

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001764

柚皮素抑制 DN 系膜细胞炎症因子表达的分子机制研究

李红梅¹, 姜文豪², 张亚娟², 张政²

(1. 重庆市红十字会医院(江北区人民医院)儿科, 重庆 400020;

2. 重庆医科大学基础医学院细胞生物学及遗传学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究柚皮素(naringenin, NAR)对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)小鼠病情影响和肾小球系膜细胞炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达的作用。**方法:**将 10 只雄性 db/db DN 小鼠随机分成柚皮素组和 DN 组, 每组各 5 只; 5 只雄性 db/m 正常对照小鼠为正常组进行实验。其中柚皮素组小鼠给予 50 mg/(kg $\times$ d)柚皮素连续灌胃 2 周处理, DN 组小鼠给予等量生理盐水连续灌胃 2 周处理, 正常组小鼠给予正常饮食。检测体质量、血糖、尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAE)等一般指标; HE 染色和电镜检测小鼠肾脏组织肾小球形态学改变。将小鼠肾小球系膜细胞给予不同葡萄糖浓度(5 mmol/L 和 25 mmol/L)的 DMEM 培养基培养。其中 5 mmol/L 葡萄糖浓度培养的细胞为正常组, 25 mmol/L 葡萄糖浓度培养的细胞为高糖组, 25 mmol/L 葡萄糖浓度培养基中加入柚皮素 400 μ mol/L 培养的细胞为柚皮素组。ELISA 法检测炎症因子 TNF- α 和 IL-6 表达; Western blot 检测细胞质和细胞核的 NF- κ B p65 蛋白表达情况。**结果:**DN 小鼠给予柚皮素后, UAE[(51.48 $\pm$ 8.54) μ g/24 h]较 DN 组[(99.3 $\pm$ 5.15) μ g/24 h]降低($F=254.302$, $P=0.000$); 肾小球面积[(2 098 $\pm$ 571.84) μ m²]较 DN 组[(4 240 $\pm$ 536.66) μ m²]减少($F=24.468$, $P=0.000$); 电镜下系膜增生抑制。同时, 给予柚皮素的肾小球系膜细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-6 表达水平(1.99 $\pm$ 0.29, 1.76 $\pm$ 0.15)较高糖组(2.82 $\pm$ 0.14, 2.53 $\pm$ 0.32)下降($F=111.303$, $P=0.000$; $F=65.127$, $P=0.000$); 细胞核 NF- κ B p65(0.29 $\pm$ 0.01)较高糖组(0.81 $\pm$ 0.02)降低($F=1579.764$, $P=0.000$)。**结论:**柚皮素可缓解 DN 小鼠尿白蛋白和减少系膜增生, 其机制可能是在系膜细胞中通过抑制 NF- κ B 介导的炎症因子表达。

【关键词】柚皮素; 糖尿病肾病; 炎症**【中图分类号】**R322.61**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-01-25

Molecular mechanism of naringenin inhibiting the expressions of inflammatory factors of mesangial cells in diabetic nephropathy

Li Hongmei¹, Jiang Wenhao², Zhang Yajuan², Zhang Zheng²

(1. Department of Pediatrics, Chongqing Red Cross Hospital (People's Hospital of Jiangbei District); 2. Teaching and Research Section of Cell Biology and Genetics, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the effect of naringenin (NAR) on diabetic nephropathy (DN) mice and the expressions of inflammatory factors tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in glomerular mesangial cells. **Methods:** Totally 10 male db/db DN mice were randomly divided into two groups: NAR group and DN group. Five db/m control mice were set up as normal group. Mice in NAR group were treated with NAR [50 mg/(kg $\times$ d)] by gavage for two weeks. Mice in DN group were treated with the same volume of saline by gavage for two weeks. Mice in normal group were treated with normal diet. Body weight, blood glucose and urinary albumin excretion (UAE) were tested in mice, and the morphology of the renal glomerular was tested by HE staining and electron microscope. Moreover, the glomerular mesangial cells were cultured in DMEM medium with different glucose concentrations (5 mmol/L and 25 mmol/L glucose). Cells in normal group were cultured with 5 mmol/L glucose. Cells in high glucose group were cultured with 25 mmol/L glucose. Cells in NAR group were cultured with 25 mmol/L glucose containing 400 μ mol/L NAR. Then, the expressions of inflammatory factors TNF- α and IL-6 were tested by ELISA, and the expression of NF- κ B p65 was tested by Western blot in the cytoplasm and nucleus of the cells. **Results:** After the treatment of NAR in mice, UAE was decreased [(51.48 $\pm$ 8.54) μ g/24 h] when compared with that in DN group [(99.3 $\pm$ 5.15) μ g/24 h] ($F=254.302$, $P=0.000$); glomerular mesangial area was smaller [(2 098 $\pm$ 571.84) μ m²] than that in DN group [(4 240 $\pm$

