

• 论 著 •

糖尿病肾病血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性及联合预测效能分析*

薛超¹, 白海龙², 高云霞², 刘雅², 王兰芬^{3△}

1. 河北省沧州中西医结合医院糖尿病三科, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州中西医结合医院内分泌三科, 河北沧州 061000; 3. 沧州市人民医院中医科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清载脂蛋白 A1(ApoA1)、叉头框转录因子 1(FOXO1)水平与肾损伤进展风险相关性,并分析其对肾损伤进展风险的预测效能。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月河北省沧州中西医结合医院收治的 DN 患者 223 例进行前瞻性研究,依据治疗后 1 年内是否发生肾损伤进展分为进展组(44 例)、无进展组(176 例)。比较两组基线资料与血清 ApoA1、FOXO1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析肾损伤进展风险的影响因素,采用限制性立方样条分析血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性,绘制受试者工作特征曲线分析血清 ApoA1、FOXO1 对肾损伤进展风险的预测效能。**结果** 与无进展组比较,进展组血清 ApoA1 水平降低($P < 0.05$),FOXO1 水平升高($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 ApoA1、FOXO1 是 DN 患者肾损伤进展的独立影响因素($P < 0.05$)。ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用($P < 0.05$)。血清 ApoA1、FOXO1 单独及联合预测肾损伤进展风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.758、0.777、0.882,且联合预测的 AUC 明显大于单独预测($P < 0.05$)。**结论** DN 肾损伤进展患者血清 ApoA1 水平降低,FOXO1 水平升高,且 ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用,联合检测 ApoA1、FOXO1 水平预测肾损伤进展风险的预测效能更高。

关键词:糖尿病肾病; 载脂蛋白 A1; 叉头框转录因子 1; 肾损伤进展; 交互作用; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.008 **中图法分类号:**R587.2

文章编号:1673-4130(2026)04-0427-06 **文献标志码:**A

Correlation of serum ApoA1 and FOXO1 levels with the risk of progression of renal injury in diabetic nephropathy and analysis of the combined predictive efficacy*

XUE Chao¹, BAI Hailong², GAO Yunxia², LIU Ya², WANG Lanfen^{3△}

1. Third Department of Diabetes, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Third Department of Endocrinology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum levels of apolipoprotein A1 (ApoA1) and forkhead box transcription factor 1 (FOXO1) and the risk of progression of renal injury in patients with diabetic nephropathy (DN), and to analyze their predictive efficacy for the risk of progression of renal injury. **Methods** A prospective study was conducted on totally 223 patients with DN admitted to Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province from January 2022 to January 2024. The patients were divided into progressive group (44 cases) and non-progressive group (176 cases) according to whether renal injury progressed within 1 year after treatment. The baseline data and serum ApoA1 and FOXO1 levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the risk of progression of renal injury. Restricted cubic spline was used to analyze the correlation between serum ApoA1, FOXO1 levels and the risk of progression of renal injury. Receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the predictive efficacy of serum ApoA1 and FOXO1 for the risk

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022240)。

作者简介:薛超,男,主治医师,主要从事糖尿病肾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: yue4631066@163.com。

of progression of renal injury. **Results** Compared with the non-progression group, the level of ApoA1 was decreased ($P < 0.05$), and the level of FOXO1 was increased in the progression group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum ApoA1 and FOXO1 were independent influencing factors for the progression of renal injury in patients with diabetic nephropathy ($P < 0.05$). There was a positive interaction between low level of ApoA1 and high level of FOXO1 in the risk of progression of renal injury ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum ApoA1 and FOXO1 alone and in combination to predict the risk of progression of renal injury was 0.758, 0.777, and 0.882, respectively, and the AUC of combined prediction was significantly greater than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum ApoA1 level is decreased and FOXO1 level is increased in DN patients with progression of renal injury, and there is a positive interaction between ApoA1 low level and FOXO1 high level in the risk of progression of renal injury. Combined detection of ApoA1 and FOXO1 levels has a higher predictive efficiency for the risk of progression of renal injury.

