

环孢素 A 对糖尿病肾病大鼠足细胞氧化应激损伤的作用研究

张锦华, 张媛, 高明, 朱小静, 李立立*

西安市人民医院(西安市第四医院) 肾脏内科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 通过构建糖尿病肾病(DN)大鼠模型,研究环孢素 A 对 DN 大鼠足细胞氧化应激损伤的影响。**方法** 将 30 只 SPF 级 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和环孢素 A 组,每组 10 只。通过高糖高脂饲料联合链脲佐菌素(STZ)建造大鼠 DN 大鼠模型(ip 40 mg/kg 1%链脲佐菌素)。建模 4 周后,环孢素 A 组大鼠 ig 3 mg/kg 环孢素 A,1 次/d,连续给药 4 周,其余两组 ig 等量饮用水。记录大鼠体质量,尿蛋白测定试剂盒检测 24 h 尿蛋白,全自动血糖仪检测空腹血糖(FBG);AU480 全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)和尿素氮(BUN);化学荧光法检测活性氧(ROS);化学比色法检测过氧化物歧化酶(SOD)活性;硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA)水平;Western blotting 检测肾组织 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比,模型组大鼠体质量明显减轻,24 h 尿蛋白、FBG、Scr、BUN、ROS 水平和 MDA 含量显著增加,nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达显著增加,而 SOD 活性明显降低($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比,环孢素 A 组大鼠体质量显著增加,24 h 尿蛋白、Scr、BUN、ROS 水平及 MDA 含量显著降低,nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达显著降低,而 SOD 活性明显升高($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 环孢素 A 可能通过调控 p38 MAPK 信号通路抑制氧化应激,改善 DN 大鼠肾组织足细胞损伤,缓解 DN 大鼠病情进展。

关键词: 环孢素 A; 糖尿病肾病; 足细胞; 空腹血糖; 尿素氮; 氧化应激

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0019-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.003

Effects of cyclosporine A on oxidative stress injury of podocytes in diabetic nephropathy rats

ZHANG Jin-hua, ZHANG Yuan, GAO Ming, ZHU Xiao-jing, LI Li-li

Department of Nephrology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To study the effect of cyclosporine A on oxidative stress injury of podocytes in a diabetic nephropathy (DN) rats model. **Methods** 30 SPF SD rats (10 rats in each group) were randomly divided into control group, model group and cyclosporine A group. The rat model of diabetic nephropathy was established by high-sugar and high-fat diet combined with streptozotocin (STZ) (40 mg/kg ip 1% streptozotocin). After 4 weeks of modeling, the rats in cyclosporine A group were intragastrically administered with cyclosporine A of 3 mg/kg, once daily for 4 weeks, and the other two groups were given the same amount of drinking water. The body mass of rats was recorded, 24 h urinary protein, fasting blood glucose (FBG), serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) were measured by urine protein determination Kit, automatic blood glucose analyzer, reactive oxygen species (ROS) were detected by chemical fluorescence method, superoxide dismutase (SOD) was detected by chemical colorimetry, malondialdehyde (MDA) was detected by thiobarbituric acid colorimetry, and renal protein expression levels of nephrin, p38 MAPK and p-p38 MAPK were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the body weight of the model group was significantly lighter, the levels of 24 h urinary protein, FBG, Scr, BUN, ROS and MDA were significantly increased, and the protein expressions of nephrin, p38 MAPK and p-p38 MAPK were significantly increased, while the activity of SOD was significantly decreased ($P < 0.05$ and 0.01). Compared with the model group, the body weight of cyclosporine A group significantly increased, the levels of 24 h urinary protein, Scr, BUN, ROS, and MDA were significantly decreased, the expression of nephrin, p38MAPK, and p-p38MAPK protein were significantly decreased, while the activity of SOD were significantly increased

收稿日期: 2021-10-22

基金项目: 西安市卫生健康委员会科研一般研究项目(2020yb12)

作者简介: 张锦华,女,硕士研究生,研究方向为糖尿病肾病、IgA 肾病发病机制。E-mail: jin.huazhang@163.com

*通信作者: 李立立,主治医师,硕士。E-mail: lilili2983@126.com

in cyclosporine A group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Cyclosporine A may inhibit oxidative stress by regulating p38MAPK signaling pathway, improve podocyte injury in renal tissue of DN rats and alleviate the disease progression of DN rats.

