

甘草酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子及纤维化因子的影响

李媛^{1,2}, 王珍¹, 曹雪¹, 侯绍章^{1*}

¹宁夏医科大学基础医学院, 宁夏银川 750004; ²宁夏医科大学护理学院, 宁夏银川, 750004

[中图分类号] R364.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1838.2023.0824

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李媛, 王珍, 曹雪, 等. 甘草酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子及纤维化因子的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 214-219.

[收稿日期] 2022-09-01 [录用日期] 2022-11-15 [上线日期] 2023-08-24

[摘要] **目的** 探讨甘草酸(GA)对高糖诱导的肾小球系膜细胞(SV40 MES13)炎症因子及纤维化因子的影响。**方法** 将培养的小鼠肾小球系膜细胞(SV40 MES13)分为对照(NG)组(5.6 mmol/L葡萄糖)、高糖(HG)组(30 mmol/L葡萄糖)及HG+GA组(30 mmol/L葡萄糖+200 μmol/L GA)。采用Western blotting检测各组细胞炎症因子白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6、IL-8及纤维化因子α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)蛋白表达水平, 免疫荧光检测各组IL-1β、TNF-α、α-SMA在细胞内的荧光表达强度, 酶联免疫吸附实验(ELISA)检测各组细胞培养上清中IL-1β、TNF-α、IL-6及IL-8的表达水平。**结果** Western blotting检测结果显示, 与NG组比较, HG组IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8及α-SMA蛋白的表达水平明显升高($P<0.01$); 与HG组比较, HG+GA组IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8和α-SMA蛋白表达量降低($P<0.05$)。细胞免疫荧光结果显示, 与NG组比较, HG组细胞内IL-1β、TNF-α和α-SMA因子的荧光强度明显增强($P<0.05$); 与HG组相比, HG+GA组细胞内IL-1β、TNF-α和α-SMA因子荧光强度明显降低($P<0.05$)。ELISA检测结果显示, 与NG组比较, HG组细胞培养上清中IL-1β、IL-6、TNF-α和IL-8蛋白表达水平升高($P<0.01$); 与HG组比较, HG+GA组IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-8表达水平明显降低($P<0.05$)。**结论** 甘草酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞的炎症因子及纤维化因子的表达均具有不同程度的抑制作用, 可能在糖尿病肾病的预防方面发挥重要作用。

[关键词] 糖尿病肾病; 高糖; 甘草酸; 肾小球系膜细胞; 炎症因子; 纤维化

Effect of glycyrrhizin on inflammatory factors and fibrotic factors in high glucose-induced glomerular mesangial cells

Li Yuan^{1,2}, Wang Zhen¹, Cao Xue¹, Hou Shao-Zhang^{1*}

¹School of Basic Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

²School of Nursing, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

*Corresponding author, E-mail: houshzh@nxmu.edu.cn

This work was supported by the Ningxia Natural Science Foundation Project (2021AAC03125)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of glycyrrhizic acid (GA) on the inflammatory and fibrotic factors in high glucose-induced glomerular mesangial cells (SV40 MES13). **Methods** Cultured mouse SV40 MES13 were divided into normal group (NG, 5.6 mmol/L glucose), high glucose group (30 mmol/L glucose) and HG+GA group (30 mmol/L glucose+200 μmol/L GA). The expression levels of inflammatory cytokines interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-6, IL-8 and α-smooth muscle actin (α-SMA) in different groups were detected by Western blotting. The fluorescence intensity of IL-1β, TNF-α and α-SMA in different groups were detected by immunofluorescence. The levels of IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-8 in the culture supernatant of different populations were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The protein

[基金项目] 宁夏自然科学基金(2021AAC03125)

[作者简介] 李媛, 博士研究生, 主要从事糖尿病及其并发症方面的研究

[通信作者] 侯绍章, E-mail: houshzh@nxmu.edu.cn

expressions of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 and α -SMA in HG group were significantly higher than those in NG group ($P < 0.01$); Compared with HG group, the protein expression levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 and α -SMA decreased significantly in HG+GA group ($P < 0.05$). The fluorescence intensity of inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and α -SMA increased in HG group than those in NG group ($P < 0.05$); While compared with the HG group, the fluorescence intensity of IL-1 β , TNF- α and α -SMA in HG+GA group decreased markedly ($P < 0.05$). The experimental results of ELISA showed that compared with NG group, the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-8 in cell supernatant increased in HG group ($P < 0.01$); while the levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 in HG+GA group significantly lower than those in HG group ($P < 0.05$). **Conclusion** Glycyrrhizic acid has certain inhibitory effect on high glucose-induced inflammatory factors and fibrotic factors in glomerular mesangial cells, which may play an important role in prevention of diabetic nephropathy.

