

【基础研究】

作者简介:权晓娟(1966-),女,陕西白水人,硕士,副教授,研究方向:糖尿病及其他内分泌疾病。

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一,已成为终末期肾衰竭的首要因素^[1]。DN 早期即可出现肾小管间质纤维化,并加速肾功能恶化的进程,因此,探讨如何延缓和抑制 DN 肾小管间质纤维化已成为当前的研究热点。DN 的主要病理表现为肾小球系膜和肾小管间质出现渐进性细胞外基质集聚,最终导致不可逆转的肾纤维化。因此,延缓或阻断肾脏细胞外基质过度纤维化是防治肾损伤的关键。氧化应激诱导的肾组织损伤在 DN 的发病机制中发挥重要作用^[2-3]。生理状态下,适量的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产物如丙二醛 (maleicdialdehyde, MDA) 等能迅速被肾组织内抗氧化酶类如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等清除^[4]。吡非尼酮 (pirfenidone, PFD) 是一种新型口服小分子吡啶酮类化合物,具有广谱抗纤维化、抗炎及抗氧化作用^[5],对 DN 肾纤维化具有保护作用^[6-7]。在动物实验中,PFD 能够抑制促纤维化因子包括转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 的表达,减少成纤维细胞增殖和胶原沉积;同时抑制多种炎症因子释放,减轻炎症反应;通过清除自由基、抑制脂质过氧化反应而减轻氧化应激^[8]。PFD 能抑制大鼠心肌成纤维细胞和肝脏星状细胞株的细胞功能,下调 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和胶原的表达,有望改善心肌重构和肝脏纤维化^[9]。目前,对于 PFD 在 DN 中的作用机制尚不明确,本研究旨在探讨 PFD 对 STZ 诱导的 DN 大鼠肾纤维化的影响,进一步阐明 DN 肾纤维化的发病机制,为研发有效治疗 DN 肾纤维化新药提供依据。

1 材料与方法

1.1 动物、试剂与仪器 无特定病原级成年健康雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠 40 只,10~16 周龄,体重 200~220 g,购自北京维通利华动物实验中心,饲养期间自由进食和饮水;链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 购自美国 Sigma 公司,二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid disodium, BCA) 蛋白浓度测定试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司,硝酸纤维素膜购自美国 Bio-Rad 公司,电化学发光 (electrochemical luminescence, ECL) 试剂盒购自美国 Pierce 公司, α -SMA、纤维连接蛋白 (fibronectin, FN)、层黏连蛋白 (laminin, LN)、TGF- β_1 和 β -actin 蛋白抗体购自美国 Abcam 公司,Sma 和 Mad 相关蛋白 3 (Sma- and Mad related protein 3,

Smad3) 和 p-Smad3 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司,MDA、SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;血糖检测仪购自美国强生公司,全自动生物化学分析仪购自美国雅培公司,电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 大鼠 DN 模型制备及实验分组 将 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、低剂量 PFD 组和高剂量 PFD 组,每组 10 只。模型组和低、高剂量 PFD 组大鼠制备 DN 模型,造模前禁食 12 h,单次腹腔注射 STZ 55 mg \cdot kg⁻¹,72 h 后尾静脉采血测空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG),1 周后复查,若 FBG \geq 16.7 mmol \cdot L⁻¹,则确定为造模成功,造模未成功大鼠弃去并补齐。正常对照组大鼠注射等体积的柠檬酸缓冲液。造模成功后,低、高剂量 PFD 组大鼠每日分别给予 PFD 250、500 mg \cdot kg⁻¹,灌胃;正常对照组和模型组大鼠给予等体积生理盐水灌胃,连续 8 周。本研究经医院伦理委员会批准,符合动物伦理相关规定。

1.3 血清肾功能测定 各组大鼠给药 8 周后置于独立代谢笼中,禁食,自由饮水,采用血糖仪检测 FBG;收集 24 h 尿液,采用全自动生物化学分析仪测定 24 h 尿微量白蛋白 (microalbuminuria, mAlb) 水平;腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,下腔静脉取血,2 000 r \cdot min⁻¹ 离心 20 min,分离血清,采用全自动生物化学分析仪检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平。