Key words: cyclosporin A; diabetic nephropathy; podocyte; fasting blood glucose; blood urea nitrogen; oxidative stress

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是持续高血糖状态引发机体糖脂代谢障碍致肾脏损伤, 是发病率最高的糖尿病并发症之一, 也是引起肾衰竭的重要因素, 约 40% 新发的终末期肾脏病由 DN 引起^[1]。足细胞是肾小球滤过膜的构成部分, 在 DN 发病中受损最早, 足细胞损伤是糖尿病患者出现尿蛋白的原因^[2]。虽然足细胞的损伤是有多个因素作用导致, 但 DN 患者持续高血糖刺激诱导产生的氧化应激是导致足细胞损伤的重要因素^[3-4]。因此, 减少足细胞氧化应激反应可抑制 DN 的发生发展。

环孢素 A 是钙调磷酸酶抑制剂的代表药物, 具有强效免疫抑制作用, 广泛用于心脏、肝、肾移植术后, 也可用于治疗免疫疾病^[5]。环孢素 A 能特异性地抑制辅助 T 淋巴细胞, 干扰 T 淋巴细胞的增殖, 分泌炎症因子, 具有免疫抑制作用, 同时, 环孢素 A 还可有效缓解氧化应激损伤^[6], 但环孢素 A 能否减轻 DN 引发的足细胞氧化应激反应还未见报道。本研究通过饲喂高脂饲料联合注射链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 建立 DN 大鼠足细胞损伤模型, 探究环孢素 A 改善 DN 大鼠足细胞氧化应激的作用机制, 为 DN 的临床治疗寻找新的思路 and 依据。

1 材料与方法

1.1 动物

8 周 SPF 级健康 SD 雄性大鼠, 体质量 200~220 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SYXK (京) 2017-0033。实验过程遵循 “3R” 原则。

1.2 试剂与仪器

SD 大鼠饲料购自北京孚博生物科技有限公司, 高糖高脂饲料配方为 60% 普通饲料、3% 蛋黄、17% 猪油、20% 蔗糖。STZ 购自美国 Sigma 公司。环孢素软胶囊, 规格 25 mg/粒, 产品批号 190738, 购自浙江瑞邦药业有限公司。血糖仪及试纸购自德国罗氏公司。一抗 nephrin (1:500, 货号 ab235903)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK, 1:150, 货号 ab31828) 和 p-p38 MAPK (1:100, 货号 ab278674) 购自美国 Abcam 公司, 人磷酸甘油酸脱氢酶 (GADPH, 货号 ab153270), 购自美国 Abcam 公司。

AU480 全自动生化仪购自日本奥林巴斯公司。尿蛋白测定试剂盒 (货号 YL02397G) 购自上海雅吉生物科技有限公司。活性氧 (ROS, 货号 ab113851)、丙二醛 (MDA, 货号 ab112423)、过氧化物歧化酶 (SOD, 货号 ab80946) 检测试剂盒均购自美国 Abc 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 DN 模型建立与分组 取 SD 雄性大鼠 30 只, 大鼠自由饮水和进食, 饲养于温度 (20 ± 2) °C, 湿度 50%~80%, 12 h/d 光照, 白昼交替的环境中。随机分为对照组、模型组、环孢素 A 组, 每组 10 只。对照组饲喂普通饲料, 其余两组饲喂高糖高脂饲料。按 40 mg/kg ip 1% STZ, STZ 溶液临用前配制, 溶解于 0.1 mol/L、pH 4.2 枸橼酸盐缓冲液中。术前 12 h, 禁食不禁水, 对照组大鼠 ip 等体积的枸橼酸盐缓冲液。建模 72 h 后, 大鼠尾静脉采血, 收集 24 h 尿液, 采用全自动血糖仪测血糖, 尿蛋白测定试剂盒检测 24 h 尿蛋白含量, 以 2 次随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L, 24 h 尿蛋白排泄 > 30 mg 视为 DN 造模成功。

