

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.03.006

✦ 临床医学研究 ✦

达格列净联合缬沙坦对糖尿病肾病的疗效及对患者肾纤维化和氧化应激指标的影响

徐鑫¹, 张振旺²

(1. 湖北科技学院附属第二医院内二科; 2. 湖北科技学院咸宁医学院药学院, 湖北 咸宁 437100)

【摘要】目的: 探讨达格列净联合缬沙坦对糖尿病肾病(DKD)的疗效。**方法:** 将 220 例 DKD 患者按治疗方案不同分为对照组($n=110$)与观察组($n=110$)。对照组干预措施为缬沙坦, 观察组则为达格列净与缬沙坦的联合用药。两组患者均治疗 12 周。对比两组患者治疗后尿蛋白指标[24 h 尿蛋白排泄量(24 h UAE)、尿白蛋白与肌酐的比值(ACR)]、肾功能[血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)]、纤维化指标[基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平]和氧化应激指标[8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHDG)、3-硝基酪氨酸(3-NT)、超氧化物歧化酶(SOD)]的变化差异; 比较两组疗效差异。**结果:** 最终共 213 例完成试验, 对照组 107 例(脱落 3 例), 观察组 106 例(脱落 4 例)。治疗后, 观察组总有效率为 90.57%, 高于对照组(77.57%)($P<0.05$)。观察组 24 h UAE、ACR、Scr、BUN 均低于对照组($P<0.05$), eGFR 水平高于对照组($P<0.05$); 血清 TIMP-1、TGF- β 1、8-OHDG、3-NT 水平均低于对照组($P<0.05$), SOD 水平高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 达格列净联合缬沙坦治疗糖尿病肾病能抑制氧化应激, 改善肾纤维化, 从而发挥更好的肾功能保护作用, 提升患者临床疗效。

【关键词】 糖尿病肾病; 达格列净; 缬沙坦; 肾纤维化; 氧化应激; 肾功能

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A

Effects of dapagliflozin combined with valsartan on diabetic kidney disease and the influence of renal fibrosis and oxidative stress indicators

XU Xin¹, ZHANG Zhen-wang²

(1. Department of Internal Medicine II, the Second Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology; 2. College of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of dapagliflozin combined with valsartan in the treatment of diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 220 patients with DKD were divided into two groups according to different treatment options: a control group ($n=107$) and an observation group ($n=106$). The control group received valsartan monotherapy, while the observation group received dapagliflozin combined with valsartan. Both groups were treated for 12 weeks. Changes in urinary protein indicators [24-hour urinary albumin excretion (24 h UAE), urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR)], renal function [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR)], fibrosis markers [tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)], and oxidative stress indicators [8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHDG), 3-nitrotyrosine (3-NT), superoxide dismutase (SOD)] were compared between the two groups. Therapeutic efficacy was also evaluated. **Results:** A total of 213 patients eventually completed the trial, with 107 in the control group (3 withdrew) and 106 in the observation group (4 dropped out). After treatment, the total effective rate was higher in the observation group than that in the control group (90.57% vs. 77.57%, $P<0.05$). In the observation group, the 24 h UAE, ACR, Scr, and BUN were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the eGFR level was higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum levels of TIMP-1, TGF- β 1, 8-OHDG, and 3-NT in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), while the SOD level was higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin combined with valsartan inhibits oxidative stress, ameliorates renal fibrosis, and provides superior renal protection, thereby enhancing therapeutic efficacy in DKD patients.

【Key words】 Diabetic kidney disease; Dapagliflozin; Valsartan; Renal fibrosis; Oxidative stress; Renal function

基金项目: 湖北省自然科学基金(2023AFB1027)

作者简介: 徐鑫(1981-), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: 13986616833@163.com

