

- and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats [J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(11): 1307-1317.
- [13] HORECKA A, HORDYJEWSKA A, BIERNACKA J, et al. Intense remodeling of extracellular matrix within the varicose vein: the role of gelatinases and vascular endothelial growth factor[J]. Ir J Med Sci, 2021, 190(1): 255-259.
- [14] BERNDT P, WINKLER L, CORDING J, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(10): 1987-2002.

【责任编辑：侯丽颖】

大车前苷对糖尿病大鼠肾纤维化的干预作用

梁霄¹, 王盼², 李涛³, 牛昭¹, 陈婧⁴

(1. 保定市第二医院肾内科风湿免疫科, 河北保定 071000; 2. 河北大学附属医院病理科, 河北保定 071030;
3. 保定市第二医院检验科, 河北保定 071000; 4. 保定市第二中心医院肿瘤科, 河北保定 071000)

摘要:【目的】探讨大车前苷对糖尿病大鼠肾纤维化的干预作用。【方法】将新生大鼠随机分为正常组, 模型组, 大车前苷低、中、高剂量组, 二甲双胍组, 每组6只。除正常组外, 其他各组大鼠出生第2天给予单次腹腔内注射链脲佐菌素(STZ)构建糖尿病模型。第12~16周, 大车前苷低、中、高剂量组大鼠分别对应灌胃大车前苷10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 二甲双胍组灌胃二甲双胍25 mg·kg⁻¹·d⁻¹。给药结束后, 进行血液和尿液生化检测, 进行肾组织氧化应激指标检测, 采用苏木素-伊红(HE)染色法观察肾脏病理变化, 采用免疫组织化学法检测肾组织中转化生长因子(TGF)-β水平, 采用蛋白免疫印迹法检测肾组织α平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、E钙黏蛋白(E-cadherin)、TGF-β、Smad2、Smad3和Smad7蛋白表达水平。【结果】与正常组比较, 模型组大鼠血糖含量及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平显著升高, 胰岛素、总蛋白(TP)和白蛋白(ALB)水平均显著降低, 尿液中尿蛋白(PRO)、潜血(BLO)和胆红素(BIL)含量均显著增加(均 $P < 0.01$), 肾组织可见明显纤维化改变, 肾组织丙二醛(MDA)水平显著升高, 还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽转移酶(GST)、超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著降低, 肾组织TGF-β的PI值显著升高, E-cadherin和Smad7表达水平显著下调, α-SMA、TGF-β、Smad2和Smad3表达水平均显著上调(均 $P < 0.01$)。与模型组比较, 大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组上述指标均得到明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 大车前苷低剂量组则改善不明显($P > 0.05$)。【结论】大车前苷可能通过调节氧化应激及TGF-β/Smad信号通路抑制糖尿病大鼠肾纤维化。

关键词: 大车前苷; 糖尿病; 肾纤维化; 氧化应激; TGF-β/Smad信号通路; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)12-2729-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.12.030

收稿日期: 2020-10-20

作者简介: 梁霄(1986-)男, 主治医师; E-mail: lx15830918585@163.com

基金项目: 保定市科学技术研究与发展指导计划项目(编号: 18ZF109)

Interventional Effect of Plantamajoside on Renal Fibrosis in Diabetic Rats

LIANG Xiao¹, WANG Pan², LI Tao³, NIU Zhao¹, CHEN Jing⁴

(1. Dept. of Nephrology Rheumatology, the No.2 Hospital of Baoding, Baoding 071000 Hebei, China; 2. Dept. of Pathology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071030 Hebei, China; 3. Dept. of Clinical Lab, the No.2 Hospital of Baoding, Baoding 071000 Hebei, China; 4. Dept. of Oncology, the No.2 Central Hospital of Baoding, Baoding 071000 Hebei, China)