Key words: diabetic nephropathy; apolipoprotein A1; forkhead box transcription factor 1; renal injury progression; interaction; prediction

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)常见并发症之一,其发生率在 20%~40%,DN 早期发病隐匿,而早期肾脏病理变化具有可逆性,当患者出现水肿、蛋白尿时,此阶段病情不可逆,若未及时治疗,易发展为终末期肾脏病,因而早期治疗可延缓 DN 肾损伤进展^[1-2]。临床常采用肾穿刺活检作为诊断 DN 的“金标准”,但该方法属于有创性检查,且操作复杂;肾小球损伤、尿微量白蛋白等生物学标志物可用于监测 DN 肾损伤进展,但其检测结果易受感染、检测方法等多种因素影响,因而寻找有效生物学指标早期预测 DN 患者肾损伤进展风险具有重要意义。载脂蛋白 A1(ApoA1)属于高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的主要结构蛋白,其具有抗炎、抗动脉粥样硬化等作用,可评估血脂状态,保护血管内皮细胞,抑制血栓形成^[3-4]。叉头框转录因子 1(FOXO1)是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路的组成因子,其表达受胰岛素调控,FOXO1 高表达与高糖诱导的肾小管细胞损伤有关,可激活氧化应激反应,加速肾纤维化进程,引起肾脏损伤,参与肾脏疾病发生过程^[5-6]。目前 ApoA1、FOXO1 与 DN 肾损伤进展相关性研究较少,鉴于此,本研究在分析 DN 患者血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性的基础上,探讨二者的交互作用及联合预测效能,为临床及早期预测提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月河北省沧州中西医结合医院收治的 DN 患者 223 例进行前瞻性研究,依据治疗后 1 年内是否发生肾损伤进展分为进展组、无进展组。本研究经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审核批准(审批号:CZX2022-KY-052.1)。纳入标准:(1)符合 T2DM 诊断标准^[7];(2)符合 DN 诊断标准^[8];(3)估算肾小球滤过率(eG-

FR) < 60 mL/min/1.73 m²(维持时间 ≥ 3 个月),随机尿白蛋白与肌酐比值(UACR) ≥ 30 mg/g(3~6 个月内出现 2 次以上),且肾穿刺活检显示符合 DN 病理改变;(4)DN 分期为 1~3 期。排除标准:(1)伴有尿路感染、肾结石等;(2)剧烈运动、发热等所致蛋白尿;(3)急性心脑血管病变;(4)合并自身免疫性疾病;(5)酮症酸中毒;(6)原发性肾病或其他因素继发性肾病;(7)伴有甲状旁腺等其他内分泌疾病;(8)就诊前 6 个月内使用免疫抑制剂或糖皮质激素。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案与肾损伤进展标准 DN 患者予以规范化和个体化治疗,包括降糖干预、血压控制、血脂控制,并予以适量运动干预,同时口服缬沙坦胶囊(北京恩泽嘉事制药有限公司,国药准字 H20010485)每次 80 mg,每天 1 次;羟苯磺酸钙胶囊(西安利君制药有限公司,国药准字 H20000713)每次 0.5 g,每天 3 次;达格列净(北京福元医药股份有限公司,国药准字 H20213836)每次 10 mg,每天 1 次,连续治疗 3 个月。治疗后 1 年内肾损伤进展标准^[9]:eGFR 下降幅度(相较于基线水平) $\geq 30\%$,微量白蛋白尿进展至大量白蛋白尿,进展至终末期肾脏疾病或接受肾脏替代治疗。

1.2.2 检测血清 ApoA1、FOXO1 水平 分别采集研究对象入院时空腹静脉血 5 mL 分离血清(3 000 r/min 离心 10 min),采用酶联免疫吸附试验检测血清 FOXO1 水平(购自江西联博科生物公司),采用免疫比浊法检测血清 ApoA1 水平(购自上海钰博生物公司)。

1.2.3 收集临床资料 通过查阅病历收集临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、T2DM 病程、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯

(TG)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和 eGFR,其中血清 HbA1c 水平采用 AKL8180 糖化血红蛋白分析仪(日本爱科莱公司)检测,采用 Cobas E702 全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)检测 FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr 及 BUN 水平,依据简化肾脏病膳食改善公式^[10]计算 eGFR=(186×血肌酐)−(1.154×年龄)−0.203×0.742(女性)。

1.3 观察指标 分析两组入院时血清 ApoA1 和 FOXO1 水平,分析入院时血清 ApoA1 及 FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性,分析血清 ApoA1 及 FOXO1 在肾损伤进展风险中的交互作用,分析入院时血清 ApoA1 和 FOXO1 水平对肾损伤进展风险的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,均符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较