建模 4 周后, 根据参考文献^[7], 环孢素 A 组大鼠 ig 3 mg/kg 环孢素 A, 其余两组 ig 等量饮用水, 1 次/d, 连续给药 4 周。

1.3.2 标本收集 建模 4 周后, 记录大鼠体质量, 将大鼠放入代谢笼中, 禁食不禁水, 收集 24 h 尿液, 混匀后离心, 取上层清尿液 10 mL, -20 °C 保存, 尿蛋白测定试剂盒检测 24 h 尿蛋白含量。尾静脉取血检测大鼠空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、血肌酐 (serum creatinine, Scr) 和尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)。环孢素 A 组干预 4 周后处死, 处死前 1 d 记录体质量, 再次检测 24 h 尿蛋白、FBG、Scr 和 BUN。双侧肾脏采用生理盐水灌洗, 取出肾脏, 去除包膜, 称总质量, 取部分肾组织于 4% 甲醛中固定, 常规脱水、包埋, 进行 PAS 染色, 切片经脱蜡、高碘酸氧化、洗涤、封片, 光镜下观察肾组织病理改变, 肾小球及小管基底膜、糖原呈品红色, 胞核呈蓝色。取部分肾皮质切成多个 1 mm³ 组织, 固定, 电镜下观察组织超微结构, 并进行肾脏病理相关指标的分析处理, 包括基底膜厚度测定及足细胞相对密度测定。另剩余肾脏组织速冻于液氮中,

冷却后转入 -80°C 超低温冰箱保存。

1.3.3 生化指标检测 采用罗氏全自动血糖仪检测大鼠空腹血糖含量,采用 AU480 全自动生化分析仪检测 Scr 和 BUN,采用化学荧光法检测 ROS,采用化学比色法检测 SOD,采用硫代巴比妥酸比色法检测 MDA,所有操作严格按照相应试剂盒说明书进行,每组实验独立重复 3 次。

1.3.4 Western blotting 法检测蛋白表达水平 提取各组大鼠足细胞总蛋白,BCA 法蛋白定量,加入缓冲液,蛋白变性后进行 SDS-PAGE 电泳。PVDF 膜,5%脱脂奶粉封闭 2 h,加入 nephrin 抗体(1:500)、p38 MAPK 抗体(1:150)、p-p38 MAPK 抗体(1:100)、GADPH 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。洗膜后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:4000)振荡孵育 2 h,洗膜后用增强化学发光法检测。以 GADPH 为内参,计算各组细胞中 nephrin、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白相对表达水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0、Graph Pad Prism 6 软件对本研究的所有数据进行统计学分析,组间采用独立样本的 t 检验,3 组间均值比较采用 F 检验。

2 结果

2.1 环孢素 A 对大鼠体质量的影响

实验中模型组和环孢素 A 组各死亡 1 只大鼠,共 28 只大鼠完成实验干预。与对照组比较,模型组大鼠出现多饮多尿、毛色暗淡无光泽、精神萎靡等变化,

体质量明显减轻($P<0.01$);与模型组比较,环孢素 A 组大鼠毛发出现光泽恢复,活动增加,精神状态有一定改善,体质量显著增加($P<0.01$),见表 1。

2.2 环孢素 A 对大鼠生化指标的影响

与对照组相比,模型组大鼠 24 h 尿蛋白、FBG、Scr 和 BUN 均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与模型组相比,环孢素 A 组大鼠 FBG 无明显差异,而 24 h 尿蛋白、Scr 和 BUN 均降低,差异显著($P<0.05$)。结果提示,环孢素 A 干预可缓解 DN 大鼠肾损伤,见图 1。

2.3 环孢素 A 对大鼠肾组织 ROS 水平、MDA 含量和 SOD 活性的影响

与对照组比较,模型组 ROS 水平、MDA 含量显著增加,而 SOD 活性明显降低($P<0.01$);与模型组比较,环孢素 A 组 ROS 水平、MDA 含量显著降低, SOD 活性明显升高($P<0.01$),说明环孢素 A 干预可显著降低 DN 大鼠足细胞氧化应激损伤,见表 2。