[Key words] diabetic nephropathy; high glucose; glycyrrhizic acid; glomerular mesangial cells; inflammatory factor; fibrosis

近年来, 由于饮食方式的改变和人口老龄化趋势的加剧, 糖尿病及糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1-2]。据文献报道, DN患者约占糖尿病患者的40%^[3-4], 全世界30%~50%的终末期肾病(ESRD)是由DN引起的^[5-6], 到2030年, DN患者将超过6.43亿^[7]。DN进展的关键因素包括系膜细胞数量的异常及细胞因子表达水平的异常^[8]。DN有多种病理特征, 较为关键的是系膜区细胞外基质(ECM)积聚及肾小球硬化^[9-10]。此外, 系膜细胞还分泌多种炎症因子参与肾小球纤维化过程^[11], 炎症在DN的发展过程中起重要作用^[12-13], DN患者血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的过度表达^[14]也支持这个理论。因此, 有效抑制肾小球系膜细胞炎症和纤维化是DN的重要治疗手段^[13]。课题组前期研究结果表明, 甘草酸具有抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞活性的功效^[15], 也能够一定程度上减轻糖尿病小鼠肾组织氧化应激损伤^[16]。然而, 甘草酸对高糖条件下肾小球系膜细胞炎症因子的影响尚不明确。因此本实验探讨甘草酸对高糖条件下肾小球系膜细胞炎症因子的影响, 旨在为DN的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料与试剂 小鼠肾小球系膜细胞(SV40 MES13)购自武汉普诺赛公司; BCA蛋白测定试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 6 cm培养皿购自无锡耐思生物科技有限公司; ELISA试剂盒购自江苏酶免实业有限公司; 青霉素-链霉素混合液、甘草酸(GA)购自北京索莱宝公司; IL-1 β 、IL-6、IL-8及TNF- α 抗体购自安诺伦(北京)生物科技有限公司; α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)购自美国Proteintech公司; BSA购自中山金桥公司; 异硫氰酸荧光素(FITC)-共轭二级抗体购自亚科因(武汉)生物技术有限公司。胰蛋白酶-EDTA消化液、DMEM高糖培养基(PM150210)、DMEM低糖培养基(PM150220)、胎牛血清(FBS)购自美国Hyclone实验室; D-葡萄糖粉末

购自美国Sigma公司; 聚偏氟乙烯膜(PVDF)购买自美国Millipore公司。

1.2 细胞培养及实验分组 将小鼠肾小球系膜细胞分为对照(NG)组(5.6 mmol/L葡萄糖)、高糖(HG)组(30 mmol/L葡萄糖)及HG+GA组(30 mmol/L葡萄糖+200 μ mol/L GA), 分别干预培养48 h。小鼠肾小球系膜细胞分别于细胞培养基(DMEM低糖及DMEM高糖培养基)中培养, 并补充10%的胎牛血清及1%的抗生素(100 U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素), 将细胞置于37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂培养箱中生长培养。

1.3 Western blotting 检测炎症因子及纤维化因子的表达水平 将贴壁的小鼠肾小球系膜细胞干预48 h后, 弃去培养基, PBS洗3次, 加入适量胰酶消化系膜细胞, 室温消化2~5 min后加入培养基终止消化, 并于室温下1500 r/min的低速离心机中离心5~10 min。BCA法测定蛋白浓度。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参蛋白, 配制SDS-PAGE凝胶, 12%分离胶、5%浓缩胶, 每孔上样10 μ l蛋白液, 80 V条件下行凝胶电泳实验, 恒流200 mA湿转1 h, 10%脱脂牛奶封闭2 h, 采用兔抗IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8及 α -SMA多克隆抗体于4 $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜, 第2天37 $^{\circ}$ C孵育30 min, 1 \times TBST溶液漂洗10 min \times 3次, 采用山羊抗兔HRP抗体室温摇床孵育2 h, 1 \times TBST溶液漂洗10 min \times 3次。最后于黑暗的环境下滴加ECL化学发光HRP底物反应液进行化学发光。

