

## 白藜芦醇治疗糖尿病肾病的药理作用研究进展

臧英鑫, 李高琦, 殷 越\*

黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘 要:** 糖尿病肾病是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 治疗难度较大。白藜芦醇是一种天然多酚类化合物, 可通过减轻肾组织氧化损伤、减轻肾组织炎性损伤、抑制肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、抑制病理性血管生成、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、改善血管内皮功能治疗糖尿病肾病。总结了白藜芦醇治疗糖尿病肾病的药理作用研究进展, 为白藜芦醇对糖尿病肾病临床应用提供参考。

**关键词:** 白藜芦醇; 糖尿病肾病; 氧化损伤; 炎性损伤; 纤维化; 细胞凋亡; 病理性血管生成; 糖脂代谢; 肠道菌群; 血管内皮功能

中图分类号: R285.5; R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)01-0232-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.038

## Progress on pharmacological effects of resveratrol in treatment of diabetic nephropathy

ZANG Yingxin, LI Gaoqi, YIN Yue

School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Diabetes nephropathy is one of the most common chronic complications of diabetes, which is difficult to treat. Resveratrol is a natural polyphenolic compound. Resveratrol can treat diabetes nephropathy by reducing renal tissue oxidative damage, reducing renal tissue inflammatory damage, inhibiting renal tissue fibrosis, preventing renal tissue cell apoptosis, inhibiting pathological angiogenesis, regulating glucose and lipid metabolism, regulating intestinal microbiota, and improving vascular endothelial function. This article summarizes the pharmacological effects of resveratrol in treatment of diabetes nephropathy, and provides a reference for the clinical application of resveratrol in treatment of diabetes nephropathy.

**Key words:** resveratrol; diabetic nephropathy; oxidative damage; inflammatory damage; fibrosis; cell apoptosis; pathological angiogenesis; glucose and lipid metabolism; intestinal microbiota; vascular endothelial function

糖尿病肾病是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 其临床特征包括蛋白尿、肾功能逐渐下降、高血压、水肿等表现, 随着病程进展, 患者可能出现终末期肾病, 需依赖透析或肾移植, 增加心血管事件和死亡风险<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示, 20%~40%的糖尿病患者会发展为糖尿病肾病, 且发病率与糖尿病类型、病程、血糖控制、遗传因素密切相关<sup>[2]</sup>。其病理机制涉及高血糖诱导的氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍、细胞凋亡、异常自噬、肾小球-肾小管纤维化等多重信号通路异常<sup>[3]</sup>。常用治疗药物包括血糖控制药物(如胰岛素、口服降糖药)、降压药(尤其是血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II

受体拮抗剂)、调节血脂和抗氧化药物, 由于糖尿病肾病病程缓慢, 且病理机制复杂, 其治疗难度较大, 单一药物往往难以完全阻断病程, 需综合代谢干预、血压管理、病理靶点治疗以延缓疾病进展<sup>[4]</sup>。白藜芦醇是一种天然多酚类化合物, 广泛存在于葡萄、莓果、花生等植物中, 具有抗氧化、抗炎、改善胰岛素敏感性和能量代谢、抗肿瘤、抗纤维化、神经保护、心血管保护等多种生物活性<sup>[5]</sup>。刘洪凤等<sup>[6]</sup>、邓艳辉等<sup>[7]</sup>、陈银等<sup>[8]</sup>从抗炎、抗氧化、抗纤维化、糖脂代谢、血管生成角度总结了白藜芦醇防治糖尿病肾病的药理作用机制, 但随着研究的深入, 白藜芦醇的调节肠道菌群、阻止细胞凋亡、改

收稿日期: 2025-11-26

基金项目: 黑龙江省国医大师学术思想传承科研课题(GY2022-04)

作者简介: 臧英鑫(1999—), 女, 硕士研究生, 从事方剂配伍规律、药效物质基础研究。E-mail: 1309270853@qq.com

\*通信作者: 殷 越(1974—), 女, 教授, 医学博士, 硕士研究生导师, 从事方剂配伍规律、药效物质基础研究。E-mail: 1067808874@qq.com

善血管内皮功能被发现,丰富了其药理作用。白藜芦醇可通过减轻肾组织氧化损伤、减轻肾组织炎症损伤、抑制肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、抑制病理性血管生成、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、改善血管内皮功能治疗糖尿病肾病。本文总结了白藜芦醇治疗糖尿病肾病的药理作用研究进展,为白藜芦醇对糖尿病肾病临床应用提供参考。

## 1 减轻肾组织氧化损伤

### 1.1 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路

Nrf2/HO-1 通路在糖尿病肾病的氧化应激防御中起关键作用,高糖环境可抑制 Nrf2 活性,降低 HO-1 表达,导致抗氧化能力减弱和肾脏细胞损伤,激活该通路能增强自由基清除、减轻炎症反应,从而延缓糖尿病肾病的进展<sup>[9]</sup>。Ghavidel 等<sup>[10]</sup>使用 20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 10 周,发现白藜芦醇可通过激活 Nrf2/HO-1 通路上调超氧化歧化酶/总抗氧化能力 (SOD/TAC) 的水平,降低丙二醛 (MDA) 水平,减轻肾小管细胞坏死、炎症细胞浸润、肾小球萎缩等典型病变,降低大鼠血浆尿素和肌酐水平。高丝娜等<sup>[11]</sup>使用 5 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 信号通路上调 HO-1 的蛋白表达水平,减少活性氧积累,从而减轻脂质过氧化和细胞损伤,改善肾功能指标。

