

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.18.008

文章编号: 1005-8982 (2026) 18-0051-10

实验研究·论著

恒格列净对肥胖相关性肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制研究*

何宛鸿¹, 李俊乐², 黄炜¹, 徐勇³, 周婷婷⁴, 吴千石⁵, 曹灵⁵

(1. 西南医科大学附属医院 内分泌与代谢科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院 肾病内科, 四川 泸州 646000; 3. 四川省糖尿病与代谢疾病临床医学研究中心, 四川 泸州 646000; 4. 西南医科大学附属医院 代谢性血管疾病四川省重点实验室, 四川 泸州 646000; 5. 四川省肾脏疾病临床研究中心, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 探讨恒格列净对肥胖相关性肾病 (ORG) 小鼠肾脏损伤的保护作用及可能机制。**方法** 通过高脂饮食喂养C57BL/6雄性小鼠复制ORG模型, 并随机分为ORG组和ORG+恒格列净组; 同时普通喂养小鼠作为正常对照组 (NC组), 每组6只。记录小鼠体重、血糖、血酮及尿微量白蛋白/尿肌酐 (UACR), 完善胰岛素耐量试验 (ITT) 及葡萄糖耐量试验 (GTT), 计算ITT-曲线下面积 (AUC) 和GTT-AUC。比较各组肾脏病理和超微结构变化, 血清 β -羟基丁酸 (BHB)、尿肌酐 (UCr)、尿素氮 (BUN)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 肾脏BHB、总抗氧化能力 (TAOC)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、核因子E2相关因子2 (Nrf2) 和血红素加氧酶-1 (HO-1) 蛋白水平。**结果** ORG组和ORG+恒格列净组小鼠体重、Lee's指数均高于NC组 ($P < 0.05$), ORG+恒格列净组小鼠体重、Lee's指数均低于ORG组 ($P < 0.05$)。ORG组小鼠空腹血糖高于NC组 ($P < 0.05$), ORG+恒格列净组小鼠空腹血糖低于ORG组 ($P < 0.05$)。各组小鼠第23周时0、30、60及120 min ITT检测的血糖比较, 结果: ①不同时间点血糖比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ②各组血糖比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中ORG组血糖最高; ③各组血糖变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ORG组ITT-AUC较NC组升高 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组ITT-AUC较ORG组降低 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组与NC组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组小鼠第24周时0、30、60及120 min GTT检测的血糖比较, 结果: ①不同时间点血糖比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ②各组血糖比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中ORG组血糖最高; ③各组血糖变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ORG组GTT-AUC较NC组升高 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组GTT-AUC较ORG组降低 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组与NC组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ORG组小鼠TC、TG及LDL-C均高于NC组 ($P < 0.05$), HDL-C低于NC组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠TC、TG及LDL-C均低于ORG组 ($P < 0.05$), HDL-C高于ORG组 ($P < 0.05$)。ORG组小鼠UACR、UCr及BUN均高于NC组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠UACR、UCr及BUN均低于NC组 ($P < 0.05$)。ORG+恒格列净组小鼠空腹血酮高于ORG组 ($P < 0.05$), 血清及肾脏BHB水平均高于ORG组 ($P < 0.05$)。油红O染色发现ORG小鼠肾小管上皮细胞内可见大量红色脂滴, 恒格列净干预后脂滴沉积减少。HE染色发现ORG小鼠肾小球形态不规则, 毛细血管袢扩张, 系膜基质增厚, 肾小管水肿变形, 恒格列净干预后上述结构改善。ORG组小鼠肾脏SOD、TAOC、GSH-Px均低于NC组 ($P < 0.05$), MDA高于NC组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠肾脏SOD、TAOC、GSH-Px均高于ORG组 ($P < 0.05$), MDA低于ORG组 ($P < 0.05$)。ORG组小鼠肾脏IL-1 β 、IL-6蛋白相对表达量均高于NC组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠肾脏IL-1 β 、IL-6蛋白相对表达量均低于ORG组 ($P < 0.05$)。免疫组织化学染色发现, ORG小鼠肾脏中纤维化标志物 α -SMA的

收稿日期: 2026-04-19

* 基金项目: 国家科技重大专项子课题 (2024ZD0531901); 国家自然科学基金面上项目 (82170834); 四川省卫生健康委员会科技项目 (24CXTD02)

[通信作者] 黄炜, E-mail: huangwei1212520@163.com

表达增多, 恒格列净干预后 α -SMA表达下降。ORG组小鼠肾脏的总体及核内Nrf2、HO-1蛋白相对表达量均低于NC组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠肾脏总体及核内Nrf2、HO-1蛋白相对表达量高于ORG组 ($P < 0.05$)。 **结论** 恒格列净改善ORG小鼠糖脂代谢紊乱和肾脏损伤, 可能与恒格列净通过促进生酮激活Nrf2/HO-1信号有关。

关键词 : 肥胖相关性肾病; 恒格列净; 酮体; Nrf2/HO-1信号

中图分类号 : R692

文献标识码 : A

Study on the protective effect and mechanism of Henagliflozin on the kidneys of mice with obesity-related glomerulopath*

