



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.026

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.026

· 继续教育园地 ·

## C 肽在糖尿病中的肾脏保护作用及机制研究

杨琦 易斌

**[摘要]** 糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病所致的严重微血管并发症,但其临床治疗手段及疗效都十分有限。近年研究发现 C 肽在糖尿病中具有独立的肾脏保护活性,其可能成为 DKD 新的临床治疗干预方向。本研究对 C 肽通过调控细胞内信号转导,从血管保护、抗氧化应激、抗凋亡及纤维化等方面保护糖尿病肾脏功能的具体机制进行综述。

**[关键词]** C 肽; 糖尿病; 糖尿病肾脏疾病

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070759);湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ31032)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院肾内科

通讯作者:易斌,E-mail:yibin2008@csu.edu.cn

注:第一作者现在重庆市渝北区人民医院肾内科工作

### 讨论

自发性肝破裂是指无明确的外部原因而发生肝实质破裂,是一种罕见的疾病,属于外科急症,可快速危及患者生命。自发性肝破裂以肝细胞癌破裂最多见<sup>[1]</sup>。SLE 患者出现自发性肝破裂实属罕见,其发病机制尚不清楚。SLE 是一种以免疫炎症为突出表现的自身免疫性疾病,血管炎是其常见病理改变,是其疾病活动和严重程度的重要表现<sup>[2-3]</sup>。SLE 患者血管壁的炎症细胞浸润导致血管内皮细胞损伤,出现血管壁肌层受损和重塑,动脉瘤形成<sup>[4]</sup>。推测 SLE 发生自发性肝破裂的原因也可能是血管炎导致的血管壁损伤后破裂。而 SLE 患者尸检结果发现,多数脏器动脉存在炎性病变及动脉瘤形成。据此推测,这种罕见并发症应该是更多见于 SLE 活动期,尤其是长期病情控制不佳的患者。本例患者长期病情控制不理想,出现肝破裂前反复皮疹、尿蛋白增多、补体降低,肝破裂前处于 SLE 活动期,肠系膜血管 CTA/V 也发现了肝内动脉增粗、迂曲,不排除局部动脉瘤形成(图 1),遗憾的是未行肝动脉造影检查,不能及时评估患者肝动脉损害程度,不利于诊断和预测动脉瘤破裂。我们总结了国外文献报道的 17 例 SLE 患者,其平均病程 9 年,出现自发性肝破裂时处于疾病活动期 11 例,稳定期 2 例,不能确定 5 例<sup>[5]</sup>。这说明 SLE 疾病活动期更容易出现肝破裂。此外,新英格兰医学杂志报道了 1 例与滥用类固醇激素有关的肝血肿破裂出血<sup>[6]</sup>。长期应用类固醇激素促进水钠潴留、动脉粥样硬化,可能是诱发肝内动脉破裂的危险因素。SLE 合并高凝状态,抗凝血药物的应用也增加了血管破裂出血的风险。

自发性肝破裂救治原则是首先快速复苏,控制出血、抢救生命。肝细胞癌导致的自发性肝破裂外科治疗的最新趋势是避免紧急肝切除术,而倾向于紧急经动脉栓塞术<sup>[7]</sup>。SLE 引起的肝破裂尚无救治的指南,我们总结国外文献报道的 17 例以及本例患者发现,其中有 7 例采用肝动脉栓塞术,存活 6 例,救治成功

率超过 85%;7 例采用开放手术抢救,存活 3 例,救治成功率不足 43%;4 例采用药物保守治疗,存活 2 例,救治成功率 50%。SLE 引起的肝破裂主要为肝动脉瘤破裂,患者出现肝破裂时多处于疾病活动期常伴多脏器损害,这可能降低了患者对开放手术的耐受程度,肝动脉栓塞术和药物治疗可能是 SLE 患者并发自发性肝破裂时较为有效和安全的方式。本例患者不足之处在于未能对患者进行肝脏动脉造影,评估肝动脉病变。

综上,SLE 反复的免疫炎症性损伤和药物等因素共同增加了 SLE 患者发生自发性肝破裂的风险。SLE 患者突发腹痛,尤其上腹痛时,我们应该高度警惕肝破裂风险,并及时行影像学检查。SLE 引起的肝破裂主要为肝动脉瘤破裂,尤其合并多系统损害时经皮肝动脉栓塞术为首选的抢救方法,同时风湿科医生及时准确地调整激素和免疫抑制剂的应用可提高救治成功率。

