

小檗碱通过下调 *miR-1290* 缓解高糖诱导的足细胞损伤研究

杨晶晶¹, 沈宗姮², 何沛原², 刘玉萍^{1*}

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610000

2. 四川省人民医院 健康管理中心, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 探究小檗碱对高糖诱导的足细胞损伤的影响及其对 *miR-1290* 的调控作用。**方法** 采用高糖诱导小鼠肾足细胞 MPC5 建立细胞损伤模型, 给予不同浓度 (1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$) 小檗碱进行干预, 采用流式细胞术检测细胞凋亡情况; 采用 Western blotting 法检测细胞 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 蛋白表达情况; 采用 ELISA 法检测细胞上清液中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平; 采用 qRT-PCR 法检测 *miR-1290* mRNA 表达情况。将阴性对照 (*miR-NC*) 和 *miR-1290* 模拟物 (*miR-1290 mimics*) 分别转染至 MPC5 细胞, 给予 5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱进行干预, 考察 *miR-1290* 对小檗碱抑制高糖诱导的细胞凋亡及炎症因子分泌的影响。**结果** 与对照组比较, 模型组细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), Bax 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$), *miR-1290* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 小檗碱组细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), Bax 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$), *miR-1290* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。与小檗碱+*miR-NC* 组比较, 小檗碱+*miR-1290 mimics* 组细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), Bax 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$)。**结论** 小檗碱能够通过下调 *miR-1290* 表达抑制高糖诱导的足细胞凋亡及炎症反应, 从而减轻细胞损伤。

关键词: 小檗碱; *miR-1290*; 足细胞; 凋亡; 炎症反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)18-5620-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.017

Berberine relieves podocyte damage induced by high glucose by down-regulating *miR-1290*

YANG Jing-jing¹, SHEN Zong-fu², HE Pei-yuan², LIU Yu-ping¹

1. Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

2. Health Management Center of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To explore the effect of berberine on podocyte damage induced by high glucose and its regulatory effect on *miR-1290*. **Methods** MPC5 cells was induced by high glucose to establish a cell injury model, and different concentrations (1.0, 2.5, 5.0 $\mu\text{mol/L}$) of berberine were given for intervention. The apoptosis was detected by flow cytometry; Western blotting was used to detect B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and Bcl-2-associated X protein (Bax) protein expressions; ELISA method was used to detect interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in supernatant; qRT-PCR method was used to detect *miR-1290* mRNA expression. Negative control (*miR-NC*) and *miR-1290 mimics* were respectively transfected into MPC5 cells, and 5 $\mu\text{mol/L}$ berberine was given for intervention to investigate the effect of *miR-1290* on berberine in inhibiting apoptosis and inflammatory factors secretion in MPC5 cells induced by high glucose. **Results** Compared with control group, apoptosis rate of MPC5 cells in model group was significantly increased ($P < 0.05$), Bcl-2 protein expression level was significantly reduced ($P < 0.05$), Bax protein expression level was significantly increased ($P < 0.05$), IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in supernatant were significantly increased ($P < 0.05$), and *miR-1290* mRNA expression was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with model

收稿日期: 2021-02-15

基金项目: 国家重点研发计划子课题 (2017YFC0113901)

作者简介: 杨晶晶 (1981—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为中医慢病管理。Tel: 18981991467 E-mail: jymr07@163.com

*通信作者: 刘玉萍 (1960—), 女, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为慢性病健康管理。

Tel: 18981838972 E-mail: hlgyp246592@126.com

group, apoptosis rate of MPC5 cells in berberine group was significantly reduced ($P < 0.05$), Bcl-2 protein expression level was significantly increased ($P < 0.05$), Bax protein expression level was significantly reduced ($P < 0.05$), IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in supernatant were significantly reduced ($P < 0.05$), and *miR-1290* mRNA expression levels were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with berberine + *miR-NC* group, apoptosis rate of MPC5 cells in berberine + *miR-1290 mimics* group was significantly increased ($P < 0.05$), Bcl-2 protein expression level was significantly reduced ($P < 0.05$), Bax protein expression level was significantly increased ($P < 0.05$), IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in supernatant were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Berberine can inhibit podocyte apoptosis and inflammatory response induced by high glucose through down-regulating *miR-1290* expression, thereby reducing cell damage.