He Wan-hong¹, Li Jun-le², Huang Wei¹, Xu Yong³, Zhou Ting-ting⁴, Wu Qian-shi⁵, Cao Ling⁵
(1.Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2.Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3.Sichuan Clinical Research Center for Diabetes and Metabolic Diseases, Luzhou, Sichuan 646000, China; 4.Metabolic Vascular Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 5.Sichuan Clinical Research Center for Kidney Diseases, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effects and potential mechanisms of Henagliflozin on renal injury in mice with obesity-related glomerulopathy (ORG). **Methods** Male C57BL/6 mice were fed a high-fat diet to establish the ORG model and were then randomly allocated into an ORG group ($n = 6$) and an ORG + Henagliflozin group ($n = 6$). Mice fed a standard chow served as normal controls (NC group, $n = 6$). Body weight, blood glucose, blood ketone levels, and the urinary microalbumin-to-creatinine ratio (UACR) were monitored; insulin tolerance tests (ITT) and glucose tolerance tests (GTT) were performed, and the corresponding areas under the curve (AUCs) were calculated. The following were assessed: renal histopathology and ultrastructural changes, as well as serum levels of β -hydroxybutyrate (BHB), creatinine (UCr), blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Additionally, renal levels of BHB, total antioxidant capacity (TAOC), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), α -smooth muscle actin (α -SMA), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and heme oxygenase-1 (HO-1) were evaluated. **Results** Body weight and Lee's index were significantly higher in the ORG group and ORG + Henagliflozin group than in the NC group ($P < 0.05$), while these two indicators were markedly lower in the ORG + Henagliflozin group relative to the ORG group ($P < 0.05$). Fasting blood glucose was elevated in the ORG group compared with the NC group ($P < 0.05$), and Henagliflozin intervention significantly reduced fasting blood glucose in the ORG + Henagliflozin group versus the ORG group ($P < 0.05$). Intraperitoneal insulin tolerance test was conducted at week 23 to detect blood glucose at 0, 30, 60 and 120 min. The results revealed statistically significant differences: (1) blood glucose levels varied significantly across different time points ($P < 0.05$); (2) blood glucose differed remarkably among the three groups ($P < 0.05$), with the ORG group presenting the highest glucose concentration; (3) the dynamic changing trends of blood glucose showed significant intergroup differences ($P < 0.05$). The area under the ITT curve was increased in the ORG group relative to the NC group ($P < 0.05$). ITT-AUC was significantly decreased in the ORG + Henagliflozin group compared with the ORG group ($P < 0.05$), and no statistical difference was detected between the ORG + Henagliflozin group and the NC group ($P > 0.05$). Intraperitoneal glucose tolerance test was performed at week 24 to measure blood glucose at 0, 30, 60 and 120 min. Statistical differences were observed as follows: (1) blood glucose values differed significantly at distinct time points ($P < 0.05$); (2) intergroup blood glucose levels had obvious discrepancies ($P < 0.05$), and the ORG group had the highest blood glucose; (3) significant differences existed in the glucose variation trends among groups ($P < 0.05$). GTT-AUC was significantly higher in the ORG group than in the NC group ($P < 0.05$). Henagliflozin treatment

lowered GTT-AUC in the ORG + Henagliflozin group versus the ORG group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the ORG + Henagliflozin group and the NC group ($P > 0.05$). Serum total cholesterol, triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol levels were elevated, whereas high-density lipoprotein cholesterol was reduced in the ORG group compared with the NC group (all $P < 0.05$). After Henagliflozin intervention, TC, TG and LDL-C were decreased, and HDL-C was increased in the ORG + Henagliflozin group relative to the ORG group (all $P < 0.05$). Urine albumin/creatinine ratio, serum creatinine and blood urea nitrogen were all higher in the ORG group than in the NC group ($P < 0.05$); all three renal function markers were significantly lower in the ORG + Henagliflozin group than in the NC group ($P < 0.05$). Fasting blood ketone level, as well as serum and renal β -hydroxybutyrate concentrations, were significantly higher in the ORG + Henagliflozin group than in the ORG group ($P < 0.05$). Oil Red O staining showed massive red lipid droplet deposition in renal tubular epithelial cells of ORG mice, which was markedly alleviated after Henagliflozin administration. Hematoxylin-eosin (HE) staining demonstrated irregular glomerular morphology, dilated capillary tufts, thickened mesangial matrix and edematous and deformed renal tubules in ORG mice; all the above renal structural injuries were obviously ameliorated by Henagliflozin treatment. Renal superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAOC) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities were significantly lower, while malondialdehyde (MDA) content was higher in the ORG group relative to the NC group (all $P < 0.05$). Henagliflozin intervention upregulated SOD, TAOC and GSH-Px activities and downregulated MDA levels in renal tissues of ORG mice (all $P < 0.05$). The relative protein expression levels of renal interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) were significantly increased in the ORG group compared with the NC group ($P < 0.05$), and were markedly suppressed in the ORG + Henagliflozin group versus the ORG group. Immunohistochemical staining revealed abundant expression of the renal fibrotic marker α -smooth muscle actin (α -SMA) in ORG mice, and Henagliflozin intervention decreased α -SMA protein expression. Total and nuclear protein expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) in renal tissues were significantly downregulated in the ORG group compared with the NC group ($P < 0.05$), and were remarkably elevated in the ORG + Henagliflozin group relative to the ORG group ($P < 0.05$). **Conclusion** Henagliflozin alleviates glucose and lipid metabolism disorders and ameliorates renal injury in ORG mice, potentially through activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway via ketogenesis.

Keywords: obesity-related glomerulopathy; henagliflozin; ketone bodies; Nrf2/HO-1 signaling pathway

近年来全球肥胖患病率持续增长, 研究显示预计 2035 年全球肥胖患病率将占世界人口的 50% 以上^[1-2]。在肥胖患病率持续升高的背景下, 肥胖相关性肾病 (obesity-related glomerulopathy, ORG) 患病率持续增长, 已成为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的重要病因之一^[3]。肥胖状态下异位脂质积累、脂肪因子合成增加、炎症因子释放及胰岛素抵抗等可导致足细胞损伤和纤维化, 其中炎症和氧化应激在 ORG 的发生、发展中起重要作用^[4-6]。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 通过抑制葡萄糖和钠重吸收, 促进尿糖和尿钠排泄, 发挥降糖和减重作用^[7]。SGLT2i 相关的肾脏结局试验, 包括 UCrDENCE、DAPA-CKD、EMPA-KIDNEY, 证实了其在 CKD 中的独立肾脏保护作用, 且该获益延伸至非糖尿病的更广泛 CKD 人群^[8-9]。SGLT2i 可通过改善肾脏血流与灌注、恢复管球反馈、改善

线粒体功能、激活相关信号通路、改善内皮功能、抗炎、抗氧化应激及延缓纤维化等方面保护肾脏^[5]。然而, 目前关于 SGLT2i 在 ORG 中的具体作用机制, 尤其是其抗炎、抗氧化应激效应是否通过特定的代谢-信号轴介导, 尚不明确。值得注意的是, SGLT2i 通过降低血糖, 降低胰岛素与胰高血糖素比率, 促进酮体产生^[10]。酮体由 β -羟基丁酸 (β -hydroxybutyrate, BHB)、乙酰乙酸和丙酮组成, 其中 BHB 可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路, 发挥抗炎、抗氧化应激等作用^[11]。Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路是抗炎和抗氧化应激的重要通路, 已有研究表明该信号在肥胖状态下往往被抑制^[12-13]。据此本研究提出科学假说: SGLT2i 可能通过促进生酮, 进而激活被抑制的 Nrf2/HO-1 信号通路, 从而改善 ORG 肾脏损伤。恒格列净是我国首个自主研发的 SGLT2i, 具备高选择性、长半衰期、双通道排泄及出色的