1.4 细胞免疫荧光检测 各组细胞炎症因子的表达变化 在24孔板内进行细胞爬片, 干预48 h之后, 用4%的多聚甲醛溶液固定, PBS清洗3次, 将细胞爬片取出, 置于载玻片上, 滴加山羊血清于37 $^{\circ}$ C温箱封闭2 h, 然后采用兔抗IL-1 β 、TNF- α 及 α -SMA多克隆抗体孵育, 于4 $^{\circ}$ C冰箱过夜, 第2天在室温下与异硫氰酸荧光素(FITC)-共轭二级抗体常温避光孵育1 h, DAPI封片, 随后在荧光显微镜下观察荧光图像。

1.5 ELISA检测细胞培养上清液中炎症因子的表达变化 在显微镜下观察培养皿中的细胞生长密度至80%时, 用胰酶消化细胞, 再分别加入NG组、HG

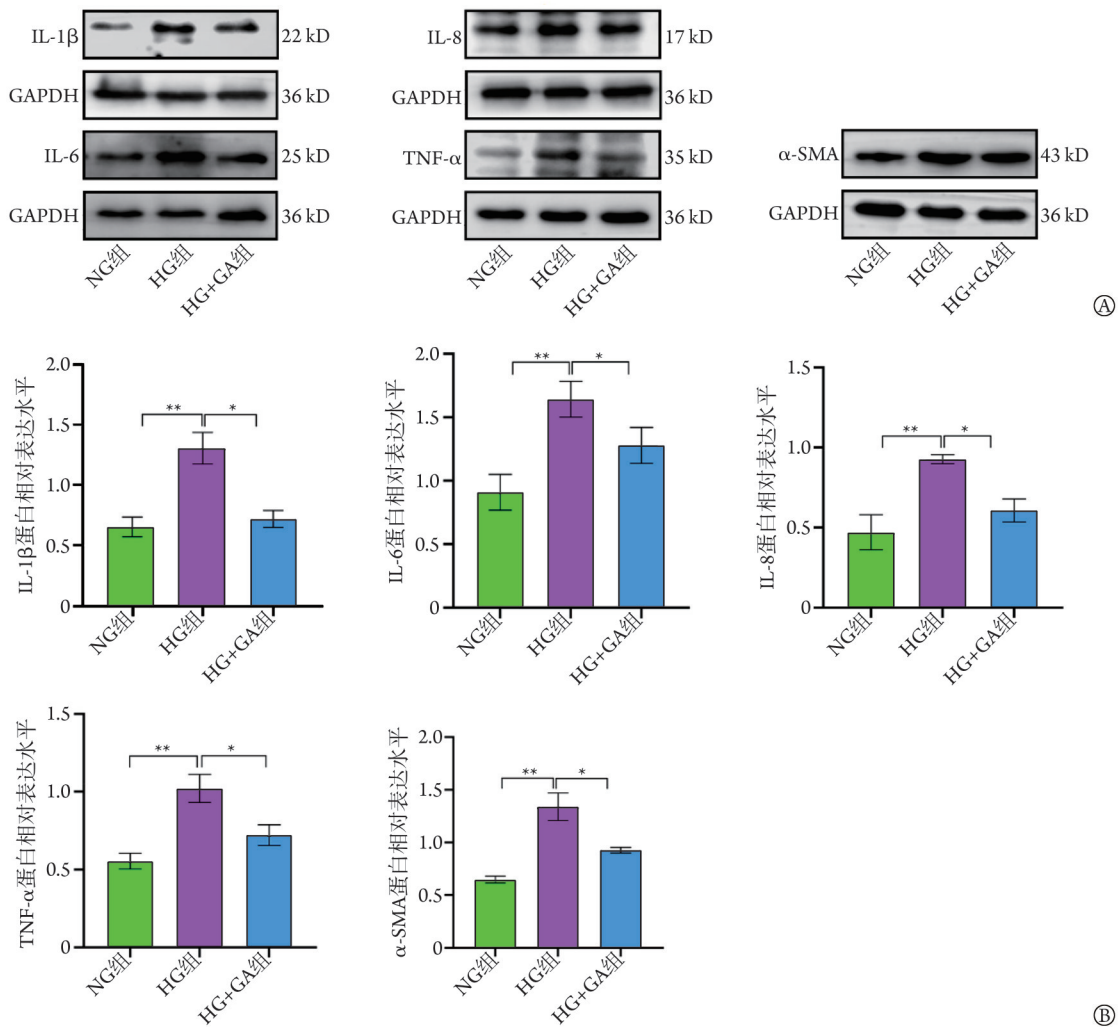
组、HG+GA组干预的培养基终止消化。以1500 r/min离心10 min,在6 cm培养皿中接种 1×10^5 个细胞,待细胞贴壁,干预48 h后,提取各组细胞培养上清,根据ELISA试剂盒说明书,通过酶标仪测定的吸光度(OD)值来测定细胞培养上清中相关因子表达量的变化。