### 1.2 激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 通路

高糖状态下 SIRT1 表达下调,会削弱其对抗氧化酶和线粒体功能的调节,导致活性氧积聚和肾组织损伤,激活 SIRT1 通路可抑制氧化应激和炎症反应,从而保护肾小球和肾小管细胞免受损害<sup>[12]</sup>。Hu 等<sup>[13]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病大鼠 12 周,发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1 通路提高 SOD、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽 (GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 水平,降低 MDA 水平,减少氧化应激反应。Hussein 等<sup>[14]</sup>使用 5 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预烟酰胺和链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1/FoxO1 通路增强抗氧化酶表达,清除氧自由基 (ROS),减轻肾组织氧化损伤。万凤等<sup>[15]</sup>使用 200 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预高脂饮食+单侧肾切除+链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 6 周,发现白藜芦

醇可通过激活 SIRT1 信号通路提高总超氧化歧化酶 (T-SOD) 水平,增强抗氧化能力,降低尿蛋白和尿蛋白/肌酐比值。

### 1.3 调控 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK)/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NOX4)/ROS 通路

高糖刺激可抑制 AMPK 活性,并上调 NOX4 表达,导致 ROS 过量生成和肾脏细胞氧化损伤。激活 AMPK 可下调 NOX4 水平,减少 ROS 积聚,从而缓解肾组织的氧化应激和功能障碍<sup>[16]</sup>。Wang 等<sup>[17]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病小鼠 12 周,发现白藜芦醇可通过促进 AMPK 磷酸化抑制氧化应激,降低 ROS 的生产,减少足细胞凋亡,改善糖尿病肾病肾损伤。He 等<sup>[18]</sup>使用 5~20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇干预高糖诱导的正常大鼠肾成纤维细胞系 (NRK-49F) 12 h,发现白藜芦醇可通过调控 AMPK/NOX4/ROS 通路上调 AMPK 以抑制 NOX4 表达,以剂量相关降低 ROS 的产生,抑制肾脏成纤维细胞增殖和激活,减轻肾小球系膜基质扩张和肾间质胶原沉积,延缓肾间质纤维化进程。

### 1.4 调控磷酸二酯酶 4D/蛋白激酶 A (PDE4D/PKA) 通路

高糖环境下 PDE4D 活性增强,可降低 cAMP 水平,抑制 PKA 信号传导,进而削弱抗氧化防御,并促进 ROS 生成,抑制 PDE4D 或激活 PKA 可恢复氧化还原平衡,减轻肾组织损伤,并改善肾功能指标<sup>[19]</sup>。Zhu 等<sup>[20]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病小鼠 16 周,发现白藜芦醇可通过调控 PDE4D/PKA 通路抑制 PDE4D 表达以激活 PKA 信号,促进 Drp1-Ser637 磷酸化,降低 MDA 和 ROS 水平,提高 GSH 和 SOD 活性,从而抑制线粒体分裂、改善线粒体功能和氧化应激,最终缓解糖尿病肾病的纤维化和功能障碍。Alhazzani 等<sup>[21]</sup>使用 20、40 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 6 周,发现白藜芦醇可通过增强抗氧化防御上调 CAT、GPx 活性,降低脂质过氧化,显著减轻肾组织氧化损伤,恢复血清蛋白水平,降低肌酐、尿素氮水平。

## 2 减轻肾组织炎症损伤

### 2.1 抑制 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路活化

高糖刺激可激活 JAK 磷酸化,并促进 STAT 核转位,诱导多种促炎因子和黏附分子表达,导致肾组织炎症和纤维化,抑制该通路的过度激活有助于

减轻炎症损伤,延缓糖尿病肾病的进展<sup>[22]</sup>。刘庆春等<sup>[23]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 4 周,发现白藜芦醇可通过抑制 JAK/STAT 信号通路活化降低下游炎症因子的转录和表达,减轻肾脏炎症浸润和损伤。

## 2.2 抑制糖基化终产物受体 (RAGE) /核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) /NOX4 信号通路活化

高糖条件下,糖基化终末产物 (AGE) 与 RAGE 结合可激活 NF- $\kappa$ B 信号,诱导 NOX4 上调,并促进 ROS 生成,从而加剧肾组织炎症和损伤,抑制该通路的活化可有效降低炎症介质表达,改善肾脏炎症状态<sup>[24]</sup>。Xian 等<sup>[25]</sup>使用 200 mg/kg 白藜芦醇 ip 干预非肥胖糖尿病小鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过抑制 RAGE/NF- $\kappa$ B/NOX4 信号通路减少炎症因子释放,降低血清尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 和 24 h 尿微量白蛋白的水平,缓解病情进展。