作者介绍: 李红梅, Email: 380039236@qq.com,

研究方向: 儿童复杂性疾病的机制研究和治疗。

通信作者: 张政, Email: zhangzheng92@163.com。**基金项目:** 重庆市科委自然科学基金资助项目(编号: cstc2015jcyjA10026)。**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180528.0957.008.html>
(2018-05-29)

536.66) μm^2]($F=24.468, P=0.000$), and the mesangial proliferation was lessened. Additionally, after the treatment of NAR in mesangial cells, the expressions of TNF- α and IL-6 were lower ($1.99 \pm 0.29, 1.76 \pm 0.15$) than those in high glucose group ($2.82 \pm 0.14, 2.53 \pm 0.32$) ($F=111.303, P=0.000; F=65.127, P=0.000$), the expression of NF- κB p65 was decreased (0.29 ± 0.01) when compared with that in high glucose group (0.81 ± 0.02) ($F=1579.764, P=0.000$). **Conclusion:** Naringenin may play roles in relieving albuminuria and mesangial proliferation via inhibiting the expressions of inflammatory factors through NF- κB in DN.

【Key words】naringenin; diabetic nephropathy; inflammation

糖尿病是儿科疾病中一个重要的复杂性疾病,严重影响青少年的健康。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者的重要慢性并发症之一,是导致终末期肾病患者死亡的重要原因^[1]。但鉴于参与 DN 发病的因素众多,导致治疗较其他肾病困难,是目前临床上的难题。近年来学者们提出的 DN “微炎症(microinflammation)”学说认为 DN 是一种低度炎症和自然免疫性疾病, DN 患者存在炎症细胞浸润和多种炎症介质表达水平增高,此慢性炎症状态在糖尿病早期肾病发展中发挥重要作用,且 DN 的进展与长期的微炎症状态和免疫系统的活化亦密切相关^[2]。然而,其具体机制目前尚不清楚。因此深入研究 DN 与炎症的具体关系,为 DN 研究提供新的思路,对 DN 的早期防治和治疗具有重要意义。