1.4 Western blot 法检测肾组织中 α -SMA、LN、FN、TGF- β_1 、Smad3 和 p-Smad3 蛋白表达 各组大鼠取血后处死,取出左肾,去除结缔组织和包膜,分割肾组织。肾组织加入预冷的裂解液,充分裂解后于 4 $^{\circ}$ C 下 12 000 r \cdot min⁻¹ 离心 15 min,取上清液,BCA 试剂盒测定蛋白浓度。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转移至硝酸纤维素膜,封闭缓冲液室温封闭 1 h,洗涤后加入一抗,4 $^{\circ}$ C 摇床过夜,磷酸盐缓冲液洗膜后加辣根过氧化物酶标记的二抗,室温摇床孵育 1 h,ECL 法显影;应用 Quantity One 软件分析目的条带吸光度,以目的蛋白与 β -actin 条带吸光度值的比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.5 氧化应激相关指标测定 采用试剂盒测定各组大鼠肾组织中 MDA 水平及 SOD 和 CAT 活性,操作步骤严格按照说明书进行。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 16.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标

准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间均数比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

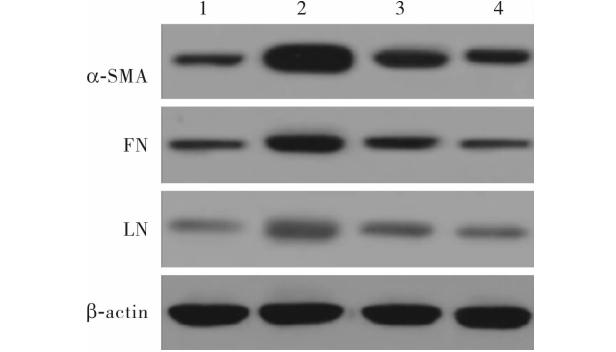
2.1 4 组大鼠 FBG 及血清肾功能指标比较 结果见表 1。与正常对照组比较,模型组大鼠 FBG、mAlb、Scr 及 BUN 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量 PFD 组、高剂量 PFD 组大鼠 FBG、mAlb、Scr 及 BUN 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);低剂量 PFD 组与高剂量 PFD 组大鼠 FBG、mAlb、Scr 及 BUN 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 4 组大鼠 FBG 及血清肾功能指标比较
Tab.1 Comparison of FBG and renal biochemical indicators among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG/(mmol·L ⁻¹)	mAlb/(mg·24 h ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	10	5.06±1.24	8.86±2.35	28.46±2.63	5.32±1.35
模型组	10	23.70±2.37 ^a	38.34±4.24 ^a	63.23±2.87 ^a	20.46±2.07 ^a
低剂量 PFD 组	10	13.44±1.54 ^b	19.87±4.03 ^b	36.78±2.83 ^b	11.74±1.76 ^b
高剂量 PFD 组	10	11.62±1.46 ^b	13.22±3.11 ^b	32.59±2.74 ^b	8.83±1.44 ^b

注:与正常对照组比较^a $P < 0.05$;与模型组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 4 组大鼠肾组织中 α-SMA、LN、FN 表达水平比较 结果见图 1 和表 2。与正常对照组比较,模型组大鼠肾组织中 α-SMA、LN、FN 表达水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量 PFD 组、高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 α-SMA、LN、FN 表达水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);低剂量 PFD 组与高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 α-SMA、LN、FN 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。



1:正常对照组;2:模型组;3:低剂量 PFD 组;4:高剂量 PFD 组。
图 1 各组大鼠肾组织中 α-SMA、FN 和 LN 的表达(Western blot)
Fig.1 Expression of α-SMA, FN and LN in renal tissues of rats in each group(Western blot)