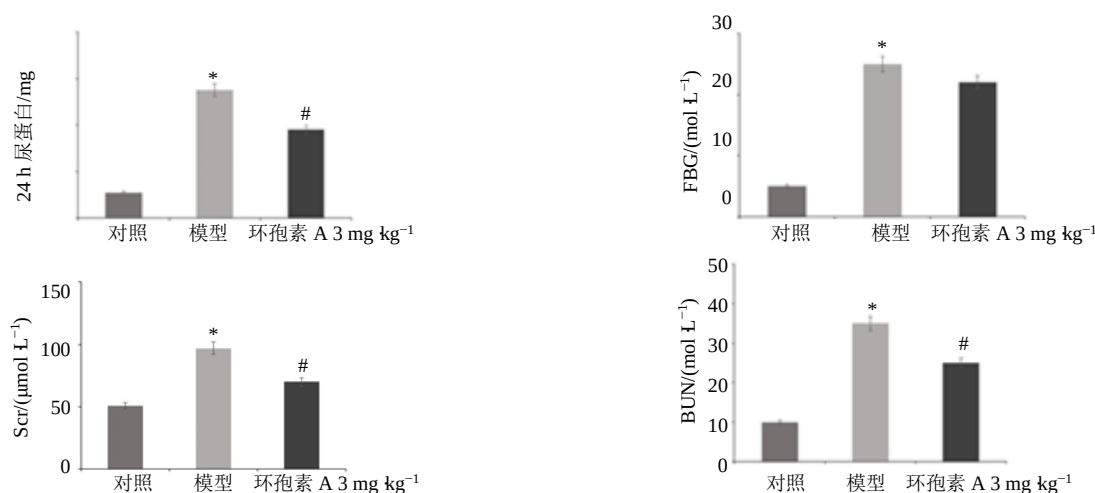
表 1 环孢素 A 对大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of cyclosporine A on body mass of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	剂量/(mg kg ⁻¹)	体质量/g
对照	10	—	410.38 $\pm$ 16.42
模型	9	—	273.83 $\pm$ 10.66**
环孢素 A	9	3	351.27 $\pm$ 12.75##

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; ## $P<0.01$ vs model group



与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group; # $P<0.05$ vs model group

图 1 环孢素 A 对大鼠 24 h 尿蛋白、FBG、Scr 和 BUN 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 Effects of cyclosporine A on 24 h urinary protein, FBG, Scr and BUN of rats ($\bar{x} \pm s$)

表 2 环孢素 A 对大鼠肾组织 ROS 水平、MDA 含量和 SOD 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of cyclosporine A on ROS level, MDA content and SOD activity in rat kidney ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	剂量/(mg kg ⁻¹)	ROS/(RLU·mL ⁻¹)	MDA/(μmol·mL ⁻¹)	SOD/(μg·mL ⁻¹)
对照	10	—	2.57±0.36	10.23±1.93	32.11±2.75
模型	9	—	7.85±0.66**	34.63±2.44**	9.56±1.37**
环孢素 A	9	3	4.50±0.39 ^{##}	18.37±1.59 ^{##}	19.33±2.26 ^{##}

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{##} $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$ vs model group

2.4 环孢素 A 对大鼠肾组织病理学的影响

对照组大鼠肾脏结构清晰, 肾小球、肾小管及肾间质无明显改变; 与对照组比较, 模型组肾小球体积显著增大, 毛细血管襻扩张, 肾小球系膜细胞

增殖, 系膜区基质增多、增宽, 基底膜增厚; 环孢素 A 组较模型组有不同程度的改善, 肾小球体积缩小, 毛细血管襻回缩, 系膜细胞及基质较前减少, 基底膜增厚较前减轻, 见图 2。

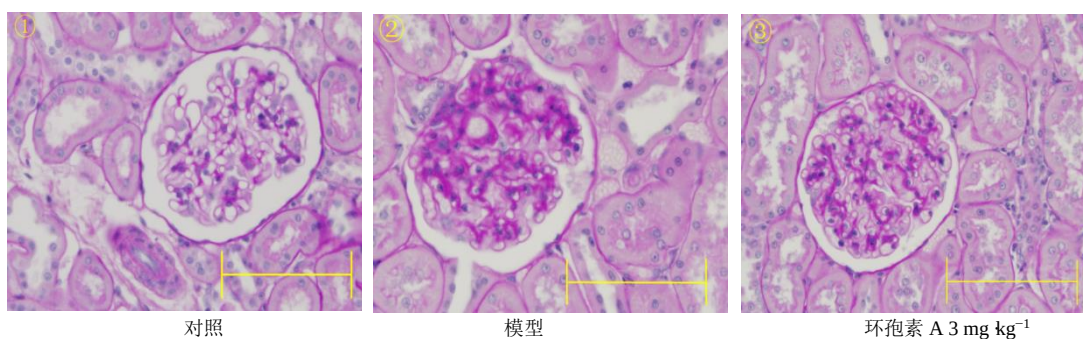


图 2 环孢素 A 对大鼠肾组织病理学的影响 (PAS, ×200)