1.6 统计学处理 采用SPSS 23.0和GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析。各实验独立重复3次,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 甘草酸对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞炎症因子表达水平的影响 Western blotting检测结果显示,与NG组比较,HG组的IL-1 β 、IL-6、IL-8、 α -SMA和TNF- α 蛋白表达水平明显升高($P < 0.01$),而HG+GA组则无明显变化($P > 0.05$);与HG组比较,HG+GA组IL-1 β 、IL-6、IL-8、 α -SMA和TNF- α 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$)(图1)。



GAPDH. 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; IL-1 β . 白细胞介素-1 β ; IL-6. 白细胞介素-6; IL-8. 白细胞介素-8; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; α -SMA. α -平滑肌肌动蛋白; NG. 对照; HG. 高糖; HG+GA. 高糖加甘草酸处理; A. Western blotting检测各炎症因子蛋白的表达水平; B. 各炎症因子蛋白表达水平的柱状图; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

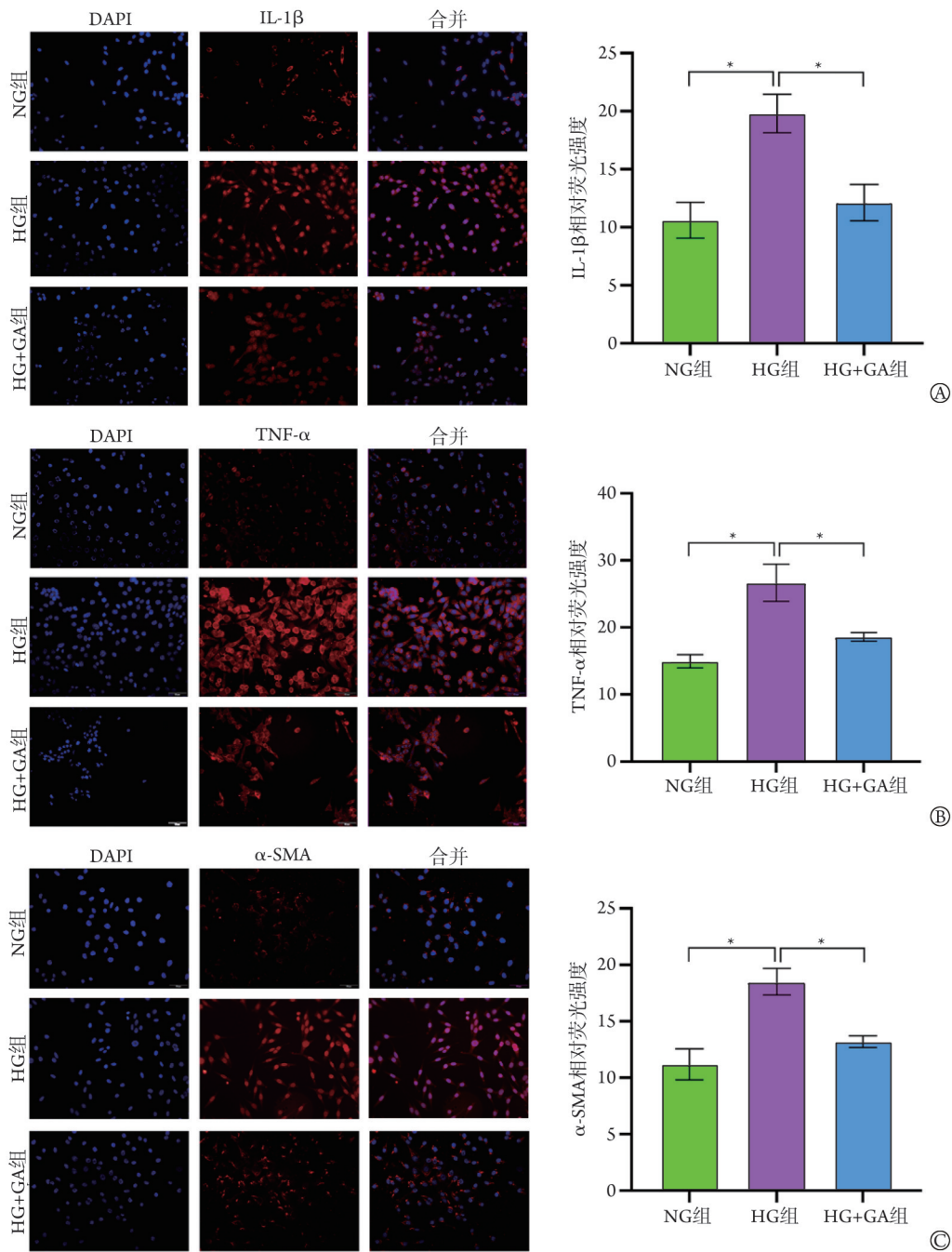
图1 Western blotting检测小鼠肾小球系膜细胞IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、 α -SMA蛋白因子的表达水平

