

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于脂代谢通路探索白藜芦醇对糖尿病
大鼠肾的保护作用

Protective effects of resveratrol on kidney of diabetic rats based on lipid metabolism pathway

张惠娜, 于敏, 谷巍,
侯丽萍, 程黎蓉

(衡水市人民医院 内分泌科, 河北 衡水 053000)

ZHANG Hui-na, YU Min,
GU Wei, HOU Li-ping,
CHENG Li-rong(Department of Endocrine, Hengshui
People's Hospital, Hengshui 053000,
Hebei Province, China)基金项目: 河北省医学科学研究课题计划基金
资助项目(20242094)作者简介: 张惠娜(1981-), 女, 主治医师, 主要
从事脂代谢与糖尿病肾病的相关研
究和临床诊疗工作通信作者: 谷巍, 主任医师, 硕士生导师
MP: (0318)2187156
E-mail: lucky1629@126.com

摘要:目的 探索白藜芦醇通过脂代谢通路对糖尿病大鼠肾的保护作用, 及其作用机制。方法 将SD大鼠随机分为对照组、模型组和低、中、高剂量实验组, 每组10只。对照组给予普通饲料喂养, 其余4组均基于高脂高糖饲料喂养+腹腔注射链脲佐菌素构建糖尿病大鼠模型。造模成功后, 对照组和模型组均灌胃给予等量0.9% NaCl; 低、中、高剂量实验组分别灌胃给予5、25、50 mg·kg⁻¹白藜芦醇。5组大鼠每天给药1次, 连续灌胃10周。用酶联免疫吸附试验法测定肾功能水平[胱抑素C(Cys-C)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)], 用蛋白质印迹法检测肾组织中过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、脂肪酸结合蛋白(FABP1)、酰基辅酶A氧化酶(ACOX)2和ACOX1蛋白的表达情况。**结果** 中、高剂量实验组和对照组、模型组的Cys-C水平分别为(1.85±0.15)、(1.39±0.11)、(0.78±0.11)和(2.42±0.32) mg·L⁻¹, Scr水平分别为(55.74±7.02)、(48.15±6.97)、(32.41±4.22)和(68.15±8.48) μmol·L⁻¹, BUN水平分别为(10.37±1.02)、(9.41±0.87)、(7.12±1.12)和(14.48±2.45) mmol·L⁻¹, PPARγ蛋白相对表达水平分别为0.74±0.08、0.92±0.10、1.22±0.15和0.39±0.05, FABP1蛋白相对表达水平分别为0.64±0.08、0.81±0.07、0.98±0.09和0.30±0.05, ACOX2蛋白相对表达水平分别为0.59±0.06、0.72±0.07、0.85±0.13和0.27±0.05, ACOX1蛋白相对表达水平分别为0.58±0.06、0.67±0.05、0.78±0.06和0.24±0.03。中、高剂量实验组和对照组的上述指标与模型组相比, 在统计学上差异均有统计学意义(均P<0.05)。**结论** 白藜芦醇可能通过调节脂代谢通路对糖尿病大鼠发挥肾保护作用。

关键词: 白藜芦醇; 脂代谢通路; 糖尿病; 肾保护

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.012

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)08-1114-05

Abstract: Objective To observe the protective effect of resveratrol on kidney of diabetic rats through lipid metabolism pathway. **Methods** The SD rats were randomly divided into control group, model group and experimental -L, -M, -H groups. The control group was fed with normal feed, while the other four groups were all based on high-fat and high-sugar feed feeding + intraperitoneal injection of streptozotocin to establish diabetic rat models. After successful modeling, the control group and the model group were given the same amount of normal saline, while the experimental -L, -M, -H groups were given 5, 25, 50 mg·kg⁻¹ concentration of resveratrol once a day, and were given continuous gavage for 10 weeks. Kidney function levels [cystatin C (Cys-C), serum

creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN)] were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The expressions of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), fatty acid-binding protein (FABP1), peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase 1 (ACOX) 2 and ACOX1 were detected by Western blot. **Results** The Cys-C levels of experimental - M, - H groups, control group, model group were (1.85 ± 0.15), (1.39 ± 0.11), (0.78 ± 0.11) and (2.42 ± 0.32) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; SCr levels were (55.74 ± 7.02), (48.15 ± 6.97), (32.41 ± 4.22) and (68.15 ± 8.48) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; BUN levels were (10.37 ± 1.02), (9.41 ± 0.87), (7.12 ± 1.12) and (14.48 ± 2.45) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; the relative expression levels of PPAR γ protein were 0.74 ± 0.08 , 0.92 ± 0.10 , 1.22 ± 0.15 and 0.39 ± 0.05 ; the relative expression levels of FABP1 protein were 0.64 ± 0.08 , 0.81 ± 0.07 , 0.98 ± 0.09 and 0.30 ± 0.05 ; the relative expression levels of ACOX2 protein were 0.59 ± 0.06 , 0.72 ± 0.07 , 0.85 ± 0.13 and 0.27 ± 0.05 ; the relative expression levels of ACOX1 protein were 0.58 ± 0.06 , 0.67 ± 0.05 , 0.78 ± 0.06 and 0.24 ± 0.03 . The differences of above indexes were statistically significant between the experimental - M, - H groups and control group and the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Resveratrol may play a protective role on kidney of diabetic rats by regulating lipid metabolism pathway.

Key words: resveratrol; lipid metabolism pathway; diabetes mellitus; kidney protection

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是一种常见的糖尿病微血管病变,也是诱发终末期肾病的主要诱因^[1]。研究显示,糖脂代谢紊乱、肾小球细胞凋亡、炎症反应等与 DN 发生发展密切相关^[2]。白藜芦醇是一种非酮类多酚化合物,具有保护血管细胞、抗氧化、抗炎等多种药理活性^[3],其对 DN 小鼠肾组织上皮间质转化有明显的抑制作用,从而减轻肾间质纤维化病变^[4]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是调节脂代谢主要靶点,通过调节下游多种信号因子,刺激肌肉对葡萄糖利用,从而调节机体糖脂代谢能力^[5]。本研究旨在探索白藜芦醇通过脂代谢通路对糖尿病大鼠肾的保护作用。

材料与方法

1 材料

动物 SD 雄性大鼠,鼠龄 6~8 周,体质量 200~220 g,购自中国食品药品检定研究院。动物许可证号:SCXK(京)2019-0017。本实验经衡水市人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2023125)。

药物与试剂 白藜芦醇,纯度: $\geq 98\%$,规格:每瓶 1 kg,批号:20180421032,西安晋恒化工有限公司生产。白细胞介素 (interleukin, IL) - 6、IL - 1 β 、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN),均购自上海酶研生物;胱抑素 C (cystatin C, CysC),购自南京建成生物研究所;酰基辅酶 A 氧化酶 1 (peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase 1,

ACOX1)、ACOX2、PPAR γ 、脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP1) 抗体,均购自英国 Abcam 公司。

仪器 7180 全自动生化分析仪,日本日立公司产品;CKX53 光学显微镜,日本奥林巴斯公司产品。

2 实验方法

2.1 动物分组、模型构建与给药方法^[6]

将 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和低、中、高剂量实验组,每组 10 只。对照组给予普通饲料喂养,其余 4 组均基于高脂高糖饲料喂养。饲养 8 周后,造模大鼠禁食不禁水 12 h,腹腔注射 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素,注射后 3、7 d 取尾静脉血,测量随机血糖 (glucose, GLU),以 $\text{GLU} \geq 16.67 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且出现多饮、多食和多尿、形体消瘦,视为造模成功。造模成功后,对照组和模型组均灌胃给予等量 0.9% NaCl;低、中、高剂量实验组分别灌胃给予 5、25、50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇。5 组大鼠每天给药 1 次,连续灌胃 10 周。

2.2 糖脂指标和肾功能检测^[7]

末次给药大鼠后,各组大鼠禁食 12 h,称取各组大鼠体质量。大鼠尾部消毒后,经采血针刺破大鼠尾部毛细血管,用血糖试纸吸取血液,用血糖仪测量大鼠的 GLU。各组大鼠腹腔注射 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 水合氯醛溶液进行麻醉,颈椎脱臼处死大鼠后,收集外周血,以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min 后,取上清液,用全自动生化分析仪检测血清 TC、SCr、TG、Cys-C 和 BUN 水平。