### 参考文献

- [1] Srinivasa S, Lee WG, Aldameh A, et al. Spontaneous hepatic haemorrhage: a review of pathogenesis, aetiology and treatment [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(10): 872-880.
- [2] Muñoz-Urbano M, Sangle S, D' Cruz DP. Lupus enteritis: a narrative review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 12(6): kead689.
- [3] 苏凤袖,薛痕,赵敏. 系统性红斑狼疮合并胰岛素自身免疫综合征一例[J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(9): 646-647.
- [4] Takazawa I, Komai T, Misaki M, et al. Systemic lupus erythematosus with hepatic artery aneurysm and large vessel vasculitis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2023, 52(4): 441-443.
- [5] Shiu SI, Yong SA, Lai KL, et al. Ruptured Multifocal Hepatic Aneurysms in a Woman with Systemic Lupus Erythematosus Successfully Treated with Transcatheter Arterial Embolization: A Case Report and Literature Review [J]. *Case Reports Hepatol*, 2019, 2019: 6272419.
- [6] Schumacher J, Muller G, Klotz KF. Large hepatic hematoma and intraabdominal hemorrhage associated with abuse of anabolic steroids [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(14): 1123-1124.
- [7] Zhang W, Huang Z, Che X. Emergency versus delayed hepatectomy following transarterial embolization in spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 365.

(收稿日期:2024-09-19)

(本文编辑:李昊阳)

糖尿病是常见的慢性代谢性疾病,2021 年我国糖尿病患者人数已达 1.4 亿<sup>[1]</sup>,约 90% 为 2 型糖尿病(T2DM)。糖尿病肾脏疾病(DKD)是 T2DM 常见且严重的慢性微血管并发症,我国糖尿病人群中 DKD 患病率约为 20%~40%<sup>[2]</sup>,但目前的临床治疗无法显著降低其发生率及死亡率。对此,国内外学者开展了许多研究以探索 DKD 临床治疗的新靶点<sup>[3]</sup>。Johansson 等<sup>[4]</sup>发现 C 肽通过改善 1 型糖尿病(T1DM)大鼠肾小球肥厚、系膜扩张及肾小管间质炎症等病理改变来减少尿蛋白的排泄。C 肽是一种与胰岛素同时释放入血的多肽。近年研究也证实了 C 肽通过调控细胞内信号转导发挥肾脏保护作用<sup>[5]</sup>。本文详细阐述 C 肽在糖尿病中的肾脏保护作用及其机制。

### 一、C 肽的结构及信号转导途径

C 肽是由 31 个氨基酸构成的用于连接胰岛素原  $\alpha$  链与  $\beta$  链的短肽,其可通过直接作用于细胞膜发挥生物学作用。此外,C 肽羧基端的“五肽类结构”可以与细胞膜上的 G 蛋白偶联受体结合从而启动多条通路,这些膜受体多存在于肾小管细胞、内皮细胞和人皮肤成纤维细胞中,且可能为蛋白质复合体<sup>[5]</sup>。研究者发现 C 肽刺激人类胃癌细胞系 KATO III 细胞后会诱导 G 蛋白偶联受体 146(GPR146)的内化,该细胞在 C 肽和 GPR146 之间表现出点状共定位且共定位物随着时间延长而增加,GPR146 可能是 C 肽受体复合物的重要组成部分之一<sup>[6]</sup>。

### 二、C 肽与糖尿病患者肾功能关系的研究

1. 临床研究:通过胰岛素联合 C 肽治疗 9 例 T1DM 患者,Johansson 等<sup>[4]</sup>的研究发现,联合治疗组患者估算的肾小球滤过率(eGFR)及尿蛋白显著下降,而单用胰岛素组无明显变化。他们还发现 C 肽治疗 3 个月能显著减少早期 T1DM 肾病患者的尿蛋白排泄<sup>[7]</sup>,这表明 C 肽治疗可以通过减轻肾小球高滤过状态、尿蛋白排泄来改善早期 DKD 患者的肾功能。一项纳入 2 062 例 T2DM 患者的横断面研究结果显示,高水平空腹 C 肽能延缓糖尿病微血管病变<sup>[8]</sup>。通过随访 931 例 T2DM 患者,Bo 等<sup>[9]</sup>发现高水平 C 肽组较低水平组发生 DKD 的风险降低了 73%( $HR=0.27$ )。研究者观察到在合并高血压的 T2DM 患者中,血清 C 肽水平与肾功能水平呈负相关<sup>[10]</sup>。

