

金合欢素对糖尿病肾病大鼠肾损伤及TLR4/NF-κB信号通路的影响

刘 曼¹, 邵 翔^{1, 2*}, 李玉婷³, 刘倩盼¹, 谭 鹏¹, 王 越¹

1. 苏州九龙医院 肾内科, 江苏 苏州 215129

2. 苏州九龙医院 中心实验室, 江苏 苏州 215129

3. 苏州九龙医院 老年科, 江苏 苏州 215129

摘要: 目的 探讨金合欢素对糖尿病肾病(DN)大鼠肾损伤及Toll样受体4(TLR4)/核因子-κB(NF-κB)信号通路的影响。方法 通过高脂高糖饲料喂养及ip链脲佐菌素(STZ)建立DN大鼠模型, 将造模成功的大鼠随机分为模型组, 金合欢素低、高剂量($40, 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 金合欢素($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)+脂多糖(LPS, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 缬沙坦($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 每组10只, 并以正常喂养且不ip STZ的10只大鼠作为对照组。干预结束后, 尾静脉取血, 检测大鼠空腹血糖含量; 收集大鼠24 h尿液, 分析尿蛋白含量; 腹部主动脉取血, ELISA法检测血清中血肌酐、血尿素氮水平及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平; 分离双肾组织, 透射电镜及HE染色检测肾组织损伤情况; Western blotting检测Toll样受体4(TLR4)/核因子-κB(NF-κB)通路相关蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组肾组织严重受损, 血糖、尿蛋白、血肌酐、血尿素氮、血清TNF-α和IL-6水平、肾组织TLR4和p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白表达显著增加($P < 0.05$); 与模型组比较, 缬沙坦和金合欢素低、高剂量组肾组织损伤得到缓解, 血糖、尿蛋白、血肌酐、血尿素氮、血清TNF-α和IL-6水平、肾组织TLR4和p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白表达显著降低($P < 0.05$); 与金合欢素高剂量组相比, 金合欢素+LPS组肾组织损伤加剧, 血糖、尿蛋白、血肌酐、血尿素氮、血清TNF-α和IL-6水平、肾组织TLR4和p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白表达显著增加($P < 0.05$)。结论 金合欢素通过抑制TLR4/NF-κB信号通路改善DN大鼠肾损伤。

关键词: 金合欢素; TLR4/NF-κB信号通路; 糖尿病肾病; 肾损伤; 炎症因子

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)09-1943-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.014

Effect of acacetin on renal injury and TLR4/NF-κB signaling pathway in diabetes nephropathy rats

LIU Man¹, SHAO Xiang^{1,2}, LI Yuting³, LIU Qianpan¹, TAN Peng¹, WANG Yue¹

1. Department of Nephrology, Suzhou Jiulong Hospital, Suzhou 215129, China

2. Central Laboratory of Suzhou Jiulong Hospital, Suzhou 215129, China

3. Department of Elderly, Suzhou Jiulong Hospital, Suzhou 215129, China

Abstract: Objective To investigate the effect of acacetin on renal injury and Toll like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway in diabetes nephropathy (DN) rats. **Methods** The DN rat model was established by high fat and high sugar and ip injection of streptozotocin (STZ). The successful rats were randomly grouped into model group, acacetin low, high dose ($40, 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, acacetin ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) + TLR4 activator LPS ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, and valsartan ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, with 10 in each group, 10 normal fed rats were used as control group. After the intervention, blood was taken from the tail vein to detect the fasting blood glucose content of rats; urine of rats was collected for 24 hours, and urine protein content was analyzed; blood was taken from abdominal aorta, and the levels of serum creatinine, blood urea nitrogen and inflammatory factors - tumor necrosis factor (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) were detected by ELISA; renal tissues were separated, the damage of renal tissue was detected by transmission electron microscopy and HE; and the expression of TLR4/NF-κB pathway related proteins was detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the renal tissue in model group was severely damaged, the levels of blood glucose, urine protein, blood creatinine, blood urea nitrogen, TNF-α, IL-6, TLR4, and p-NF-κB p65/NF-κB p65 were significantly

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 苏州市科学技术局项目(SYSD2019070)