药代动力学特征,已在亚洲人群中证实具有降糖、减重、降压等获益,目前已获批用于2型糖尿病治疗^[14-15]。但恒格列净是否通过生酮-Nrf2/HO-1通路改善ORG,目前尚无报道。因此,本研究旨在探讨恒格列净对ORG的肾脏保护作用,并验证其是否通过促进生酮、激活Nrf2/HO-1信号通路,从而改善肾脏损伤,以阐明恒格列净治疗ORG的可能机制,为ORG的治疗及扩展SGLT2i的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 6周龄SPF级C57BL/6J野生型雄性小鼠18只[实验动物生产许可证号:SCXY(川)2020-034,实验动物使用许可证号:SYXK(川)2023-0065],体重(22 ± 2)g,购自成都药康生物科技有限公司,饲养于西南医科大学附属医院动物实验中心的SPF级屏障环境中。本研究流程符合动物伦理委员会标准,并已由西南医科大学动物伦理委员会批准(20230421-001)。

1.1.2 实验试剂和仪器 60%高脂饲料(货号:D12492)购自美国Research Diets公司,SPF级鼠繁殖饲料(货号:YH0001-021)购自北京华阜康生物科技股份有限公司,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)(货号:A113-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(货号:A112-1-1)、总胆固醇(total cholesterol, TC)(货号:A111-1-1)、甘油三酯(Triglyceride, TG)(货号:A110-1-1)、尿肌酐(urine creatinine, UCr)测试盒(货号:C011-2-1)均购自南京建成生物科技有限公司,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)(货号:ADG1550M)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)(货号:ADG1476M)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)(货号:ADG0778M)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)(货号:ADG0776M)、BHB测试盒(货号:AD3642Mo)均购自北京安迪华泰科技有限公司,血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)试剂盒(货号:G1201W)购自苏州格锐思生物科技有限公司,兔抗小鼠白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)

抗体(货号:AF7209)、兔抗小鼠IL-6抗体(货号:AF7236)、兔抗小鼠 α -SMA抗体(货号:AF1507)及鼠抗小鼠 β -Actin抗体(货号:AF2811)均购自上海碧云天生物技术研究,兔抗小鼠Nrf2抗体(货号:80593-1-RR)购自美国Proteintech公司,兔抗小鼠Lamin B1抗体(货号:ab108922)和兔抗小鼠HO-1抗体(货号:ab189491)均购自美国Abcam公司。

血糖仪及试纸(货号:XT-001)购自瑞士Roche公司,血酮仪及试纸(货号:20211029001)购自中国Biosharp公司,全自动生化分析仪(型号:BS-2200M)购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,透射电子显微镜(型号:JEM-1400FLASH)购自日本电子株式会社,正置荧光显微镜(型号:ECLIPSE Ni-E)购自日本尼康株式会社,多功能酶标仪(型号:FLUOstar Omega)购自德国BMG LABTECH公司,全自动样品研磨仪(型号:JXFSTPRP-24)购自上海净信实业发展有限公司,超声波细胞破碎仪(型号:TL-150Y)购自宁波新芝生物科技股份有限公司,低温高速离心机(型号:SL16R)购自美国Thermo Fisher Scientific公司,Western blotting快速蛋白质电泳和转膜仪(型号:Basic 400)购自广州道一科学技术有限公司,电子压片成像仪(型号:Touch Imager Pro)购自上海易亨特光电技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型复制与分组 6周龄C57BL/6J雄性小鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组(NC组)和ORG模型组,分别有6、12只,分别以普通饲料和60%高脂饲料喂养。参照已有研究的方法复制ORG模型(60%高脂饲料连续喂养6~8周龄的C57BL/6J雄性小鼠24周,建立稳定的ORG小鼠模型)^[16-17]。12周后验证ORG模型,其体重及微量尿蛋白相关指标均显著升高。随后,将ORG模型组随机分为ORG组和恒格列净干预组(ORG+恒格列净组)2个亚组,均6例,继续予以高脂饲料喂养。后者灌胃恒格列净剂量为10 mg/(kg·d),给药剂量根据临床人体标准体重60 kg进行药物剂量换算,按照小鼠等效剂量为人体常规用量12倍的原则确定给药方案。其余小鼠灌胃等量生理盐水。24周后ORG组小鼠在体重、Lee's指数、糖脂代谢、

肾脏损伤标志物及肾组织的病理形态学等方面出现显著病理变化^[17]。确认 ORG 模型复制成功后,处死各组小鼠并取材。所有小鼠饲养于恒温(22±2)℃、相对湿度(55±15)%、12 h 明暗交替光照周期的环境中。

1.2.2 体重、空腹血糖及血酮 每 2 周于早上 8 点测量小鼠体重。第 24 周后测量各组小鼠的体重及鼻尖至肛门的体长, Lee's 指数(g/cm)=[体重(g)^{1/3}×1 000]/体长(cm)。测量小鼠空腹血糖及血酮的前一晚 22 点至次日早 8 点禁食、禁水,通过尾静脉采血,每 2 周用血糖仪检测血糖水平,每 4 周用血酮仪检测血酮水平。

1.2.3 尿微量白蛋白/尿肌酐(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR)测量 每 2 周使用代谢笼收集小鼠 24 h 尿液,离心后留取上清液于-80℃保存。采用全自动生化分析仪分别通过免疫比浊法检测尿微量白蛋白和酶法检测 UCr, UACR(mg/mmol)=尿微量白蛋白(mg/L)/UCr(mmol/L)。