柚皮素(naringenin, NAR)是一种广泛存在于自然界柑橘类水果、某些植物及中药药材的天然化合物。众多研究表明,柚皮素在多种疾病中不仅发挥调节糖脂代谢紊乱、抗氧化应激、抗纤维化、抗凋亡等多种生物活性,还具有抗炎的重要作用^[3]。重要的是,在糖尿病并发症中,已有研究发现柚皮素可以通过抑制核转录因子- κB (nuclear transcription factor κB , NF- κB)保护心肌细胞对抗高血糖引起的炎症反应和细胞凋亡,从而缓解糖尿病心脏细胞损伤^[4]。特别本课题组前期研究发现,柚皮素通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号途径延缓 DN 大鼠肾脏损害,提示柚皮素对 DN 可能发挥重要作用^[5],而对糖尿病肾病小鼠作用及机制如何目前尚不明确,尤其柚皮素对糖尿病肾病模型 *db/db* 小鼠炎症状态的影响,未见报道。因此本研究首次通过体内外实验探索柚皮素对 *db/db* DN 小鼠肾脏病情以及高糖培养的肾小球系膜细胞炎症因子的表达情况的影响,来探讨柚皮素对不同 DN 模型动物的作用及系膜增生和炎症因子表达的影响和机制,为柚皮素预防和治疗 DN 提供实验室依据和基础。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 *db/db* 小鼠是目前国际上公认的 2 型糖尿病肾病动物模型,4 周后出现明显肥胖,血糖显著增高,8 周后出现微量白蛋白尿,肾脏发生损害。8 周龄雄性 SPF 级肥胖性 2 型糖尿病动物模型 C57BL/KSJ-*db/db* 小鼠 10 只和正常对照 C57BL/KSJ-*db/m* 小鼠 5 只购自 SLACCAS(中国科学院上海实验动物中心)。小鼠在 18 $^{\circ}\text{C}$ ~25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 50%~80% 的环境饲养,一笼一只,自由饮水进食,实验遵循重庆医科大学伦理委员会标准进行。适应性喂养 1 周后检测体质量、全血血糖和尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAE),直至 *db/db* 小鼠尿白蛋白较正常对照组小鼠差异显著,提示小鼠进入早期 DN^[6],进入实验。*db/db* DN 小鼠随机分为 2 组:柚皮素组和 DN 组,每组 5 只。5 只 *db/m* 小鼠作为同质正常对照,正常饮食,不给予特殊处理,命为正常组。5 只柚皮素组小鼠给予柚皮素 50 mg/(kg $\times$ d) 连续灌胃 2 周, DN 组小鼠给予等量生理盐水连续灌胃 2 周,直至柚皮素组小鼠 UAE 较 DN 小鼠差异显著,3 组小鼠脱臼处死,0.9%氯化钠溶液灌注后迅速取出双肾,用于后续实验^[5]。

1.1.2 细胞培养 小鼠肾小球系膜细胞株 SV40MES13 引自上海生科院细胞库。细胞培养于 DMEM 培养基中,内含 10% 灭活胎牛血清,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度的培养箱。前期实验中分别应用 100、200、400、600 和 1 000 $\mu\text{mol/L}$ 浓度梯度柚皮素作用于细胞,显示 400 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的柚皮素作用下对系膜细胞增殖具有明显的抑制作用,因此选择此浓度为实验浓度。细胞分组具体如下:以含 5 mmol/L 加入 19.5 mmol/L 甘露醇的 DMEM 培养基模拟正常生理状态(正常组);以 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基模拟糖尿病高糖状态(高糖组);400 $\mu\text{mol/L}$ 柚皮素加 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养为柚皮素组。

1.1.3 实验试剂 柚皮素标准品(Sigma)纯度 $\geq 98\%$,用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解成 400 mmol/L 的混悬储存液,置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒购自武汉博士德公司;DMEM 液体培养基购自美国 HyClone 公司;胎牛血清购自 Gibco 公司;Western blot 及 IP 细胞裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒、兔抗鼠 Histone H3、

GAPDH、DAPI 购自上海碧云天生物技术有限公司;PVDF 膜、ECL 化学发光检测试剂盒购自美国 Millipore 公司;兔抗鼠 NF- κ B p65 购自美国 Abcam 公司;尿白蛋白试剂盒购自南京建成生物公司;血糖仪和试纸购自美国罗氏。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠一般指标检测 称体质量,收集血、尿标本。血标本在早上采取,隔夜不禁食,经小鼠尾静脉获取后立即使用快速血糖仪检测血糖。尿标本采用小鼠代谢笼收集 24 h 尿液,小鼠在代谢笼中自由饮食饮水,收集前在容器里加 0.5 mL 防腐剂,采用考马斯亮蓝法检测 UAE。

1.2.2 小鼠肾脏组织肾小球面积测量 小鼠肾脏组织进行石蜡包埋、切片,经脱蜡水合,苏木精染色,1%盐酸酒精分化后,伊红复染完成 HE 染色,在光镜下观察肾小球形态学变化,每组随机计数 100 个肾小球并测量面积。