2.3 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色法检测肾组织病理学变化^[8]

取出各组大鼠左肾组织,用 4% 多聚甲醛固定

24 h,梯度乙醇脱水处理后,用石蜡包埋肾组织,连续切片(5 μm 厚)。用二甲苯梯脱蜡、梯度乙醇浸泡脱水透明处理,用苏木精染色 15 min,置于伊红染液中复染 3 s,反梯度乙醇脱水,用中性树胶封片,在光学显微镜下观察肾组织病理改变情况。

2.4 双抗体夹心法测定 IL-6 和 IL-1β 水平^[9]

取大鼠血液、肾组织(剪碎组织,制备匀浆液),以 3 000 r·min⁻¹离心 15 min 后,取上清液,参照试剂盒说明书的步骤进行操作,用双抗体夹心法检测 IL-6 和 IL-1β 水平。

2.5 蛋白质印迹法检测 PPARγ、FABP1、ACOX2 和 ACOX1 蛋白的表达水平^[8]

取各组大鼠右侧肾组织,剪碎至 1 mm³ 组织块,用 RIPA 裂解液提取总蛋白,测定蛋白浓度后,经凝胶分离蛋白样品,在转膜、封闭培养 2 h,加入 PPARγ、FABP1、ACOX2、ACOX1 一抗(稀释1:1 000),4 ℃ 孵育 24 h,加入二抗(稀释 1:5 000)室温孵育 2 h,加入发光试剂显色、定影。用 Image J 软件分

析蛋白条带灰度值。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 Tukey's 检验。

结 果

1 5 组大鼠糖脂指标和体质量的比较

低、中、高剂量实验组分别给予 5、25、50 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇;对照组和模型组均给予等量 0.9% NaCl。

模型组与对照组比较,TG、TC 和 GLU 水平均显著升高,体质量显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、中、高剂量实验组的 TG、TC 和 GLU 水平均较模型组显著降低,体质量均较模型组显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 5 组大鼠糖脂指标和体质量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of glycolipid indexes and body mass in 5 groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose(mg·kg ⁻¹)	n	TG(mmol·L ⁻¹)	TC(mmol·L ⁻¹)	GLU(mmol·L ⁻¹)	Weight(g)
Control	—	12	1.32±0.20	1.04±0.18	4.25±1.32	523.68±32.48
Model	—	12	3.52±0.40 [*]	4.59±0.42 [*]	18.24±3.12 [*]	361.32±26.87 [*]
Experimental-L	5	12	2.85±0.32 [#]	3.70±0.44 [#]	15.11±1.85 [#]	394.85±31.02 [#]
Experimental-M	25	12	2.31±0.29 [#]	2.38±0.32 [#]	12.14±2.42 [#]	432.52±21.32 [#]
Experimental-H	50	12	1.91±0.23 [#]	1.93±0.25 [#]	9.58±2.11 [#]	457.18±26.74 [#]

TG:Triglyceride;TC:Total cholesterol;GLU:Glucose;Compared with control group,^{*} $P < 0.05$; Compared with model group,[#] $P < 0.05$.

2 5 组大鼠肾功能的比较

模型组与对照组比较,Cys-C、SCr 和 BUN 水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、中、高剂量实验组的 Cys-C、SCr 和 BUN 均较模型组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

3 5 组大鼠肾病理特征的变化

HE 染色结果显示:对照组大鼠肾组织结构完整,肾小管排列紧密(大小正常、分布均匀、纹理清楚)、肾小球形态正常;模型组大鼠肾小球体积增大、肾小管明显肿胀、排列无规则,血管周边可见炎性细胞浸润;低、中、高剂量实验组的肾小管水肿、肾小球体积均较模型组明显减轻,炎性细胞浸润均有所改善,病变程度明显减轻。结果见图 1。