1.2.4 胰岛素耐量试验(insulin tolerance test, ITT)及葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test, GTT) 第 23 周时对小鼠进行 ITT, 各组小鼠禁食 4 h 后称重并测量 0 min 血糖,按照 0.5 u/kg 腹腔注射胰岛素,采用尾静脉采血法测定在胰岛素注射后 30、60 及 120 min 时的血糖水平。于第 24 周时对小鼠进行 GTT, 对各组小鼠禁食 4 h,按照 2 g/kg 腹腔注射 20% 葡萄糖溶液,用同样方法记录小鼠血糖水平。计算两种试验的曲线下面积(area under the curve, AUC)。

1.2.5 透射电镜 小鼠肾脏组织用 3% 戊二醛固定,完成梯度脱水、渗透、包埋固化、切片、染色,采用透射电子显微镜进行图像采集。

1.2.6 病理染色 肾脏组织用 4% 多聚甲醛固定,进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色和油红 O 染色,采用正置荧光显微镜观察切片。通过免疫组织化学染色观察肾脏组织中纤维化指标 α-SMA 的表达情况。

1.2.7 血清生化指标及 BHB 含量检测 采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定小鼠 TC、TG、HDL-C、LDL-C、BUN、BHB 水平。检测前将试剂盒从 4℃ 冰箱中取出,室温平衡 30 min。TC、TG 采用酶法测定:取 2.5 μL 样品加入 96 孔板,再加入 250 μL 工作液混

匀,37℃ 孵育 10 min 后测定 500 nm 波长处吸光度值。HDL-C、LDL-C 采用直接法测定:先加试剂一 180 μL,37℃ 孵育 5 min 后测定 600 nm 波长处吸光度值(A1),再加试剂二 60 μL,37℃ 孵育 5~10 min 测定(A2),计算 ΔA=A2-A1。BUN 采用脲酶法测定:取样品 20 μL,加试剂一 10 μL 及去离子水 130 μL,37℃ 孵育 15 min,再加试剂二及试剂三各 20 μL,37℃ 孵育 20 min 后测定 625 nm 处吸光度值。UCr 采用肌氨酸氧化酶法测定:取血清样品 10 μL 加入 96 孔板,加入试剂一(酶试剂)100 μL,37℃ 孵育 5 min 后测定 510 nm 波长处吸光度值(A1),再加入试剂二(显色剂)50 μL,37℃ 孵育 5 min 后测定吸光度值(A2),计算 ΔA=A2-A1。BHB 采用竞争法测定:在酶标板上设置标准品孔进行倍比稀释,样品孔先加 40 μL 样品稀释液,再加 10 μL 待测血清,封板后 37℃ 孵育 30 min,洗涤 5 次,加酶标试剂 50 μL(空白孔除外),再次 37℃ 孵育 30 min 后洗涤 5 次,依次加入显色剂 A 和 B 各 50 μL,37℃ 避光反应 15 min,加终止液 50 μL,测定 450 nm 波长处吸光度值。

1.2.8 氧化应激指标检测 将肾脏组织制备成匀浆,离心后取上清液,通过竞争法 ELISA 试剂盒测定肾脏组织中 T-AOC、SOD、GSH-Px 及 MDA 水平。试剂盒从 4℃ 取出,室温平衡 30 min 后,在酶标板上设置标准品孔进行倍比稀释,样品孔先加 40 μL 样品稀释液再加 10 μL 组织上清液,封板后 37℃ 孵育 30 min,洗涤 5 次,每孔加酶标试剂 50 μL(空白孔除外),再次 37℃ 孵育 30 min 后洗涤 5 次,依次加入显色剂 A 和 B 各 50 μL,37℃ 避光反应 15 min,加终止液 50 μL,测定 450 nm 波长处吸光度值。

1.2.9 Western blotting 检测肾脏组织炎症因子及 Nrf2/HO-1 通路蛋白表达 将肾脏组织加入 RIPA 裂解液中,用全自动样品研磨仪及超声波细胞粉碎仪进行组织和细胞破碎。冰上静置后,4℃、12 000 r/min 离心 15 min,取上清液。取 100 μL 蛋白样本,按 1:4 比例加入 5×loading buffer,在水浴中煮沸 10 min 使蛋白变性。上样后进行电泳分离蛋白;用转膜装置将蛋白转移至 PVDF 膜上,后将膜浸入 5% BSA 中封闭 2 h。封闭结束后,将膜洗涤后浸入兔抗小鼠 IL-1β 抗体(1:1 000)、兔抗小鼠 IL-6 抗体(1:1 000)、兔抗小鼠总 Nrf2 抗体(1:1 000)、兔抗小鼠核 Nrf2 抗体(1:500)、兔

抗小鼠 HO-1 抗体（1：1 000）、兔抗小鼠 Lamin B1 抗体（1：2 000）和鼠抗小鼠 β -Actin 抗体（1：5 000）中，水平摇床 4 ℃ 孵育过夜。次日将膜洗涤后分别浸入 HRP 标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）二抗及 HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 二抗（1：5 000）中，水平摇床室温孵育 1 h。将膜洗涤后用 ECL 工作液通过电子压片成像仪显影。采用 Image J 软件对图像进行灰度值分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 9.5 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析，两两比较用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恒格列净对 ORG 小鼠体重及 Lee's 指数的影响

各组第 24 周时小鼠体重及 Lee's 指数比较，经方差分析，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)；ORG 组和 ORG+恒格列净组小鼠体重、Lee's 指数均高于 NC 组 (*P* < 0.05)，ORG+恒格列净组小鼠体重、Lee's 指数均低于 ORG 组 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 恒格列净对 ORG 小鼠糖代谢的影响

各组小鼠第 0 到 24 周的空腹血糖比较，经重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点血

表 1 各组第 24 周时小鼠体重及 Lee's 指数比较 (*n* = 6, $\bar{x} \pm s$)

组别	体重/g	Lee's 指数/(g/cm)
NC 组	27.65 $\pm$ 1.34	348.95 $\pm$ 14.69
ORG 组	45.68 $\pm$ 3.64	376.51 $\pm$ 11.81
ORG+恒格列净组	36.38 $\pm$ 4.15	356.41 $\pm$ 13.21
<i>F</i> 值	45.356	6.906
<i>P</i> 值	0.000	0.000