第一作者: 刘 曼(1993—), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为慢性肾脏病的诊治。E-mail:kzzj8h@163.com

*通信作者: 邵 翔(1989—), 男, 硕士, 中心实验室主任, 研究方向为继发性肾病、血液透析、血管通路。E-mail:difanmeiv9@163.com

higher ($P < 0.05$). Compared with model group, the renal tissue damage in the acacetin low and high dose group was alleviated, the levels of blood glucose, urine protein, blood creatinine, blood urea nitrogen, TNF- α , IL-6, TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the acacetin high dose group, the renal tissue damage in the acacetin high dose + LPS group was further aggravated, the levels of blood glucose, urine protein, blood creatinine, blood urea nitrogen, TNF- α , IL-6, TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 were significantly higher ($P < 0.05$), however, there was no significant difference in all indicators in the valsartan group. **Conclusion** Acacetin can ameliorate renal damage in DN rats by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway.

Key words: acacetin; TLR4/NF- κ B signal pathway; diabetes nephropathy; renal damage; inflammatory factors

在发达国家,糖尿病肾病(DN)是终末期肾病的最常见原因,约1/3的糖尿病患者会发展为DN,因此迫切需要阐明DN的发病机制,以确定DN的新治疗方案^[1]。传统中医在治疗糖尿病及其并发症方面已有数千年的历史并取得了显著的成果^[2]。金合欢素是一种天然黄酮类化合物,具有抗菌、抗骨质疏松、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤和心脏保护等多种生物活性^[3]。Han等^[4]研究发现在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠中,金合欢素可缓解糖尿病引发的动脉粥样硬化,有望成为治疗糖尿病患者心血管类疾病的候选药物,但其在DN的治疗中鲜有报道。Toll样受体4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路是与炎症反应相关的关键信号通路,而炎症反应被认为是DN发生的主要原因^[5]。本研究旨在探讨金合欢素对DN大鼠肾损伤的保护作用及其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

64只雄性6周龄、健康SD大鼠,体质量200~230 g,由广州锐格生物科技有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2021-0059。所有大鼠都被饲养在无特定病原体、恒温(23 ± 1) $^{\circ}$ C和12 h光/暗循环鼠笼中下,可随意进食和饮水。本研究遵循实验动物管理和使用指南,并获得苏州九龙医院中心实验室动物护理和使用委员会的批准(批准文号202104-1205)。

1.2 实验试剂与仪器

金合欢素(质量分数>97%,批号00017-25MG)、STZ,由Sigma公司提供;TLR4激活剂脂多糖(LPS,批号L8880)、HE染色液,由索宝莱有限公司提供;血肌酐、血尿素氮、尿蛋白测定试剂盒,由南京建成生物研究所有限公司提供;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)ELISA试剂盒,由酶联生物有限公司提供;TLR4、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65一抗,Abcam公司提供。

光学显微镜,由Olympus公司提供;酶标仪,由美国Thermo公司提供。

2 方法

2.1 DN大鼠模型的制备及干预

64只大鼠适应性喂养1周后,随机分为造模组(54只)和对照组(10只),其中对照组给予正常饲料喂养,造模组参考文献报道^[6]构建DN大鼠模型:54只大鼠给予高糖高脂饲料喂养,4周后,ip 35 mg·kg⁻¹ STZ,空腹检测大鼠血糖,当血糖超过16.7 mmol·L⁻¹时,认为糖尿病大鼠模型建立成功;之后继续以高糖高脂饲料喂养4周,收集24 h尿蛋白,当尿蛋白超过30 mg时,标志着DN大鼠模型构建成功。将构建成功的50只大鼠随机分为模型组,金合欢素低、高剂量(40、80 mg·kg⁻¹)^[7]组,金合欢素(80 mg·kg⁻¹)+LPS(0.1 mg·kg⁻¹)^[8]组,缬沙坦(20 mg·kg⁻¹)^[9]组,每组10只。ig给药,对照组与模型组ig给予等体积的0.9%氯化钠溶液,每天给药1次,连续6周。