表 2 4 组大鼠肾组织中 α-SMA、LN、FN 表达水平比较
Tab.2 Comparison of expression levels of α-SMA, LN and FN in renal tissues of rats among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	α-SMA	LN	FN
正常对照组	10	1.00±0.13	1.00±0.12	1.00±0.11
模型组	10	4.06±0.28 ^a	2.74±0.19 ^a	2.89±0.17 ^a
低剂量 PFD 组	10	2.14±0.21 ^b	1.43±0.15 ^b	1.52±0.15 ^b
高剂量 PFD 组	10	1.58±0.18 ^b	1.20±0.16 ^b	1.23±0.14 ^b

注:与正常对照组比较^a $P < 0.05$;与模型组比较^b $P < 0.05$ 。

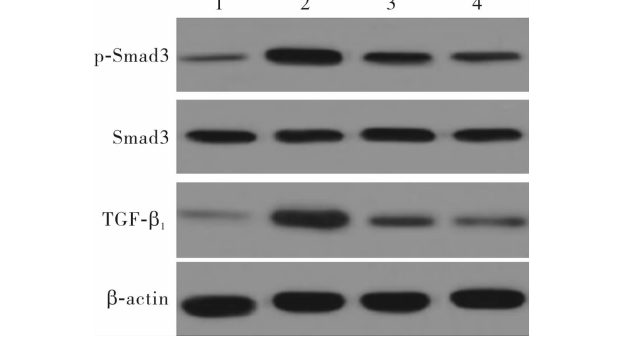
2.3 4 组大鼠肾组织中 MDA 水平及 SOD、CAT 活性比较 结果见表 3。与正常对照组比较,模型组大鼠肾组织中 MDA 水平增多,SOD 和 CAT 活性显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量 PFD 组、高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 MDA 水平减少,SOD 和 CAT 活性显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);低剂量 PFD 组与高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 MDA 水平及 SOD、CAT 活性比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 4 组大鼠肾组织中 MDA 水平及 SOD、CAT 活性比较
Tab.3 Comparison of MDA level and the activity of SOD and CAT in renal tissues of rats among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	CAT/(U·mg ⁻¹)
正常对照组	10	34.2±3.6	78.3±4.9	31.5±3.8
模型组	10	62.7±5.3 ^a	27.6±3.3 ^a	8.6±1.7 ^a
低剂量 PFD 组	10	45.5±4.8 ^b	56.2±4.2 ^b	19.5±2.6 ^b
高剂量 PFD 组	10	38.1±4.1 ^b	69.4±4.4 ^b	25.3±3.2 ^b

注:与正常对照组比较^a $P < 0.05$;与模型组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 4 组大鼠肾组织中 TGF-β₁、Smad3 及 p-Smad3 表达水平比较 结果见图 2 和表 4。与正常对照组比较,模型组大鼠肾组织中 TGF-β₁、p-Smad3 表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量 PFD 组、高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 TGF-β₁、p-Smad3 表达水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);低剂量 PFD 组与高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 TGF-β₁、p-Smad3 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 组大鼠肾组织中 Smad3 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。



1:正常对照组;2:模型组;3:低剂量 PFD 组;4:高剂量 PFD 组。
图 2 各组大鼠肾组织中 TGF-β₁、Smad3 及 p-Smad3 的表达(Western blot)
Fig.2 Expression of TGF-β₁, Smad3 and p-Smad3 in renal tissues of rats in each group(Western blot)

表 4 4 组大鼠肾组织中 TGF-β₁ 和 p-Smad3 表达水平比较
Tab.4 Comparison of the expression levels of TGF-β₁ and p-Smad3 in renal tissues of rats among the four groups

($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	TGF-β ₁	Smad3	p-Smad3
正常对照组	10	1.00 ± 0.17	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.12
模型组	10	4.03 ± 0.31 ^a	0.97 ± 0.14	3.21 ± 0.29 ^a
低剂量 PFD 组	10	1.96 ± 0.25 ^b	1.04 ± 0.13	1.82 ± 0.23 ^b
高剂量 PFD 组	10	1.67 ± 0.21 ^b	0.94 ± 0.17	1.47 ± 0.18 ^b