## 2.3 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化

高糖刺激可促使 NF- $\kappa$ B 活化,并进入细胞核,诱导白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子表达,导致肾脏炎症和纤维化,抑制 NF- $\kappa$ B 信号可减少炎症介质释放,从而减轻肾组织损伤,并延缓疾病进展<sup>[26]</sup>。Alhazzani 等<sup>[21]</sup>发现 20、40 mg/kg 白藜芦醇可抑制 NF- $\kappa$ B 活化,降低 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,进一步减轻肾小球硬化、细胞坏死和单核细胞浸润,以改善糖尿病肾病大鼠的肾功能。Wang 等<sup>[27]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素和手术诱导的糖尿病肾病大鼠 15 d,发现白藜芦醇可通过抑制 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B-P65 和环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白表达,缓解炎症,减轻肾小管细胞肿胀、空泡化、坏死等严重病变情况,降低血清 Scr 和 BUN 的水平。

## 3 抑制肾组织纤维化

### 3.1 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化

高糖状态可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进  $\beta$ -catenin 核转位,并诱导人转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 等纤维化相关基因表达,导致肾间质细胞活化和基质沉积,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号可减轻肾组织纤维化,延缓糖尿病肾病的结构性进展<sup>[28]</sup>。赵波等<sup>[29]</sup>使用 5  $\mu$ mol/L 白藜芦醇干预高糖诱导的温度敏感性人肾小球足细胞系,发现白藜芦醇可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化上调肾蛋白表达,下调  $\alpha$ -SMA 表达,降低足

细胞足突回缩、胞体变大的病理改变,延缓肾纤维化的进程。肖伟伟等<sup>[30]</sup>使用 5 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 的活化下调 TGF- $\beta$ 1、Smad2/3 的 mRNA 和蛋白表达,降低肾脏指数,减轻肾脏肥大和纤维化。

### 3.2 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路活化

高糖环境可上调 TGF- $\beta$ 1 表达,并激活 Smad3 磷酸化,促进细胞外基质合成和肾间质细胞转分化,持续的通路活化导致肾组织结构破坏,而抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号可有效减轻纤维化进程<sup>[31]</sup>。李凌云等<sup>[32]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路降低  $\alpha$ -SMA 表达,延缓肾小管间质纤维化进程,减轻肾小球肥大、基底膜增厚、系膜细胞增生、细胞外基质积聚等典型糖尿病肾病的病理改变。Park 等<sup>[33]</sup>使用 50  $\mu$ mol/L 白藜芦醇干预高糖诱导的人肾小球内皮细胞 (HGECS) 48 h,发现白藜芦醇可通过抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达降低胶原蛋白的水平,抑制肾小球基质扩张,有助于延缓糖尿病肾病的进程。

### 3.3 抑制 p38 MAPK/TGF- $\beta$ 1 通路活性

高糖刺激可激活 p38 MAPK 信号,促进 TGF- $\beta$ 1 及其下游纤维化相关基因的表达,诱导肾间质细胞活化和胶原沉积,抑制该通路可以显著减轻肾组织纤维化,改善肾脏结构和功能<sup>[34]</sup>。Qiao 等<sup>[35]</sup>使用 20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 4 周,发现白藜芦醇可通过负调控 p38 MAPK/TGF- $\beta$ 1 通路下调肾脏中 p-p38、TGF- $\beta$ 1 和纤维连接蛋白表达,抑制系膜细胞增殖和纤维连接蛋白积累,改善糖尿病大鼠的肾功能,减轻肾小球增厚、间质纤维化、上皮细胞空泡变性等病理改变。孙婷丽等<sup>[36]</sup>使用 5 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 12 周,发现白藜芦醇可通过抑制 p38 MAPK/TGF- $\beta$ 1 通路下调肾组织中 TGF- $\beta$ 1 表达,显著降低 BUN、Scr 和 24 h 尿蛋白水平。

### 3.4 抑制 Ras 同源基因家族蛋白 A/Rho 相关的含卷曲螺旋蛋白激酶 2 (RhoA/ROCK2) 信号通路活化

高糖环境可激活 RhoA,进一步促进 ROCK2 信号,导致肾间质细胞收缩、迁移和细胞外基质沉积,抑制 RhoA/ROCK2 通路可减轻纤维化反应,改善肾脏结构和肾功能<sup>[37]</sup>。Peng 等<sup>[38]</sup>使用 15 mg/kg 白藜

芦醇 ig 干预糖尿病肾病大鼠 10 d, 发现白藜芦醇可以通过抑制 RhoA/ROCK2 通路显著缓解肾小球胶原沉积, 降低肾小球硬化比率以及血清白蛋白与肌酐比值。

### 3.5 抑制鞘氨醇激酶 1 (SphK1/AP-1) 信号通路活化

高糖刺激可促进 SphK1 活化, 从而增强 AP-1 转录活性, 诱导纤维化相关基因表达和细胞外基质沉积, 抑制该通路能够减轻肾间质纤维化, 延缓糖尿病肾病的病理进展<sup>[39]</sup>。邓艳辉等<sup>[40]</sup>使用 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇干预高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞株 (HBZY-1) 24 h, 发现白藜芦醇可以通过抑制 SphK1/AP-1 信号通路降低纤维连接蛋白和 TGF- $\beta$ 1 表达, 从而有效抑制高糖诱导的肾小球细胞增殖, 有助于延缓肾纤维化进程。