2.2 样本采集

大鼠给药结束后,收集代谢笼中24 h尿液,-20 $^{\circ}$ C留存用于检测尿蛋白含量;麻醉大鼠,尾静脉采血,检测大鼠空腹血糖含量;腹部主动脉采血,用于炎症因子以及血肌酐、血尿素氮的检测;处死大鼠,摘取大鼠双肾,1/2左肾固定在戊二醛溶液中用于透射电镜观察组织形态;1/2左肾固定在福尔马林溶液中用于HE染色;分离右肾组织,-80 $^{\circ}$ C留存用于检测TLR4/NF- κ B通路相关蛋白。

2.3 检测大鼠血糖含量

取“2.2”项中血液样本,使用血糖仪检测大鼠空腹血糖。

2.4 ELISA法检测大鼠血清炎症因子、血肌酐、血尿素氮及尿蛋白水平

取“2.2”项中血清及24 h尿液,按照试剂盒说明检测血清TNF- α 、IL-6、血肌酐、血尿素氮以及尿蛋白水平。

2.5 HE检测肾组织病理学变化

取“2.2”项中固定在4%福尔马林溶液中的肾组织,包埋在石蜡中,制作组织切片,用苏木精-伊红进行染色。用光学显微镜检查切片,随机获得放大

400倍的显微照片,观察组织病理学变化。

2.6 透射电镜检测肾组织超微结构变化

取“2.2”项中在戊二醛溶液的肾组织,PBS洗涤后,用1%柠檬酸处理3 h。接下来使用乙醇梯度(50%、70%、80%、90%、95%)脱水,然后加入氧化丙烯、Epon812环氧树脂包埋剂浸泡3 h,35、45、55 °C聚合12 h,制备1 μm的组织切片,用0.4%乙酸铀酰和2%柠檬酸盐染色。然后通过透射电镜观察肾组织超微结构变化。

2.7 Western blotting检测TLR4/NF-κB通路相关蛋白表达

取“2.2”项中右肾组织,加入RIPA混合缓冲溶液中匀浆。使用BCA蛋白质测定试剂盒来测量蛋白质总浓度,然后将蛋白质在97 °C加热5 min,用10% SDS-PAGE分离,并转移到PVDF膜上。将膜与特异性一抗(1:500的TLR4、1:2 000的p-NF-κB p65与NF-κB p65)和相应的二抗一起孵育。使用增强化学发光试剂盒观察蛋白质条带,凝胶成像分析系统进行定量分析蛋白表达。

2.8 统计学分析

采用SPSS 27.0软件分析实验数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析用于多组间比较,以 $snk-q$ 检验进一步两两比较。

3 结果

3.1 金合欢素对大鼠血糖、尿蛋白水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠血糖、尿蛋白水平显著增加($P < 0.05$);与模型组比较,缬沙坦与金合欢素低、高剂量组大鼠血糖、尿蛋白水平显著降低($P < 0.05$);金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组大鼠血糖、尿蛋白显著增加($P < 0.05$)。结果表明,金合欢素可以降低DN大鼠血糖、尿蛋白水平,且作用呈剂量相关性,见表1。

3.2 金合欢素对大鼠血肌酐、血尿素氮的影响

与对照组比较,模型组大鼠血肌酐、血尿素氮水平显著增加($P < 0.05$);与模型组比较,缬沙坦与金合欢素低、高剂量组大鼠血肌酐、血尿素氮显著降低($P < 0.05$);金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组大鼠血肌酐、血尿素氮显著增加($P < 0.05$)。结果表明金合欢素可以降低DN大鼠血肌酐、血尿素氮,且作用呈剂量相关性。见表2。

3.3 金合欢素对大鼠血清炎症因子的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清TNF-α、IL-6水平显著增加($P < 0.05$);与模型组比较,缬沙坦与金合欢素低、高剂量组大鼠TNF-α、IL-6水平显著降

表1 各组大鼠血糖、24 h尿蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Comparison of blood glucose and urinary protein levels of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	血糖/ (mmol·L ⁻¹)	24 h尿蛋白/ mg
对照	—	4.15±0.42	9.64±0.97
模型	—	29.46±2.96 [*]	53.19±5.32 [*]
金合欢素	40	22.11±2.22 [#]	39.42±3.95 [#]
	80	16.64±1.68 ^{#△}	28.26±2.83 ^{#△}
缬沙坦	20	16.11±1.64 ^{#△}	28.15±2.82 ^{#△}
金合欢素+LPS	80+0.1	22.15±2.22 [▲]	42.18±4.22 [▲]

