01 – 03)