1.2.3 电镜检测 小鼠肾脏组织经 2.5%戊二醛和 pH7.3~7.4 的 1%锇酸固定,脱水,浸透和包埋,超薄切片,柠檬酸铅染色,电镜观察、拍片、记录。

1.2.4 ELISA 检测 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法严格按照说明书步骤操作。将细胞接种于 96 孔板,待 80%融合后取 100 μ L 培养上清加入预包埋 TNF- α 或 IL-6 的酶标板中,37 $^{\circ}$ C 孵育 90 min,吸出上清后加入 TNF- α 或 IL-6 抗体孵育 60 min,TBS 漂洗 3 次,加入生物素标记的二抗室温反应 30 min,TMB 法显色,酶标仪记录各孔的光密度值,每个检测指标设 3 个平行复孔。

1.2.5 Western blot 检测 收集系膜细胞,离心沉淀后按 100:1 的比例加入 RIPA 裂解液和 PMSF 冰上裂解 30 min,期间每间隔 5 min 漩涡振荡 15 s,15 000 r/min 离心 30 min,收集上清液。BCA 法测定蛋白质浓度。按 1:5 的比例混合 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液和上清液,100 $^{\circ}$ C,10 min 蛋白变性。SDS-PAGE 后转膜,分别加入兔抗鼠 p65 抗体(1:500 稀释)、兔抗鼠 Histone H3 抗体(1:500 稀释)和兔抗鼠 GAPDH 抗体(1:1 000 稀释),4 $^{\circ}$ C 过夜,TBST 洗 PVDF 膜 3 次后,加入辣根酶标记山羊抗兔 IgG(1:8 000 稀释),室温摇床孵育 2 h,ECL 显色,以 GAPDH、Histone H3 作为内参。CM-2000B 型生物医学成像系统(北航)进行灰度分析。

1.3 统计学处理

所有资料采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行处理,所得数值以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,其中两两比较采用 LSD- t 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 柚皮素可缓解 DN 小鼠病情

结果表明,DN 组血糖和 UAE 高于正常组,而柚皮素组血糖和 UAE 较 DN 组降低,提示柚皮素可降低血糖减缓尿蛋白的出现(表 1)。而 DN 组和柚皮素组体质量变化差异无统计学意义,提示柚皮素对体质量的影响不大。

2.2 柚皮素缓解 DN 小鼠肾脏组织系膜增生

小鼠肾脏组织 HE 染色后进行光镜观察,结果发现 DN

组小鼠肾小球较正常组小鼠增大;而柚皮素处理后的 DN 小鼠肾小球较 DN 组减小(图 1)。进一步测量肾小球面积发现,DN 组(4240.00 ± 536.66)较正常组(2120.00 ± 286.36)肾小球面积增大($F=24.468, P=0.080$),而柚皮素组(2980.00 ± 571.84)较 DN 组减小($F=24.468, P=0.010$),与光镜观察结果一致,提示柚皮素对早期 DN 肾小球增大有抑制作用。

表 1 小鼠体质量、血糖及尿白蛋白排泄率检测

组别	性别	数量 (只)	体质量 (g)	血糖 (mmol/L)	UAE (μ g/24 h)
正常组	雄	5	19.42 ± 0.76	8.24 ± 0.69	13.9 ± 2.93
DN 组	雄	5	38.94 ± 1.10^a	28.9 ± 1.07^c	99.3 ± 5.15^e
柚皮素组	雄	5	37.76 ± 1.04^{ab}	23.86 ± 3.05^{cd}	51.48 ± 8.54^{ef}
F 值			627.244	158.940	254.302
P 值			0.000	0.000	0.000

注:a,与正常组比较, $P=0.000$;b,与 DN 组比较, $P=0.08$;c,与正常组比较, $P=0.000$;d,与 DN 组比较, $P=0.01$;e,与正常组比较, $P=0.000$;f,与 DN 组比较, $P=0.000$

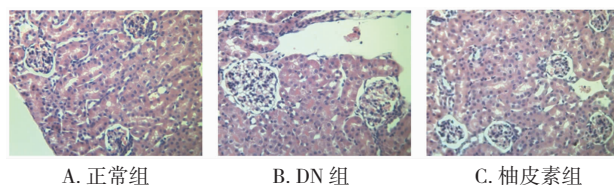


图 1 HE 染色检测小鼠肾脏肾小球形态学改变 (400 $\times$)