表 2 5 组大鼠肾功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function in 5 groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Group	Cys-C (mg·L ⁻¹)	SCr (μmol·L ⁻¹)	BUN (mmol·L ⁻¹)
Control	0.78±0.11	32.41±4.22	7.12±1.12
Model	2.42±0.32 [*]	68.15±8.48 [*]	14.48±2.45 [*]
Experimental-L	2.02±0.24 [#]	61.38±6.15 [#]	12.12±1.52 [#]
Experimental-M	1.85±0.15 [#]	55.74±7.02 [#]	10.37±1.02 [#]
Experimental-H	1.39±0.11 [#]	48.15±6.97 [#]	9.41±0.87 [#]

Dose and n refer to table 1; SCr: Serum creatinine; Cys-C: Cystatin C; BUN: Blood urea nitrogen; Compared with control group,^{*} $P < 0.05$; Compared with model group,[#] $P < 0.05$.

4 各组大鼠肾组织和血清中 IL-6、IL-1β 水平的比较

模型组与对照组比较,肾组织和血清中 IL-6、IL-1β 水平均显著升高(均 $P < 0.05$);低、中、高剂量实验组肾组织和血清中 IL-6、IL-1β 水平均较模型

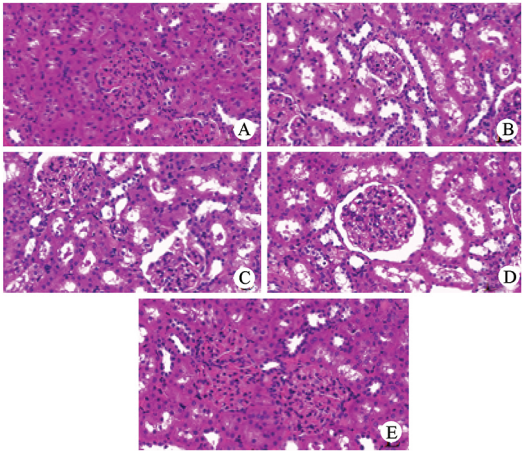


图 1 用苏木精 - 伊红染色法观察大鼠肾病理特征 (× 200)

Figure 1 The pathological features of rat kidney were observed by hematoxylin - eosin staining (× 200)

A: Control group; B: Model group; C, D, E: Experimental - L, - M, - H groups, respectively.

组显著降低(均 $P < 0.05$)。结果见表 3。

5 各组大鼠脂代谢通路

如图 2 所示:对照组、模型组和低、中、高剂量实验组的 PPAR γ 蛋白相对表达水平分别为 1.22 ± 0.15 、 0.39 ± 0.05 、 0.49 ± 0.06 、 0.74 ± 0.08 和 0.92 ± 0.10 , FABP1 蛋白相对表达水平分别为 0.98 ± 0.09 、 0.30 ± 0.05 、 0.52 ± 0.06 、 0.64 ± 0.08 和 0.81 ± 0.07 , ACOX2 蛋白相对表达水平分别为 0.85 ± 0.13 、 0.27 ± 0.05 、 0.41 ± 0.05 、 0.59 ± 0.06 和

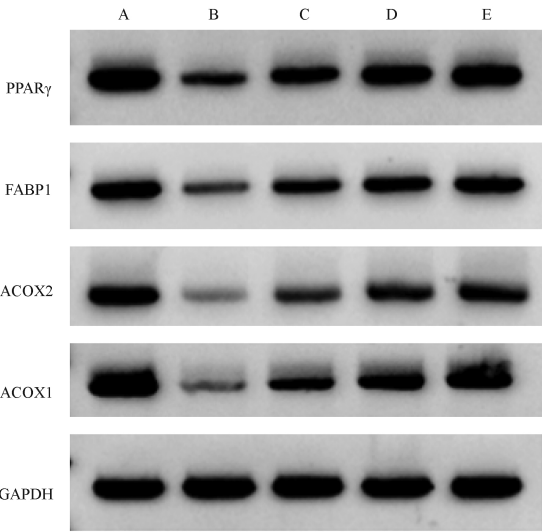


图 2 用蛋白质印迹法检测 5 组大鼠肾组织中脂代谢通路相关蛋白的表达情况

Figure 2 The expression of proteins related to lipid metabolism pathway in kidney tissues of five groups of rats by Western blot

PPAR γ : Peroxisome proliferator - activated receptor γ ; FABP1: Fatty acid - binding protein; ACOX1: Peroxisomal acyl - coenzyme A oxidase 1; GAPDH: Glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase; A - E refer to figure 1.