注:与正常对照组比较^a*P* < 0.05; 与模型组比较^b*P* < 0.05。

3 讨论

mAlb、Scr 和 BUN 是反映肾功能的重要指标。本研究通过单次腹腔注射 STZ (55 mg · kg⁻¹) 制备大鼠 DN 模型, 结果发现, 模型组大鼠 FBG、mAlb、Scr 及 BUN 水平均较正常对照组升高, 说明大鼠肾功能受损; 而不同剂量 PFD 干预后均可有效降低 DN 大鼠 FBG、mAlb、Scr 及 BUN 水平, 揭示 PFD 对肾功能具有较好的改善作用。

肾纤维化的发生机制非常复杂, 研究证实, 肾小管上皮细胞表型发生转化在其中起着重要作用, 而 α-SMA 是这种表型转化的标志蛋白^[10]。α-SMA 是血管平滑肌特有的细胞骨架蛋白, 是肌成纤维细胞特征性标志物, 参与肾间质纤维化, 影响 DN 的发生与进展。肾纤维化的标志性蛋白 α-SMA 表达水平可反映肾纤维化程度。FN 异常增高提示细胞外基质过度积聚, 是 DN 肾间质纤维化的主要表现之一。LN 和 FN 是细胞外基质的重要组成成分, 本研究采用 Western blot 法评估 DN 大鼠肾组织细胞外基质中 LN 和 FN 的表达水平, 结果发现, 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾组织中 α-SMA、FN 和 LN 蛋白水平显著上调, 表明 DN 大鼠出现了肾间质纤维化; 而低剂量 PFD 组与高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 α-SMA、FN 和 LN 蛋白表达较模型组明显下调, 由此推测, PFD 可能通过降低黏着蛋白的表达而改善肾功能, 延缓肾纤维化的发生与进展。

氧化应激即氧化与抗氧化防御机制的失衡, 是肾间质纤维化发生、发展的关键环节, 在肾间质纤维化发生、发展过程中起重要作用^[11-12]。氧化应激的发生使得氧自由基释放增多, 导致肾脏抗氧化机制缺陷, 这是肾损伤的重要因素^[13]。本研究结果显示, 模型组大鼠肾组织中 MDA 水平明显增高, 同时 SOD 和 CAT 活性明显降低; 说明在 DN 状态下氧化产物不能迅速被肾组织内抗氧化酶清除, 从而导致肾组织发生氧化应激。而不同剂量 PFD 干预后氧化应激产物 MDA 释放减少, SOD 及 CAT 活性明显升高, 揭示 PFD 具有抗氧化应激作用, 可改善 DN 的

氧化应激反应。

TGF-β₁ 能够诱导纤维化的发生^[14], 是参与 DN 进展的关键纤维细胞因子, TGF-β₁ 信号通路可通过调节细胞外基质基因调控和聚集而加速肾小球硬化、肾小管及间质纤维化, 在肾纤维化的发展中起着中枢调节作用^[15]。有研究报道, TGF-β/Smad3 信号通路是肾纤维化的主要通路^[15]。TGF-β₁/Smad3 信号通路可以通过上调 α-SMA 表达, 加重肾间质纤维化, 从而导致肾功能下降^[16]。为了进一步探讨 PFD 改善肾纤维化的分子机制, 本研究检测了 PFD 对 TGF-β₁/Smad3 信号通路的影响, 结果发现, 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾组织中 TGF-β₁ 和 Smad3 表达水平明显升高, 表明 DN 大鼠肾组织中 TGF-β₁/Smad3 信号通路处于激活状态。给予 PFD 处理后, 低、高剂量 PFD 组大鼠肾组织中 TGF-β₁ 和 Smad3 表达降低, 表明 PFD 能够阻断 TGF-β₁/Smad3 信号通路。上述结果表明, PFD 可通过抑制 TGF-β₁ 和 Smad3 的表达来改善肾间质纤维化, 从而延缓 DN 发展。总而言之, PFD 可能通过调控 TGF-β₁/Smad3 信号通路改善 DN 大鼠肾脏纤维化, 进而发挥保护肾脏效应, 为 DN 治疗提供了新的途径和靶点。

