

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.04.005

网膜素 -1 在糖尿病肾病中的保护作用机制研究进展

刘阳春 何依草 周大舜 张海松

【摘要】 糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症中的一种，也是终末期肾病发生的主要原因。炎症反应、氧化应激、内皮细胞和足细胞功能障碍以及代谢异常在糖尿病肾病发病过程中发挥重要作用。越来越多证据表明脂肪因子网膜素 -1 (omentin-1) 具有多种生物学效用，可以起到肾脏保护作用。在糖尿病肾病患者中，omentin-1 水平普遍减低，导致其抗炎、抗氧化应激、改善内皮以及足细胞功能、改善胰岛素抵抗等功能发生障碍，进一步加重肾病的进展。文章从 omentin-1 参与调节炎症、氧化应激、改善内皮细胞以及足细胞功能、改善胰岛素抵抗等方面进行综述，探讨其在糖尿病肾病中的保护作用机制，为糖尿病肾病的诊治研究提供新的思路。

【关键词】 网膜素 -1；糖尿病肾病；作用机制；氧化应激；胰岛素抵抗

Research progress in the protection mechanism of omentin-1 in diabetic nephropathy Liu Yangchun, He Yicao, Zhou Dashun, Zhang Haisong. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: Zhang Haisong, E-mail: xusz6409@163.com

【Abstract】 Diabetic nephropathy is one of microvascular complications of diabetes mellitus (DM) and the main cause of end-stage renal disease. Inflammation, oxidative stress, endothelial and podocyte dysfunction and metabolic abnormalities play critical roles in the pathogenesis of DN. Increasing evidence has demonstrated that omentin-1 exerts a variety of biological effects and can play a role in kidney protection. In DN patients, omentin-1 levels are generally reduced, which impairs anti-inflammation, anti-oxidative stress, endothelial cell and podocyte function and insulin resistance, and further aggravates the progression of nephropathy. In this article, the protection mechanism of omentin-1 in DN was illustrated from its role in the regulation of inflammation, oxidative stress, improvement of endothelial cell and podocyte function, and improvement of insulin resistance, aiming to provide novel ideas for the diagnosis and treatment of DN.

【Key words】 Omentin-1; Diabetic nephropathy; Mechanism; Oxidative stress; Insulin resistance

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最严重的微血管并发症，同时也是终末期肾病的主要病因。随着现代生活水平的提升，糖尿病的发病率不断升高，DN 的发病率也随之逐年上升。2021 年一项覆盖世界 97.3% 的人口统计数据显示：糖尿病导致的终末期肾衰竭事件的比例从 2000 年的 22.1% 增加至 2015 年的 31.3%^[1]。此外，DN 占慢性肾脏病 (CKD) 伤残调整生命年 (DALYs) 的 30.7%，是任何原因的 DALYs 绝对数量最大贡献者。据全国血液净化病例信息登记系统显示，截至 2022 年底，中国需要肾脏替代治疗的 CKD 中，DN 占 21.1%，并且人数逐年上升^[2]，给患者家庭和社会带来了极大的经济负担。然而，目前 DN 的发病有多种病理

生理机制参与，且各种机制之间相互作用，目前仍然没有特效药物可以治疗 DN。近年来相继有研究报告，网膜素 -1 (omentin-1) 能够同时抑制炎症、氧化应激，改善内皮细胞功能以及保护足细胞、改善胰岛素抵抗 (IR)，延缓 DN 的进展，这为其成为 DN 的一种新型治疗方向提供了研究基础^[35]。本文就 omentin-1 在 DN 中的保护作用机制做一综述，希望能为 DN 未来的诊断、治疗以及预防提供新的思路。

一、Omentin-1 的生物学功能

Omentin 是由 313 个氨基酸组成的分泌性蛋白质，氨基末端具有由 16 个氨基酸组成的高度疏水

基金项目：河北省引进留学人员资助项目 (C202110357)

作者单位：071000 保定，河北大学附属医院肾内科

通信作者：张海松，E-mail: xusz6409@163.com

的蛋白质分泌信号肽,其相对分子质量为34 kDa^[6]。omentin在人体内分布广泛,大量存在于内脏脂肪组织中,在心外膜脂肪、气道杯状细胞等也有表达。由于omentin是一种分泌蛋白,在人体血液中也存在,其质量浓度正常水平约为100~800 ng/mL。在体内有两种亚型即omentin-1和omentin-2。血液中主要以omentin-1为主,omentin-1也是目前研究最为广泛的亚型。