### 3.6 抑制肾细胞异常增殖

高糖环境可刺激肾小球和肾小管细胞过度增殖, 导致基质沉积和肾小球结构异常。控制细胞增殖不仅有助于减轻肾组织损伤, 还可以延缓糖尿病肾病的进展<sup>[41]</sup>。刘立栋等<sup>[42]</sup>使用 5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇干预葡萄糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞 (RMC) 48 h, 发现白藜芦醇能够通过上调 miR-574-3p 表达抑制 CyclinD1 (促进细胞周期), 并增强 p21 (抑制细胞周期), 从而减轻细胞异常增殖和迁移, 延缓肾纤维化进程。

## 4 阻止肾组织细胞凋亡

### 4.1 增强细胞自噬

增强细胞自噬在糖尿病肾病中对细胞凋亡具有调控作用, 通过促进受损细胞器和蛋白质降解, 自噬可减轻高糖诱导的氧化应激和炎症, 从而抑制肾小球和肾小管细胞凋亡, 自噬活性下降会加重细胞损伤, 而适度增强自噬可改善肾脏功能, 并延缓疾病进展<sup>[43]</sup>。Huang 等<sup>[44]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过抑制 miR-383-5p 的表达上调 LC3-II、Atg5 表达, 降低 p62 表达, 激活自噬通路, 减少 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、cleaved Caspase-3 的水平, 抑制线粒体凋亡途径, 保护足细胞完整性, 改善糖尿病肾病病理进程。Xu 等<sup>[45]</sup>使用 100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过上调 miR-18a-5p 的表达上调肾组织中 LC3-II/LC3-I 比值和突触足蛋白, 下调 cleaved Caspase-3 的表达, 以阻止足细胞凋亡, 延缓糖尿病肾病发展。Zhao 等<sup>[46]</sup>发现 5、20 mg/kg 白藜芦醇可激活 AMPK 信号

通路, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达, 提高了自噬标志蛋白 Beclin-1、Atg5 的表达和 LC3II/LC3I 比值, 增强细胞自噬, 降低胰岛素抵抗, 保护肾功能。

### 4.2 激活 SIRT1 信号通路

高糖环境下 SIRT1 表达下降会削弱其对凋亡相关因子的抑制, 增加肾小球和肾小管细胞的凋亡率, 激活 SIRT1 可通过去乙酰化关键靶蛋白减轻细胞凋亡, 并保护肾脏结构和肾功能<sup>[47]</sup>。Wang 等<sup>[48]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预四氧嘧啶诱导的糖尿病肾病雄性新西兰白兔, 发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) /低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 通路上调 SIRT1 和 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达, 下调 HIF-1 $\alpha$  表达, 下调 Bax、cleaved Caspase-3 和细胞色素 C (Cyt-C) 表达, 上调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 表达, 以减轻肾小球损伤、肾小管空泡化坏死和炎症细胞浸润, 进而降低 Scr、BUN、胱抑素 C (CysC) 和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (uNGAL) 水平。20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过上调肾脏 AdipoR1 和 AdipoR2 表达激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 信号通路, 恢复 Bcl-2 表达, 降低肾脏 Bax/Bcl-2 比值, 抑制细胞凋亡, 降低 TUNEL 阳性细胞数量, 降低尿白蛋白水平, 减轻肾小球硬化和炎症反应<sup>[33]</sup>。Zhang 等<sup>[49]</sup>使用 30 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路促进线粒体生物合成, 减轻氧化应激和凋亡, 从而保护糖尿病肾病中的足细胞。费成璆<sup>[50]</sup>使用 20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预高糖高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 10 周, 发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路上调 SIRT1、PGC-1 $\alpha$  的表达, 减少 ROS 生成, 提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达和降低促凋亡蛋白 Caspase-9 和 Caspase-3 表达, 抑制 Caspase 依赖的凋亡途径, 降低足细胞的凋亡。杜萌萌等<sup>[51]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1/FoxO1 通路增高 LC3II 表达, 减少 P62 表达, 上调肾脏自噬水平, 有效减轻足细胞损伤和肾功能恶化。Ma 等<sup>[52]</sup>使用 5 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病 SD 大鼠 4 个月, 发现白藜芦醇可通过提升烟酰胺腺嘌呤二核苷

酸含量激活 SIRT1, 进而去乙酰化转录因子 Foxo3, 上调 LC3-II、Atg5、Atg7、Foxo3、Bnip3 蛋白表达, 增强缺氧诱导的自噬, 清除受损线粒体, 抑制细胞凋亡, 缓解糖尿病肾病的病理进展。庞天舒等<sup>[53]</sup>使用 100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预碘海醇诱导的糖尿病肾病大鼠 5 d, 发现白藜芦醇可通过上调 SIRT1 表达抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达, 减轻肾小管病理变化, 降低 Scr 和 BUN 水平、抑制氧化应激和细胞凋亡。

#### 4.3 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

高糖环境可抑制 PI3K/Akt 活性, 降低抗凋亡蛋白表达, 促进肾小球和肾小管细胞凋亡, 激活该通路则可增强细胞存活信号, 减轻凋亡, 并保护肾脏功能<sup>[54]</sup>。王蕊等<sup>[55]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调 PI3K 和 p-Akt 表达, 抑制肾小管上皮细胞凋亡, 降低大鼠血清总蛋白、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平。