采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析肾损伤进展风险的影响因素,采用限制性立方样条(RCS)分析血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性;应用交互作用系数进行交互作用的定性、定量评估,交互作用系数 $\gamma = \beta_{\text{eg}} / \beta_e$;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ApoA1、FOXO1 对肾损伤进展风险的预测效能,并计算曲线下面积(AUC),AUC 比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料 223 例患者随访 1 年,脱落 3 例,肾损伤进展 44 例(进展组),无肾损伤进展 176 例(无进展组)。与无进展组比较,进展组 FBG、HbA1c、Scr、BUN 水平升高($P < 0.05$),eGFR 降低($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 ApoA1、FOXO1 水平比较 与无进展组比较,进展组血清 ApoA1 水平降低,FOXO1 水平升高($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	进展组(n=44)	无进展组(n=176)	χ^2/t	P
性别			0.074	0.786
男	24(54.55)	100(56.82)		
女	20(45.45)	76(43.18)		
年龄(岁)	58.82±4.10	59.13±4.02	0.456	0.649
BMI(kg/m ²)	22.39±1.05	22.27±1.14	0.634	0.527
T2DM 病程(年)	8.65±1.23	8.81±1.40	0.694	0.489
吸烟	19(43.18)	71(40.34)	0.118	0.732
饮酒	17(38.64)	69(39.20)	0.005	0.945
高血压	14(31.82)	51(28.98)	0.136	0.712
高脂血症	12(27.27)	50(28.41)	0.022	0.881
FBG(mmol/L)	12.85±1.27	11.07±1.15	8.991	<0.001
HbA1c(%)	10.46±1.41	9.25±1.21	5.734	<0.001
TC(mmol/L)	4.08±1.12	3.76±1.04	1.797	0.074
TG(mmol/L)	1.66±0.49	1.58±0.52	0.923	0.357
HDL-C(mmol/L)	1.03±0.31	1.06±0.26	0.658	0.511
LDL-C(mmol/L)	2.71±0.83	2.59±0.77	0.910	0.364
Scr(μmol/L)	108.75±20.36	92.31±17.42	5.407	<0.001
BUN(mmol/L)	8.65±1.20	7.52±1.13	5.860	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	78.44±10.23	86.75±11.69	4.318	<0.001

表 2 两组血清 ApoA1、FOXO1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ApoA1(mg/dL)	FOXO1(ng/mL)
进展组	44	0.83±0.15	16.53±4.71
无进展组	176	1.06±0.27	11.87±3.54
<i>t</i>		5.438	7.277
P		<0.001	<0.001

2.3 血清 ApoA1、FOXO1 与肾损伤进展风险的多因素 Logistic 回归分析 以 DN 患者是否发生肾损伤进展作为因变量(否=0,是=1),以 FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR、ApoA1、FOXO1 作为自变量(均为连续变量,以实际值录入)行多因素 Logistic 回归分

析。结果显示, FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR、ApoA1、FOXO1 是 DN 患者肾损伤进展的独立影响因素($P < 0.05$), 但此时存在多重共线性($VIF > 10$), 将 FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR 等其他因素剔除, 结果显示, ApoA1、FOXO1 是 DN 患者肾损伤进展的独立影响因素($P < 0.05$), 且不存在多重共线性($VIF < 10$), 见表 3。

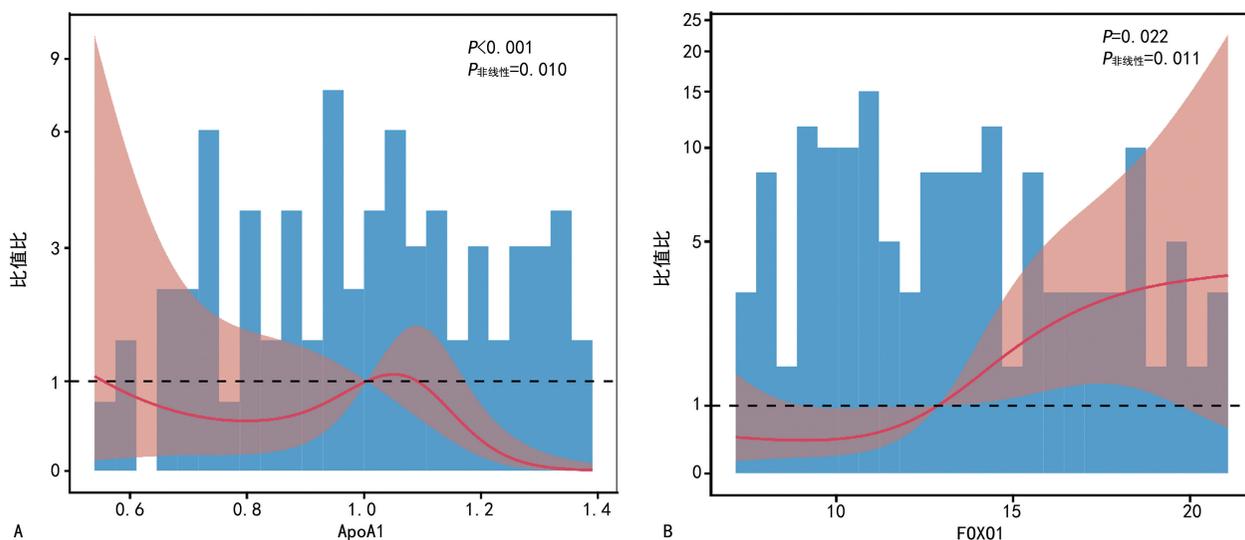
2.4 血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险