Abstract: Objective To explore the prevention effect of Plantamajoside on renal fibrosis in diabetic rats. **Methods** The newborn rats were randomly divided into normal group, model group, and low-dose, medium-dose and high-dose Plantamajoside groups, with 6 rats in each group. Except for the normal group, all groups were given a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) on the second day of life to construct a diabetic model. From week 12 to 16, rats in the low-, medium- and high- dose Plantamajoside groups were given 10, 20, 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ of Plantamajoside by gavage, respectively, and the metformin group was given 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹ of metformin by gavage. At the end of the dosing period, blood and urine biochemical tests were carried out, and renal tissue oxidative stress indexes were measured, and renal pathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Immunohistochemistry was used to detect transforming growth factor (TGF)- β level in renal tissues, and Western Blot was used to detect α smooth muscle actin (α -SMA), E-cadherin, TGF- β , Smad2, Smad3 and Smad7 protein expression levels in renal tissues. **Results** Compared with the normal group, blood glucose level and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) levels were significantly increased in the model group, and insulin, total protein (TP) and albumin (ALB) levels were significantly decreased, while the levels of urinary protein (PRO), octetic blood (BLO) and bilirubin (BIL) in the urine were significantly increased in the model group (all $P < 0.01$), and the renal tissue showed significant fibrosis changes. The level of malondialdehyde (MDA) was significantly increased, and the levels of reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx), glutathione transferase (GST) and superoxide dismutase (SOD) were significantly decreased, and the PI value of TGF- β was significantly increased in renal tissue, while E-cadherin and Smad7 expression levels were significantly down-regulated, and α -SMA, TGF- β , Smad2 and Smad3 expression levels were significantly up-regulated (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the above indexes were significantly improved in the metformin group and medium-dose and high-dose Plantamajoside groups (all $P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the improvement was not significant in the low-dose Plantamajoside group ($P > 0.05$). **Conclusion** Plantamajoside can inhibit renal fibrosis in diabetic rats through possible regulating oxidative stress and TGF- β /Smad signaling pathway.

Keywords: Plantamajoside; diabetes; renal fibrosis; oxidative stress; TGF- β /Smad signaling pathway; rats

糖尿病肾病是全球范围内终末期肾衰竭发生的主要原因^[1-2]。与糖尿病肾病相关的特征性功能和结构异常包括蛋白尿、肾小球瘢痕化、肾间质纤维化以及肾脏功能持续下降^[3-4]。对抗肾纤维化是减轻糖尿病肾病的内在机制^[5]。有研究发现,大车前苷可以抑制高糖诱导的肾系膜细胞的炎症、氧化应激和细胞外基质累积^[6],对镉处理大鼠的肾脏有保护作用^[7]。但体内大车前苷对糖尿病肾病的影响及机制尚不清楚。因此,本研究探讨了大车前苷对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠肾功能

和病理的影响及机制,以期能为糖尿病肾病的临床治疗提供参考依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 新生的SD大鼠36只,雌雄各半,怀孕1周的SPF母鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物质量合格证号:SCXK(京)2016-0006。SPF实验动物饲养室温度控制在21℃左右、湿度控制在55%左右,光照/黑暗周期为12h。大鼠在实验前均予普通饲料适应性喂养1周。该实

验方案已经保定市第二医院动物伦理委员会审批,符合动物伦理原则。

1.2 药物与试剂 大车前苷[分子式为 $C_{29}H_{36}O_{16}$,分子量:640.59,高效液相色谱(HPLC) $\geq 98.0\%$]购自上海吉至生化科技有限公司,批号:104777-68-6;二甲双胍(Melbine, HPLC $\geq 97.0\%$)购自江顺化工科技有限公司,批号:1115-70-4。链脲佐菌素(STZ, HPLC $\geq 98.0\%$)购自北京赛因百奥生物技术有限公司;苏木素-伊红(HE)染色试剂购自索莱宝科技有限公司;丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽转移酶(GST)、超氧化物歧化酶(SOD)等检测试剂盒均购自上海江莱生物科研试剂有限公司;放射免疫沉淀分析(RIPA)裂解缓冲液(南京海克尔生物技术有限公司);二喹啉甲酸(BCA)试剂盒(上海易色医疗科技有限公司);兔来源的TGF- β 、 α -SMA、E-cadherin、Smad3、Smad2、Smad7等单克隆抗体和山羊抗兔免疫球蛋白(IgG)单克隆抗体购自英国Abcam公司。

1.3 仪器 Urtest-500B尿液分析仪,购自桂林优利特医疗电子销售有限公司;MuLTI-SKAN GO型全自动酶标仪,购自美国Thermo公司;HCC400全自动生化分析仪,购自山东国康生物科技有限公司;FluorChem HD2凝胶成像系统,购自美国Proteinsimple公司。

1.4 分组、模型构建与给药处理 将新生大鼠随机分为正常组,模型组,大车前苷低、中、高剂量组,二甲双胍组,每组6只。模型组,大车前苷低、中、高剂量组,二甲双胍组大鼠出生第2天给予腹腔内单次注射STZ 50 mg/kg复制糖尿病模型^[8],正常组给予腹腔注射等量0.1 mol/L柠檬酸盐缓冲液。第8周后,大鼠断奶并测定血糖水平,血糖高于250 mg/dL即可判断为造模成功^[9]。大鼠再饲养4周后,大车前苷低、中、高剂量组大鼠分别对应灌胃大车前苷10、20、40 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹^[7],二甲双胍组灌胃二甲双胍25 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹^[10],持续4周,即第12~16周。实验最后1天,收集24 h尿液,麻醉后收集血液样本和肾组织。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 血液生化分析 经大鼠眼眶采集血液,分离血清。应用全自动生化分析仪检测大鼠血糖含量及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、胰岛素、