#### 4.4 抑制内质网应激通路的过度激活

内质网应激通路过度激活在糖尿病肾病中是诱导细胞凋亡的重要机制, 高糖刺激可导致未折叠蛋白累积, 触发 PERK、IRE1 和 ATF6 等信号持续活化, 从而启动凋亡程序, 调控内质网应激水平可减轻肾小球和肾小管细胞凋亡, 延缓糖尿病肾病进展<sup>[56]</sup>。Zhang 等<sup>[57]</sup>使用 40 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病小鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过直接抑制内质网应激途径下调 GRP78、CHOP 和 Caspase-12 的表达, 减少肾小管细胞凋亡, 减轻肾组织损伤。Yuan 等<sup>[58]</sup>发现 50 mg/kg 白藜芦醇抑制内质网应激通路的过度激活, 下调 GRP78、ATF4 和 CHOP 的表达, 进一步减轻肾小球增大、系膜基质增生、肾小管细胞肥大肿胀。

#### 4.5 调控 Bcl-2/Bax 平衡

孙晓娟等<sup>[59]</sup>使用 45 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预高糖高脂喂养结合链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可通过调控 Bcl-2/Bax 平衡抑制 Caspase-3 表达, 减少肾细胞凋亡。

#### 5 抑制病理性血管生成

高糖环境可刺激血管内皮生长因子 (VEGF) 等促血管因子表达, 导致异常新生毛细血管形成和肾小球微环境紊乱, 过度血管生成不仅加重肾小球高滤过状态, 还促进炎症反应和肾组织损伤, 从而加

速疾病进展<sup>[60]</sup>。Wen 等<sup>[61]</sup>使用 20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可通过激活 SIRT1 抑制 VEGF/Flk-1 信号系统, 同时调节 Ang-Tie-2 系统, 抑制病理性血管生成, 减轻肾小球内皮细胞通透性, 延缓糖尿病肾病的进展。

#### 6 调节糖脂代谢

##### 6.1 降糖调脂作用

控制血糖和血脂可减轻高糖和脂质异常引起的氧化应激和炎症反应, 从而保护肾小球和肾小管功能, 合理的代谢干预不仅延缓肾功能下降, 还可减轻肾组织纤维化, 改善疾病预后<sup>[62]</sup>。Yuan 等<sup>[58]</sup>使用 50 mg/kg 白藜芦醇 ip 干预高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可发挥降糖调脂作用, 显著降低大鼠的体质量、肾脏指数、空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 的水平, 保护大鼠肾功能。Maity 等<sup>[63]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 12 周, 发现白藜芦醇可通过降糖调脂作用减少空腹血糖和血清胆固醇的水平, 提高高密度脂蛋白胆固醇水平, 减轻肾小球基底膜增厚、细胞空泡化等病变。

##### 6.2 调节脂代谢关键基因

脂代谢关键基因在糖尿病肾病的发展中起重要调控作用, 高糖和脂质异常可改变 *PPAR $\alpha$* 、*SREBP-1c* 等基因表达, 导致肾脏脂质积聚和氧化应激增强, 调控脂代谢相关基因可减轻肾小球和肾小管损伤, 延缓糖尿病肾病的进程<sup>[64]</sup>。Zhao 等<sup>[46]</sup>使用 5、20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可通过调节脂代谢关键基因上调促进脂肪分解的蛋白 *PPAR $\alpha$*  和肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT-1) 的表达, 同时下调促进脂肪合成的蛋白 *SREBP-1c* 的表达, 促进脂肪氧化、抑制脂肪合成, 减轻肾脏内的脂质沉积。Zhu 等<sup>[65]</sup>使用 5、20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠 8 周, 发现白藜芦醇可通过调控脂代谢蛋白下调促脂合成蛋白, 上调促脂分解蛋白, 减少肾内脂质沉积, 进一步缓解肾组织水肿、炎症浸润、纤维化和基底膜增厚。

##### 6.3 调控连接黏附分子样蛋白 (JAML)/SIRT1 通路

高糖高脂环境可通过 JAML 抑制 SIRT1 活性, 导致葡萄糖代谢异常和脂质堆积, 加重肾脏损伤, 激活该通路能够改善糖脂代谢平衡, 减轻肾细胞脂

肪沉积,并延缓疾病进展<sup>[66]</sup>。Gu 等<sup>[67]</sup>使用 100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预高脂饮食诱导的糖尿病肾病小鼠 6 周,发现白藜芦醇可通过调控 JAML/SIRT1 通路抑制 JAML 表达和激活 SIRT1,下调 JAML、SREBP-1、ChREBP、ADRP 的蛋白和 mRNA 表达,上调 SIRT1 表达,减少肾脏脂质积累,改善肾功能。

#### 6.4 增强胰岛素敏感性

胰岛素抵抗可导致肾脏葡萄糖摄取受限和脂质异常积累,加剧氧化应激和炎症反应,提升胰岛素敏感性不仅有助于恢复糖脂代谢平衡,还能减轻肾小球和肾小管损伤,延缓疾病进展<sup>[68]</sup>。Sadi 等<sup>[69]</sup>使用 20 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病大鼠 4 周,发现白藜芦醇可通过下调肾脏胰岛素信号通路组件基因的表达增强胰岛素敏感性的适应性反应,减轻高糖引起的肾损伤。