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是一种由慢性高血糖引发的肾脏病理改变, 病变范围可广泛波及整个肾脏结构, 是糖尿病进程中常见且严重的微血管并发症之一^[1]。据统计^[2], DKD 在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中约占 40%, 是终末期肾脏病的主要原因, 故积极防治 DKD 的进展十分重要。研究^[3]表明, 肾脏纤维化是 DKD 发生发展的关键病理特征, 也是肾功能持续恶化的重要原因。氧化应激在 DKD 肾损伤过程和纤维化中有着重要作用^[4], 因此抑制肾纤维化和调控氧化应激可能是保护肾功能和防治 DKD 的重要策略。缬沙坦是 DKD 的常用药物, 能够通过降低肾小球内高压, 减轻肾小球纤维化, 而发挥肾功能保护作用, 但单一用药疗效常欠佳^[5]。达格列净属于钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂, 能够促进尿糖排泄, 发挥降糖效应, 且研究^[6]证实, 达格列净能够有效减少蛋白尿, 产生肾功能保护作用。目前, 关于达格列净联合缬沙坦治疗 DKD 的研究较少, 且存在观察指标单一的问题, 疗效评价不全面。为

此, 本研究欲探究达格列净联合缬沙坦治疗 DKD 的疗效, 并从肾纤维化、氧化应激方面对可能的机制予以探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月湖北科技学院附属第二医院收治的 DKD 患者为研究对象。纳入标准: (1) 诊断为 DKD, 符合指南^[7]中诊断标准; (2) 有 T2DM 病史; (3) 18~75 岁; (4) 肾小球滤过率 (eGFR) $\geq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。排除标准: (1) 其他原因所引起的肾功能不全; (2) 糖尿病酮症酸中毒; (3) 合并严重心脑血管疾病; (4) 恶性肿瘤; (5) 感染急性期; (6) 妊娠或哺乳期妇女。共纳入 220 例患者, 按治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各 110 例。最终共 213 例完成试验, 对照组 107 例 (脱落 3 例), 观察组 106 例 (脱落 4 例)。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 组别 | 性别 | | 年龄(岁) | 体质量指数 (kg/m^2) | T2DM 病程 (年) | DKD 病程 (年) | 合并疾病 | |
|-----------------|-----------|-----------|-------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------|
| | 男 | 女 | | | | | 高血压 | 冠心病 |
| 观察组 ($n=106$) | 69(65.09) | 37(34.91) | 59.57 \pm 10.36 | 23.47 \pm 2.76 | 8.54 \pm 2.37 | 1.25 \pm 0.36 | 31(29.25) | 28(26.42) |
| 对照组 ($n=107$) | 67(62.62) | 40(37.38) | 58.49 \pm 11.42 | 22.89 \pm 2.65 | 8.36 \pm 2.29 | 1.19 \pm 0.32 | 28(26.17) | 25(23.36) |
| t/χ^2 值 | 0.142 | | 0.723 | 1.564 | 0.564 | 1.286 | 0.252 | 0.265 |
| P 值 | 0.707 | | 0.471 | 0.119 | 0.574 | 0.200 | 0.616 | 0.607 |

1.2 方法

两组患者均予以降糖、调脂和生活方式指导等常规干预。对照组予以缬沙坦 (四川依科制药, 规格为 80 mg/片) 治疗, 每次 80 mg, 每天 1 次, 于饭后 30 min 服用。在对照组基础上, 观察组口服达格列净片 (浙江华海药业, 规格为 10 mg/片) 治疗, 服用剂量每次 10 mg, 每天 1 次。两组均治疗 12 周。

1.3 观察指标

(1) 尿蛋白: 分别于治疗前及治疗后, 采集患者晨起中段尿液标本, 采用比色法对 24 h 尿白蛋白排泄量 (24-hour urinary albumin excretion, 24 h UAE) 进行定量检测, 并利用免疫比浊法测定尿微量白蛋白水平, 进而计算尿白蛋白与肌酐的比值 (albumin-to-creatinine ratio, ACR)。(2) 肾功能: 在设定时间点 (治疗前/后) 采集患者空腹静脉血 3 mL, 离心 (3 000 r/min, 10 min) 获取血清并 -80°C 保存。待所有样本收集完毕后, 采用全自动

生化分析仪统一检测血清肌酐 (Scr) 与尿素氮 (BUN) 水平, 并基于 Scr 值计算 eGFR。(3) 肾纤维化: 于治疗前及治疗结束后, 分别采集患者血清样本, 采用酶联免疫吸附测定法检测血清基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 及转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$) 水平。(4) 氧化应激: 于治疗前及治疗结束后, 使用酶联免疫吸附法检测患者血清 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHDG)、3-硝基酪氨酸 (3-NT) 水平, 采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。(5) 不良反应: 观察并记录患者不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