Fig.1 Protein expression of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and α -SMA in mouse glomerular mesangial cells were detected by Western blotting

2.2 免疫荧光检测各组肾小球系膜细胞IL-1 β 、TNF- α 、 α -SMA的表达水平 免疫荧光检测结果显示,与NG组比较,HG组细胞IL-1 β 、TNF- α 及 α -SMA荧光强度明显增强($P < 0.05$);而与HG组比较,HG+GA组的IL-1 β 、TNF- α 及 α -SMA的荧光强

度明显减弱($P < 0.05$)(图2)。

2.3 甘草酸对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞炎症因子分泌的影响 ELISA检测结果显示,与NG组比较,HG组IL-1 β 、IL-8、TNF- α 和IL-6分泌水平明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而HG+GA组无明显变化



IL-1β. 白细胞介素-1β; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; α-SMA. α-平滑肌肌动蛋白; NG. 对照; HG. 高糖; HG+GA. 高糖加甘草酸处理; A. IL-1β; B. TNF-α; C. α-SMA; *P<0.05

图2 免疫荧光检测小鼠肾小球系膜细胞IL-1β、TNF-α、α-SMA因子荧光强度的表达

Fig.2 Fluorescence intensity of IL-1β, TNF-α and α-SMA in mouse glomerular mesangial cells were detected by immunofluorescence

($P>0.05$); 与HG组比较, HG+GA组IL-8、IL-1β、TNF-α及IL-6分泌水平降低($P<0.05$)(表1)。

3 讨论

DN的发病机制复杂, 进展过程中的促炎症和促纤维化过程往往源于代谢改变、超滤过、反应性氧化应激(ROS)、免疫和炎症激活及随后的纤维化^[17-23]。DN绝大多数集中在以糖尿病为主的患者和肾脏功能发生减退的患者中, 这类患者的肾脏因糖

尿病的影响而发生形态学或病理结构的变化^[24], 最终导致肾脏出现一系列的临床症状^[25]。发挥主要过滤功能的肾小球基膜主要由肾小球系膜细胞及系膜基质共同构成, 在病理条件下, 系膜细胞被激活, 导致其过度增殖及分泌细胞外基质和多种炎性因子, 所有这些都参与了肾小球纤维化的过程^[11]。许多证据表明, 炎症作为DN的重要致病机制^[26], 在高糖的刺激下, 小鼠SV40 MES13细胞在形态学及相关蛋白因子的表达发生了一系列变化^[27], IL-1β、IL-6、

表1 甘草酸对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞炎性因子分泌水平的影响($n=3, \bar{x}\pm s$)