Omentin-1可以通过与整合素受体结合来抑制巨噬细胞中的细胞凋亡和促炎细胞因子表达,但在其他细胞中特异性受体目前尚未确定^[7]。有研究显示,omentin-1可以通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号通路来抑制肾小球以及其他组织中的炎症^[8]。通过激活通路核因子E2相关因子2(Nrf2)通路,抑制氧化应激^[9]。通过促进一氧化氮(NO)产生来改善内皮功能、调整脂代谢改善足细胞功能以及改善IR^[3,10-11]。炎症、氧化应激、足细胞以及内皮细胞功能障碍、IR等病理机制均参与DN的发生、发展^[12-13]。这表明omentin-1可能通过调节以上机制抑制DN的进一步肾损伤。

二、Omentin-1在DN中的保护作用机制

近年来,已有学者对DN与omentin-1的关系进行研究,发现DN患者中omentin-1水平普遍下降,且与肾小球滤过率呈正相关^[4]。Song等^[14]报道,在DN小鼠中注入omentin-1后,血清肌酐下降,且肾小球肥大、肾小球基底膜增厚得以改善。一项探究腹膜透析患者预后研究发现,较高的血浆omentin-1水平与随后2年的入院人数较少和住院时间较短相关^[15]。类似地,一项关于腹膜透析患者的研究显示,高水平omentin-1组的心脑不良事件发生风险低于低水平组^[5]。以上表明omentin-1可能是DN中的一种保护性因子,其水平降低预示着患者结局更差,死亡风险更高。但目前尚未明确omentin-1如何影响肾脏疾病。相关研究显示,omentin-1可能是通过抗氧化应激、抗炎、保护内皮细胞以及足细胞、抗IR等减轻DN。

1. Omentin-1抗炎以及抗氧化

DN中,长期的高血糖以及生成的晚期糖基化终产物等因素,激活了多种炎症信号通路,促进趋化因子和细胞因子的生成,发生炎症反应,参与DN的进展。其中促炎NF- κ B信号通路与抗炎Nrf2通路起着关键作用^[16]。

高血糖刺激多亚基I κ B激酶(IKK)磷酸化

为I κ B α ,随后被泛素化和降解并且激活NF- κ B,NF- κ B释放到细胞核中,与其结合位点结合激活其转录,促进各种黏附因子[单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)]以及炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)的释放,从而促进DN的发展。Ke等^[17]在DN小鼠中发现,增加NF- κ B表达,然后NF- κ B被转移到细胞核中,诱导下游的TNF- α 和IL-1 β 产生,共同介导足细胞损伤。DN小鼠的肾小管细胞中NF- κ B活化的上游激酶A蛋白激酶1(ALPK1)、NF- κ B表达增加,ALPK1可能通过NF- κ B通路释放炎症介质,介导肾纤维化^[18]。研究者发现,使用NF- κ B抑制剂可以减轻DN大鼠中的病理变化如肾小球增生、系膜基质增多,以及降低血清肌酐水平及减少尿蛋白的排泄^[19]。所以如果能够抑制NF- κ B通路引发的炎症反应,就能部分延缓肾脏疾病进展。Omentin-1通过多条信号通路抑制炎症反应、氧化应激,其中之一是通过抑制NF- κ B通路实现的。Zhou等^[8]发现,博来霉素可促进原代腹膜巨噬细胞中NF- κ B的核移位,而加入omentin-1处理后核移位减少,同时还降低了MCP-1的表达。类似地,Wang等^[20]在暴露于内毒素的巨噬细胞中发现,omentin-1以剂量依赖性方式降低NF- κ B p65的蛋白表达水平,从而发挥抗炎作用。由此得出,omentin-1可以作为NF- κ B抑制剂,通过抑制下游的一系列炎症反应来缓解肾脏的肾小球硬化以及小管纤维化。