疗效评判标准参照文献^[8]制定。治疗结束后, 若患者 ACR 及 24 h UAE 较基线水平均下降不低于 50%, 则判定为“显效”; 若两项指标均下降达到 20% 但不足 50%, 则判定为“有效”; 未达到上述标

准者,视为“无效”。总有效=显效+有效。

1.5 统计学分析

所有统计分析均在 SPSS 17.0 中完成。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式呈现,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者尿蛋白比较

治疗前,两组患者 24 h UAE 与 ACR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 24 hUAE 与 ACR 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者肾功能比较

治疗前,两组患者肾功能指标比较,差异均无统

计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的肾功能指标 BUN、Scr 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);eGFR 均较升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组($n=106$) | 64(60.38) | 32(30.19) | 10(9.43) | 96(90.57) |
| 对照组($n=107$) | 53(49.53) | 30(28.04) | 24(22.43) | 83(77.57) |
| χ^2 值 | | | | 6.704 |
| P 值 | | | | 0.010 |

表 3 两组患者 24h UAE、ACR 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 24h UAE(mg) | | ACR(mg/g) | |
|----------------|---------------|----------------------------|--------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=106$) | 935.84±135.14 | 562.35±94.12 ^① | 652.69±84.21 | 412.38±65.56 ^① |
| 对照组($n=107$) | 929.76±128.92 | 648.91±100.37 ^① | 644.78±81.45 | 452.76±61.49 ^① |
| t 值 | 0.336 | 6.491 | 0.697 | 4.637 |
| P 值 | 0.737 | <0.001 | 0.487 | <0.001 |

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | BUN(mmol/L) | | Scr(μ mol/L) | | eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$) | |
|----------------|-------------|------------------------|-------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=106$) | 9.15±1.74 | 4.83±1.12 ^① | 117.65±13.89 | 81.36±11.38 ^① | 67.31±8.36 | 91.36±11.87 ^① |
| 对照组($n=107$) | 9.08±1.92 | 5.38±1.24 ^① | 115.49±12.64 | 85.49±10.27 ^① | 65.29±10.31 | 87.54±10.55 ^① |
| t 值 | 0.279 | 3.396 | 1.187 | 2.781 | 1.570 | 2.483 |
| P 值 | 0.781 | 0.001 | 0.237 | 0.006 | 0.118 | 0.014 |

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者肾纤维化指标比较

治疗前,两组患者肾纤维化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平均降低($P < 0.05$),且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者氧化应激指标比较

治疗前,两组患者氧化应激指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 8-OHDG 与 3-NT 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组;SOD 水平均提升($P < 0.05$),且观察

组高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者肾纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | TIMP-1(μ g/mL) | | TGF- β 1(ng/mL) | |
|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=106$) | 2.27±0.58 | 1.36±0.32 ^① | 52.29±15.39 | 32.55±12.41 ^① |
| 对照组($n=107$) | 2.19±0.51 | 1.48±0.35 ^① | 50.84±14.72 | 37.62±10.34 ^① |
| t 值 | 1.069 | 2.611 | 0.703 | 3.240 |
| P 值 | 0.286 | 0.010 | 0.483 | 0.001 |

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 6 两组患者氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 8-OHDG(mg/L) | | 3-NT(mg/L) | | SOD(U/mL) | |
|----------------|--------------|------------------------|------------|------------------------|-------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=106$) | 0.19±0.06 | 0.11±0.03 ^① | 1.08±0.25 | 0.89±0.22 ^① | 83.67±10.36 | 98.45±12.25 ^① |
| 对照组($n=107$) | 0.18±0.05 | 0.14±0.04 ^① | 1.06±0.27 | 0.96±0.24 ^① | 81.49±12.52 | 92.68±11.47 ^① |
| t 值 | 1.322 | 6.188 | 0.561 | 2.218 | 1.384 | 3.549 |
| P 值 | 0.188 | <0.001 | 0.576 | 0.028 | 0.168 | 0.001 |

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应总体发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

| 组别 | 恶心呕吐 | 头晕 | 水肿 | 合计 |
|------------|---------|---------|---------|---------|
| 观察组(n=106) | 4(3.77) | 3(2.83) | 2(1.89) | 9(8.49) |
| 对照组(n=107) | 2(1.87) | 3(2.80) | 2(1.87) | 7(6.54) |
| χ^2 值 | | | | 0.291 |
| P 值 | | | | 0.590 |