Key words: berberine; *miR-1290*; podocytes; apoptosis; inflammatory response

糖尿病肾病是糖尿病常见并发症之一,属于慢性微血管病变,可导致终末期肾病。研究表明,足细胞数量减少可影响肾小球滤过屏障结构,进而影响肾功能;足细胞凋亡与氧化应激、炎症反应密切相关,减轻足细胞损伤可保护肾功能^[1]。许多中药提取物及其活性成分具有抗炎、抗氧化等作用,可减轻高糖诱导的足细胞损伤^[2-4]。小檗碱具有抗炎、抗氧化等作用,可抑制神经退行性疾病的发生及发展,并可通过作用于转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 途径减轻高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤^[5]。*miR-1290* 在糖尿病患者中表达升高,可能参与糖尿病的发生^[6]。本研究采用高糖诱导足细胞建立细胞损伤模型,探讨小檗碱对高糖诱导的足细胞凋亡、炎症反应的影响,并探究及其对 *miR-1290* 的调控作用。

1 材料

1.1 细胞

小鼠肾足细胞 MPC5 购自上海通派生物科技有限公司。

1.2 药品与试剂

小檗碱(质量分数 $\geq 96\%$,批号 HR1502)购自美国 Sigma 公司;DMEM 培养基(批号 12100046)、胎牛血清(批号 10099)购自美国 Gibco 公司;Trizol 试剂(批号 15596018)购自美国 Invitrogen 公司;逆转录试剂(批号 4368813)、qRT-PCR 试剂(批号 11736051)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;Lipofectamine 2000(批号 20181213)、细胞凋亡试剂盒(批号 20181116)购自北京索莱宝科技有限公司;白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒(批号 20181003)购自上海臻科生物科技有限公司;IL-1 β ELISA 试剂盒(批号 20181006)购自上海瑞番生物科技有限公司;肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒(批号 20180906)购自南京森贝伽生物科技有限公司;阴性对照 (*miR-NC*)、*miR-1290* 模拟物 (*miR-1290 mimics*) 购自上海吉玛制药技术有限公司;兔抗鼠 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 抗体(批号 sc-7382)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 抗体(批号 sc-7480)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体(批号 20181017)购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 仪器

FACS Calibur 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司);酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);StepOnePlus qRT-PCR 仪(美国 ABI 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养

MPC5 细胞用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素的 DMEM 培养基,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养,待细胞融合度达到 80% 进行传代培养。

2.2 小檗碱对 MPC5 细胞存活率的影响

取处于对数生长期的 MPC5 细胞,以 2.5×10^5 /mL 接种于 96 孔板,培养 12 h。设置对照组和小檗碱(1.0、2.5、5.0、10.0、20.0 μ mol/L)组,各给药组加入相应药物,对照组加入不含药物的培养基,培养 24 h。加入 100 μ L MTT 溶液孵育 4 h,弃上清,加入二甲基亚砜(DMSO),振荡至结晶完全溶解,采用酶标仪测定 490 nm 处的吸光度(A),计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

2.3 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

取处于对数生长期的 MPC5 细胞,以 2.5×10^5 /mL 接种于 6 孔板,培养 12 h。设置对照组、模

型组和小檗碱(1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$)组,模型组和各给药组加入含30 mmol/L葡萄糖的培养基,各给药组再加入相应药物,对照组加入含5.5 mmol/L葡萄糖的培养基,培养24 h^[7-8]。收集细胞,加入预冷的PBS溶液洗涤,弃上清,加入500 μL Binding Buffer,分别加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL 碘化丙啶(PI),充分混匀,室温避光孵育10 min,采用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.4 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡相关蛋白表达的影响