氧化应激可诱发炎症,炎症也可以加重氧化应激,两者相互作用,共同损伤肾脏。氧化应激是指活性氧(ROS)的产生增加,氧化系统与抗氧化防御机制间的不平衡状态。NF- κ B可被活化的Nrf2抑制,Nrf2除了能够抑制炎症反应外,还是抗氧化应激的中心,在DN中发挥着保护作用。在病理条件刺激下,Nrf2与Keap1解偶联,Nrf2转移入核,在下游结合抗氧化反应元件,诱导抗氧化。同时Nrf2能减少IKK磷酸化,减少NF- κ B激活,从而减轻炎症反应^[21]。一项体外研究发现,黄芩苷处理DN小鼠,激活DN小鼠被抑制的Nrf2信号转导,增强抗氧化应激能力,保护肾脏免受损伤^[22]。Omentin-1还可能通过激活Nrf2通路抑制炎症。Tao等^[9]在炎症性肠病小鼠模型腹膜内注射omentin-1后发现,细胞核内Nrf2水平升高,同时炎症因子IL-1 β 、TNF- α 以及ROS水平下降,抗氧化物谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的产生增加。另有证据表明加入omentin-1治疗后,Nrf2的表达高于DN组,且肾脏病理表现如肾小球肥大、肾小球

基底膜增厚等均有改善^[19]。以上证明了 omentin-1 部分通过调节 Nrf2 通路, 促进抗炎作用以及抑制氧化应激保护肾脏。

因此, omentin-1 可能通过抑制 NF- κ B 通路以及激活 Nrf2 通路, 抑制炎症以及氧化应激反应, 进一步减轻肾小球硬化以及肾脏纤维化, 延缓肾脏受损。

2. Omentin-1 改善内皮细胞以及足细胞功能

DN 的本质是糖尿病的一种微血管并发症, 内皮细胞损伤在 DN 的发展起着关键作用。高血糖状态、肾小球高滤过等因素增加内皮细胞的负担, 从而加速细胞的损伤。内皮细胞是构成肾小球滤过膜的主要结构, 其破坏会导致滤过、通透性增加, 增加了蛋白滤过; 内皮细胞受损后, 其生成的血管舒张因子 NO 减少, 且由于 NO 主要通过内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 产生, 两者相互促进, NO 产生和利用度减少会导致内皮细胞功能障碍^[25]。Nishimura 等^[24]发现, eNOS 与载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (DKO) 相较于载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (ApoEKO), DKO 的肾损伤分子-1 蛋白、肾纤维化相关基因 mRNA 表达较高, 证实敲除 eNOS 基因会加速肾小管损伤、纤维化和肾脏的衰老, 说明内皮细胞损伤不仅造成结构损伤, 还影响了其功能, 两者共同加速肾脏疾病的进展。因此, 将改善内皮细胞作为靶目标, 可以改善 DN。研究证明, omentin-1 可以改善内皮细胞功能, 增加 NO 的表达, 并且改善后有助于延缓 DN 进展。目前关于 omentin-1 保护内皮细胞的具体机制未完全阐明, 可能是通过激活腺苷酸激活蛋白激酶 / 蛋白激酶 B / eNOS (AMPK/AKT/eNOS) 信号通路, 恢复 NO 水平实现的。在野生型小鼠中, 用生理浓度的 omentin-1 治疗会使内皮细胞分化增强、凋亡减少^[10]。同时用 omentin-1 处理人脐静脉内皮细胞发现 AMPK、AKT 和 eNOS 的表达和磷酸化增加, 表明 omentin-1 通过激活 AMPK/AKT/eNOS 信号通路来改善内皮细胞功能。类似地, Liu 等^[25]也证明 omentin-1 通过激活 AMPK/AKT/eNOS 增加 NO 产生, 防止高糖诱导的血管内皮功能障碍。可见, omentin-1 通过增加 NO 产生来防止 DN 中血管内皮障碍, 防止肾脏功能障碍的进一步恶化。

足细胞也是构成肾小球滤过屏障的主要结构, 足细胞的丢失和损伤是 DN 的早期特征。炎症、氧化应激和脂代谢紊乱等参与了足细胞损伤, 其中脂代谢紊乱在足细胞损伤中起着主要作用。DN 患