同时,电镜结果显示 DN 小鼠肾小球上皮细胞足突融合,系膜增生,但基底膜正常,毛细血管内皮细胞无肿胀,系膜细胞无肿胀,提示 *db/db* 小鼠早期 DN 时出现肾脏损害,但在柚皮素处理后的 DN 小鼠中,系膜增生明显抑制,足突融合不明显,同样毛细血管内皮细胞无肿胀,系膜细胞无肿胀,表明柚皮素对系膜增生有抑制作用,从而延缓糖尿病肾病的发生(图 2)。

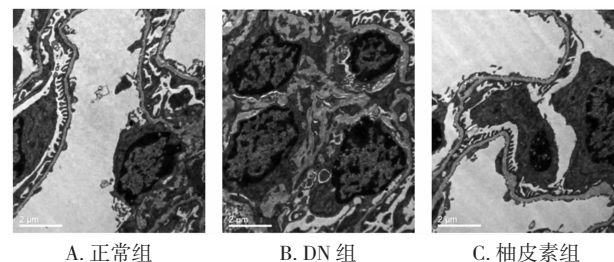


图 2 电镜检测小鼠肾脏肾小球形态学改变 (10 000 $\times$)

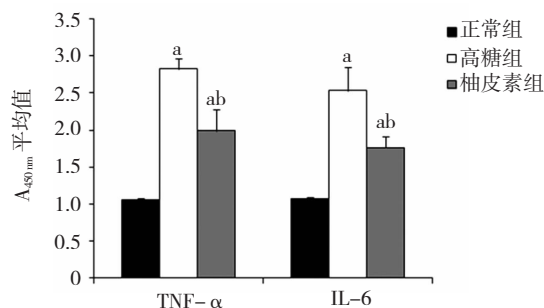
2.3 柚皮素降低高糖培养的系膜细胞炎症因子表达水平

ELISA 结果显示,高糖培养的肾小球系膜细胞 TNF- α 和 IL-6 表达水平较正常组增高,而柚皮素组系膜细胞 TNF- α 和 IL-6 表达水平较高糖组降低(图 3),提示柚皮素可抑制高糖培养的系膜细胞的炎症因子表达水平。

2.4 柚皮素抑制高糖培养的系膜细胞 NF- κ B 表达

Western blot 检测结合定量分析结果显示,高糖培养的

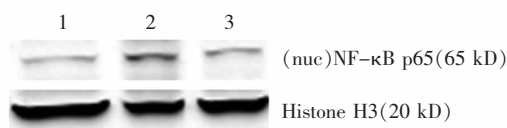
肾小球系膜细胞 NF- κ B p65 胞核表达水平较正常组增高,而柚皮素处理后其表达水平较高糖组降低(图 4、5),提示柚皮素可降低高糖培养的系膜细胞 NF- κ B p65 胞核表达水平,从而抑制 NF- κ B 核移位,使高糖环境细胞的 NF- κ B 不能激活,导致其活化炎症因子表达的能力受阻。



TNF- α : a, 与正常组比较, b, 与高糖组比较, $P=0.000$, $F=111.303$;

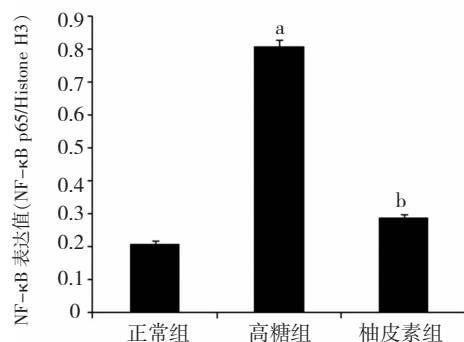
IL-6: a, 与正常组比较, b, 与高糖组比较, $P=0.000$, $F=65.127$