总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平。

1.5.2 尿液生化分析 第16周实验结束最后1天,收集24 h尿液,应用尿液分析仪检测尿蛋白(PRO)、尿潜血(BLO)和尿胆红素(BIL)的含量。

1.5.3 HE染色法观察肾脏病理变化 将肾组织用40 g/L多聚甲醛溶液固定后,常规脱水制成石蜡切片。然后进行脱蜡、苏木素染色、1%盐酸酒精分化、0.6%氨水返蓝、0.5%伊红染色、常规脱水、二甲苯透明等步骤,最后以中性树胶封片。于400倍显微镜下观察肾损伤情况。

1.5.4 肾组织MDA、GSH、GPx、GST、SOD检测 将肾组织匀浆,收集上清液。按照试剂盒说明书检测MDA、GSH、GPx、GST、SOD水平。

1.5.5 免疫组织化学法检测肾组织TGF- β 表达 将肾组织石蜡切片常规脱蜡,用过氧化物酶阻断内源性过氧化物酶活性,再加入TGF- β 抗体(1:800稀释)4 $^{\circ}$ C孵育过夜,然后滴加生物素标记的二抗,以3,3'-二氨基联苯胺DAB显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,最后封片观察。实验均采用删除第一抗体作阴性对照。TGF- β 表达阳性则呈棕色颗粒状,应用真彩色病理图像分析系统软件计算阳性指数(PI)。

1.5.6 蛋白免疫印迹法检测肾组织 α -SMA、E-cadherin、TGF- β 、Smad2、Smad3和Smad7蛋白表达 将肾组织剪碎,用RIPA裂解液匀浆提取总蛋白,然后用BCA试剂盒定量蛋白的浓度。将蛋白样品用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后,再用半干转膜仪转移到聚偏二氟乙烯膜,室温下于脱脂牛奶中封闭蛋白2 h。分别加入一抗稀释液 α -SMA(1:1 000)、E-cadherin(1:800)、TGF- β (1:1 000)、Smad2(1:1 500)、Smad3(1:1 500)、Smad7(1:1 500)4 $^{\circ}$ C封闭过夜。再加入对应辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔单克隆IgG二抗稀释液(1:2 000)室温封闭1 h,最后滴增强化学发光(ECL)试剂曝光、显影。以GAPDH为内参,使用ImagePro Plus 6.0软件分析蛋白条带积分吸光度值,结果以目标蛋白积分吸光度值/内参蛋白积分吸光度值表示。

1.6 统计方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。所有实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经Shapiro-Wilk检验发现符合呈正态分布,多

组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

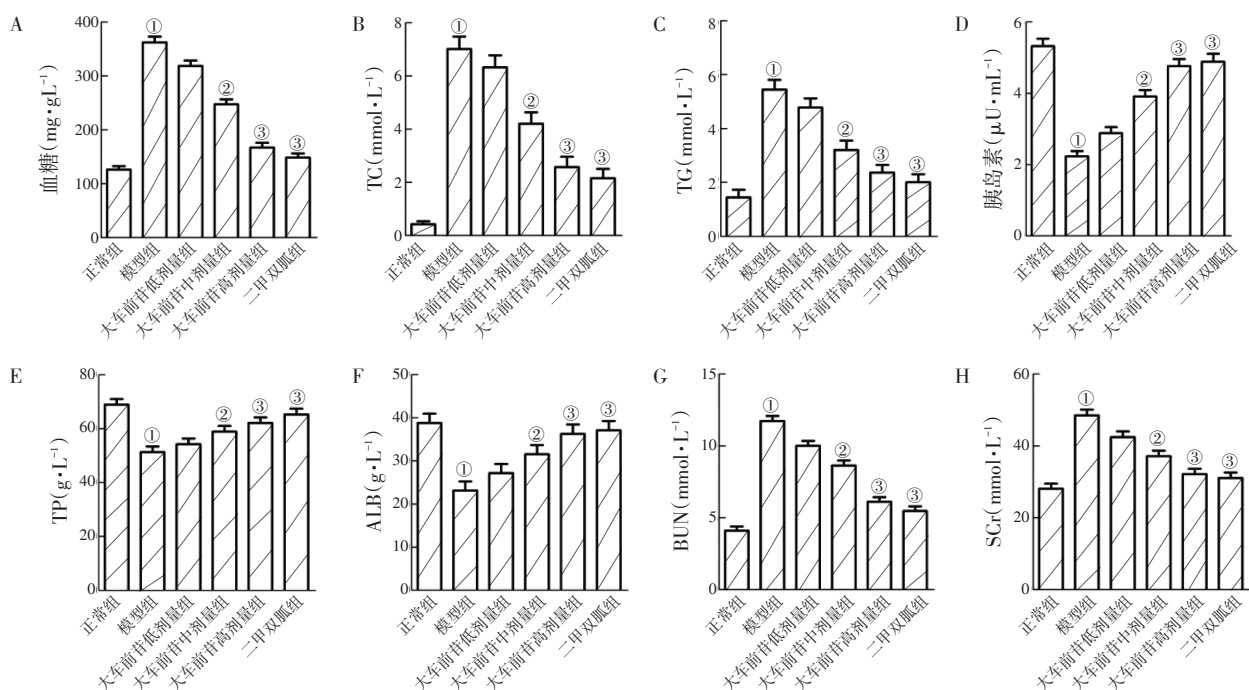
2.1 各组大鼠血液生化指标比较 与正常组比较,模型组大鼠血糖含量及TC、TG、BUN、SCr水平均显著升高($P < 0.01$),而胰岛素、TP和ALB水平均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,大车前苷低剂量组大鼠血糖含量及TC、TG、胰岛素、TP、ALB、BUN、SCr水平均无明显变化,大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组大鼠血糖含量及TC、TG、BUN、SCr水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而胰岛素、TP和ALB水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见图1。