与对照组比较:^{*} $P < 0.05$;与模型组比较:[#] $P < 0.05$;与金合欢素低剂量组比较:[△] $P < 0.05$;与金合欢素高剂量组比较:[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [△] $P < 0.05$ acacetin low dose group; [▲] $P < 0.05$ vs acacetin high dose group

表2 各组大鼠血肌酐、血尿素氮比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Comparison of blood creatinine and blood urea nitrogen of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	血肌酐/ (μmol·L ⁻¹)	血尿素氮/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	23.15±2.32	2.45±0.25
模型	—	94.56±9.47 [*]	15.34±1.54 [*]
金合欢素	40	58.15±5.83 [#]	8.54±0.86 [#]
	80	26.84±2.69 ^{#△}	3.16±0.32 ^{#△}
缬沙坦	20	26.94±2.71 ^{#△}	3.09±0.31 ^{#△}
金合欢素+LPS	80+0.1	62.15±6.22 [▲]	8.49±0.85 [▲]

与对照组比较:^{*} $P < 0.05$;与模型组比较:[#] $P < 0.05$;与金合欢素低剂量组比较:[△] $P < 0.05$;与金合欢素高剂量组比较:[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [△] $P < 0.05$ acacetin low dose group; [▲] $P < 0.05$ vs acacetin high dose group

低($P < 0.05$);金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组大鼠TNF-α、IL-6水平显著增加($P < 0.05$)。结果表明金合欢素可以降低DN大鼠血清中炎症因子水平,且作用呈剂量相关性,具有抗炎作用。见表3。

3.4 金合欢素对大鼠肾组织病理学的影响

对照组大鼠组织结构清晰、排列有序;模型组细胞核固缩、管腔变大且透明,肾小球体积变小;金合欢素低、高剂量组和缬沙坦组肾小球体积增大、细胞核固缩逐渐减轻、管腔逐渐变小;但金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组病理损伤进一步加剧。结果表明金合欢素可以缓解DN大鼠肾组织病理损伤。见图1。

3.5 金合欢素对大鼠肾组织超微结构的影响

对照组大鼠足细胞排列均匀,无融合或丢失;模型组足细胞突触紊乱明显,部分突触缺失,基底

表 3 各组大鼠 TNF- α 、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 3 Comparison of TNF- α , and IL-6 of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	TNF- α / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/ (g·L ⁻¹)
对照	—	16.27±1.63	26.84±1.69
模型	—	46.37±4.66*	68.94±6.91*
金合欢素	40	31.42±3.15 [#]	42.05±4.21 [#]
	80	18.64±1.88 ^{#△}	28.51±2.86 ^{#△}
缬沙坦	20	18.43±1.85 ^{#△}	27.83±2.79 ^{#△}
金合欢素+LPS	80+0.1	32.56±3.26 [▲]	43.05±4.31 [▲]

与对照组比较: *P<0.05; 与模型组比较: [#]P<0.05; 与金合欢素低剂量组比较: [△]P<0.05; 与金合欢素高剂量组比较: [▲]P<0.05

*P < 0.05 vs control group; [#]P < 0.05 vs model group; [△]P < 0.05 acacetin low dose group; [▲]P < 0.05 vs acacetin high dose group

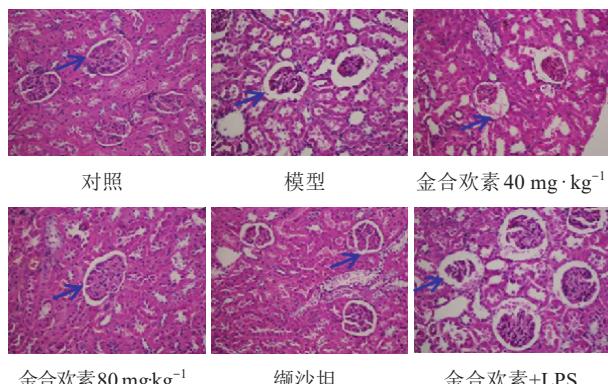


图 1 肾组织病理学变化(HE, ×200)