综上所述, PFD 通过调控肾组织中 α-SMA、FN 和 LN 表达, 抑制细胞外基质过度积聚和氧化应激反应, 从而改善 DN 大鼠肾纤维化, 其作用机制可能与其调控 TGF-β₁/Smad3 信号通路有关。本研究从抑制肾纤维化方面为治疗 DN 提供了一种新思路, 为药物研发提供一定的实验依据和理论基础。本研究仅初步探讨了 PFD 对 DN 的作用及机制, 今后尚需对 TGF-β₁/Smad3 信号通路下游信号分子及其他通路参与介导 PFD 对肾脏保护作用的机制进行深入研究。

参考文献:

[1] 石新慧, 任东升, 陶雅非. 糖尿病肾病患者血清尿酸、同型半胱氨酸水平和尿白蛋白排泄率变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(11): 1052-1054, 1059.
[2] SINGH D K, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3): 176-184.
[3] OLATUNJI O J, CHEN H, ZHOU Y. Lycium Chinense leaves extract ameliorates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia mediated renal oxidative stress and inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102(6): 1145-1151.
[4] NISJIKAWA T, EDELSTEIN D, DU X L, et al. Normalizing Mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 787-790.

Exp Ther Med,2018,16(6):4796-4802.

[5] WANG G, FU Y, LIU G, *et al.* MiR-218 inhibits proliferation, migration, and EMT of gastric cancer cells by targeting WASF3 [J]. *Oncol Res*,2017,25(3):355-364.

[6] ZHANG X, DONG J, HE Y, *et al.* MiR-218 inhibited tumor angiogenesis by targeting ROBO1 in gastric cancer[J]. *Gene*,2017,615(7):42-49.

[7] JAFARI N, ABEDIANKENARI S. MicroRNA-34 dysregulation in gastric cancer and gastric cancer stem cell[J]. *Tumour Biol*,2017,39(5):1652-1657.

[8] YANG L Y, SONG G L, ZHAI X Q, *et al.* MicroRNA-331 inhibits development of gastric cancer through targeting musashi1 [J]. *World J Gastrointest Oncol*,2019,11(9):705-716.

[9] LIU Z, LU C, ZHAO G, *et al.* Downregulation of miR-218 by nicotine promotes cell proliferation through targeting CDK6 in non-small cell lung cancer [J]. *J Cell Biochem*,2019,120(10):18370-18377.

[10] 汤贝贝,刘水逸,魏礼清,等. miR-218 表达水平与宫颈癌侵袭转移及预后的关系[J]. *广东医学*,2015,36(14):2195-2197.

[11] TIAN H, HOU L, XIONG Y M, *et al.* MiR-218 suppresses tumor growth and enhances the chemosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin [J]. *Oncol Rep*,2015,33(2):981-989.

[12] HAN G, FAN M, ZHANG X. MicroRNA-218 inhibits prostate cancer cell growth and promotes apoptosis by repressing TPD52 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,456(3):804-809.

[13] ZARE A, AHADI A, LARKI P, *et al.* The clinical significance of miR-335, miR-124, miR-218 and miR-484 downregulation in gastric cancer[J]. *Mol Biol Rep*,2018,45(6):1587-1595.

[14] JURČIČ P, RADULOVIĆ P, BALJA M P, *et al.* E-cadherin and NEDD9 expression in primary colorectal cancer, metastatic lymph nodes and liver metastases [J]. *Oncol Lett*,2019,17(3):2881-2889.

[15] AFSAR C U, KARABULUT M, KARABULUT S, *et al.* Clinical significance of serum NEDD9 levels in patients with pancreatic cancer[J]. *Biomolecules*,2018,8(4):169.