糖比较，差异有统计学意义 (*F* = 3.438, *P* = 0.003)。②各组血糖比较，差异有统计学意义 (*F* = 6.788, *P* = 0.008)；第 6 周起，高脂饮食喂养的 ORG 组与 ORG+恒格列净组小鼠空腹血糖均高于 NC 组 (*P* < 0.05)，第 16 周起，ORG+恒格列净组小鼠空腹血糖逐渐下降，且均低于 ORG 组 (*P* < 0.05)。③各组血糖变化趋势比较，差异有统计学意义 (*F* = 7.271, *P* = 0.000)，提示恒格列净对 ORG 小鼠空腹血糖的降低作用具有时间依赖性。见表 2。

各组小鼠第 23 周时 0、30、60 及 120 min ITT 检测的血糖比较，经重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点血糖比较，差异有统计学意义 (*F* = 30.670, *P* = 0.000)；②各组血糖比较，差异有统计学意义 (*F* = 11.500, *P* = 0.000)，其中 ORG 组血糖最高；③各组血糖变化趋势比较，差异有统计学意义 (*F* = 3.270, *P* = 0.000)，提示各组血糖随时间变化趋势不同。见表 3。

表 2 各组小鼠不同时间点的空腹血糖比较 (*n* = 6, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
NC 组	8.10 $\pm$ 0.85	8.61 $\pm$ 1.22	8.23 $\pm$ 0.47	7.79 $\pm$ 0.64	7.91 $\pm$ 0.23	8.11 $\pm$ 0.73	7.91 $\pm$ 0.51
ORG 组	8.27 $\pm$ 0.58	9.01 $\pm$ 1.01	9.13 $\pm$ 1.93	9.6 $\pm$ 0.83	9.72 $\pm$ 0.74	10.45 $\pm$ 1.59	10.27 $\pm$ 1.07
ORG+恒格列净组	8.38 $\pm$ 0.92	9.51 $\pm$ 1.40	9.49 $\pm$ 1.02	9.63 $\pm$ 0.60	9.72 $\pm$ 0.59	10.33 $\pm$ 0.74	10.13 $\pm$ 0.70

组别	14 周	16 周	18 周	20 周	22 周	24 周
NC 组	7.82 $\pm$ 1.32	7.32 $\pm$ 1.18	7.64 $\pm$ 0.84	7.91 $\pm$ 1.45	8.2 $\pm$ 0.43	7.73 $\pm$ 0.93
ORG 组	10.09 $\pm$ 1.13	9.97 $\pm$ 1.56	9.69 $\pm$ 0.89	9.60 $\pm$ 1.22	10.31 $\pm$ 1.48	11.52 $\pm$ 2.26
ORG+恒格列净组	10.02 $\pm$ 0.83	8.71 $\pm$ 1.26	8.62 $\pm$ 0.96	8.00 $\pm$ 0.52	8.51 $\pm$ 1.54	7.13 $\pm$ 0.89

表 3 各组第 23 周时不同时间点 ITT 检测的血糖比较 (*n* = 6, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	120 min
NC 组	8.42 $\pm$ 0.85	11.78 $\pm$ 0.81	9.38 $\pm$ 1.50	8.27 $\pm$ 1.46
ORG 组	12.08 $\pm$ 2.31	16.43 $\pm$ 1.98	14.97 $\pm$ 1.80	12.57 $\pm$ 1.86
ORG+恒格列净组	9.48 $\pm$ 0.45	14.15 $\pm$ 0.74	12.10 $\pm$ 1.15	9.85 $\pm$ 0.43

NC 组、ORG 模型组、ORG+恒格列净组 ITT-AUC 分别为 (11.50 $\pm$ 1.22) $\times 10^2$ 、(17.25 $\pm$ 2.23) $\times 10^2$ 、(14.08 $\pm$ 0.54) $\times 10^2$ ，经单因素方差分析，差异有统计学意义 (*F* = 24.390, *P* = 0.000)。ORG 组 ITT-AUC 较 NC 组升高 (*P* < 0.05)；ORG+恒格列净组 ITT-AUC 较 ORG 组降低 (*P* < 0.05)；ORG+恒格列净组与 NC 组比较，差异无统计学意义

($P>0.05$)。

各组小鼠第 24 周时 0、30、60 及 120 min GTT 检测的血糖比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点血糖比较, 差异有统计学意义 ($F=4.703$, $P=0.006$); ②各组血糖比较, 差异有统计学意义 ($F=17.374$, $P=0.000$), 其中 ORG 组血糖最高; ③各组血糖变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=8.648$, $P=0.000$), 提示各组血糖随时间变化趋势不同。见表 4。

表 4 各组第 24 周时不同时间点 GTT 检测的血糖比较
($n=6$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 min	30 min	60 min	120 min
NC 组	8.52 ± 0.84	6.07 ± 0.80	7.32 ± 0.69	8.13 ± 0.84
ORG 组	13.35 ± 1.91	11.02 ± 1.80	9.97 ± 1.41	11.83 ± 1.77
ORG+恒格列净组	9.80 ± 0.60	8.50 ± 0.44	7.05 ± 0.81	9.10 ± 0.66

NC 组、ORG 模型组、ORG+恒格列净组 GTT-AUC 分别为 (8.83 ± 0.89) $\times 10^2$ 、(13.35 ± 1.92) $\times 10^2$ 、(9.93 ± 0.66) $\times 10^2$, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=18.594$, $P=0.000$)。ORG 组 GTT-AUC 较 NC 组升高 ($P<0.05$); ORG+恒格列净组 GTT-AUC 较 ORG 组降低 ($P<0.05$); ORG+恒格列净组与 NC 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 恒格列净对 ORG 小鼠脂质代谢的影响

各组第 24 周时 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); ORG 组小鼠 TC、TG 及 LDL-C 均高于 NC 组 ($P<0.05$), HDL-C 低于 NC 组 ($P<0.05$); ORG+恒格列净组小鼠 TC、TG 及 LDL-C 均低于 ORG 组 ($P<0.05$), HDL-C 高于 ORG 组 ($P<0.05$)。见表 5。

2.4 恒格列净对 ORG 小鼠尿蛋白及肾功能的影响

各组第 24 周时 UACR、UCr、BUN 比较, 经方

表 5 各组第 24 周时 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较
($n=6$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
NC 组	2.51 ± 0.78	0.84 ± 0.33	0.40 ± 0.08	4.24 ± 0.76
ORG 组	4.86 ± 1.04	1.55 ± 0.23	2.37 ± 0.54	2.65 ± 0.78
ORG+恒格列净组	3.61 ± 0.62	0.71 ± 0.22	1.31 ± 0.39	6.66 ± 1.22
F 值	12.815	16.709	38.811	22.672
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