Fig. 1 Pathological changes of renal tissue (HE, ×200)

膜厚度明显增加; 金合欢素低、高剂量组和缬沙坦组可有效改善该损伤, 足细胞数量形态逐渐恢复, 基底膜厚度明显有所减少; 但金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组病理损伤进一步加剧。超微结构表明金合欢素减轻 DN 大鼠肾组织病理损伤。见图 2。

3.6 金合欢素对大鼠 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠肾组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 缬沙坦和金合欢素低、高剂量组大鼠肾组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$); 金合欢素+LPS组较金合欢素高剂量组大鼠肾组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$)。结果表明, 金合欢素可以抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路中相关蛋白的表达, 且作用呈剂量相关性。见图 3、表 4。

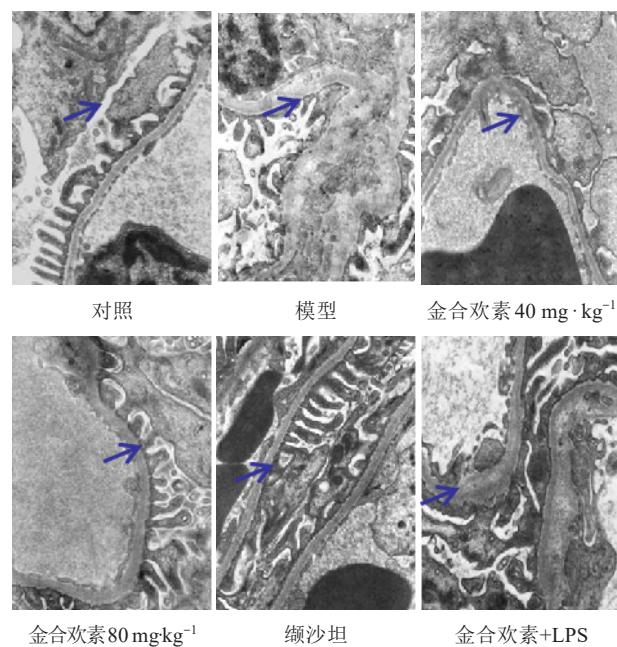
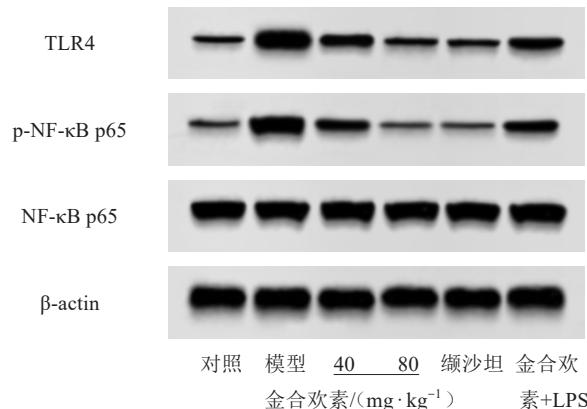


图 2 肾组织超微结构(透射电镜, ×8 000)

Fig. 2 Ultrastructure of kidney tissue (transmission electron microscope, ×8 000)

图 3 肾组织中 TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达Fig. 3 Expression of TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 in renal tissue

4 讨论

DN 是糖尿病患者发病和死亡的主要原因, 其发病机制是多因素和复杂的, 涉及多种途径^[10-11]。其中高血糖是糖尿病肾小球进行性破坏的主要驱动因素^[12], 本研究通过高脂高糖及 ip STZ 建立 DN 大鼠模型, 当血糖超过 16.7 mmol·L⁻¹, 24 h 尿蛋白超过 30 mg 时, 标志着 DN 大鼠模型构建成功。

中药因其疗效好、无毒副作用而被开发利用, 在治疗糖尿病及并发症方面历史悠久, 且中药的有效成分——黄酮、黄酮苷和氨基酸具有良好的抗炎、抗病毒和抗糖尿病作用^[13]。金合欢素是从传统