按“2.3”项下方法分组并处理细胞,收集细胞,加入RIPA裂解液,提取细胞总蛋白,采用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白质量浓度,加入上样缓冲液,沸水煮10 min使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至PVDF膜,室温封闭2 h,分别加入Bcl-2、Bax和GAPDH抗体(1:1000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;加入HRP标记的山羊抗兔IgG抗体(1:2000),室温孵育1 h,以TBST溶液洗涤,加入ECL发光液显影,采用Image J软件分析条带灰度值。

2.5 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响

按“2.3”项下方法分组并处理细胞,收集细胞上清液,按照ELISA试剂盒说明书测定上清液中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平。

2.6 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞 miR-1290 mRNA 表达的影响

按“2.3”项下方法分组并处理细胞,收集细胞,按照试剂盒说明书提取细胞总RNA并合成cDNA,进行qRT-PCR分析。将U6作为内参,引物序列:miR-1290上游引物5'-TGGATTTTGGATCAGGGA-3',下游引物5'-CGCGTGGATTTTGGATCAGGGA-3';U6上游引物5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3',下游引物5'-GGAACGCTTCCGAATTTG-3'。

2.7 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

取处于对数生长期的MPC5细胞,以 $2.5 \times 10^5/\text{mL}$ 接种于6孔板。设置小檗碱(5 $\mu\text{mol/L}$) + miR-NC组、小檗碱(5 $\mu\text{mol/L}$) + miR-1290 mimics组,待细胞分化成熟后,分别将miR-NC和miR-1290 mimics转染至细胞内,转染6 h后将培养基更换为含5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱、30 mmol/L葡萄糖的培养基,

培养24 h。收集细胞,按“2.3”项下方法检测细胞凋亡情况。

2.8 miR-1290 对小檗碱调控高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡相关蛋白表达的影响

按“2.7”项下方法分组并处理细胞,按“2.4”项下方法检测Bcl-2和Bax蛋白表达情况。

2.9 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响

按“2.7”项下方法分组并处理细胞,按“2.5”项下方法检测上清液中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平。

2.10 统计学处理

应用SPSS 21.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示且均符合正态分布,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 小檗碱对 MPC5 细胞存活率的影响

如表1所示,与对照组比较,小檗碱(10.0、20.0 $\mu\text{mol/L}$)组细胞存活率显著降低($P < 0.05$),因此选择1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱进行后续实验。

表1 小檗碱对 MPC5 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)
Table 1 Effect of berberine on survival rate of MPC5 cells ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	存活率/%
对照	—	100.00 \pm 4.09
小檗碱	1.0	98.76 \pm 4.82
	2.5	99.75 \pm 5.14
	5.0	94.63 \pm 5.47
	10.0	86.28 \pm 2.54*
	20.0	74.47 \pm 2.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3.2 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

如图1和表2所示,与对照组比较,模型组细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$),Bcl-2蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$),Bax蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,小檗碱(2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$)组细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$),Bcl-2蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$),Bax蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。

3.3 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响

如表3所示,与对照组比较,模型组上清液IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,小檗碱(2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$)组上清液