差分析, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); ORG 组小鼠 UACR、UCr 及 BUN 均高于 NC 组 ($P<0.05$); ORG+恒格列净组小鼠 UACR、UCr 及 BUN 均低于 NC 组 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 各组第 24 周时 UACR、UCr、BUN 比较 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	UACR/ (mg/mmol)	UCr/ (μ mol/L)	BUN/ (mmol/L)
NC 组	1.26 ± 0.29	21.81 ± 2.21	2.98 ± 0.77
ORG 组	25.79 ± 1.37	31.51 ± 3.18	11.54 ± 1.81
ORG+恒格列净组	14.07 ± 2.24	21.78 ± 4.44	6.47 ± 1.33
F 值	310.098	12.725	58.613
P 值	0.000	0.000	0.000

2.5 恒格列净对 ORG 小鼠血酮及 BHB 水平的影响

各组第 24 周时小鼠空腹血酮、血清 BHB、肾脏 BHB 水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); ORG+恒格列净组小鼠空腹血酮高于 ORG 组 ($P<0.05$), 血清及肾脏 BHB 水平均高于 ORG 组 ($P<0.05$)。见表 7。

2.6 恒格列净对 ORG 小鼠肾脏病理改变的影响

油红 O 染色发现 ORG 小鼠肾小管上皮细胞内可见大量红色脂滴, 恒格列净干预后脂滴沉积减少 (见图 1)。HE 染色发现 ORG 小鼠肾小球形态不规则, 毛细血管袢扩张, 系膜基质增厚, 肾小管水肿变形, 恒格列净干预后上述结构改善。见图 2。

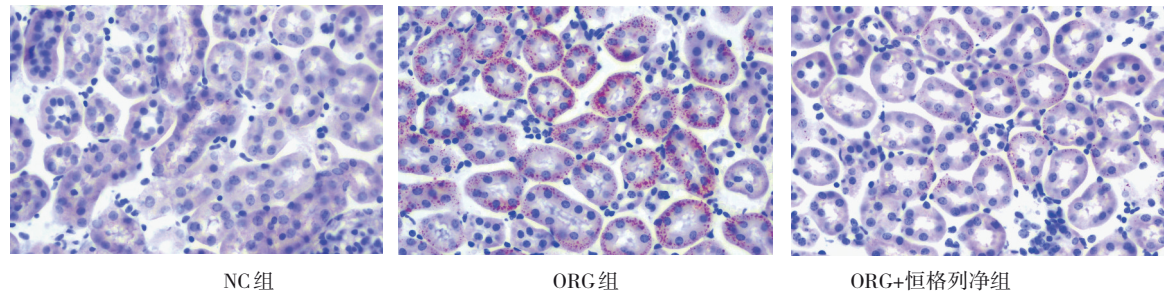


图 1 各组肾脏油红 O 染色 ($\times 400$)

表 7 各组第 24 周时小鼠空腹血糖、血清 BHB、肾脏 BHB 水平比较 (n=6, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖	血清 BHB	肾脏 BHB
NC 组	0.82 ± 0.08	7.58 ± 1.49	6.78 ± 1.52
ORG 组	0.75 ± 1.37	7.44 ± 1.47	7.35 ± 1.00
ORG+恒格列净组	1.33 ± 0.27	10.04 ± 1.84	10.17 ± 1.90
F 值	17.353	5.316	9.019
P 值	0.000	0.018	0.003

2.7 恒格列净对 ORG 小鼠肾脏超微结构的影响

在超微电镜下观察各组小鼠肾脏超微结构发现,ORG 组小鼠的线粒体显著肿胀,嵴减少或断裂消失,基质溶解呈絮状,电子密度降低;足突明显融合,基底膜部分区域厚度不均匀;见较多脂滴。ORG+恒格列净组小鼠的线粒体中度肿胀,嵴较为清晰,基质少量溶解,电子密度略降低;足突部分融合,基底膜增厚;见少量脂滴。见图 3。

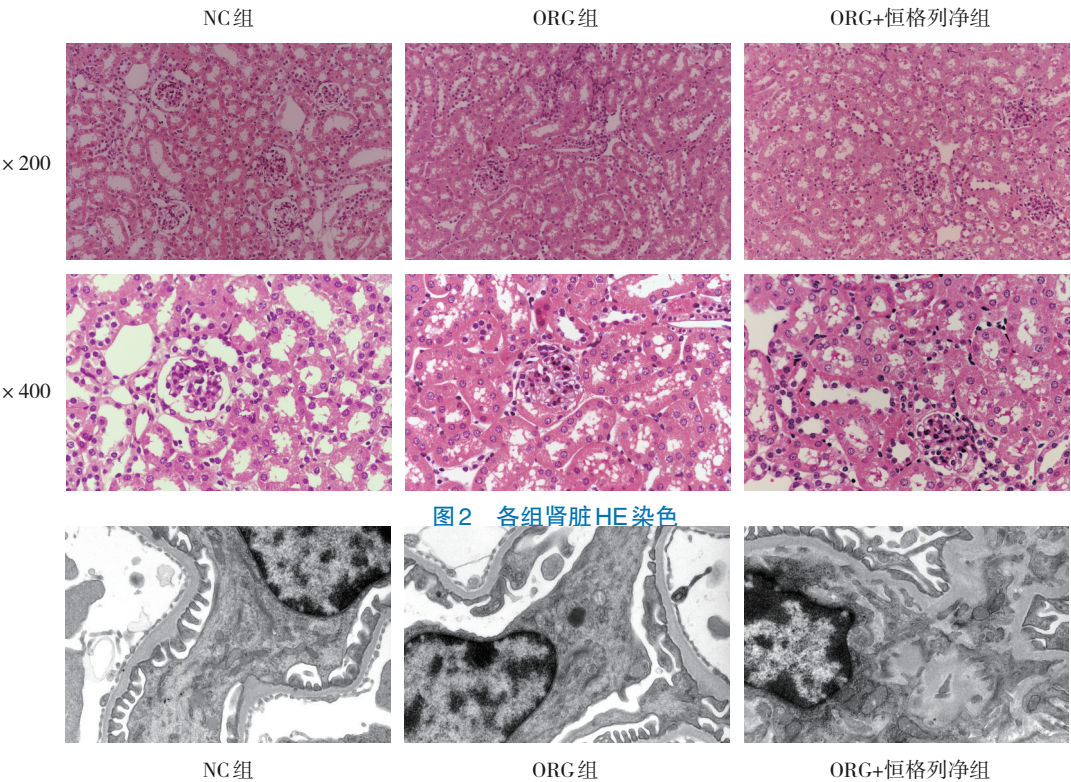


图 2 各组肾脏 HE 染色

图 3 各组肾脏超微电镜图 (× 20 000)