者通常合并有脂代谢紊乱, 这无疑使 DN 陷于恶性循环。相关研究显示, 足细胞膜上表达 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1), 能够减少 LDL, 启动胆固醇逆转运过程, 减少足细胞胆固醇的蓄积^[26]。研究发现高血糖可通过抑制 ABCA1 表达, 使胆固醇外排受损, 促进胆固醇积累, 表明高血糖状态会加重足细胞胆固醇的积累, 从而引起足细胞功能紊乱、死亡, 导致滤过屏障破坏, 尿蛋白增多^[27]。

上述研究表明, 如果能够保护足细胞免受脂质累积引起的损伤, 就可以有效改善 DN。上调 omentin-1 的表达能够促进足细胞 ABCA1 的表达, 减轻胞内胆固醇沉积进而改善足细胞功能, 促进骨架重构, 进一步改善肾脏结构与功能^[3]。另外, 有研究显示 omentin-1 水平与 HDL 呈正相关, 与甘油三酯呈负相关^[11]。上述研究提示 omentin-1 通过抑制脂质在足细胞中的蓄积以及调节循环中的脂质水平, 减轻脂肪对肾脏的损伤。

3. Omentin-1 改善 IR

IR 是由于肝脏、脂肪等胰岛素靶组织对其不敏感而引起的一种病理过程, 为 DN 患者常见代谢改变。研究显示 IR 和肾小球滤过率呈负相关, 终末期肾病患者中几乎普遍存在 IR。IR 可加剧肾小球的高滤过, 并引起肾小球肥大, 内皮细胞破坏, 导致滤过膜破坏, 尿蛋白增加^[28]。王玉等^[29]研究发现, 用黄蜀葵花总黄酮治疗 DN 大鼠, 不仅能改善血清肌酐、尿白蛋白、IR 指数等指标, 而且能改善肾小球硬化以及足细胞损伤, 说明抑制 IR 能有效抑制肾脏的进一步损伤。Omentin-1 已被证实可以改善 IR, 可通过直接或间接激活胰岛素信号通路如腺苷酸激活蛋白激酶 / 乙酰辅酶 A 羧化酶 (AMPK/ACC) 通路来改善 IR。研究证明, omentin-1 增加 AMPK 磷酸化, AMPK 下游的 ACC 也以剂量依赖性方式磷酸化, 最终增加脂肪酸氧化。同时 omentin-1 抑制 AMPK 的另一个下游靶点 p70S6K 的磷酸化, 导致胰岛素信号通路增强, 包括肌细胞中 AKT 磷酸化, AKT 磷酸化后促进葡萄糖转运蛋白 4 向质膜的易位, 最后促进葡萄糖摄取, 抑制糖原合成^[30]。另外 omentin-1 水平可上调脂联素水平, 脂联素与其受体结合后, 激活 AMPK 通路, 进而导致脂肪酸氧化、葡萄糖摄取, 使胰岛素敏感性增加^[31]。综上所述, 脂肪组织分泌的 omentin-1 通过直接或间接激活 AMPK/ACC 缓解 IR, 进一步抑制 DN 的发生、发展。

三、Omentin-1 在 DN 中的临床应用前景

提高 omentin-1 水平被认为是改善 DN 的一种新方法,已有研究者将其作为 DN 治疗的靶点进行深入研究。Miklankova 等^[32]研究表明,加入单不饱和脂肪酸有助于升高糖尿病前期模型大鼠的循环 omentin-1 水平,并且缓解慢性炎症,提高胰岛素敏感性。传统的一线降糖药物如二甲双胍、新型降糖药物胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 激动剂也被证明可以提高糖尿病患者循环 omentin-1 水平,改善胰岛素敏感性。Chewcharat 等^[33]的一项荟萃分析表明,不饱和脂肪酸 (Omega-3 脂肪酸) 可减少 1 型和 2 型糖尿病患者的尿蛋白量,且与安慰剂组相比较, Omega-3 脂肪酸干预组的估计 GFR 较高。二甲双胍作为 AMPK 活化剂可以减轻高血糖所致的肾损伤^[34]。由此证明, GLP-1 激动剂能够预防大量白蛋白尿的发生和减缓肾损伤向终末期肾病进展^[35]。通过给予二甲双胍以及 GLP-1 激动剂、调节饮食等可能有助于提升 omentin-1 水平,间接改善肾功能。提高 omentin-1 水平可能可以作为一个新的治疗靶点,研究和开发 omentin-1 的新型激动剂,改善 DN 患者的预后。