的关系 RCS 曲线分析, 血清 ApoA1、FOXO1 水平与 DN 患者肾损伤进展风险呈非线性关系, 血清 ApoA1、FOXO1 的截点值为 1.13 mg/dL、13.67 ng/mL, 当血清 ApoA1 ≥ 1.13 mg/dL 时, 随着其水平升高 DN 患者肾损伤进展风险呈逐渐下降趋势($P < 0.05$); 当 FOXO1 ≥ 13.67 ng/mL 时, 随着其水平升高 DN 患者肾损伤进展风险呈逐渐升高趋势($P < 0.05$), 见图 1。

表 3 血清 ApoA1、FOXO1 与肾损伤进展风险的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	S. E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
模型 1						
FBG	0.767	0.233	10.834	2.153	1.514~3.062	<0.001
HbA1c	0.634	0.207	9.369	1.884	1.287~2.759	<0.001
Scr	0.846	0.251	11.364	2.331	1.706~3.184	<0.001
BUN	0.620	0.204	9.236	1.859	1.441~2.398	<0.001
eGFR	-0.179	0.046	15.109	0.836	0.710~0.985	<0.001
ApoA1	-0.234	0.065	12.905	0.792	0.653~0.960	<0.001
FOXO1	0.561	0.148	14.360	1.752	1.325~2.317	<0.001
常量	-0.285	0.070	13.417	—	—	<0.001
模型 2						
ApoA1	-0.261	0.077	11.446	0.771	0.640~0.928	<0.001
FOXO1	0.455	0.132	11.873	1.576	1.221~2.034	<0.001
常量	-0.224	0.060	12.206	—	—	<0.001

注: 模型 1 为剔除 FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR 前; 模型 2 为剔除 FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR 后; — 为此项无数据。



注: A、B 分别为血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的 RCS 曲线。

图 1 血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的 RCS 曲线

2.5 血清 ApoA1、FOXO1 在肾损伤进展风险中的交互作用 以 RCS 曲线获取的血清 ApoA1、FOXO1 截点值为界分为低水平与高水平。ApoA 高水平、FOXO1 高水平时肾损伤进展风险的 OR 为 4.114, ApoA1 低水平、FOXO1 低水平时肾损伤进展风险的 OR 为 3.273, ApoA1 低水平、FOXO1 高水平时肾损

伤进展风险的 OR 为 6.720, 交互作用指数 = 1.346, 提示 ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 血清 ApoA1、FOXO1 对肾损伤进展风险的预测效能 以进展组作为阳性组, 无进展组作为阴性组, ROC 曲线分析, 血清 ApoA1、FOXO1 预测 DN 患

者肾损伤进展风险的 AUC 分别为 0.758、0.777, 灵敏度分别为 79.55%、65.91%, 特异度分别为 61.36%、80.11%; 根据 Logistic 回归模型 2 构建血清 ApoA1、FOXO1 联合预测模型, 即 $\text{Log}(P) = -0.224 + (-0.261) \times \text{ApoA1} + 0.455 \times \text{FOXO1}$ 。

ROC 曲线分析, 血清 ApoA1、FOXO1 联合预测 DN 患者肾损伤进展风险的 AUC 为 0.882, 灵敏度为 88.64%, 特异度为 75.00%, 较二者单一预测价值显著提升 ($Z = 2.525, 2.021, P = 0.012, 0.043$)。