表4 各组大鼠肾组织中TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65表达的比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Comparison of TLR4 and p-NF-κB p65/NF-κB p65 expression in renal tissue of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	TLR4/β-actin	p-NF-κB p65/ NF-κB p65
对照	—	0.24±0.03	0.19±0.02
模型	—	1.05±0.11*	0.98±0.10*
金合欢素	40	0.64±0.07 [#]	0.59±0.06 [#]
	80	0.34±0.04 ^{#△}	0.21±0.03 ^{#△}
缬沙坦	20	0.36±0.04 ^{#△}	0.22±0.03 ^{#△}
金合欢素+LPS	80±0.1	0.68±0.07 [▲]	0.57±0.06 [▲]

与对照组比较:^{*} $P<0.05$;与模型组比较:[#] $P<0.05$;与金合欢素低剂量组比较:[△] $P<0.05$;与金合欢素高剂量组比较:[▲] $P<0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; △ $P < 0.05$ acacetin low dose group; ▲ $P < 0.05$ vs acacetin high dose group

中药天山雪莲中分离出来,属于天然黄酮化合物,广泛存在于许多植物中,具有抗癌、抗肥胖、抗炎、神经保护和心脏保护等多种活性^[14]。在STZ诱导的大鼠糖尿病性心脏病模型中,通过抑制氧化应激、炎症和凋亡可发挥心脏保护作用,是预防糖尿病心肌病的潜在药物^[15],但在DN治疗中鲜有报道。研究发现在DN发展过程中,肾功能受损可导致尿蛋白增加,因此关注尿蛋白及肾功能参数对DN发生发展意义重大^[16]。本研究发现DN大鼠肾小球体积变小,细胞核固缩,足细胞突触紊乱,基底膜厚度增加,血糖、尿蛋白、血肌酐、血尿素氮显著增加,表明DN大鼠发生肾损伤,但经金合欢素干预后,DN大鼠肾组织损伤得到缓解,血糖、尿蛋白、血肌酐、血尿素氮显著降低,提示金合欢素可有效改善DN大鼠肾损伤,但作用机制尚不明确。

TLR可激活下游炎症信号通路以响应外源微生物病原体,TLR信号的激活与NF-κB活性的激活相关,随后增加促炎细胞因子(如IL-6、TNF-α)的释放,进而引发局部炎症反应^[17]。TLR4/NF-κB信号通路可介导多种炎症过程,有证据表明,TLR4/NF-κB信号通路与DN的发生发展有关^[18]。如Lee等^[19]研究发现溶血磷脂酸(LPA)受体1抑制剂可通过下调TLR4/NF-κB通路抑制糖尿病小鼠肾组织中的炎症反应,有效地预防了DN的发病。本研究发现DN大鼠血清中TNF-α、IL-6水平显著增加,肾组织中TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65表达显著上调,表明DN大鼠肾损伤可能与激活TLR4/NF-κB信号通路进而引发炎症反应有关。但经金合欢素干预后,DN

大鼠炎性反应水平降低,肾组织中TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65表达显著下调,推测金合欢素可抑制TLR4/NF-κB信号通路介导的炎性反应,缓解肾损伤。为进一步验证该推测,实验引入TLR4抑制剂-LPS,结果发现LPS逆转了金合欢素对DN大鼠的保护作用,表明金合欢素对DN大鼠肾组织的保护作用,可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路有关。