Tab.1 Effects of glycyrrhizic acid on high glucose-induced secretion of inflammatory cytokins in mouse glomerular mesangial cells ($n=3, \bar{x}\pm s$)

组别	IL-1 β (ng/L)	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)	TNF- α (ng/L)
NG组	39.58 \pm 4.53	25.70 \pm 1.75	32.32 \pm 3.86	607.44 \pm 48.01
HG组	99.62 \pm 4.06 ⁽²⁾	44.20 \pm 7.45 ⁽¹⁾	76.41 \pm 6.04 ⁽²⁾	891.57 \pm 32.09 ⁽²⁾
HG+GA组	62.86 \pm 3.21 ⁽¹⁾	27.62 \pm 6.82 ⁽³⁾	46.64 \pm 3.54 ⁽³⁾	737.50 \pm 70.5 ⁽³⁾

IL-1 β . 白细胞介素-1 β ; IL-6. 白细胞介素-6; IL-8. 白细胞介素-8; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; NG. 对照; HG. 高糖; HG+GA. 高糖加甘草酸处理; 与NG组相比, (1) $P<0.05$, (2) $P<0.01$; 与HG组相比, (3) $P<0.05$

TNF- α 炎性因子的蛋白表达水平明显升高^[28], 且在临床DN患者血清中也发现IL-1 β 、IL-6和TNF- α 存在过度表达情况^[14,29]。此外, 本研究也发现, 肾小球系膜细胞炎性因子IL-1 β 、IL-6、IL-8及TNF- α 在高糖条件下表达增高; 甘草酸干预诱导后, IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 表达降低。以上研究均提示促炎细胞因子分泌过多很可能与肾损伤加剧有关^[30]。

甘草酸是从豆科植物甘草的根、茎中浓缩提炼所得, 甘草的根、茎中含有甘草酸, 即三萜皂甙, 为甘草中最主要的活性成分^[31]。本课题组前期研究发现, 甘草酸在一定程度上可减轻DN的进展^[15-16,32-33], 但有关GA保护DN的具体机制尚未阐明。有研究发现, Smad3的高表达可促进糖尿病小鼠肾纤维化的发展, 这一过程可通过敲除Smad3被抑制^[34]; 本课题组前期研究发现, TGF- β_1 和P-Smad2、3在高糖处理的肾小球系膜细胞中高表达, 甘草酸干预组可以减少高糖诱导的肾小球系膜细胞TGF- β_1 和P-Smad2、3的表达, 提示甘草酸抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞细胞外基质的产生^[15]可能与TGF- β_1 -Smads信号通路有关^[15]。本课题组前期构建了糖尿病小鼠动物模型, 发现甘草酸可激活AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路从而预防DN的进展, 且甘草酸可抑制 α -SMA的表达从而发挥减缓肾纤维化的作用^[16]。本研究也验证了在高糖条件下肾小球系膜细胞纤维化因子 α -SMA的表达升高, 甘草酸干预诱导后 α -SMA的表达降低。目前, 有多种传统的中草药用于DN的研究。胡芦巴碱(TRL)是胡芦巴种子提取物中的一种活性成分, 可通过调节Wnt信号通路逆转高糖诱导的系膜细胞增殖和纤维化^[35]。祛风通络方可通过抑制p38 MAPK信号通路降低高糖诱导的人肾小球系膜细胞炎性因子的表达, 从而减轻炎症反应^[28]。这些药物对DN炎症的抑制作用提示长期的炎症会促进肾纤维化过程, 可导致发生终末期肾病^[36], 而服用适当的药物可减缓这一病变的进展, 也为研究甘草酸对于DN的预防作用提供了理论思路。

综上所述, 甘草酸作为有效的中草药, 可通过

逆转高糖诱导的肾小球系膜细胞炎性因子的表达, 从而逆转细胞纤维化因子的表达, 最终起到保护肾小球系膜细胞的功效, 为甘草酸作为DN的治疗药物提供了理论支撑, 可作为进一步探究DN发生机制的关键环节。但是, 本研究尚存在不足之处, 仅在细胞层面进行研究, 未在DN的动物模型中进行实验, 因此, 后续将进一步在DN动物模型中验证甘草酸对肾炎症及纤维化的影响, 以为甘草酸防治DN的临床应用提供参考。