表 4 血清 ApoA1、FOXO1 在肾损伤进展风险中的交互作用

ApoA1	FOXO1	进展组 (n=44)	无进展组 (n=176)	OR(95%CI)	P	β_e	β_{eg}	γ
高水平	低水平	6	72	—	—	—	—	—
高水平	高水平	12	35	4.114(1.426~11.875)	0.011	1.415	—	—
低水平	低水平	12	44	3.273(1.146~9.346)	0.032	1.186	—	—
低水平	高水平	14	25	6.720(2.330~19.379)	0.001	—	1.905	1.346

注: — 为此项无数据。

3 讨论

DN 发病机制可能与炎症反应、氧化应激、足细胞损伤、线粒体自噬失衡、糖脂代谢异常、肾脏血流动力学改变等有关^[1]。DN 早期病情隐匿, 若未进行早期筛查评估, 易促使肾损伤进展, 延迟救治时间, 导致预后较差, 同时 DN 肾损伤进展受多种因素影响, 关于其具体机制尚未完全明确, 因而需探寻 DN 相关标志物预测肾损伤进展风险^[12]。FBG、HbA1c 可评估糖代谢, Scr、BUN 可评估肾功能, 本研究发现, 进展组 FBG、HbA1c、Scr、BUN 水平高于无进展组, eGFR 低于无进展组, 表明 DN 肾损伤进展患者存在明显糖代谢紊乱, 这符合 DN 病变结果。

ApoA1 结合血清磷脂形成高密度脂蛋白, 可提高膜脂蛋白 A1 表达水平, 抑制内质网应激, 降低内皮细胞黏附分子、趋化因子水平, 纠正脂质代谢紊乱, 抑制肾脏内脂质沉积, 减轻血管内皮损伤, 还可抑制炎症-氧化应激反应、磷脂酶 A2 活化, 改变细胞膜性质, 减轻肾小球、肾小管损伤程度^[13]。肾小球系膜增殖、硬化过程与动脉壁硬化过程相似, ApoA1 水平与肾脏细小动脉硬化所致损伤程度呈负相关, 可抑制动脉粥样硬化形成, 影响肾脏微小血管, 抑制肾间质纤维化、系膜细胞吸收脂质, 改善肾功能^[14]。本研究发现, DN 肾损伤进展患者血清 ApoA1 水平降低, 且 ApoA1 为肾损伤进展的独立影响因素。张婉婉等^[15]研究表明, T2DM 患者血清 ApoA1 水平明显高于 DN 患者, 且与 DN 发生风险有关, 表明 ApoA1 可能参与 DN 发生发展过程, 这也为本研究结论提供理论支撑。结合本研究分析其原因可能为 ApoA1 水平降低可引起脂质代谢紊乱, 诱导血管内皮功能障碍, 增高肾小球毛细血管阻力, 促使肾小球基底膜增厚, 并可激活炎症反应, 加剧氧化应激反应, 促使肾脏微小血管内脂质沉积、肾动脉粥样硬化, 加重肾小管损伤程度, 从而增

加肾损伤进展风险。

FOXO1 可调节 DNA 修复、细胞凋亡等生物学过程, 增加自由基生成量, 诱导足细胞损伤, 促使肾小管上皮细胞凋亡^[16-17]。PI3K/Akt/FOXO1 信号通路是胰岛素信号传导的主要途径, 其中 FOXO1 可调节糖脂代谢, 诱导胰岛素抵抗, 激活炎症小体, 促使线粒体功能障碍, 并可降低抗氧化酶表达水平, 增强高血糖诱导的血管内皮炎症反应, 促进肾间质纤维化^[18]。李明等^[19]研究表明 T2DM 患者血清 FOXO1 水平升高, 且为 DN 发生危险的危险因素。本研究显示 DN 肾损伤进展患者血清 FOXO1 水平明显升高, 在剔除 FBG、HbA1c、Scr、BUN、eGFR 等其他因素后, FOXO1 仍为肾损伤进展风险的独立影响因素。推测其原因可能为 FOXO1 水平升高可引起糖脂代谢异常, 激活炎症反应, 调节线粒体自噬水平, 介导自噬、内质网应激反应, 促使足细胞损伤, 并可引起血管内皮功能紊乱, 诱导肾小管上皮细胞凋亡, 促使肾脏系膜细胞外基质沉积, 诱导肾细胞纤维化, 导致肾功能持续下降, 从而增加肾损伤进展发生风险。本研究创新地采用了 RCS 曲线分析血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的关系, 并在此基础上采用交互作用分析 ApoA1、FOXO1 在肾损伤进展风险中的交互作用, 结果发现, 当血清 ApoA1 ≥ 1.13 mg/dL 时, 随着其水平升高肾损伤进展风险呈逐渐下降趋势, 当 FOXO1 ≥ 13.67 ng/mL 时, 随着其水平升高肾损伤进展风险呈逐渐升高趋势, 同时 ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用。但 ApoA1、FOXO1 对 DN 患者肾损伤进展风险的预测价值尚未可知。本研究显示血清 ApoA1、FOXO1 联合预测肾损伤进展风险的 AUC 明显大于单一指标预测, 表明 ApoA1、FOXO1 可能作为临床早期预测 DN 患者肾损伤进展风险的指标。