2. 动物实验:Samnegard 等<sup>[11]</sup>使用生理剂量的 C 肽治疗 T1DM 大鼠,结果发现治疗组大鼠 eGFR、尿蛋白排泄率、肾血流量和肾重量与健康组无显著差异,他们还发现 C 肽治疗能减轻 DKD 大鼠的肾小球高滤过状态,减少肾小球体积及系膜基质增生<sup>[12]</sup>。Huang 等<sup>[13]</sup>在急性效应试验中发现,C 肽能剂量依赖性地抑制糖尿病大鼠的高肾小球滤过率(最高达 40%),减少尿蛋白排泄(最多达 50%)。Xu 等<sup>[14]</sup>发现生理剂量的 C 肽可以从 mRNA、蛋白表达以及组织水平降低纤连蛋白的表达,从而有效预防大鼠 DKD 的发生。国内也有动物实验证实,C 肽可能通过下调肾小球毛细血管氧化应激水平有效减少 T2DM 大鼠的 24 小时尿蛋白定量<sup>[15]</sup>。

### 三、C 肽的肾脏保护作用机制

1. 调控核因子(NF)- $\kappa$ B:为 Rel 家族中的一种保守蛋白且在肾脏细胞中呈高表达,其激活可以上调转化生长因子(TGF)-

$\beta$ 、炎症介质和细胞因子等,从而引发肾损伤<sup>[16]</sup>。Luppi 等<sup>[17]</sup>的研究结果表明,C 肽通过减少 NF- $\kappa$ B 的活化直接影响血管细胞黏附分子(VCAM)-1 的表达及单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 和 IL-8 的分泌,从而发挥抗炎、抗氧化应激作用,改善血管内皮功能。Li 等<sup>[15]</sup>的研究证明了 C 肽通过阻止 NF- $\kappa$ B 募集 p300 及与一氧化氮合酶(iNOS)启动子结合抑制 iNOS 表达,促进一氧化氮(NO)合成,从而改善肾脏微循环障碍。Al-Rasheed 等<sup>[18]</sup>的体外细胞研究发现 C 肽通过 NF- $\kappa$ B 上调细胞存活基因的表达,避免肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  诱导的肾小管细胞凋亡。因此,C 肽可通过调控 NF- $\kappa$ B,从抗炎、抗氧化应激、改善血管功能及抗凋亡等方面保护糖尿病患者的肾功能。

2. 血管保护作用:患者血糖水平较高时,线粒体氧化应激增强,晚期糖基化终末产物堆积,TGF- $\beta$ 、结缔组织生长因子等细胞因子也被大量激活释放入血,最终导致细胞损伤、血流动力学紊乱及血管网络破坏<sup>[19]</sup>。研究者用 C 肽处理经链脲佐菌素(STZ)诱导的 T1DM 大鼠,检测到处理组肾小球和肾小动脉内皮细胞上高表达内皮型一氧化氮合酶(eNOS),C 肽可能通过上调 eNOS 表达促进 NO 生成,改善肾脏血流<sup>[20]</sup>。Li 等<sup>[21]</sup>使用动态功能定位法证实 C 肽通过抑制高糖环境下 DKD 大鼠肾脏系膜细胞 iNOS 的异常表达保护血管。有研究证实,C 肽可增高大鼠肾小管细胞上的  $Na^+-K^+-ATP$  酶活性,促进 NO 合成<sup>[22]</sup>。C 肽处理组的 STZ 大鼠腺苷酸激活蛋白激酶  $\alpha$ (AMPK $\alpha$ )的表达较对照组高而细胞死亡率较低,C 肽可能通过调控 AMPK $\alpha$  防止血管内皮细胞氧化及凋亡<sup>[23]</sup>。综上,C 肽主要通过调节一氧化氮合酶、激活  $Na^+-K^+-ATP$  酶和减少内皮细胞过氧化及凋亡事件来实现肾脏的血管保护作用。

3. 抗炎作用:IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、MCP-1 和内皮细胞选择性黏附分子(ESAM)等炎症介质通过引发级联炎症反应损伤肾脏结构与功能<sup>[24]</sup>。近年新发现的细胞因子 IL-19 与胱抑素 C 及尿蛋白排泄率呈正相关<sup>[25]</sup>。一项体外研究发现,经 C 肽处理的单核细胞对血管内皮细胞的黏附作用且其清液中 IL-6、IL-8 及炎症蛋白水平都较对照组明显下降,还证实了 C 肽通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路降低单核细胞活性,下调各种炎症因子及黏附分子以发挥抗炎作用<sup>[26]</sup>。Luo 等<sup>[27]</sup>检测到 C 肽处理后的 STZ 大鼠中 TGF- $\beta$  表达较对照组低,认为 C 肽可能通过下调 TGF- $\beta$  发挥抗炎作用。Chima 等<sup>[28]</sup>的研究发现实验发现 C 肽处理组大鼠血清肌酐和肾脏髓过氧化物酶活性较对照组降低,而激活蛋白 1(AP-1)表达增加,C 肽可能通过调节 AP-1 信号传导发挥抗炎作用。因此,C 肽通过调控 NF- $\kappa$ B 抑制单核及内皮细胞活动并下调各种炎症介质水平。