Fig. 2 Effects of cyclosporine A on histopathology of rat kidney (PAS, ×200)

2.5 环孢素 A 对大鼠足细胞超微结构的影响

电镜下对照组大鼠足细胞结构正常, 基底膜均匀, 未见明显增厚; 模型组大鼠足突增宽、融合甚至消失, 基底膜增厚, 环孢素 A 组足突宽度减小, 融合减轻, 基底膜增厚程度减轻见图 3。模型组足细胞密度、基底膜厚度较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 环孢素 A 干预后两者均明显减轻 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.6 环孢素 A 对大鼠足细胞 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响

Western blotting 结果显示, 与对照组比较, 模

型组 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 环孢素 A 干预后 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), 结果表明, 环孢素 A 抑制模型大鼠足细胞 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白过表达, 环孢素 A 干预缓解模型大鼠足细胞损伤可能与 p38 MAPK 通路有关, 见图 5。

3 讨论

DN 的发病机制复杂, 与遗传、血糖、血脂异常引起的代谢紊乱, 炎症介质、血管紧张素、细胞

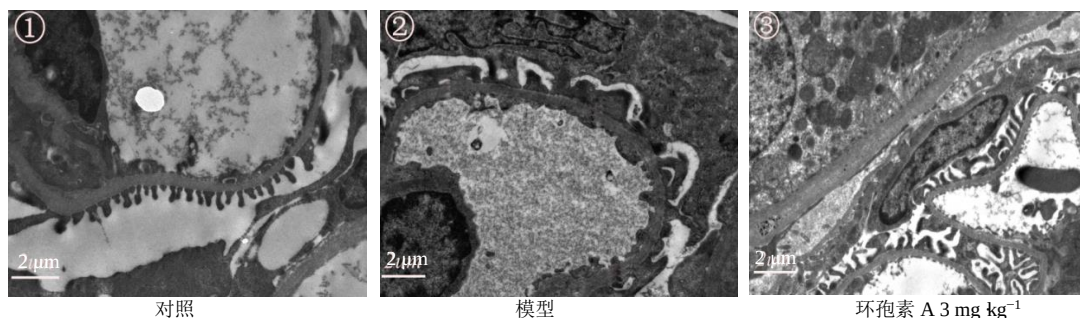


图 3 环孢素 A 对大鼠足细胞超微结构的影响 (TEM, ×1 000)

Fig. 3 Effects of cyclosporine A on ultrastructure of rat podocyte (TEM, ×1 000)

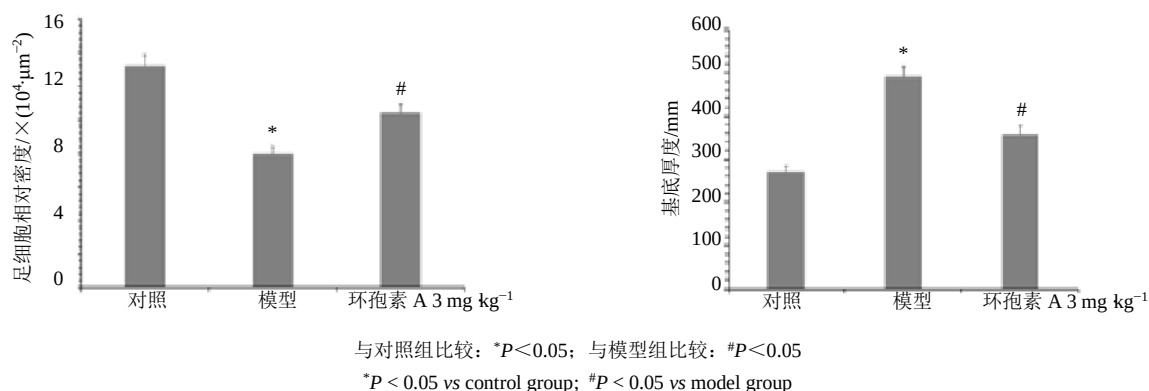


图 4 环孢素 A 对大鼠足细胞相关密度和肾小球基底膜厚度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 4 Effects of cyclosporine A on podocyte relative density and glomerular basement membrane thickness of rats ($\bar{x} \pm s$)