#### 7 调节肠道菌群

肠道菌群在糖尿病肾病的发生、进展中扮演重要角色,高糖环境可引起菌群失衡,增加有害代谢产物如内毒素生成,激活炎症反应,并加重肾脏损伤,调节肠道微生态有助于改善代谢紊乱、减轻炎症,从而对糖尿病肾病具有保护作用<sup>[70]</sup>。Cai 等<sup>[71]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病雄性 db/db 小鼠 12 周,发现白藜芦醇可通过调节肠道微生物群增加拟杆菌属、另枝菌属等有益菌,上调 ZO-1 和 Claudin-1 以增强肠道屏障功能,减少肠道通透性和内毒素血症,进而抑制系统性炎症反应,缓解病情进展。张怡<sup>[72]</sup>使用白藜芦醇 ig 干预糖尿病肾病小鼠 12 周,发现白藜芦醇可通过重塑肠道菌群结构促进短链脂肪酸(特别是乙酸)产生,进而改善 db/db 小鼠的糖代谢稳态,降低  $\alpha$ -SMA/TGF- $\beta$ 1,升高 E-cadherin,以保护肾脏功能,延缓纤维化进程。

#### 8 改善血管内皮功能

高糖和氧化应激可损伤内皮细胞,导致血管通透性增加和微循环紊乱,从而加重肾小球损伤,改善血管内皮功能,能够抑制炎症反应、减轻肾组织损伤<sup>[73]</sup>。Tozcu 等<sup>[74]</sup>使用 10 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 8 周,发现白藜芦醇可通过改善血管内皮功能增强内皮型 NO 合成酶(eNOS)表达,促进一氧化氮(NO)产生,改善血管舒张,影响钙信号通路,降低血管收缩剂的敏感性,缓解糖尿病肾病的进程。

#### 9 结语

白藜芦醇可通过减轻肾组织氧化损伤、减轻肾

组织炎性损伤、抑制肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、抑制病理性血管生成、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、改善血管内皮功能多靶点发挥治疗糖尿病肾病的作用。尽管本研究证实了白藜芦醇可多途径防治糖尿病肾病,但也存在以下不足:临床转化不足,多数研究局限于动物模型和细胞实验,缺乏大规模人类临床试验;白藜芦醇的作用靶点和信号通路交互作用复杂,尚未形成统一模型;不同研究使用白藜芦醇的剂量差异大,长期疗效不稳定,提示最佳剂量和疗程需标准化;白藜芦醇的口服生物利用度低,且长期安全性数据不足。未来应开展多中心、随机对照试验,验证白藜芦醇在糖尿病肾病患者中的疗效和安全性;开发新型递送系统(如纳米载体)提高白藜芦醇的生物利用度,积极探索联合疗法,优化给药策略;未来应通过跨学科合作,结合前沿技术,推动白藜芦醇从基础研究向精准医疗应用发展,为糖尿病肾病的治疗提供新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李敏,刘岩,周亚茹.糖尿病肾脏病的诊治进展与热点问题[J].中国临床医生杂志,2024,52(4):379-382.
- [2] 戚婷,唐小铁,孙维言.2型糖尿病肾病流行病学特征及膳食模式与患病风险关联性[J].公共卫生与预防医学,2023,34(1):124-126.
- [3] 张谊,包萍,江明珠,等.2型糖尿病合并非糖尿病肾病的临床病理特征和预测因子的分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2024,25(2):125-128.
- [4] 陈威宇,唐子勇,毕书红.糖尿病肾脏疾病药物治疗研究进展[J].临床药物治疗杂志,2019,17(12):10-14.
- [5] 李燕燕,曾福斌,何洁,等.白藜芦醇联合放射治疗的增效减毒作用研究进展[J].中草药,2025,56(21):8043-8054.
- [6] 刘洪凤,霍楠楠,董泽嵩,等.白藜芦醇在神经系统疾病及糖尿病肾病的研究进展[J].中医药信息,2021,38(10):77-81.
- [7] 邓艳辉,伍飞臻,李强,等.白藜芦醇抗糖尿病肾病的分子作用机制研究进展[J].中药药理与临床,2018,34(1):186-190.
- [8] 陈银,魏军平.白藜芦醇治疗糖尿病肾病的研究进展[J].医学综述,2015,21(19):3545-3547.
- [9] 聂宵,王志刚,梁永林.中药活性成分调控 Nrf2/HO-1 信号通路防治糖尿病肾病的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2024,40(2):284-288.
- [10] Ghavidel F, Amiri H, Tabrizi M H, *et al.* The combinational effect of inulin and resveratrol on the oxidative stress and