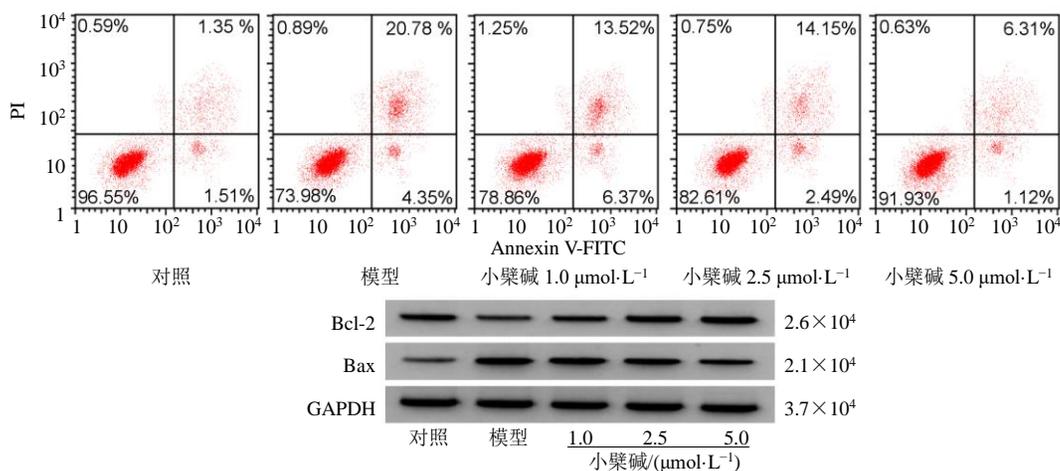


图1 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

Fig. 1 Effect of berberine on apoptosis in MPC5 cells induced by high glucose

表2 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of berberine on apoptosis in MPC5 cells induced by high glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白相对表达量	Bax 蛋白相对表达量
对照	—	3.61 ± 0.54	0.77 ± 0.04	0.22 ± 0.02
模型	—	25.17 ± 2.10*	0.28 ± 0.02*	0.69 ± 0.03*
小檗碱	1.0	22.94 ± 1.88	0.33 ± 0.03	0.61 ± 0.03
	2.5	14.25 ± 1.22 [#]	0.52 ± 0.04 [#]	0.47 ± 0.02 [#]
	5.0	7.14 ± 0.69 [#]	0.61 ± 0.03 [#]	0.35 ± 0.02 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$, 表 3、4 同

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group, same as tables 3, 4

表3 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effect of berberine on IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in supernatant of MPC5 cells induced by high glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	72.63 ± 2.81	61.49 ± 2.46	56.13 ± 2.98
模型	—	227.34 ± 8.77*	217.14 ± 9.76*	265.74 ± 12.62*
小檗碱	1.0	201.38 ± 6.26	195.41 ± 6.19	228.39 ± 12.47
	2.5	141.45 ± 5.91 [#]	136.43 ± 2.03 [#]	146.78 ± 5.89 [#]
	5.0	104.28 ± 3.49 [#]	91.21 ± 3.26 [#]	85.34 ± 3.32 [#]

IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$)。

3.4 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞 miR-1290 mRNA 表达的影响

如表 4 所示, 与对照组比较, 模型组细胞 miR-1290 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 小檗碱 (2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$) 组细胞 miR-1290 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。

3.5 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

如图 2 和表 5 所示, 与小檗碱+miR-NC 组比较, 小檗碱+miR-1290 mimics 组细胞 miR-1290 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平显著降低

表4 小檗碱对高糖诱导的 MPC5 细胞 miR-1290 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effect of berberine on miR-1290 mRNA expression in MPC5 cells induced by high glucose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	miR-1290 mRNA 相对表达量
对照	—	1.01 ± 0.06
模型	—	3.09 ± 0.21*
小檗碱	1.0	2.83 ± 0.15
	2.5	2.13 ± 0.12 [#]
	5.0	1.55 ± 0.07 [#]