综上所述, DN 肾损伤进展患者血清 ApoA1 水平降低, FOXO1 水平升高, 且 ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用, 联合检测其水平预测肾损伤进展风险具有临床应用价值。但仍需基础实验探究 ApoA1、FOXO1 相关调控机制, 以明确其在 DN 患者肾损伤进展过程中的作用。

参考文献

- [1] TUTTLE K R, AGARWAL R, ALPERS C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.
- [2] 潘军, 宣建宗, 丁仁华, 等. 参芪糖肾方对气阴两虚证糖尿病肾病患者临床疗效及血清肾纤维化标志物的影响[J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(1): 96-100.
- [3] ZHAO W B, LA PENA SERNA M A D. Serum apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio is associated with the progression of diabetic kidney disease to renal replacement therapy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(10): 1923-1928.
- [4] WANG X, ZENG H X, JIANG L, et al. Clinical significance of glomerular autophagy in evaluation of diabetic kidney disease progression [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 1945-1959.
- [5] LIU H, WANG J, YUE G, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells protect against diabetic kidney disease by upregulating autophagy-mediated SIRT1/FOXO1 pathway[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2303396.
- [6] WANG Y, HE W. Improving the dysregulation of FoxO1 activity is a potential therapy for alleviating diabetic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 630617.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 379-385.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(8): 771-784.
- [10] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [11] 李坤, 赵维丽, 张培, 等. 尿 KIM-1、TG/Cys C 和尿 ACR 在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(21): 28-34.
- [12] LIMONTE C P, KRETZLER M, PENNATHUR S, et al. Present and future directions in diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(12): 108357.
- [13] DENG Y H, WANG X F, WU X, et al. Differential renal proteomics analysis in a novel rat model of iodinated contrast-induced acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2178821.
- [14] SONG E J, AHN S, MIN S K, et al. Combined application of rapamycin and atorvastatin improves lipid metabolism in apolipoprotein E-deficient mice with chronic kidney disease[J]. *BMB Rep*, 2021, 54(3): 170-175.
- [15] 张婉婉, 孙进, 刘媛媛, 等. 住院 2 型糖尿病患者血清载脂蛋白 A1 水平与糖尿病肾脏病风险的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(4): 438-444.
- [16] HU Z, CHEN D, YAN P, et al. Puerarin suppresses macrophage M1 polarization to alleviate renal inflammatory injury through antagonizing TLR4/MyD88-mediated NF- κ B p65 and JNK/FoxO1 activation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155813.
- [17] WANG R, YUAN W, LI L, et al. Resveratrol ameliorates muscle atrophy in chronic kidney disease via the axis of SIRT1/FoxO1 [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8): 3265-3275.
- [18] LI X, LIAO J, GUO Z. Detection value of FOXO1 gene methylation, blood glucose and lipids in patients with type 2 diabetic kidney disease [J]. *Medicine*, 2022, 101(49): e31663.
- [19] 李鸣, 乌仁斯琴, 斯琴, 等. 2 型糖尿病患者血清 FABP4、FOXO1 水平变化与糖尿病肾病发病风险的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(29): 77-79.

(收稿日期: 2025-08-26 修回日期: 2025-11-15)

(上接第 426 页)

- [20] LI Y, ZHENG W, LU Y, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy: molecular mechanisms and implications for human disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 14.
- [21] QIN L Y, WANG M X, ZHANG H. MiR-133a alleviates renal injury caused by sepsis by targeting BNIP3L [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2632-2639.
- [22] KÖLLING M, SEEGER H, HADDAD G, et al. The circular RNA ciRs-126 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(5): 1144-1152.
- [23] ZHANG P, YIN J, XUN L, et al. CIRC0002131 contributes to lps-induced apoptosis, inflammation, and oxidative injury in hk-2 cells via inhibiting the binding between mir-942-5p and oxsr1 [J]. *Shock*, 2023, 60(4): 517-524.

(收稿日期: 2025-08-22 修回日期: 2025-10-28)