- inflammation level in a rat model of diabetic nephropathy [J]. *Curr Dev Nutr*, 2023, 8(1): 102059.
- [11] 高丝娜, 李英, 迟雁青, 等. 白藜芦醇对糖尿病肾病小鼠肾脏氧化应激及肾组织 Nrf2 通路蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2019, 59(11): 44-47.
- [12] 李园园, 史晓荻, 丁文凤. 基于 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  信号通路调控 miR-101 对糖尿病肾病模型大鼠的干预效果 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 461-465.
- [13] Hu H C, Lei Y H, Zhang W H, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of resveratrol in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of animal studies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841818.
- [14] Hussein M M A, Mahfouz M K. Effect of resveratrol and rosuvastatin on experimental diabetic nephropathy in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 685-692.
- [15] 万凤, 杨汝春, 朱晓玲, 等. 白藜芦醇和 SIRT1720 对糖尿病大鼠早期肾脏损伤的干预作用 [J]. 营养学报, 2018, 40(2): 167-171.
- [16] 李雅纯, 方敬, 杨帆, 等. 化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏和 AMPK/Nox4 信号通路的作用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3278-3285.
- [17] Wang F, Li R, Zhao L, *et al.* Resveratrol ameliorates renal damage by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis of podocytes in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173387.
- [18] He T, Xiong J C, Nie L, *et al.* Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(12): 1359-1371.
- [19] Terrin A, Monterisi S, Stangherlin A, *et al.* PKA and PDE4D3 anchoring to AKAP9 provides distinct regulation of cAMP signals at the centrosome [J]. *J Cell Biol*, 2012, 198(4): 607-621.
- [20] Zhu X, Deng Z L, Cao Y J, *et al.* Resveratrol prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in the diabetic kidney through the PDE4D/PKA pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5916-5931.
- [21] Alhazzani K, Alrewily S Q, Alanzi A R, *et al.* Therapeutic effects of liposomal resveratrol in the mitigation of diabetic nephropathy via modulating inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025, 197(3): 1570-1589.
- [22] 邱月, 董兰, 赵升, 等. IRF4 通过 JAK/STAT 信号通路调控糖尿病肾病炎症进展 [J]. 新医学, 2022, 53(8): 555-560.
- [23] 刘庆春, 张峰. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 中西医结合研究, 2024, 16(3): 178-183.
- [24] 杜月光, 高宗磊, 柴可夫. 早期糖尿病肾病“气阴两虚, 络脉瘀阻”病机与 AGE-RAGE 轴相关性研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(2): 75-80.
- [25] Xian Y X, Gao Y Y, Lv W S, *et al.* Resveratrol prevents diabetic nephropathy by reducing chronic inflammation and improving the blood glucose memory effect in non-obese diabetic mice [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 2009-2017.
- [26] 王羲文, 赵进喜. 基于 TLR4/MyD88/AMPK 信号通路探索“从风论治”治法治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. 环球中医药, 2023, 16(12): 2427-2433.
- [27] Wang M, Weng X D, Chen H, *et al.* Resveratrol inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammation to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35(5): e202000506.
- [28] 周谊霞, 杨文晴, 李龙, 等. GSK-3 $\beta$  抑制剂通过 wnt/ $\beta$ -catenin 调控 OPG 在 DKD 大鼠肾组织中作用 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(6): 738-741.
- [29] 赵波, 李洪波, 汪洋. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨白藜芦醇对高糖条件下足细胞转分化的作用机制 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2025, 26(1): 50-53.
- [30] 肖伟伟, 奚悦. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 TGF- $\beta$ 1-Smad2/3 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 3033-3038.
- [31] 贾会玉, 李中南, 陈光亮. 糖尿病肾病中转化生长因子  $\beta$ 1/Sma 和 Mad 相关蛋白信号通路的作用及其相关药物研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(3): 266-271.
- [32] 李凌云, 霍红梅, 高芦燕, 等. 白藜芦醇对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制探讨 [J]. 山东医药, 2015, 55(46): 4-7.
- [33] Park H S, Lim J H, Kim M Y, *et al.* Resveratrol increases AdipoR1 and AdipoR2 expression in type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 176.
- [34] 张新志, 黄迪, 吴锋, 等. TGF- $\beta$ 1/p38MAPK 通路对肾间质纤维化影响及抗纤灵冲剂干预机制的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 245-248.
- [35] Qiao Y, Gao K, Wang Y W, *et al.* Resveratrol ameliorates diabetic nephropathy in rats through negative regulation of the p38 MAPK/TGF- $\beta$ 1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3223-3230.
- [36] 孙婷丽, 董文鹏, 杨静波, 等. 缬沙坦联合白藜芦醇通过 p38MAPK/TGF- $\beta$ 1 途径对糖尿病肾病大鼠保护作用的实验研究 [J]. 毒理学杂志, 2019, 33(1): 51-54.
- [37] 马东蔚, 王秋月, 陈启光, 等. 转染靶向 RhoA 基因小干扰 RNA 对高糖刺激下人肾小球系膜细胞 RhoA/ROCK 信号通路表达的影响 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(20): 1417-1421.