($P < 0.05$), Bax 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。

3.6 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响

如表 6 所示, 与小檗碱+miR-NC 组比较, 小

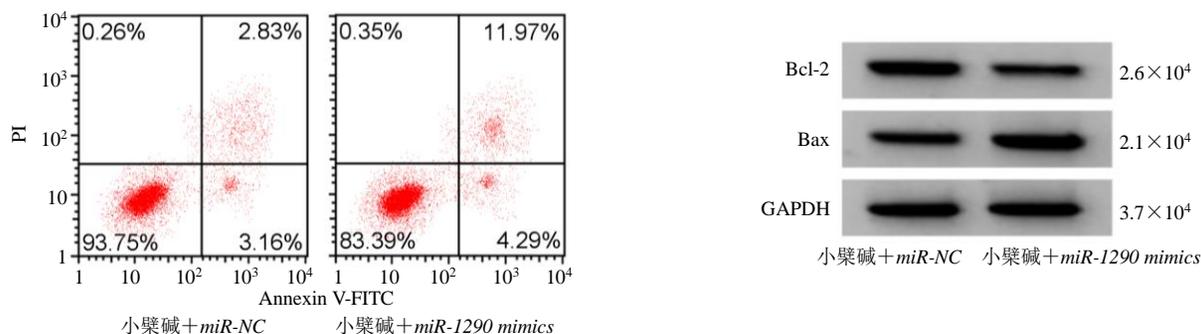


图2 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响

Fig. 2 Effect of miR-1290 on berberine inhibiting apoptosis of MPC5 cells induced by high glucose

表5 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡的影响 (x̄ ± s, n = 3)

Table 5 Effect of miR-1290 on berberine inhibiting apoptosis of MPC5 cells induced by high glucose (x̄ ± s, n = 3)

组别	miR-1290 mRNA 相对表达量	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白相对表达量	Bax 蛋白相对表达量
小檗碱+miR-NC	1.01 ± 0.06	6.41 ± 0.49	0.61 ± 0.04	0.33 ± 0.01
小檗碱+miR-1290 mimics	2.45 ± 0.09*	17.69 ± 0.96*	0.38 ± 0.03*	0.57 ± 0.03*

与小檗碱+miR-NC 组比较: *P<0.05, 下表同

*P < 0.05 vs berberine + miR-NC group, same as below table

表6 miR-1290 对小檗碱抑制高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平的影响 (x̄ ± s, n = 3)

Table 6 Effect of miR-1290 on berberine inhibiting IL-6, IL-1β and TNF-α levels in supernatant of MPC5 cells induced by high glucose (x̄ ± s, n = 3)

组别	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
小檗碱+miR-NC	109.44 ± 3.43	86.65 ± 3.82	92.72 ± 2.86
小檗碱+miR-1290 mimics	188.86 ± 8.70*	169.67 ± 6.26*	197.25 ± 8.45*

小檗碱+miR-1290 mimics 组细胞上清液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平显著升高 (P<0.05)。

4 讨论

足细胞损伤在糖尿病肾病发展过程中发挥重要作用, 通过监测足细胞数量与形态的变化可预测糖尿病肾病的发生及发展。目前尚缺乏有效防治足细胞损伤的手段, 研究发现, 中药的活性成分具有减轻足细胞损伤的作用^[9]。红景天苷能够通过上调血红素加氧酶-1 的表达从而抑制高糖诱导的足细胞凋亡及氧化应激^[10]; 藏红花素能够通过抑制核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路, 从而抑制高糖诱导的足细胞氧化应激及炎症反应^[11]; 小檗碱可减轻 6-羟基多巴胺诱导的神经细胞损伤^[12]; 小檗碱可通过抑制炎症反应, 有效改善肾脏缺血再灌注大鼠的肾功能^[13]; 小檗碱可抑制脂多糖诱导的人脐静脉血管内皮细胞自噬, 从而减轻细胞损伤^[14]。本研究结果显示, 经高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡率升高, Bcl-2 蛋白表达水平降低, Bax 蛋白表达水平升高, 与文献报道一致^[15], 提示足细胞损伤模型制

备成功; 小檗碱显著降低高糖诱导的 MPC5 细胞凋亡率, 上调 Bcl-2 蛋白表达水平, 下调 Bax 蛋白表达水平, 提示小檗碱可抑制高糖诱导的足细胞凋亡; 经高糖诱导的 MPC5 细胞上清液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平升高, 与文献报道一致^[16]; 小檗碱显著降低上清液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平, 提示小檗碱可抑制高糖诱导的足细胞炎症反应。