图 3 ELISA 检测系膜细胞 TNF- α 和 IL-6 的表达



1. 正常组; 2. 高糖组; 3. 柚皮素组

图 4 Western blot 检测系膜细胞核质 NF- κ B 的表达



a: 与正常组比较, b: 与高糖组比较, $P=0.000$, $F=1579.764$

图 5 系膜细胞 NF- κ B Western blot 条带的灰度值定量

3 讨论

研究已证实系膜增生是 DN 肾脏早期一个重要病理改变,在其病程的早期就存在系膜细胞增殖,细胞外基质合成增多,肾小球肥大,肾小球基底增厚和肾小球硬化,导致 DN 的发生发展^[7]。多种因素包括糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、炎症介质释放、细胞因子以及氧化应激等均涉及其中,但具体

机制仍不完全清楚。有效的针对系膜病变是预防和治疗 DN 的突破口之一,然而目前尚无确切高效的药物应用临床。随着现代科技的发展,具有疗效的天然化合物越来越受到关注,特别是标准化提取后用于疾病的治疗成为研究的热点。多项报道发现,天然化合物包括川芎嗪^[8]、雷公藤多甙^[9]、黄连素^[10]及鲁斯可皂苷元^[11]等可调节 DN 的病情进展,提示天然化合物在 DN 的治疗中可能发挥重要作用。新近研究报道,柚皮素这一在多种疾病中起抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、抗凋亡等作用的天然化合物在糖尿病及其并发症中具有重要疗效^[12-15]。学者们发现给予柚皮素的糖尿病小鼠病情得到缓解;给予柚皮素的糖尿病大鼠亦呈现相似结果,其机制可能是柚皮素具有胰岛素样作用,抑制小肠能量吸收,从而达到改善病情的效能;在高脂饮食的低密度脂蛋白剔除模型小鼠给予柚皮素治疗后,小鼠在肥胖、血胆固醇浓度、胰岛素抵抗程度和葡萄糖耐受情况均得到好转。本研究发现给予 DN 模型小鼠柚皮素灌胃治疗后血糖和 UAE 均明显降低,以上均提示柚皮素在 DN 小鼠中挥发保护作用,可降低血糖和延缓蛋白尿的出现。进一步将小鼠肾脏组织 HE 染色后进行光镜观察结合肾小球面积定量分析,发现柚皮素小鼠肾小球面积较 DN 组减小,提示早期 DN 肾小球增大有抑制作用。同时电镜结果显示柚皮素小鼠组系膜增生明显抑制,提示柚皮素缓解 DN 小鼠血糖和尿蛋白可能主要通过靶向肾小球系膜病理生理改变。在调脂降压降糖为基础的血管紧张素受体抑制剂的应用是目前治疗 DN 的一线药物,但其也存在可能致血钾升高、肾功肌酐升高等不良作用。而柚皮素作为具有肾保护作用的天然化合物,其毒副作用相对较小,具有一定优势。因此柚皮素对 DN 系膜增生的作用及机制值得我们深入研究。

研究发现包括肾小球内皮细胞、肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、足细胞、成纤维细胞等在肾的肾脏固有细胞以及外源进入肾脏的其他细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等均可以参与 DN 的炎症过程^[16]。同时,近年越来越多的证据还表明炎症相关因子包括白介素类、粘附因子、趋化因子、肿瘤坏死因子等在肾小球系膜细胞中呈异常表达水平,参与 DN 的病情演进^[17]。本实验结果显示,在高糖培养系膜细胞中促炎因子 TNF- α 和 IL-6 表达水平较正常组显著增高,与上述文献结果一致。同时,高糖