0.72 ± 0.07 , ACOX1 蛋白相对表达水平分别为 0.78 ± 0.06 、 0.24 ± 0.03 、 0.44 ± 0.05 、 0.58 ± 0.06 和 0.67 ± 0.05 。模型组的上述蛋白相对表达水平均较对照组显著降低(均 $P < 0.05$);低、中、高剂量实验组的上述蛋白相对表达水平均较模型组显著升高(均 $P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠肾组织和血清中白细胞介素 - 6(IL - 6)和 IL - 1 β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the levels of interleukin 6 (IL - 6) and IL - 1 β in kidney tissue and serum were compared in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	Kidney tissues		Serum	
	IL - 6 (pg · mL ⁻¹)	IL - 1 β (ng · L ⁻¹)	IL - 6 (pg · mL ⁻¹)	IL - 1 β (ng · L ⁻¹)
Control	34.62 ± 3.45	7.42 ± 1.35	21.25 ± 3.12	3.44 ± 0.68
Model	98.42 ± 9.42 *	26.85 ± 3.42 *	69.45 ± 6.85 *	17.62 ± 1.39 *
Experimental - L	81.26 ± 11.25 #	21.32 ± 2.41 #	52.12 ± 7.32 #	13.44 ± 2.15 #
Experimental - M	67.35 ± 9.47 #	15.62 ± 1.11 #	38.11 ± 2.45 #	9.44 ± 0.65 #
Experimental - H	49.58 ± 6.24 #	10.42 ± 1.39 #	26.58 ± 3.02 #	5.72 ± 0.36 #

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

讨 论

据调查结果显示,约 30% ~ 40% 糖尿病患者并发 DN, DN 是我国慢性肾病的首位原因,也是导致糖尿病患者死亡的首要原因^[10]。本研究发现,模型组的 TG、TC 和 GLU 水平均明显高于对照组大鼠,体质量

明显降低,肾功能指标 (Cys - C、SCr、BUN) 异常升高,肾小球体积增大、肾小管明显肿胀、排列无规则,血管周边可见炎性细胞浸润,这与宋宜耘等^[11] 研究结果一致,提示模型构建成功,说明 DN 能够引起大鼠肾功能障碍,肾组织发生炎性损伤。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚类天然化合物,现代药理作用显示,其具有抗衰老、抗炎、保护肾、肝及

心脏等药理活性^[7]。林添辉等^[12]研究显示,白藜芦醇能够改善早期 DN 大鼠肾小球硬化,减轻肾纤维化。本研究经白藜芦醇处理糖尿病模型大鼠,结果发现,不同剂量白藜芦醇均能明显降低 TG、TC、GLU 和肾功能(Cys-C、SCr、BUN)指标,肾小管水肿明显减轻、肾小球体积明显缩小,炎性细胞浸润现象有所改善,病变程度明显减轻,呈剂量依赖性,这与王蕊等^[13]研究观点相似,提示白藜芦醇可以改善糖尿病大鼠肾功能、糖脂代谢指标,并减轻肾组织损伤程度,从而发挥对肾的保护作用。

DN 的发生发展与炎性损伤有关,长期高血糖可能会导致肾糖基化终产物和活性氧异常增加,进而启动机体炎性损伤,加快炎性因子(IL-6、IL-1 β)释放^[14]。本研究发现,模型组血清和肾组织中 IL-6、IL-1 β 异常升高,经白藜芦醇处理后,血清和肾组织中 IL-6、IL-1 β 释放均明显减少,提示白藜芦醇能够减轻糖尿病大鼠肾炎性损伤。这可能是因为经白藜芦醇处理后,能够减轻大鼠肾病理损伤程度,有助于缓解炎性细胞浸润,减少炎性因子(IL-6、IL-1 β)释放,且白藜芦醇剂量越大其改善效果越好。