本研究发现, 高糖诱导的 MPC5 细胞 miR-1290 mRNA 表达水平升高, 小檗碱可显著降低 miR-1290 mRNA 表达水平, 提示小檗碱可能通过下调 miR-1290 表达从而减轻足细胞损伤。研究表明, miR-1290 在糖尿病肾病患者的表达升高, 可能作为糖尿病肾病临床诊断的潜在生物学标记物^[17]。为进一步探究小檗碱对高糖诱导的足细胞损伤的作用机制, 采用过表达 miR-1290 联合小檗碱作用于高糖诱导的 MPC5 细胞, 结果显示, MPC5 细胞凋亡率升高, 上清液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平升高, 提示过表达 miR-1290 可明显逆转小檗碱对高糖诱导的足细胞凋亡及炎症反应的作用。

综上所述,小檗碱能够通过下调 *miR-1290* 表达,从而抑制高糖诱导的足细胞凋亡及炎症反应。*miR-1290* 可作为小檗碱治疗糖尿病肾病的潜在靶点,但其具体作用机制尚需进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 沈倩,赵鼎,王利,等. 黄芪汤对高糖诱导足细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 457-462.
- [2] 马媛,张大鹏,王想. 红枣色素通过调控 *miR-29b-3p/MST1* 表达对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的影响及机制 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(1): 6-12.
- [3] 段荣,夏林,蒋健,等. 白花丹参水提取物通过调控 *NOD2* 基因表达对高糖诱导小鼠肾脏足细胞损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(9): 777-783.
- [4] 李泽争,王利,曹爱丽,等. 白藜芦醇对高糖诱导足细胞损伤的改善作用及机制探讨 [J]. 天津中医药, 2018, 35(10): 778-782.
- [5] Wang Y Y, Tang L Q, Wei W. Berberine attenuates podocytes injury caused by exosomes derived from high glucose-induced mesangial cells through *TGF β 1-PI3K/AKT* pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 185-192.
- [6] Kim H, Bae Y U, Lee H, et al. Effect of diabetes on exosomal miRNA profile in patients with obesity [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e001403.
- [7] 陶娉,马屹莪,陈朝威,等. *AKAP1* 在高糖诱导的足细胞线粒体分裂中的作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(7): 523-530.
- [8] Jin Y L, Liu S P, Ma Q S, et al. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 106-114.
- [9] Jin J, Zhang Z, Chen J W, et al. Jixuepaidu Tang-1 inhibits epithelial-mesenchymal transition and alleviates renal damage in DN mice through suppressing long non-coding RNA *LOC498759* [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3125-3136.
- [10] Lu H, Li Y, Zhang T, et al. Salidroside reduces high-glucose-induced podocyte apoptosis and oxidative stress via upregulating heme oxygenase-1 (HO-1) expression [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4067-4076.
- [11] Li S T, Liu X X, Lei J, et al. Crocin protects podocytes against oxidative stress and inflammation induced by high glucose through inhibition of NF- κ B [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1481-1492.
- [12] 鲍和,王晨,张津铭,等. 黄连素预处理对 6-羟基多巴胺所致 PC12 细胞损伤的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 231-236.
- [13] 郑海雅,兰俊,吕雷立,等. 黄连素对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的影响及相关炎症因子的表达变化 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(2): 32-36.
- [14] 王丽君,包贝贝,郭君平,等. 黄连素对脂多糖诱导人脐静脉血管内皮细胞损伤的保护作用研究 [J]. 浙江医学, 2019, 41(22): 2361-2364.
- [15] Fu Y Q, Wang C X, Zhang D M, et al. *miR-15b-5p* ameliorated high glucose-induced podocyte injury through repressing apoptosis, oxidative stress, and inflammatory responses by targeting *Sema3A* [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20869-20878.
- [16] Li M, Guo Q, Cai H, et al. *miR-218* regulates diabetic nephropathy via targeting *IKK- β* and modulating NK- κ B-mediated inflammation [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3362-3371.
- [17] 焦婷婷,朱晗玉,韩秋霞,等. 尿沉渣 *miRNA* 表达谱在糖尿病肾病无创诊断中意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 615-618.

[责任编辑 李亚楠]