金合欢素可降低DN大鼠血糖及尿蛋白、血肌酐、血尿素氮,改善DN大鼠肾损伤,其机制可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路相关蛋白表达,抑制炎性反应相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Cheng D S, Liang R L, Huang B R, et al. Tumor necrosis factor- α blockade ameliorates diabetic nephropathy in rats [J]. Clin Kidney J, 2021, 14(1): 301-308.
- Cao X D, Wei R X, Zhou J, et al. Wenshen Jianpi recipe, a blended traditional Chinese medicine, ameliorates proteinuria and renal injury in a rat model of diabetic nephropathy [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 193.
- Wu C, Chen R L, Wang Y, et al. Acacetin alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis via the Nrf-2/HO-1 pathway [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 553-561.
- Han W M, Chen X C, Li G R, et al. Acacetin protects against high glucose-induced endothelial cells injury by preserving mitochondrial function via activating Sirt1/Sirt3/AMPK signals [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 607796.
- 王兴红, 邓海峰, 孙漫利, 等. 基于TLR4/NF-κB/Snail1信号通路的槲皮素对糖尿病大鼠肾脏疾病的实验 [J]. 中阿科技论坛, 2021(5): 88-93.
Wang X H, Deng H F, Sun M L, et al. Experiment of quercetin on diabetic nephropathy in rats based on TLR4/NF-κB/snail 1 signaling pathway [J]. China Arab States Sci Technol Forum, 2021(5): 88-93.
- 白宇, 杨丽霞, 贺云, 等. 当归多糖通过TLR4/NF-κB信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 755-760.
Bai Y, Yang L X, He Y, et al Angelica polysaccharides pass through TLR4/NF- κ Effects of B signaling pathway on diabetes nephropathy rats [J] Chin Tradit Pat Med, 2021, 43 (3): 755-760.
- 郑建君, 杨霄敏, 毛玲群. 基于TGF-β1/Smad3信号通路探讨金合欢素对急性脑梗死大鼠神经功能的保护作用

- [J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1350-1354.
- Zheng J J, Yang X M, Mao L Q. Based on TGF- β 1/Smad3 exploration of the signaling pathway to investigate the protective effect of acacia extract on neural function in rats with acute cerebral infarction [J]. Chin Pharm, 2020, 23 (7): 1350-1354
- [8] 刘英杰, 姜茜, 张胜娜. 天麻素对毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠TLR4/NF- κ B信号通路影响的研究 [J]. 新中医, 2020, 52(4): 1-6.
- Liu Y J, Jiang Q, Zhang S N. Study on the effect of gastrodin on TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats with epilepsy induced by pilocarpine [J]. New Chin Med, 2020, 52(4): 1-6.
- [9] 徐小惠, 郑妮. 虎杖昔通过TLR4/NF- κ B信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(16): 1677-1680.
- Xu X h, Zheng N. Polygonatum cuspidatum glycoside passes through TLR4/NF- κ B Study on the role of signaling pathway in regulating renal inflammation in diabetes nephropathy rats [J] Chin J Hosp Pharm, 2018, 38(16): 1677-1680.
- [10] Su L Y, Cao P, Wang H Y. Tetrandrine mediates renal function and redox homeostasis in a streptozotocin-induced diabetic nephropathy rat model through Nrf2/HO-1 reactivation [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(16): 990.
- [11] 李红典, 董少宁, 刘亚燊, 等. 基于补肾活血法的中西医结合治疗糖尿病肾病有效性及安全性的Meta分析 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1810-1821.
- Li H D, Dong S N, Liu Y S, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of integrated traditional Chinese and western medicine in treatment of diabetic kidney disease based on tonifying kidney and promoting blood circulation method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53 (6): 1810-1821.
- [12] Al-Rasheed N M, Al-Rasheed N M, Bassiouni Y A, et al. Simvastatin ameliorates diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and apoptosis in a rat model of streptozotocin-induced type 1 diabetes [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 290-298.
- [13] Ge Q, Chen L, Yuan Y, et al. Network pharmacology-based dissection of the anti-diabetic mechanism of Lobelia chinensis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 347.
- [14] Wu C X, Yan J H, Li W. Acacetin as a potential protective compound against cardiovascular diseases [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2022, 2022: 6265198.
- [15] Song F, Mao Y J, Hu Y, et al. Acacetin attenuates diabetes-induced cardiomyopathy by inhibiting oxidative stress and energy metabolism via PPAR- α /AMPK pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 922: 174916.
- [16] Liang S, Li Q, Zhu H Y, et al. Clinical factors associated with the diagnosis and progression of diabetic nephropathy [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 9-15.
- [17] Yang S X, Zhang J W, Wang S Y, et al. SOCS2 overexpression alleviates diabetic nephropathy in rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91185-91198.
- [18] Zhu L P, Han J K, Yuan R R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway [J]. Biol Res, 2018, 51(1): 9.
- [19] Lee J H, Sarker M K, Choi H, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 inhibitor, AM095, attenuates diabetic nephropathy in mice by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling and NADPH oxidase [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1332-1340.

【责任编辑 兰新新】