四、结语及展望

Omentin-1 可通过抑制氧化应激、抗炎、改善内皮细胞和足细胞功能,以及改善 IR 等机制抑制 DN 的发生、发展,从而降低 DN 患者的死亡风险。然而, omentin-1 水平在 DN 患者中普遍下降,提示其结局差、死亡风险高。因此,提升 omentin-1 水平有助于防止 DN 的发展和改善不良预后。尽管 omentin-1 在治疗 DN 方面具有潜力,但目前仍面临一些挑战。部分药物由于其存在的不良反应和禁忌证限制了其在 DN 中的广泛应用。因此,未来的研究可以致力于开发 omentin-1 的新型激动剂来延缓肾脏的进展。为更好地了解 omentin-1 在肾脏疾病中的作用机制,需要设计合理的临床前研究,探究 omentin-1 与其他相关因子之间的相互作用,以及 omentin-1 对肾脏结构和功能的影响,为开发新的治疗方法提供科学依据,为肾脏疾病提供新的治疗思路。

参 考 文 献

[1] Cheng H T, Xu X, Lim P S, et al. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000-2015[J].

Diabetes Care, 2021, 44 (1): 89-97.

[2] Collaboration G C K D. 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.

[3] 张如心, 张瑄, 张碧丽, 等. 原发性肾病综合征患儿脂肪因子的表达及与高脂血症相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23 (8): 828-834.

Zhang R X, Zhang X, Zhang B L, et al. Expression of adipokines in children with primary nephrotic syndrome and its association with hyperlipidemia[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23 (8): 828-834.

[4] Devi S, Sahu S, Behera K K, et al. Assessment of the diagnostic utility of serum omentin 1 and IL-6 in early stages of diabetic nephropathy[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70 (4): 11-12.

[5] Yao C, Ou J, Zhou L, et al. Correlation of serum omentin-1 level with clinical features and major adverse cardiac and cerebral events in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Scand J Clin Lab Investig, 2023, 83 (2): 119-124.

[6] Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation[J]. Compr Physiol, 2017, 7 (3): 765-781.

[7] Lin X, Sun Y, Yang S, et al. Omentin-1 modulates macrophage function *via* integrin receptors $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ and reverses plaque vulnerability in animal models of atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 757926.

[8] Zhou Y, Hao C, Li C, et al. Omentin-1 protects against bleomycin-induced acute lung injury[J]. Mol Immunol, 2018, 103: 96-105.

[9] Tao M, Yan W, Chen C, et al. Omentin-1 ameliorates experimental inflammatory bowel disease *via* Nrf2 activation and redox regulation[J]. Life Sci, 2023, 328: 121847.

[10] Gu N, Wang J, Di Z, et al. The effects of intelectin-1 on antioxidant and angiogenesis in HUVECs exposed to oxygen glucose deprivation[J]. Front Neurol, 2019, 10: 383.

[11] Rothermel J, Lass N, Barth A, et al. Link between omentin-1, obesity and insulin resistance in children: findings from a longitudinal intervention study[J]. Pediatr Obes, 2020, 15 (5): e12605.

[12] 罗婧, 远航. 组蛋白化学修饰与 12/15-脂氧化酶代谢途径在糖尿病肾病发展中的作用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44 (3): 534-540.

Luo J, Yuan H. Role of histone modifications and 12/15-lipoxygenase metabolic pathway in the development of diabetic kidney disease[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2023, 44 (3): 534-540.

[13] 梁日英, 符畅, 梁华, 等. 利拉鲁肽抑制 ERS 改善高脂饮食诱导的 DN 肾损害[J]. 新医学, 2019, 50 (11): 826-831.

Liang R Y, Fu C, Liang H, et al. Liraglutide alleviates high-fat diet-induced diabetic nephropathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. J New Med, 2019, 50 (11): 826-831.