2.8 恒格列净对 ORG 小鼠肾脏氧化应激的影响

各组第 24 周时小鼠肾脏氧化应激指标比较,经方差分析,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);ORG 组小鼠肾脏 SOD、TAOC、GSH-Px 均低于 NC 组 ($P < 0.05$),MDA 高于 NC 组 ($P < 0.05$);ORG+恒格列净组小鼠肾脏 SOD、TAOC、GSH-Px 均高于 ORG 组 ($P < 0.05$),MDA 低于 ORG 组 ($P < 0.05$)。见表 8。

2.9 恒格列净对 ORG 小鼠肾脏炎症-纤维化的影响

各组第 24 周意义 ($P < 0.05$);ORG 组小鼠肾脏 IL-1 β 、IL-6 蛋白相对表达量均高于 NC 组 ($P < 0.05$);ORG+恒格列净组小鼠肾脏 IL-1 β 、IL-6 蛋白相对表达量均低于 ORG 组 ($P < 0.05$) (见表 9 和

表 8 各组第 24 周时 TAOC、SOD、GSH-Px、MDA 比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	TAOC/ (u/mL)	SOD/ (pg/mL)	GSH-Px/ (pg/mL)	MDA/ (mmoL/L)
NC 组	1.77 ± 0.19	14.01 ± 1.98	122.85 ± 30.12	1.28 ± 0.10
ORG 组	1.35 ± 0.09	11.12 ± 0.94	70.09 ± 19.15	1.50 ± 0.04
ORG+恒格列净组	2.01 ± 0.33	13.14 ± 0.77	135.20 ± 45.35	1.34 ± 0.11
F 值	12.142	6.941	5.170	11.570
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

图 4)。免疫组织化学染色发现,ORG 小鼠肾脏中纤维化标志物 α -SMA 的表达升高,恒格列净干预后 α -SMA 表达下降。见图 5。

表 9 各组肾脏IL-1β、IL-6蛋白相对表达量比较 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β	IL-6
NC组	0.48 ± 0.04	0.58 ± 0.05
ORG组	0.60 ± 0.05	2.08 ± 0.11
ORG+恒格列净组	0.33 ± 0.04	0.85 ± 0.12
F值	26.175	194.451
P值	0.001	0.000

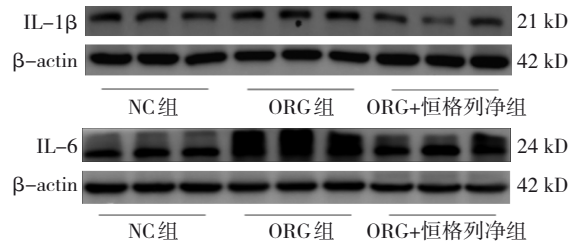


图 4 各组肾脏IL-1β和IL-6蛋白表达

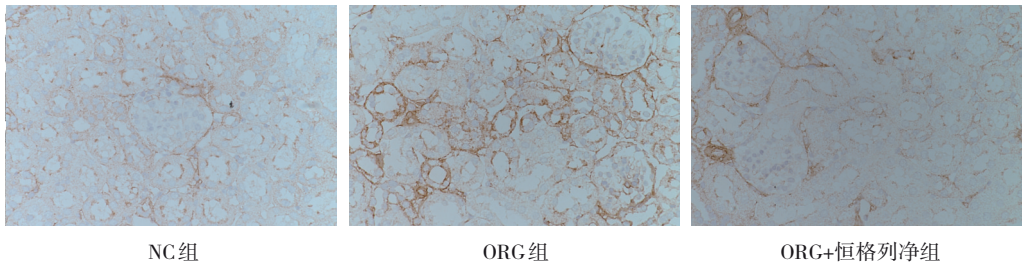


图 5 各组肾脏中α-SMA表达情况 (免疫组织化学染色×400)

2.10 恒格列净对ORG小鼠肾脏Nrf2/HO-1信号活化程度的影响

各组肾脏总体及核内 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); ORG 组小鼠肾脏的总体及核内 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量均低于 NC 组 ($P < 0.05$); ORG+恒格列净组小鼠肾脏总体及核内 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量高于 ORG 组 ($P < 0.05$)。见表 10 和图 6。

表 10 各组小鼠肾脏总体及核内 Nrf2、HO-1 蛋白相对表达量比较 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

组别	总体 Nrf2	核内 Nrf2	HO-1
NC组	0.16 ± 0.02	0.42 ± 0.04	0.15 ± 0.03
ORG组	0.10 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.11 ± 0.01
ORG+恒格列净组	0.42 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.17 ± 0.02
F值	123.690	22.600	12.130
P值	0.000	0.002	0.008

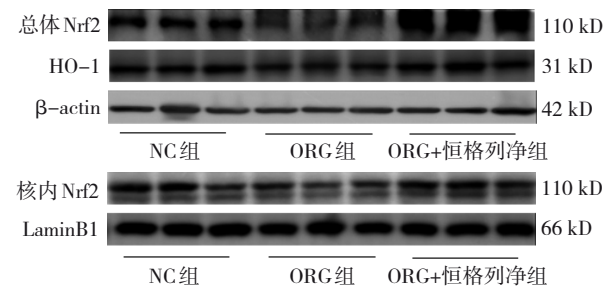


图 6 各组小鼠肾脏总体及核内 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达

3 讨论

ORG 临床表现为肾脏体积增大、肾小球高滤过、肾功能下降及出现蛋白尿; 病理表现为肾小球肥大、足细胞损伤以及系膜扩张, 部分可表现为伴或不伴局灶节段性肾小球硬化性病变^[3]。目前, 对于 ORG 的发病机制尚未完全清楚。本研究中高脂饮食喂养小鼠体重增加、糖脂代谢紊乱、出现蛋白尿及肾功能损害, 肾脏体积增大, 糖原沉积和脂肪浸润, 线粒体肿胀、足突融合, 发生氧化应激和炎症-纤维化病变, 符合 ORG 特征。因此肥胖状态下, 糖脂代谢异常、氧化应激和炎症-纤维化病变在 ORG 的发生、发展中有重要作用。