2.2 各组大鼠尿液中PRO、BLO和BIL含量的比较 与正常组比较,模型组大鼠尿液中PRO、BLO和BIL含量均显著增多($P < 0.01$);与模型组比较,大车前苷低剂量组大鼠尿液中PRO、BLO和BIL含量均无明显变化,大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组大鼠尿液中PRO、BLO和BIL含量均显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见图2。

2.3 各组大鼠肾组织病理变化的比较 正常组大鼠肾小管和肾小球形状规则,未观察到增生性肾小球基底膜。模型组肾小球系膜增生明显,肾小球基底膜增厚,肾小球包膜收缩,毛细血管堵塞,肾纤维化明显。大车前苷中、高剂量和二甲双胍组大鼠肾组织病理损伤明显减轻,大车前苷低剂量组改善不明显。具体结果见图3。

2.4 各组大鼠肾组织氧化应激水平的比较 与正常组比较,模型组大鼠肾组织MDA水平显著升高($P < 0.01$),GSH、GPx、GST和SOD水平均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,大车前苷低剂量组大鼠肾组织MDA、GSH、GPx、GST和SOD水平均无明显变化,大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组大鼠肾组织MDA水平显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),GSH、GPx、GST和SOD水平均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。具体结果见图4。

2.5 各组大鼠肾组织TGF- β 、E-cadherin和 α -SMA表达比较 与正常组比较,模型组大鼠肾组织TGF- β 的PI值显著升高($P < 0.01$),E-cadherin表达水平显著下调($P < 0.01$), α -SMA表达水平均显著上调($P < 0.01$);与模型组比较,大车前苷低剂量

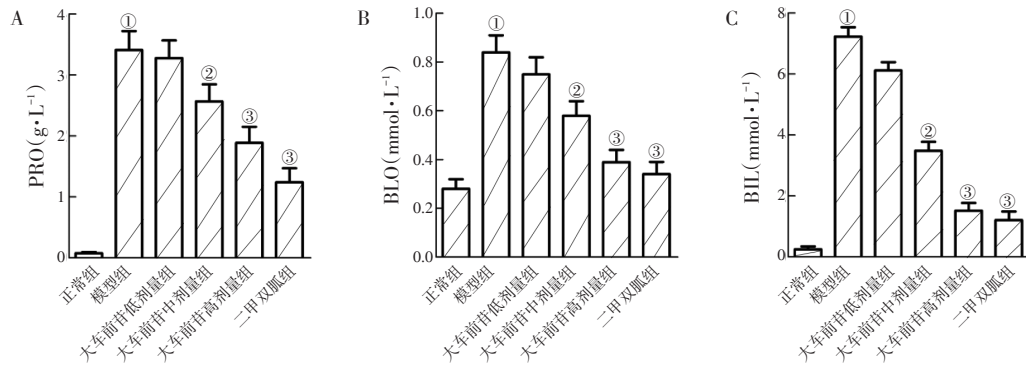


A. 血糖; B. TC; C. TG; D. 胰岛素; E. TP; F. ALB; G. BUN; H. SCr

① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图1 各组大鼠血液生化指标比较

Figure 1 Comparison of blood biochemical parameters in rats of various groups



A. PRO; B. BLO; C. BIL

① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图 2 各组大鼠尿液中 PRO、BLO 和 BIL 含量的比较