4. 抗氧化作用:自由基主要在线粒体中由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOx)生成,高血糖时线粒体功能紊乱,自由基和活性氧(ROS)产生过多,引发内皮功能障碍、细胞增殖、血管重塑、纤维化及炎症等氧化应激反应,导致肾损伤<sup>[29]</sup>。DKD 患者的氧化负荷指标如丙二醛(MDA)、过氧化脂质与肾脏病变程度呈正相关,抗氧化指标如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、总抗氧化能力(TAC)与之呈负相关<sup>[30]</sup>。Cifarelli 等<sup>[31]</sup>检测到 C 肽处理组内皮细胞易位至膜上的 ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1(RAC-1)较对照组减少,且 NOx 活性降低,C 肽可能通过阻止内皮细胞中 RAC-1 的膜易位降低 NOx 活性,从而减轻

氧化应激损伤。C 肽治疗组 STZ 大鼠的血清 TAC 水平较对照组增高而 MDA 降低,病理切片显示治疗组肾皮质病变较对照组轻<sup>[32]</sup>。总之,C 肽主要通过减弱 NOx 活性来减少自由基及 ROS 生成,或通过 AMPK $\alpha$  途径直接阻断 ROS 下游的氧化应激不良事件。

5. 抗凋亡和抗纤维化作用:高血糖可直接激活促凋亡因子的表达,或通过氧化应激和炎症反应途径间接地启动凋亡程序从而引发肾脏细胞死亡<sup>[33]</sup>。促细胞凋亡基因 Bax 与 B 淋巴瘤-2(Bcl-2,一种抗凋亡蛋白)的比值随着 DKD 进展而增大<sup>[34]</sup>。Cifarelli 等<sup>[31]</sup>认为 C 肽通过激活 AMPK $\alpha$  下调天冬氨酸半胱氨酸酶-3(caspase-3,一种细胞凋亡标志蛋白)并上调 Bcl-2 的表达,防止了肾脏内皮细胞凋亡。研究者用 C 肽处理经 TNF- $\alpha$  诱导的低活力细胞可以逆转受损的细胞活力并降低细胞凋亡率,他们认为 C 肽可能通过上调细胞存活基因的表达避免 TNF- $\alpha$  诱导的肾小管细胞凋亡<sup>[18]</sup>。动物研究证实 C 肽通过调控 AMPK $\alpha$  降低谷氨酰胺转移酶 2(TG-2)活性,激活 Bcl-2 表达,以抑制内皮细胞凋亡<sup>[23]</sup>。综上,C 肽主要通过激活 AMPK $\alpha$ ,或抑制 NOx 途径,减少 ROS 生成,避免其下游 TG-2、caspase-3 等介导的细胞凋亡及纤维化事件。

#### 四、总结与展望

C 肽可通过复杂的细胞内信号转导,从血管保护、抗炎、抗氧化及抗凋亡等方面来实现其肾脏保护活性,其可能成为 DKD 治疗的新靶点。但目前 C 肽和 T2DM 人群肾功能的研究多局限于观察性研究,且对其在 DKD 中的作用机制的研究还不够深入。未来,我们需开展大量的实验型研究以验证 C 肽的临床治疗价值,其肾脏保护机制也仍待进一步探索。