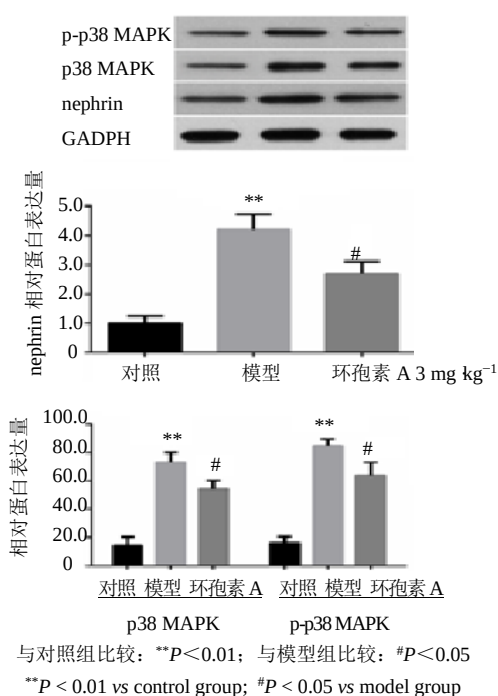


图 5 环孢素 A 对大鼠足细胞 nephrin、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 5 Effects of cyclosporine A on expression of nephrin, p38 MAPK and p-p38 MAPK in podocyte of rats ($\bar{x} \pm s$)

因子等多种因素相关。其中，氧化应激是参与和促进 DN 进展的共同途径^[8]。氧化应激是由于机体氧化程度过度，超过了细胞对氧化物的清除能力，导致体内 ROS 积蓄过多，最终诱发组织损伤^[9]。DN 患者体内高血糖环境导致机体氧化应激增强，ROS 生成增加，过多的 ROS 诱导肾组织细胞发生氧化应激，造成肾小管重吸收障碍、上皮细胞凋亡、脂质过氧化及肾小管间质纤维化等^[10]。同时，ROS 能够迅速与周围物质发生反应，激活细胞内一系列信号通路，如 p38 MAPK 信号通路，活化后的 p38 MAPK

可通过多种途径参与细胞应激、炎症反应和凋亡，进一步促进 DN 的发生、发展^[11-12]。

环孢素 A 是一种天然亲脂性环形多肽，具有强免疫抑制作用，多用于器官移植中。在减少蛋白尿、延缓特发性肾病进展方面有很好的疗效。研究发现，除了钙调磷酸酶-NFATc 通路^[13]，环孢素 A 还抑制了 JNK 和 p38 MAPK 信号通路^[14]。唐传玲^[15]研究发现，低浓度环孢素 A 通过抑制 p38 MAPK 信号通路活化，缓解滋养细胞氧化损伤。环孢素 A 可用于降低糖尿病患者的尿蛋白水平，这一作用不同于免疫抑制机制，是直接作用于足细胞，通过增强足细胞骨架分子蛋白 synaptopodin 的去磷酸化水平，起到降低尿蛋白、保护足细胞、修复足细胞损伤的作用^[16]。Li 等^[17]研究发现，环孢素 A 可能通过抑制 p38 MAPK/Bax 通路来抑制足细胞凋亡。