- [38] Peng X, Su H Y, Liang D L, *et al.* Ramipril and resveratrol co-treatment attenuates RhoA/ROCK pathway-regulated early-stage diabetic nephropathy-associated glomerulosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(7): 861-868.
- [39] 兰天, 黄凯鹏, 吴腾, 等. SphK1 信号通路对高糖诱导的系膜细胞 FN 表达的影响 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(3): 318-321.
- [40] 邓艳辉, 公文艳, 李强, 等. 白藜芦醇调节 SphK1/AP-1 信号通路抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 959-963.
- [41] 张政, 彭惠民, 徐晓明, 等. 糖尿病肾病相关微小 RNA 对高糖下肾小球系膜细胞增殖的影响及其机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(8): 821-824.
- [42] 刘立栋, 徐腊梅, 高洁, 等. 白藜芦醇通过调控微小 RNA-574-3p 对高糖环境下肾小球系膜细胞增殖、炎症水平及氧化应激的影响研究 [J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 13-18.
- [43] 师朗, 杨克举, 刘阳, 等. 自噬活性在糖尿病肾病肾组织足细胞损伤中的作用研究 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12): 1324-1327.
- [44] Huang S S, Ding D F, Chen S, *et al.* Resveratrol protects podocytes against apoptosis via stimulation of autophagy in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 45692.
- [45] Xu X H, Ding D F, Yong H J, *et al.* Resveratrol transcriptionally regulates miRNA-18a-5p expression ameliorating diabetic nephropathy via increasing autophagy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21): 4952-4965.
- [46] Zhao Y H, Fan Y J. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats [J]. *Front Biosci*, 2020, 25(10): 1913-1924.
- [47] 于涛, 陈亚巍. 足细胞 SIRT1/FoxO3 自噬通路与糖尿病肾脏疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2024, 30(15): 1813-1817.
- [48] Wang Y F, Wang B, Qi X, *et al.* Resveratrol protects against post-contrast acute kidney injury in rabbits with diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 833.
- [49] Zhang T, Chi Y Q, Kang Y L, *et al.* Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1 $\alpha$  mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5033-5043.
- [50] 费成琛. 白藜芦醇通过 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  对高糖状态下线粒体氧化应激损伤致足细胞凋亡中的作用 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2023.
- [51] 杜萌萌, 卫海燕, 陈永兴, 等. 白藜芦醇通过上调自噬发挥对糖尿病小鼠足细胞保护作用的机制研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(12): 1013-1019.
- [52] Ma L Q, Fu R G, Duan Z Y, *et al.* Sirt1 is essential for resveratrol enhancement of hypoxia-induced autophagy in the type 2 diabetic nephropathy rat [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(4): 310-318.
- [53] 庞天舒, 王岩, 左中夫, 等. 白藜芦醇对碘海醇所致糖尿病大鼠肾损伤的作用及其机制 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(4): 309-314.
- [54] 万金艳, 龙宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [55] 王蕊, 林淼, 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.
- [56] 王思童, 刘运华, 周楷栋, 等. 基于内质网应激探讨糖肾平对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾脏保护作用及 MCP-1/CCR2 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2527-2533.
- [57] Zhang J, Dong X J, Ding M R, *et al.* Resveratrol decreases high glucose-induced apoptosis in renal tubular cells via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4367-4375.
- [58] Yuan D, Liu X M, Fang Z, *et al.* Protective effect of resveratrol on kidney in rats with diabetic nephropathy and its effect on endoplasmic reticulum stress [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1485-1493.
- [59] 孙晓娟, 吴安楠, 侯娜, 等. 有氧运动和白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠肾组织炎症和凋亡的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(6): 946-953.
- [60] 廖涛生, 冯涛, 刘炳贤, 等. 肾小球滤过率与血清 VEGF、胆红素水平在糖尿病肾病中的关系研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(11): 1263-1268.
- [61] Wen D H, Huang X Z, Zhang M, *et al.* Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis [J]. *PloS One*, 2013, 8(12): e82336.
- [62] 李燕妮, 仲健, 郭秋野, 等. 糖尿病肾病患者接受普罗布考联合奥美沙坦酯治疗后糖脂代谢、氧化和炎症反应程度的评估 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22): 2699-2702.
- [63] Maity B, Bora M, Sur D. An effect of combination of resveratrol with vitamin D3 on modulation of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy induces rat [J]. *Orient Pharm Exp Med*, 2018, 18(2): 127-138.
- [64] 李攀红, 蒲涛, 于泓. 糖尿病肾病肾小管上皮细胞脂质代谢紊乱的研究进展 [J]. 海南医学, 2021, 32(8): 1030-1035.
- [65] Zhu H P, Zhong S, Yan H H, *et al.* Resveratrol reverts streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Front Biosci*, 2020, 25(4): 699-709.



- [66] 付艺. JAML 在糖尿病肾病足细胞脂质代谢稳态失衡中的作用及机制 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [67] Gu W, Wang X, Zhao H F, *et al.* Resveratrol ameliorates diabetic kidney injury by reducing lipotoxicity and modulates expression of components of the junctional adhesion molecule-like/sirtuin 1 lipid metabolism pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174776.
- [68] 操轩, 胡亚琳, 陈健. 早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(1): 28-30.
- [69] Sadi G, Şahin G, Bostanci A. Modulation of renal insulin signaling pathway and antioxidant enzymes with streptozotocin-induced diabetes: effects of resveratrol [J]. *Medicina*, 2018, 55(1): 3.
- [70] 郑瑞鑫, 常沁涛, 方敬爱, 等. 肠道菌群失调与糖尿病肾病关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(13): 2435-2438.
- [71] Cai T T, Ye X L, Li R R, *et al.* Resveratrol modulates the gut microbiota and inflammation to protect against diabetic nephropathy in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1249.
- [72] 张怡. 白藜芦醇通过重塑“肠道菌群—短链脂肪酸”轴改善糖尿病肾病的作用及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [73] 刘志红, 胡可斌, 周虹, 等. 2 型糖尿病肾病患者肾组织中血管内皮细胞生长因子及其受体的变化 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 1(5): 401-406.
- [74] Tozcu D, Özer Ç, Babül A, *et al.* Effects of resveratrol on the kidney in rats with streptozotocin induced diabetic nephropathy [J]. *Gazi Med J*, 2025, 36(1): 96-104.

【责任编辑 解学星】