【参考文献】

- [1] Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 443-455.
- [2] 刘兴梅, 沈燕, 班晓霞, 等. PTEN对糖尿病肾病肾间质纤维化的作用及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(5): 435-441.
- [3] Han Q, Zhu H, Chen X, et al. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. *Front Med*, 2017, 11(3): 319-332.
- [4] Szejder M, Piwkowska A. AMPK signalling: implications for podocyte biology in diabetic nephropathy[J]. *Biol Cell*, 2019, 111(5): 109-120.
- [5] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(4): 510-533.
- [6] 张漫, 曹慧霞, 焦晓静, 等. 糖尿病肾病抗炎治疗研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(4): 375-379.
- [7] Shahin DHH, Sultana R, Farooq J, et al. Insights into the uses of traditional plants for diabetes nephropathy: a review[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(7): 2887-2902.
- [8] Cao Y, Cao X, Sun L, et al. miR-206 inhibits cell proliferation and extracellular matrix accumulation by targeting hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) in mesangial cells treated with high glucose[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 10036-10044.
- [9] 胡佳, 张海霞, 苏婉露, 等. 间充质干细胞对2型糖尿病小鼠糖尿病肾病进展的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 383-393.
- [10] Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, et al. Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(1): 138-148.
- [11] Zhao JH. Mesangial cells and renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 165-194.
- [12] 依超, 温海滨, 覃勋, 等. 三七皂苷R1对高糖诱导HK-2细胞转分化的作用及其机制研究[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35

- (3): 311-314.
- [13] 杜艺, 崔彤霞, 马文洁, 等. 荞麦黄酮通过下调 lncRNA DLX6-AS1 抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子表达和纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 37-40.
- [14] Lin M, Song D, Zhang S, *et al.* Dysregulation of miR-638 in diabetic nephropathy and its role in inflammatory response[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 122.
- [15] 冉喆, 王玉军, 王珍, 等. 甘草酸对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 371-376.
- [16] Hou SZ, Zhang T, Li Y, *et al.* Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling in db/db mice[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 2865912.
- [17] 黄玉林, 马坤岭. 糖尿病肾病遗传调控机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(7): 856-862.
- [18] 耿明胜, 田耘, 李小会, 等. 黑木耳多糖生物学功能针对糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(9): 892-895.
- [19] Lee JY, Yang JW, Han BG, *et al.* Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(3): 480-491.
- [20] Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, *et al.* Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26(6): 491-500.
- [21] Honda T, Hirakawa Y, Nangaku M. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 414-426.
- [22] Bhatia D, Capili A, Choi ME. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: potential therapeutic approaches [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(3): 244-258.
- [23] Hasegawa S, Inoue T, Inagi R. Neuroimmune interactions and kidney disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(3): 282-294.
- [24] 万金艳, 龙宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [25] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [26] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de FM, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [27] 赵静, 张丽英, 康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病肾系膜细胞 NLRP3 炎症小体活化通路及机制[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 41-46.
- [28] 苏冠旬, 李丽娜, 陈宇, 等. 祛风通络方对高糖诱导人肾小球系膜细胞炎症反应的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(4): 18-21, 32.
- [29] 周泽麟, 李巧云, 李雅, 等. 趋化因子 CXCL13 及其受体 CXCR5 在 1 型糖尿病 DPNP 中的作用机制[J]. 新医学, 2021, 52(2): 102-108.
- [30] Jiang W, Yuan X, Zhu H, *et al.* Inhibition of histone H3K27 acetylation orchestrates interleukin-9-mediated and plays an anti-inflammatory role in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 231.
- [31] 董兰岚, 罗高兴. 光增强甘草酸水凝胶支架在糖尿病创面修复中的免疫调节[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 967.
- [32] 侯绍章, 张婷, 李媛, 等. 甘草酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激损伤的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(27): 3745-3747, 3751.
- [33] 王玉军, 王珍, 赵天琪, 等. 甘草酸对高糖诱导小鼠足细胞损伤的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(3): 267-271.
- [34] Xu BH, Sheng J, You YK, *et al.* Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154013.
- [35] Chen C, Shi Y, Ma J, *et al.* Trigonelline reverses high glucose-induced proliferation, fibrosis of mesangial cells *via* modulation of Wnt signaling pathway[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 28.
- [36] Meng XM. Inflammatory mediators and renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 381-406.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®