DN 主要表现为肾小球滤过屏障受损，同时伴有蛋白尿^[18]。足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分，几乎参与了所有肾小球相关疾病，也是临床治疗 DN 的重要靶点^[19]。研究表明，高血糖状态下足细胞中抗氧化酶活性的升高预示着足细胞损伤的发生^[20]。本研究采用高糖高脂饲养联合腹腔注射 STZ 构建 DN 大鼠模型，观察环孢素 A 干预后 DN 大鼠肾功能、氧化应激指标、p38 MAPK 信号通路指标的变化情况。结果显示，环孢素 A 干预后，与模型组相比较，环孢素 A 组大鼠体质量增加 ($P < 0.05$)，24 h 尿蛋白、Scr 和 BUN 均降低 ($P < 0.05$)，氧化应激指标 ROS 水平、MDA 含量显著降低，SOD 活性明显升高 ($P < 0.05$)，nephrin 表达降低 ($P < 0.05$)，说明环孢素 A 能够抑制 DN 大鼠肾损伤，抑制氧化应激损伤，够在一定程度上保护 DN 大鼠肾功能。同时，结果显示，相较于模型组，环孢素 A

组大鼠肾组织 p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达降低 ($P<0.05$), 说明环孢素 A 改善大鼠足细胞氧化应激损伤可能是通过调控 p38 MAPK 信号通路实现的。

综上所述, 环孢素 A 能够减轻大鼠 DN 损伤, 减轻足细胞氧化应激反应, 改善 DN 大鼠肾功能, 其作用机制可能是通过调控 p38 MAPK 信号通路, 延缓 DN 病情进展, 为临床探讨 DN 发病机制提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Krolewski A S, Skupien J, Rossing P, *et al.* Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6): 1300-1311.
- [2] Lin J S, Susztak K. Podocytes: the weakest link in diabetic kidney disease [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(5): 45.
- [3] Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Nabil A, *et al.* Correlation between oxidative stress and hematological profile abnormalities in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(4): 2365-2373.
- [4] Chen X, Fang M. Oxidative stress mediated mitochondrial damage plays roles in pathogenesis of diabetic nephropathy rat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5248-5254.
- [5] Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, *et al.* Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(2): 115-128.
- [6] Ma M, Ma X, Cui J, *et al.* Cyclosporin A protected cardiomyocytes against oxidative stress injury by inhibition of NF- κ B signaling pathway. [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2019, 10(2): 329-343.
- [7] 徐荣慧, 刘彦东, 韩会民, 等. 环孢素 A 对糖尿病大鼠晚期肾脏病理学改变的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(4): 226-229.
- [8] A/L B Vasanth Rao V R, Tan S H, Candasamy M, *et al.* Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug

development. [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 754-762.

- [9] Daenen K, Andries A, Mekahli D, *et al.* Oxidative stress in chronic kidney disease. [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975-991.
- [10] 刘晓晨, 王改凤, 张社峰, 等. 有氧运动可改善糖尿病肾病模型小鼠肾脏的氧化应激损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2712-2717.
- [11] 覃春美, 李刚, 程宗华, 等. 山楂叶总黄酮调控肾组织 p38MAPK 信号通路干预糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤的实验研究 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(21): 3131-3134.
- [12] Rane M J, Song Y, Jin S, *et al.* Interplay between Akt and p38 MAPK pathways in the regulation of renal tubular cell apoptosis associated with diabetic nephropathy. [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(1): F49- F61.
- [13] 吴鹏飞, 刘俊麟, 崔志峰, 等. 钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子信号通路抑制剂的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(4): 397-404.
- [14] Matsuda S, Moriguchi T, Koyasu S, *et al.* T lymphocyte activation signals for interleukin-2 production involve activation of MKK6-p38 and MKK7-SAPK/JNK signaling pathways sensitive to cyclosporin A. [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(20): 12378-12382.
- [15] 唐传玲. 环孢素 A 缓解人滋养细胞氧化应激损伤的分子机制 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [16] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, *et al.* The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. [J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 931-938.
- [17] Li R, Zhang L, Shi W, *et al.* NFAT2 mediates high glucose-induced glomerular podocyte apoptosis through increased Bax expression. [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(7): 992-1000.
- [18] 张红霞, 赵志康, 赵会, 等. UCH-L1 在高糖刺激的足细胞及大鼠糖尿病肾病模型中的表达 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(9): 975-979.
- [19] Haraldsson B. A new era of podocyte-targeted therapy for proteinuric kidney disease. [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25): 2453-2454.
- [20] 王彦江, 谢席胜, 冯胜刚, 等. 氧化应激与糖尿病肾病足细胞损伤的研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(7): 651-653.

[责任编辑 金玉洁]