[14] Song J, Zhang H, Sun Y, et al. Omentin-1 protects renal

- function of mice with type 2 diabetic nephropathy *via* regulating miR-27a-Nrf2/Keap1 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107 : 440-446.
- [15] Than W H, Chan C C K, Kwan B C H, et al. Omentin-1 levels and outcomes in incident peritoneal dialysis patients [J]. Kidney Med, 2023, 5 (3) : 100598.
- [16] 赵悦, 王俭勤. 炎症在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. 新医学, 2021, 52 (7) : 477-481.
- Zhao Y, Wang J Q. Research progress on inflammation in diabetic nephropathy [J]. J New Med, 2021, 52 (7) : 477-481.
- [17] Ke G, Chen X, Liao R, et al. Receptor activator of NF- κ B mediates podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2021, 100 (2) : 377-390.
- [18] Cui X, Li Y, Yuan S, et al. Alpha-kinase1 promotes tubular injury and interstitial inflammation in diabetic nephropathy by canonical pyroptosis pathway [J]. Biol Res, 2023, 56 (1) : 5.
- [19] Zhang M, Chen Y, Yang M J, et al. Celastrol attenuates renal injury in diabetic rats *via* MAPK/NF- κ B pathway [J]. Phytother Res, 2019, 33 (4) : 1191-1198.
- [20] Wang J, Gao Y, Lin F, et al. Omentin-1 attenuates lipopolysaccharide (LPS) -induced U937 macrophages activation by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 679 : 108187.
- [21] Ulasov A V, Rosenkranz A A, Georgiev G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: towards specific regulation [J]. Life Sci, 2022, 291 : 120111.
- [22] Ma L, Wu F, Shao Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy *via* Nrf2 and MAPK signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15 : 3207-3221.
- [23] Cyr A R, Huckaby L V, Shiva S S, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction [J]. Crit Care Clin, 2020, 36 (2) : 307-321.
- [24] Nishimura K, Taguchi K, Kishi S, et al. Dual disruption of eNOS and ApoE gene accelerates kidney fibrosis and senescence after injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 556 : 142-148.
- [25] Liu F, Fang S, Liu X, et al. Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction *via* the AMPK/PPAR δ signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 174 : 113830.
- [26] Wright M B, Varona Santos J, Kemmer C, et al. Compounds targeting OSBPL7 increase ABCA1-dependent cholesterol efflux preserving kidney function in two models of kidney disease [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1) : 4662.
- [27] Wang Y, Xiao S, Zhou S, et al. High glucose aggravates cholesterol accumulation in glomerular endothelial cells through the LXRs/LncRNAOR13C9/ABCA1 regulatory network [J]. Front Physiol, 2020, 11 : 552483.
- [28] Nakashima A, Kato K, Ohkido I, et al. Role and treatment of insulin resistance in patients with chronic kidney disease: a review [J]. Nutrients, 2021, 13 (12) : 4349.
- [29] 王玉, 曹东维, 万毅刚, 等. 基于 IRS1/PI3K/Akt 通路探究黄蜀葵花总黄酮改善糖尿病肾脏疾病胰岛素抵抗和足细胞转分化的作用和机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (10) : 2646-2656.
- Wang Y, Cao D W, Wan Y G, et al. Effects and mechanisms of total flavones of Abelmoschus Manihot in improving insulin resistance and podocyte epithelial-mesenchymal transition in diabetic kidney disease based on IRS1/PI3K/Akt pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48 (10) : 2646-2656.
- [30] Yu D. Omentin activates AMP-activated protein kinase and plays a role in energy metabolism and immune response [D]. Maryland: Graduate School of the University of Maryland Baltimore, 2011 : 99-100.
- [31] Martinez Cantarin M P, Keith S W, Waldman S A, et al. Adiponectin receptor and adiponectin signaling in human tissue among patients with end-stage renal disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29 (12) : 2268-2277.
- [32] Miklankova D, Markova I, Hüttel M, et al. The different insulin-sensitising and anti-inflammatory effects of palmitoleic acid and oleic acid in a prediabetes model [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022 : 4587907.
- [33] Chewcharat A, Chewcharat P, Rutirapong A, et al. The effects of omega-3 fatty acids on diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2020, 15 (2) : e0228315.
- [34] Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (12) : 4239.
- [35] Granata A, Maccarrone R, Anzaldi M, et al. GLP-1 receptor agonists and renal outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic kidney disease: state of the art [J]. Clin Kidney J, 2022, 15 (9) : 1657-1665.

(收稿日期: 2023-10-11)

(责任编辑: 林燕薇)