PPAR 属于配体活化的单核转录因子,其作为脂代谢信号转导途径的关键因子,通过与维 A 酸 X 受体形成异二聚体,进而参与关于脂质生物合成、氧化、贮存及运输基因表达^[15]。FABP1 可以作为 PPAR γ 下游因子,主要存在于肾的近端肾小管中,与长链脂肪酸、其他疏水性配体相结合,对脂肪酸摄取、代谢和传输具有重要作用^[16]。ACOX2、ACOX1 也是 PPAR γ 下游关键基因,是脂肪酸 β 氧化限速酶^[17]。本研究发现,在模型组中 PPAR γ 、FABP1、ACOX2 和 ACOX1 蛋白相对表达水平均显著下调,而经白藜芦醇处理后,PPAR γ 、FABP1、ACOX2 和 ACOX1 蛋白相对表达水平均显著上调,提示白藜芦醇对糖尿病大鼠肾具有保护作用,这可能与降低 PPAR γ 、FABP1、ACOX2、ACOX1 蛋白表达有关。

本研究提示:白藜芦醇可以改善糖尿病大鼠肾功能、糖脂代谢指标,并减轻肾组织损伤程度,从而发挥对肾的保护作用,可能与调控脂代谢通路有关。

参考文献:

- [1] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(6):14791641211058856.
- [2] GUPTA S, DOMINGUEZ M, GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease: An update [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4):689—705.
- [3] ANNAJI M, POUDEL I, BODDU S H S, et al. Resveratrol - loaded nanomedicines for cancer applications [J/OL]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021, 4(3):e1353. 2021-03-02 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33655717/>.
- [4] 赵俊琳,张莹莹,段玲弟,等. 白藜芦醇对糖尿病小鼠肾脏自噬水平及肾间质纤维化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(5):893—898.
- [5] BOYER - DIAZ Z, ARISTU - ZABALZA P, ANDRÉS - ROZAS M, et al. Pan - PPAR agonist lanifibranor improves portal hypertension and hepatic fibrosis in experimental advanced chronic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5):1188—1199.
- [6] 宋燕娟,马春莲,肖笑,等. 中等强度有氧运动调节 PPAR γ /PI3K/AKT 通路改善 2 型糖尿病大鼠肝糖脂、脂代谢紊乱及炎症[J]. *中国运动医学杂志*, 2023, 42(1):48—56.
- [7] 杨雪,肖祥,李怡,等. 丹红注射液通过脂代谢通路对糖尿病大鼠肾脏的保护作用研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(13):2161—2166.
- [8] 姜美佳,高希焕,范楷,等. 吴茱萸碱介导前列腺素 E 受体 2/Nod 样受体蛋白 3 通路对原发性痛经大鼠的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(5):708—712.
- [9] 陈效,何志红,罗子云,等. 甘草甜素对脂多糖诱导急性肾损伤小鼠的作用及机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(4):533—537.
- [10] SAINI D C, KOCHAR A, POONIA R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropath [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(11):3364—3368.
- [11] 宋宜耘,于慧,高兆丽,等. 基于 SIRT1/PGC-1 α 通路探讨葡萄籽原花青素提取物对糖尿病肾脏疾病大鼠的保护作用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(1):1—9, 16.
- [12] 林添辉,崔艳铭,吴传聪,等. 雷米普利与白藜芦醇联用通过减弱 RhoA/ROCK 通路改善早期糖尿病肾病大鼠肾小球硬化实验研究[J]. *新中医*, 2023, 55(14):1—7.
- [13] 王蕊,林森,吴腾飞,等. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(3):333—336.
- [14] LI H Q, LIU N, ZHENG Z Y, et al. Clopidogrel delays and can reverse diabetic nephropathy pathogenesis in type 2 diabetic db/db mice [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(8):600—612.
- [15] LANGE N F, GRAF V, CAUSSY C, et al. PPAR - targeted therapies in the treatment of non - alcoholic fatty liver disease in diabetic patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4305.
- [16] YAN T T, LUO Y H, YAN N N, et al. Intestinal peroxisome proliferator - activated receptor α - fatty acid - binding protein 1 axis modulates nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2023, 77(1):239—255.
- [17] LI Y, MA Q S, SHI X Y, et al. Integrated multi - omics reveals novel microbe - host lipid metabolism and immune interactions in the donkey hindgut [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:1003247. 2022-11-18 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36466834/>.

(收稿日期 2024-10-17)