柚皮素组系膜细胞 TNF- α 和 IL-6 表达水平较高糖组明显下降,提示柚皮素参与调控系膜细胞炎症反应。

为探寻柚皮素影响系膜细胞促炎因子表达水平的机制,课题组将目光聚焦到炎症的重要环节 NF- κ B。众所周知,NF- κ B 的活化与 DN 系膜病变关系密切^[17-18],有报道体外培养的肾小球系膜细胞中 NF- κ B 的活化可促进系膜细胞增殖,调控系膜细胞多种化学因子分泌;通过调节 NF- κ B 信号通路还可降低系膜细胞增殖水平和炎症程度。在人体实验中,2 型糖尿病患者肾活检组织中也发现 NF- κ B 信号通路的活化和相关基因上调;DN 患者外周血单核细胞 NF- κ B 的活性明显高于单纯糖尿病患者,且其活性与糖化血红蛋白浓度、蛋白尿等病情相关。本实验结果显示高糖培养的系膜细胞 NF- κ B 核蛋白表达水平明显高于正常组细胞,提示高糖下 NF- κ B 发生入核并活化,与报道结果相符。而高糖柚皮素组细胞 NF- κ B 核蛋白表达水平呈现明显降低,提示柚皮素可通过抑制 NF- κ B 入核,阻滞其活化,从而导致促炎因子表达下调,延缓 DN 小鼠系膜增生。然而,柚皮素与 NF- κ B 的具体内在联系怎样,是否存在化学结构上的相互作用,有待进一步研究。

综上所述,柚皮素可缓解 DN 小鼠病情发展,抑制系膜增生,其机制可能通过阻止 NF- κ B 入核活化,从而抑制促炎因子的表达,对 DN 的预防治疗具有一定作用。但由于 DN 的发病机制十分复杂,柚皮素对 DN 系膜增生的具体作用及分子机制还需要深入研究。

参 考 文 献

- [1] Qin Y, Wang R, Ma X, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus—a population based study in Shanghai, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(5):E512.
- [2] Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(9):1045–1058.
- [3] Mir IA, Tikku AB. Chemopreventive and therapeutic potential of “naringenin,” a flavanone present in citrus fruits[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(1):27–42.
- [4] Ramprasad T, Senthamizharasi M, Vasudevan V, et al. Naringenin confers protection against oxidative stress through upregulation of Nrf2 target genes in cardiomyoblast cells[J]. J Physiol Biochem, 2014, 70(2):407–415.
- [5] Yan N, Wen L, Peng R, et al. Naringenin ameliorated kidney injury through let-7a/TGFBR1 signaling in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:8738760.
- [6] Sun Y, Peng R, Peng H, et al. miR-451 suppresses the NF- κ B-mediated proinflammatory molecules expression through inhibiting LMP7 in diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 433:75–86.
- [7] Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(3):F905–911.
- [8] 杨彦, 谢春光. 川芎嗪对糖尿病肾病大鼠肾间质巨噬细胞浸润及单核细胞趋化蛋白-1 与细胞间黏附分子-1 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2):275–277.
- [9] 陈卫东, 常保超, 张燕, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 及内皮素-1 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4):499–505.
- [10] Tang LQ, Ni WJ, Cai M, et al. Renoprotective effects of berberine and its potential effect on the expression of β -arrestins and intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in streptozotocin-diabetic nephropathy rats[J]. J Diabetes, 2016, 8(5):693–700.
- [11] Lu HJ, Tzeng TF, Liou SS, et al. Ruscogenin ameliorates diabetic nephropathy by its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in streptozotocin-induced diabetic rat[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14:110.
- [12] Chen J, Manginckx S, Adams A, et al. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complication[J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(1):187–200.
- [13] Tsai SJ, Huang CS, Mong MC, et al. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(1):514–521.
- [14] Ortiz-Andrade RR, Sánchez-Salgado JC, Navarrete-Vázquez G, et al. Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(11):1097–1104.
- [15] Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, et al. Naringenin prevents dyslipidemia, apoB overproduction and hyperinsulinemia in LDL-receptor null mice with diet-induced insulin resistance[J]. Diabetes, 2009, 58(10):2198–2210.
- [16] Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF. Post-transcriptional regulation of cytokine in the context of renal inflammation[J]. Minerva Med, 2017, 108(6):518–526.
- [17] Jiang Q, Liu P, Wu X, et al. Berberine attenuates lipopolysaccharide-induced extracellular matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells: involvement of NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 331(1):34–40.
- [18] Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y, et al. Modular activation of nuclear factor- κ B transcriptional programs in human diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2006, 55(11):2993–3003.

(责任编辑:张辉洁)