Figure 2 Comparison of PRO, BLO and BIL levels in urine of rats in various groups

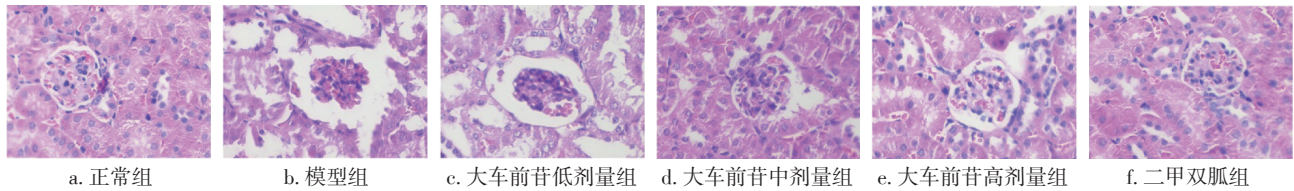
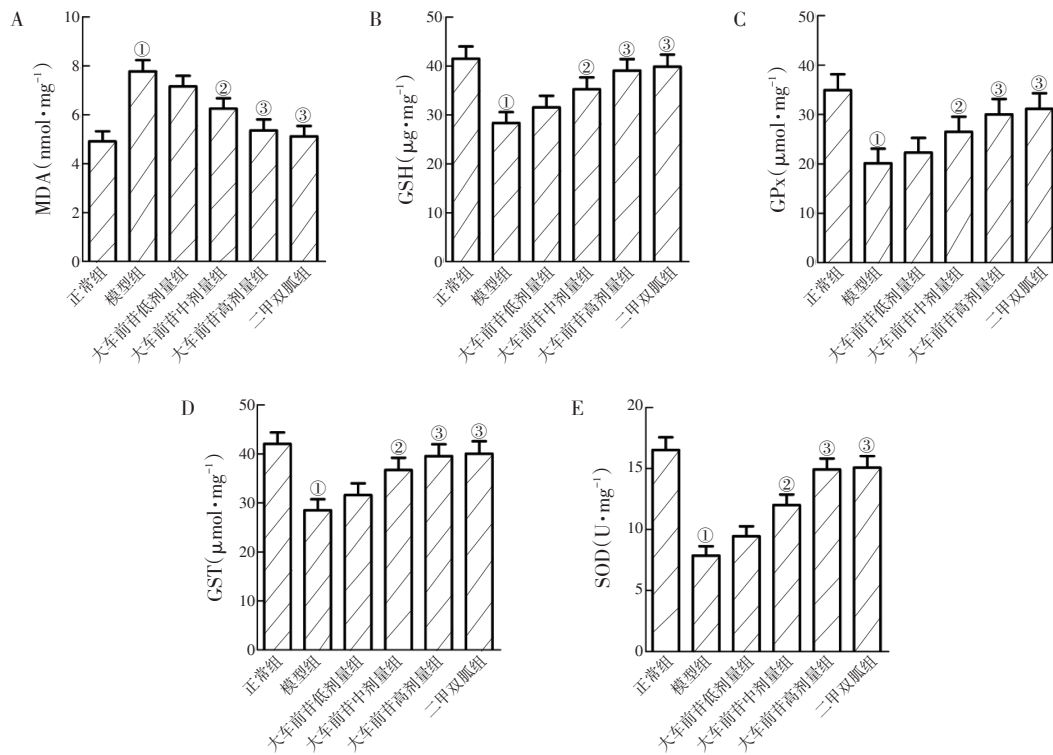


图 3 各组大鼠肾组织病理变化比较(HE 染色法, ×400)

Figure 3 Comparison of pathological changes of renal tissue of rats in various groups (by HE staining method, ×400)



A. MDA; B. GSH; C. GPx; D. GST; E. SOD

① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图 4 各组大鼠肾组织氧化应激水平的比较

Figure 4 Comparison of oxidative stress levels in renal tissue of rats in various groups

组大鼠肾组织TGF- β 的PI值、E-cadherin和 α -SMA表达水平均无明显变化,大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组大鼠肾组织TGF- β 的PI值显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),E-cadherin表达水平显著上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), α -SMA表达水平均显著下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见图5。