研究表明, SGLT2i 可通过改善肾脏血流与灌注、恢复管球反馈、改善线粒体功能、激活相关信号通路、改善内皮功能、抗炎、抗氧化应激及延缓纤维化等方面保护肾脏^[5]。恒格列净作为中国首个原研 SGLT2i, 其对 ORG 肾脏保护作用的研究未见报道。本研究发现恒格列净降低 ORG 小鼠尿蛋白、改善肾功能、肾脏病理和超微结构。由此说明, 恒格列净对 ORG 肾脏损伤具有保护作用。

Nrf2/HO-1 信号通路是抗炎和抗氧化应激的重要通路。在生理条件下, Nrf2 与 Keap1 结合, 通过泛素化途径被降解, 从而维持其低表达水平^[18]。当细胞受到氧化应激时, Keap1 构象发生变化, 导致释放的 Nrf2 转运到细胞核内, 启动下游抗氧化基因 HO-1 等的转录和翻译, 在抗氧化应激、抗炎症反

应和细胞保护等方面发挥重要作用,可抑制肥胖诱导的炎症及氧化应激反应^[19]。酮体可通过激活 Nrf2 信号抑制炎症及氧化应激反应,在多种疾病中有保护作用^[20],但其在 ORG 中的研究未见报道。本研究发现,恒格列净干预后的 ORG 小鼠血清及肾脏中 BHB 含量升高,同时肾脏组织 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平增加,抗氧化酶增加、炎症因子表达下调、纤维化程度改善。这些结果表明恒格列净可能通过生酮途径激活 Nrf2/HO-1 信号通路,改善 ORG 肾脏氧化应激、炎症-纤维化损伤。

本研究的局限性如下:未在细胞层面验证恒格列净通过生酮途径激活肾脏 Nrf2/HO-1 信号改善 ORG 小鼠糖脂代谢紊乱和肾脏损伤,今后需要进一步结合细胞实验与动物实验,系统性地揭示恒格列净对 ORG 肾脏保护作用的具体机制。未设置阳性对照组,无法直接比较恒格列净与其他药物的疗效差异,后续研究将进一步纳入阳性对照药物,以全面评估恒格列净在 ORG 中的临床前价值。

综上所述,本研究发现恒格列净可能通过生酮途径激活肾脏 Nrf2/HO-1 信号通路,改善 ORG 肾脏损伤及糖脂代谢,为恒格列净改善 ORG 提供了证据,有助于进一步扩展 SGLT2i 的临床适应症。期待更多的临床研究从人群层面验证此结论,并通过基础研究进一步探究 SGLT2i 肾脏保护作用的分子机制。

参 考 文 献:

- [1] World Obesity Federation. World obesity atlas 2024[M]. London: World Obesity Federation, 2024. <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf>
- [2] Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: after the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten?[J]. *Curr Obes Rep*, 2023, 12(4): 514-527.
- [3] Hti Lar Seng N S, Lohana P, Chandra S, et al. The fatty kidney and beyond: a silent epidemic[J]. *Am J Med*, 2023, 136(10): 965-974.
- [4] 杨瑞凤, 伍雯, 张鹏. 肥胖相关肾疾病的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2025, 47(1): 77-85.
- [5] MartiNez-Montoro J I, Morales E, Cornejo-Pareja I, et al. Obesity-related glomerulopathy: current approaches and future perspectives[J]. *Obes Rev*, 2022, 23(7): e13450.
- [6] Tsuboi N, Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(4): 296-306.
- [7] Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 27-38.
- [8] FernáNdez-Fernandez B, Sarafidis P, Soler M J, et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(8): 1187-1198.
- [9] Empa-Kidney Collaborative Group, Herrington W G, Staplin N, et al. Long-term effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(8): 777-787.
- [10] Ekanayake P, Hupfeld C, Mudaliar S. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors and ketogenesis: the good and the bad[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(12): 74.
- [11] Kim M N, Moon J H, Cho Y M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(11): 2561-2571.
- [12] Zhang L, Li Y J, Sun D Q, et al. Protective effect of nimbolide against high fat diet-induced obesity in rats via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Oleo Sci*, 2022, 71(5): 709-720.
- [13] Aranda-Rivera A K, Cruz-Gregorio A, Pedraza-Chaverri J, et al. Nrf2 activation in chronic kidney disease: promises and pitfalls[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1112.
- [14] Zhang S J, Wang F, Xie L, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition through henagliflozin ameliorates cognitive impairment in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(11): 1596-1603.
- [15] Weng J P, Zeng L Y, Zhang Y W, et al. Henagliflozin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8): 1754-1764.
- [16] 杨永, 李梓玉, 黄炜, 等. 高脂饮食诱导的肥胖相关肾病 C57BL/6J 小鼠模型肾周脂肪炎症及机制初探[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(2): 126-133.
- [17] 胡虎, 朱丹, 王雅茹, 等. 小鼠肥胖相关性肾病模型的建立与探索[J]. *西南民族大学学报(自然科学版)*, 2025, 51(2): 160-165.
- [18] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13): e00099-20.
- [19] Jaiswal A K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10): 1199-1207.
- [20] Kolb H, Kempf K, RöHling M, et al. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 313.

(李科 编辑)

本文引用格式: 何宛鸿, 李俊乐, 黄炜, 等. 恒格列净对肥胖相关性肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(18): 51-60.

Cite this article as: He W H, Li J L, Huang W, et al. Study on the protective effect and mechanism of Henagliflozin on the kidneys of mice with obesity-related glomerulopathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(18): 51-60.