[16] GRAUZAM S, BROCK A M, HOLMES C O, *et al.* NEDD9 stimulated MMP9 secretion is required for invadopodia formation in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*,2018,9(39):25503-25516.

[17] KARABULUT M, ALIS H, AFSAR C U, *et al.* Serum neural precursor cell-expressed, developmentally down regulated 9 (NEDD9) level may have a prognostic role in patients with gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*,2015,73(7):140-146.

[18] CHANG J, GAO F, CHU H, *et al.* MiR-363-3p inhibits migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by targeting NEDD9 and SOX4 in non-small-cell lung cancer[J]. *J Cell Physiol*,2020,235(2):1808-1820.

[19] WANG L, SHI G, ZHU D, *et al.* MiR-5195-3p suppresses cell proliferation and induces apoptosis by directly targeting NEDD9 in osteosarcoma [J]. *Cancer Biother Radiopharm*,2019,34(6):405-412.

[20] XU X, GU J, DING X, *et al.* LINC00978 promotes the progression of hepatocellular carcinoma by regulating EZH2-mediated silencing of p21 and E-cadherin expression [J]. *Cell Death Dis*,2019,10(10):752-759.

[21] 薛松,陈映霞. E-cadherin 在胃癌浸润与转移中作用的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*,2015,20(6):555-558.

[22] ZHAO Z, FAN X, JIANG L, *et al.* MiR-503-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by directly targeting SMAD2 and E-cadherin [J]. *J Genet Genomics*,2017,44(2):75-84.

(本文编辑:孟 月)

(上接第 218 页)

[5] SALAZAR-MONTES A, RUIZ-CORRS L, LOPEZ-REYES A, *et al.* Potent antioxidant role of pirfenidone in experimental cirrhosis [J]. *Eur J Pharmacol*,2008,595(1/2/3):69-77.

[6] RAMACHANDRARAO S P, ZHU Y, RAVASI T, *et al.* Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*,2009,20(8):1765-1775.

[7] SHARMA K, IX J H, MATHEW A V, *et al.* Pirfenidone for diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*,2011,22(6):1144-1151.

[8] 陈钰清,闫永吉,仇美华,等. 吡非尼酮抗纤维化作用的研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*,2016,14(5):1-7.

[9] SHI Q, LIU X, BAI Y, *et al.* *In vitro* effects of pirfenidone on cardiac fibroblasts: proliferation, myofibroblast differentiation, migration and cytokine secretion [J]. *PLoS One*,2011,6(11):e28134.

[10] 马巧亚,李睿萍,铁晓玲,等. 祛风通络方对 uuo 大鼠肾间质纤维化相关蛋白 α -SMA 及 vimentin 表达的影响 [J]. *中医学报*,2019,34(8):1665-1669.

[11] AL-RASHEED N M, AL-RASHEED N M, BASSIOUMI 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(9):290-298.

[12] 阎婷婷,赵英政,易宪文,等. 氧化应激及炎症对糖尿病肾病的影响 [J]. *新乡医学院学报*,2019,36(8):701-705.

[13] LINDBLOM R, HIGGINS G, COUGHLAN M, *et al.* Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy [J]. *Rev Diabet Stud*,2015,12(1/2):134-156.

[14] 胡红利,肖中举. 丹参酮 II A 对人角膜基质细胞纤维化的抑制作用 [J]. *眼科新进展*,2018,38(12):1114-1118.

[15] AL-RASHEED N M, AL-RASHEED N M, AL-AMIN M A, *et al.* Fenofibrate attenuates diabetic nephropathy in experimental diabetic rat's model via suppression of augmented TGF- β ₁/Smad3 signaling pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*,2016,122(4):186-194.

[16] JIE L, PENGCHENG Q, QIAOYAN H, *et al.* Dencichine ameliorates kidney injury in induced type II diabetic nephropathy via the TGF- β /Smad signalling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*,2017,812(10):196-205.

(本文编辑:杨 博)