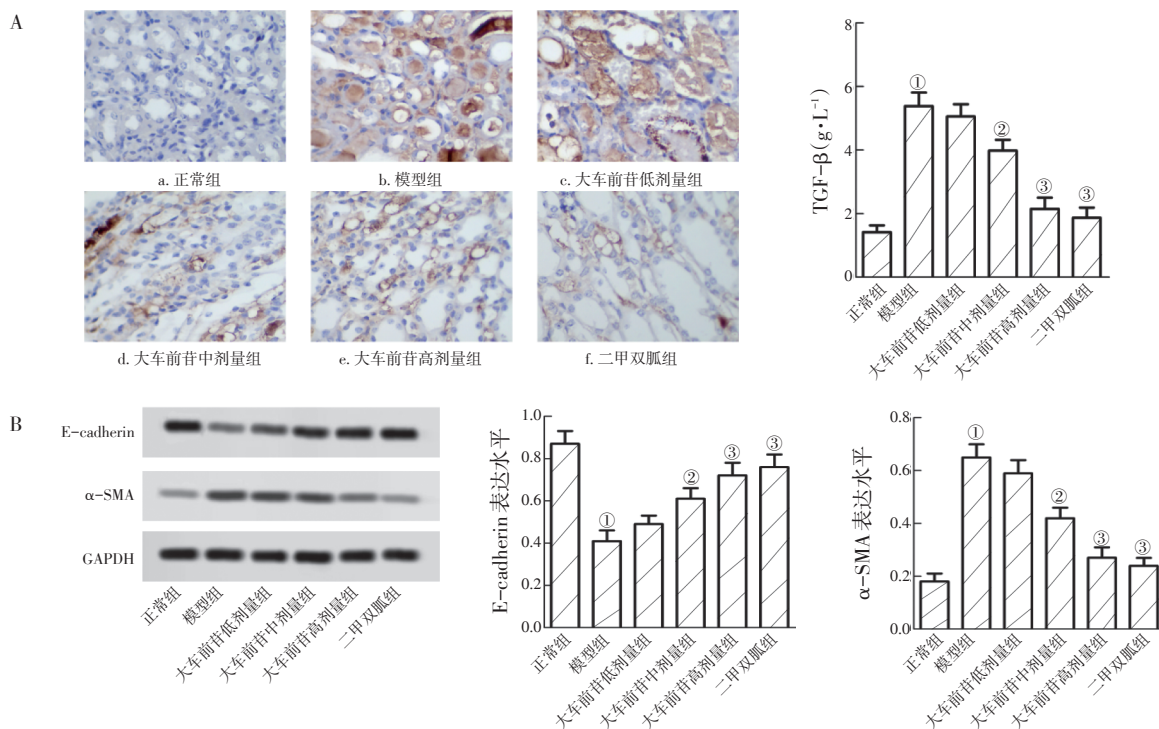
2.6 各组大鼠肾组织TGF- β 、Smad2、Smad3和Smad7表达比较 与正常组比较,模型组大鼠肾组织TGF- β 、Smad2和Smad3表达水平显著上调($P < 0.01$),Smad7表达水平均显著下调($P < 0.01$);与模型组比较,大车前苷低剂量组大鼠肾组织TGF- β 、Smad2、Smad3和Smad7表达水平均无明显变化,大车前苷中、高剂量组和二甲双胍组大鼠肾组织TGF- β 、Smad2和Smad3表达水平显著下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),Smad7表达水平均显著上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见图6。

3 讨论

常用中药车前草为车前科植物车前 *Plantago asiatica* L. 或平车前 *Plantago depressa* Willd. 的干燥

全草。味甘,性寒。归肝、脾经,具有清热利尿、祛痰、凉血、解毒等功效,用于治疗水肿、热淋涩痛、暑湿泻痢、吐血衄血、痈肿疮毒等病症。大车前苷为车前草的专属成分。本研究结果显示,大车前苷可显著降低糖尿病大鼠血糖含量及TC、TG、BUN、SCr水平,升高胰岛素、TP和ALB水平,减少尿液中PRO、BLO和BIL含量,减轻肾组织病理损伤。表明大车前苷可以改善STZ诱导的糖尿病大鼠病情,减轻糖尿病相关肾损伤,与二甲双胍疗效相当。

细胞外基质的异常累积,正是肾纤维化的主要特点^[11]。 α -SMA被认为是肌成纤维细胞的标志,与肾纤维化程度及肾脏疾病的进展呈正相关^[12]。E-cadherin是肾小管上皮细胞的标记物,在细胞连接和极化中发挥重要作用,也是上皮间质转化的标志蛋白,而上皮间质转化是导致细胞外基质生成的重要环节^[13]。本研究结果显示,大车前苷可上调糖尿病大鼠肾组织E-cadherin表达水平,下调 α -SMA表达水平,表明大车前苷可减轻糖尿病大鼠肾脏纤维化程度。