#### 参 考 文 献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] 刘晓宁,高萍. CKD273 在糖尿病肾病患者早期诊断中的临床价值 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(4): 283-285.
- [3] 张玮,汪年松. 糖尿病肾脏疾病的治疗进展 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(6): 366-369.
- [4] Johansson BL, Kernell A, Sjöberg S, et al. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetes type 1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(4): 976-981.
- [5] Hoekstra JB, van Rijn HJ, Erkelens DW, et al. C-peptide [J]. *Diabetes Care*, 1982, 5(4): 438-446.
- [6] Yosten GL, Kolar GR. The Physiology of Proinsulin C-Peptide: Unanswered Questions and a Proposed Model [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2015, 30(4): 327-332.
- [7] Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2000, 17(3): 181-189.
- [8] Chung JO, Cho DH, Chung DJ, et al. Relationship between serum C-peptide level and diabetic retinopathy according to estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(3): 350-355.
- [9] Bo S, Gentile L, Castiglione A, et al. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2): 173-180.
- [10] 李佳佳. 糖尿病并发高血压患者肾功能与 C 肽水平的相关性研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2020, 18(1): 77-78.
- [11] Samnegård B, Jacobson SH, Jaremko G, et al. Effects of C-peptide on glomerular and renal size and renal function in diabetic rats [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(4): 1258-1265.
- [12] Samnegård B, Jacobson SH, Jaremko G, et al. C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(3): 532-538.
- [13] Huang DY, Richter K, Breidenbach A, et al. Human C-peptide acutely lowers glomerular hyperfiltration and proteinuria in diabetic rats: a dose-response study [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2002, 365(1): 67-73.
- [14] Xu S, Jiang Y, Wang H, et al. C-peptide ameliorates renal injury in type 2 diabetic rats through protein kinase A-mediated inhibition of fibronectin synthesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 674-680.
- [15] 罗维芸,王丽娟,何扬芳,等. C 肽治疗对糖尿病肾病 GK 大鼠模型氧化应激的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 659-662.
- [16] Li Y, Li X, He K, et al. C-peptide prevents NF- $\kappa$ B from recruiting p300 and binding to the inos promoter in diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2018, 32(4): 2269-2279.
- [17] Luppi P, Cifarelli V, Tse H, et al. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-kappaB pathway [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(8): 1534-1543.
- [18] Al-Rasheed NM, Willars GB, Brunskill NJ. C-peptide signals via Galpha i to protect against TNF-alpha-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(4): 986-995.
- [19] Souto SB, Campos JR, Fanguero JF, et al. Multiple Cell Signalling Pathways of Human Proinsulin C-Peptide in Vasculopathy Protection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 645.
- [20] Kamikawa A, Ishii T, Shimada K, et al. Proinsulin C-peptide abrogates type-1 diabetes-induced increase of renal endothelial nitric oxide synthase in rats [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(4): 331-338.
- [21] Li Y, Zhao M, Li B, et al. Dynamic localization and functional implications of C-peptide might for suppression of iNOS in high glucose-stimulated rat mesangial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 381(1-2): 255-260.
- [22] Lim YC, Bhatt MP, Kwon MH, et al. Proinsulin C-peptide prevents impaired wound healing by activating angiogenesis in diabetes [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(1): 269-278.
- [23] Bhatt MP, Lim YC, Kim YM, et al. C-peptide activates AMPK $\alpha$  and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3851-3862.
- [24] 胡纯,吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5): 618-624.
- [25] Li L, Jiang XG, Hu JY, et al. The association between interleukin-19 concentration and diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 65.
- [26] Haidet J, Cifarelli V, Trucco M, et al. C-peptide reduces pro-inflammatory cytokine secretion in LPS-stimulated U937 monocytes in condition of hyperglycemia [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(1): 27-35.
- [27] Luo J, Jiang J, Huang H, et al. C-peptide ameliorates high glucose-induced podocyte dysfunction through the regulation of the Notch and TGF- $\beta$  signaling pathways [J]. *Peptides*, 2021, 142: 170557.
- [28] Chima RS, Maltese G, Lamontagne T, et al. C-peptide ameliorates kidney injury following hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2011, 35(5): 524-529.
- [29] Yarıbeygi H, Farrokhi FR, Rezaee R, et al. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4): 2990-2998.
- [30] 严金武,陈远洋,郑俊斌,等. 尿 NAG、血清趋化因子及氧化应激指标与糖尿病肾病严重程度的关系分析 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(32): 6-9.
- [31] Cifarelli V, Geng X, Styche A, et al. C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2702-2712.
- [32] Elbassuoni EA, Aziz NM, El-Tahawy NF. Protective effect of C-peptide on experimentally induced diabetic nephropathy and the possible link between C-peptide and nitric oxide [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2018, 43(6): 617-624.
- [33] Yarıbeygi H, Lhaf F, Sathyapalan T, et al. Effects of novel antidiabetes agents on apoptotic processes in diabetes and malignancy: Implications for lowering tissue damage [J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116538.
- [34] 彭辉,杨莹. salusins 和糖尿病肾病的相关性研究 [J]. *医学综述*, 2015, 21(7): 1255-1257.

(收稿日期:2023-07-24)

(本文编辑:李昊阳)