3 讨论

DKD 作为 T2DM 常见的微血管并发症,其中 5%~10% 的患者会发展成为 ESRD,是 T2DM 患者死亡的重要原因之一^[9]。DKD 典型病理表现主要包括肾小球体积增大、肾小球基底膜的弥漫性增厚,继而引发肾组织纤维化病变,随之可出现进行性加重的蛋白尿及肾功能持续下降,最终进展为慢性肾衰竭。目前,DKD 的临床防治策略主要以严格控制血糖、血压与血脂等多重危险因素为核心,虽可一定程度降低尿蛋白水平,但仍无法完全遏制疾病进展。缬沙坦是临床治疗 DKD 的常用药物,通过拮抗血管紧张素 II 受体,抑制血管异常收缩与醛固酮释放,发挥降压、减少尿蛋白排泄等作用,能够保护肾功能,但单一应用疗效常欠理想。因此,探索有效的联合用药策略,以增强对 DKD 的治疗效果,具有重要的临床意义。

达格列净是一种新型 SGLT2 抑制剂类降糖药物,通过高选择性抑制肾小管 SGLT2 受体,减少葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄,在有效降低血糖的同时,还可减少尿蛋白。研究^[10]发现,该药物具有独立于降糖作用之外的肾脏保护作用,能够延缓 DKD 的疾病进展,并降低患者发生肾功能恶化的风险。还有研究^[11]表明,在标准治疗基础上联合达格列净,可使 T2DM 患者尿蛋白发生风险降低 38%,Scr 升高风险减少 44%,从而有效延缓 DKD 的发生与发展。本研究发现,观察组相比对照组总有效率提升($P<0.05$),治疗后 24 h UAE、ACR、BUN、Scr 水平均降低($P<0.05$)。这表明达格列净联合缬沙坦治疗 DKD 疗效显著,能够更好地缓解蛋白尿,改善肾功能。从机制上分析,达格列净除可促进尿糖排泄外,还能通过抑制肾小管 SGLT-2 受体及肾素-血管紧张素系统活性,发挥降压效应;其与血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦联合应用时,可产生协同作用,更好地对靶器官发挥保护效应,进而改善肾功能,提升疗效。

肾纤维化是 DKD 的重要病理特征,也是 DKD 进展为 ESRD 的关键步骤,抑制肾纤维化是 DKD 防治的重要思路^[12]。TIMP-1 作为一种关键的致纤维化因子,在肾脏组织中广泛分布,能够刺激蛋白多糖与多种胶原的合成,促进细胞外基质积聚,并抑制其降解,从而驱动肾脏纤维化进程,加速 DKD 的发展^[13]。TGF- β 1 也属于促纤维化介质,其表达水平上调与肾脏纤维化程度加重及肾功能减退密切相关^[14]。本研究通过检测患者血清 TIMP-1、TGF- β 1 水平发现,达格列净联合缬沙坦能够降低 DKD 患者血清 TIMP-1、TGF- β 1 水平,具有改善肾脏纤维化的作用。徐洋等^[15]研究证实,达格列净能够通过降低 TGF- β 1 表达,减少细胞外基质积聚,进而抑制肾纤维化。还有研究^[16]显示,SGLT2 抑制剂能够促进肾小球系膜自噬功能,而改善肾脏纤维化,这都支持本研究中加用达格列净改善肾纤维化的结论。

研究^[17]表明,氧化应激在 DKD 肾纤维化过程中有着重要作用。氧化应激被认为 DKD 发生发展的核心病理机制之一,长期高血糖状态促使活性氧大量产生,上调促纤维化因子表达,引起细胞外基质异常积聚导致肾纤维化,进行推动 DKD 的发生与发展^[18]。8-OHdG 作为氧化代谢的重要产物,能够反映 DNA 氧化损伤程度。高血糖状态可促进活性氧与活性氮过量生成,加剧氧化及亚硝化应激,过量表达的活性氧可诱导一氧化氮合成,后者通过形成过氧亚硝酸盐促进酪氨酸残基硝化生成 3-NT,该过程可引起细胞损伤和炎症反应^[19]。临床研究^[20]显示,3-NT 可反映体内氧自由基水平,DKD 患者血清 8-OHdG、3-NT 均呈现明显上升。SOD 是一种关键的抗氧化酶,其活性降低被视为机体氧化应激状态的一项关键标志。本研究发现,相比于对照组,观察组治疗后血清 8-OHdG 及 3-NT 水平均更低,SOD 水平更高,这表明达格列净联合缬沙坦能够减轻氧化应激,其减轻肾纤维化、从而实现肾脏保护的机制可能部分归功于此。另外,本研究中,加用达格列净不良反应未明显增多,说明联合用药方案安全性良好。