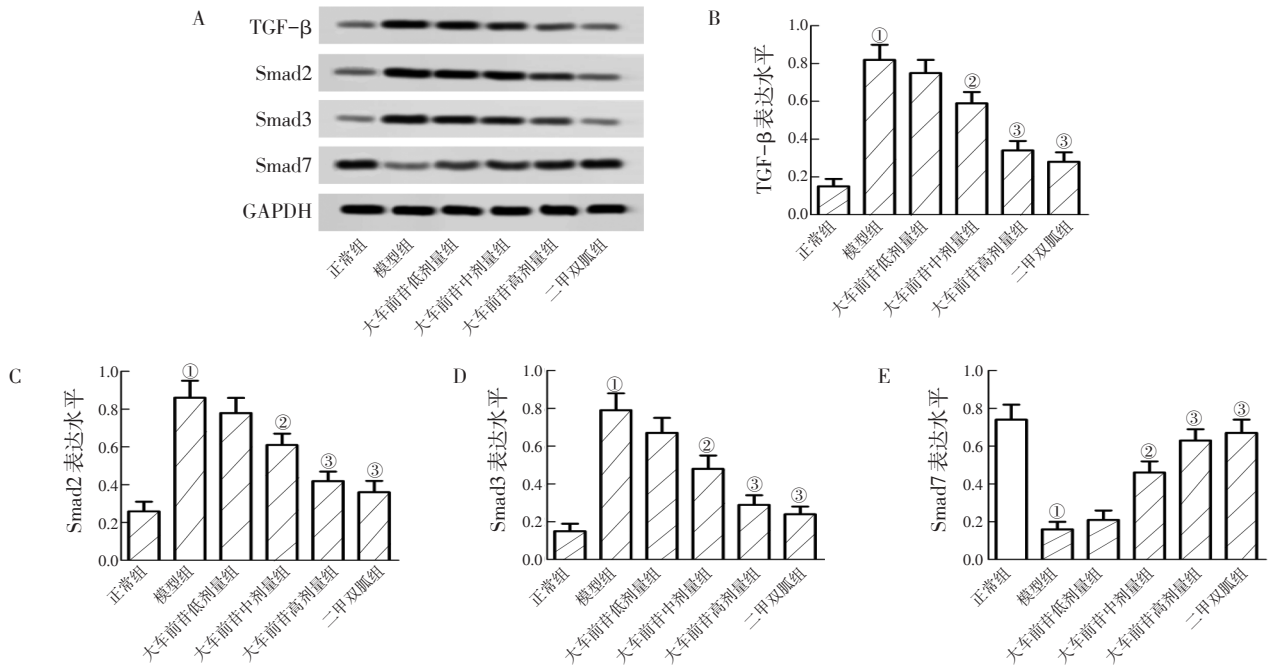


A. 肾组织TGF- β 阳性表达分布与表达水平(免疫组织化学法, $\times 200$); B. 肾组织E-cadherin和 α -SMA的电泳条带图像与表达水平(蛋白免疫印迹法)

① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图5 各组大鼠肾组织TGF- β 、E-cadherin和 α -SMA表达比较

Figure 5 Comparison of expression of TGF- β , E-cadherin and α -SMA in renal tissue of rats in various groups



A. TGF- β 、Smad2、Smad3 和 Smad7 的蛋白免疫印迹电泳条带；B. TGF- β 表达水平；C. Smad2 表达水平；D. Smad3 表达水平；E. Smad7 表达水平

① $P < 0.01$, 与正常组比较；② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图 6 各组大鼠肾组织 TGF- β 、Smad2、Smad3 和 Smad7 表达比较

Figure 6 Comparison of expressions of TGF- β , Smad2, Smad3 and Smad7 in renal tissue of rats in various groups

TGF- β 可启动经典和非经典途径发挥多种生物学效应。TGF- β 被确定为肾纤维化的关键介质, 它是一种纤维原性细胞因子, 通过激活其下游介质 Smad2 和 Smad3 活性介导肾纤维化^[14]。其中, Smad 信号被公认为是 TGF- β 信号在进行性肾纤维化中的主要通路^[15]。TGF- β 1 在结合其受体后通过磷酸化激活其下游介质 Smad2 和 Smad3 发挥其生物学作用。此外, 活化的 Smad2/3 与常见的 Smad4 形成异源复合物, 并易位进入细胞核以结合并调节靶基因的表达^[16]。在纤维形成的过程中, Smad3 被高度激活, 这与通过泛素 E3 连接酶依赖性降解机制下调抑制性 Smad7 有关^[17]。Smad3 和 Smad7 之间的平衡偏移导致肌成纤维细胞蓄积和活化, 使细胞外基质过度生成, 加剧肾纤维化^[18]。另外, 持续性糖尿病相关代谢和血液动力学扰动引起的肾脏炎症及相关修复反应, 激活诸如 Smad3 等纤维化促进蛋白, 可最终导致肾纤维化^[15]。本研究结果显示, 大车前苷能够上调 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织 Smad7, 下调 TGF- β 、Smad2 和 Smad3 表达, 与肾纤维化减轻趋势一致。因此, 我们推测大车前苷可能是通过调节 TGF- β /Smad 信号通路来