综上,达格列净与缬沙坦联用能协同发挥更好的肾脏保护作用,其实现降低蛋白尿、改善肾功能的疗效,可能与抑制氧化应激及改善肾纤维化相关。

参考文献

- [1] Han YZ, Du BX, Zhu XY, et al. Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15:1336402.
- [2] Cervantes CE, Hanounch M, Jaar BG. From screening to treatment; the new landscape of diabetic kidney disease[J]. *BMC Medi-*

- cine,2022,20(1):329.
- [3] 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 Research and Clinical Practice*,2022,183:109119.
- [4] 陈博,赵士葳. 黄花倒水莲对糖尿病肾病大鼠肾脏氧化应激和纤维化的影响[J]. *中医药信息*,2024,41(7):18-22,27.
- [5] 布海霞,郭利芹,徐可,等. 舒洛地特联合缬沙坦对2型糖尿病肾病患者肾保护作用的随机对照临床试验[J]. *郑州大学学报(医学版)*,2024,59(2):260-265.
- [6] 张洁,贾新菊,董闪闪,等. 达格列净联合厄贝沙坦对糖尿病大鼠糖代谢及足细胞功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2023,39(3):377-381.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*,2019,11(1):15-28.
- [8] Li HD,You YK,Shao BY,*et al.* Roles and crosstalks of macrophages in diabetic nephropathy[J]. *Frontiers in Immunology*,2022,13:1015142.
- [9] Scilletta S,Marco MD,Miano N,*et al.* Update on diabetic kidney disease (DKD): focus on non-albuminuric DKD and cardiovascular risk[J]. *Biomolecules*,2023,13(5):752.
- [10] Zinman B,Lachin JM,Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*,2016,374(11):1094.
- [11] Jin ZJ,Wang GZ. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy and its effect on proteinuria level [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*,2023,16:2167-2175.
- [12] Zhang X,Chen J,Lin R,*et al.* Lactate drives epithelial-mesenchymal transition in diabetic kidney disease via the H3K14la/KLF5 pathway[J]. *Redox Biology*,2024,75:103246.
- [13] 史扬,周盈,安至超,等. 芪地糖肾方对糖尿病肾病小鼠肾脏病变及血清 Klotho、MMP-9/TIMP-1 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*,2023,32(8):1042-1046,1102.
- [14] 郭帅,方敬,陈志强. TGF- β 1 介导的 Smad 和 ERK 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*,2022,38(6):766-770.
- [15] 徐洋,王敏,张恒璐,等. 达格列净通过 Rff1 抑制 STAT1/TGF- β 1 信号通路改善糖尿病肾病肾小管上皮细胞 EMT 和纤维化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2023,43(9):1201-1207.
- [16] 蔡翔,王美君,徐芬,等. 卡格列净通过 SIRT1-FOXO3 α 信号通路改善小鼠肾小球系膜细胞自噬功能[J]. *中国病理生理杂志*,2023,39(1):131-141.
- [17] Wang S,Qin S,Cai B,*et al.* Promising therapeutic mechanism for Chinese herbal medicine in ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*,2023,14:932649.
- [18] 王正,刘蕊,王培. 当归补血汤加味联合西医疗疗糖尿病肾病的疗效及对足细胞损伤的影响[J]. *川北医学院学报*,2023,38(5):676-680.
- [19] Rodrigues DBB,Punaro GR,Lima DY,*et al.* Cupuaçu extract protects the kidneys of diabetic rats by modulating Nrf2/NF- κ B p65 and iNOS[J]. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*,2023,95(suppl 1):e20220927.
- [20] Zhang XG,Zhang YQ,Cheng QP,*et al.* The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy[J]. *European Journal of Medical Research*,2018,23(1):7.

(收稿日期:2025-09-27

修回日期:2025-11-19)