减轻糖尿病大鼠肾脏纤维化。

糖尿病肾病是由高血糖状态和晚期糖基化终末产物在肾脏的积累引起的, 氧化应激是糖尿病肾病的触发因素。有研究发现, 高葡萄糖刺激的肾小管上皮细胞, 产生活性氧簇 (ROS), 促进 TGF- β 1 表达增强, 最终导致肾纤维化^[13]。发生糖尿病时, 氧化应激反应增强, 可诱导肾组织细胞凋亡损伤, 使其成为糖尿病肾病进展的主要潜在机制^[9]。本研究结果显示, 大车前苷可降低糖尿病大鼠肾组织脂质过氧化物 MDA 水平, 升高抗氧化酶 GSH、GPx、GST 和 SOD 水平, 表明大车前苷可抑制糖尿病大鼠肾脏氧化应激反应, 从而减轻肾纤维化程度。

综上所述, 大车前苷可减轻 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾脏损伤和纤维化, 其机制可能与调节氧化应激反应和 TGF- β /Smad 信号通路有关。

参考文献:

- [1] DAI H, ALSALHE T A, CHALGHAF N, et al. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: an analysis of the global burden of disease study[J]. PLoS Med, 2020, 17(7): e1003198.

- [2] TOMINO Y, GOHDA T. The prevalence and management of diabetic nephropathy in Asia [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015, 1 (1): 52-60.
- [3] QI C, MAO X, ZHANG Z, et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 8637138.
- [4] ZHAO L L, MAKINDE E A, SHAH M A, et al. Rhinacanthins-rich extract and rhinacanthin C ameliorate oxidative stress and inflammation in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(4): e12812.
- [5] 陶鹏宇, 张悦. 六味地黄丸通过调控NF- κ B及TGF- β /smad双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(2): 99-104.
- [6] XIAO D, YANG R, GONG L, et al. Plantamajoside inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammation, and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells through the inactivation of Akt/NF- κ B pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(1): 45-52.
- [7] JUNG H Y, SEO D W, HONG C O, et al. Nephroprotection of plantamajoside in rats treated with cadmium [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(1): 125-136.
- [8] BAIG M A, PANCHAL S S. Streptozotocin-induced diabetes mellitus in neonatal rats: an insight into its applications to induce diabetic complications [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 16(1): 26-39.
- [9] GHULE A E, JADHAV S S, BODHANKAR S L. Trigonelline ameliorates diabetic hypertensive nephropathy by suppression of oxidative stress in kidney and reduction in renal cell apoptosis and fibrosis in streptozotocin induced neonatal diabetic (nSTZ) rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 740-748.
- [10] 宋向军, 陈晨. 红景天苷对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠血糖, 血脂和抗氧化能力的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(8): 933-937.
- [11] BÜLOW R D, BOOR P. Extracellular matrix in kidney fibrosis: more than just a scaffold [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67 (9): 643-661.
- [12] LI A, LIANG L, LIANG P, et al. Assessment of renal fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction with diffusion kurtosis imaging: comparison with alpha-SMA expression and (18)F-FDG PET [J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 66(2): 176-184.
- [13] LU Q, WANG W W, ZHANG M Z, et al. ROS induces epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β 1/PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 835-846.
- [14] 王华, 苏鹏飞. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾纤维化病变的作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(2): 180-185.
- [15] XU B H, SHENG J, YOU Y K, et al. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154013.
- [16] SONG M K, LEE J H, RYOO I G, et al. Bardoxolone ameliorates TGF- β 1-associated renal fibrosis through Nrf2/Smad7 elevation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 138: 33-42.
- [17] GIFFORD C C, TANG J, COSTELLO A, et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(2): 275-303.
- [18] DEVOCELLE A, LECRU L, FRANÇOIS H, et al. Inhibition of TGF- β 1 signaling by IL-15: a novel role for IL-15 in the control of renal epithelial-mesenchymal transition: IL-15 counteracts TGF- β 1-induced EMT in renal fibrosis [J]. *Int J Cell Biol*, 2019, 2019: 9151394.
- [19] ZHOU B, LI Q, WANG J, et al. Ellagic acid attenuates streptozotocin induced diabetic nephropathy via the regulation of oxidative stress and inflammatory signaling [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 16-27.

【责任编辑：侯丽颖】