

## 基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003270

## 香芹酚通过 SIRT1/FOXO1 通路减轻糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤

刘霞<sup>1</sup>, 王霞<sup>1</sup>, 刘霞<sup>1</sup>, 杨冰琦<sup>2</sup>

(1. 河北省中医院妇产科, 石家庄 050011; 2. 河北省中医院导管室, 石家庄 050011)

**【摘要】目的:**研究香芹酚通过 SIRT1/FOXO1 通路减轻糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠氧化损伤的机制。**方法:**采用高脂饮食和腹腔注射链脲佐菌素建立 DN 大鼠模型,将 DN 大鼠分为对照组、模型组、L-XQF 组(5 mg/kg)、M-XQF 组(10 mg/kg)和 L-XQF 组(20 mg/kg)。检测大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿微量蛋白(urine microprotein, U-mAlb)的含量;之后处死大鼠,采集肾脏组织,HE 染色和 Masson 染色分别观察大鼠肾脏组织病理变化和纤维化情况;ELISA 法检测肾脏组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平;Western blot 检测肾脏组织中 SIRT1/FOXO1 通路相关蛋白水平。**结果:**香芹酚能够降低 DN 大鼠 FBG、BUN、SCr、U-mAlb 和 MDA 水平,改善大鼠肾脏组织病理损伤及纤维化,增加 SOD、GSH-Px 含量及 SIRT1、FOXO1 蛋白水平。**结论:**香芹酚可能通过 SIRT1/FOXO1 通路抑制 DN 大鼠肾脏组织的氧化应激,从而减轻肾脏损伤及改善肾脏纤维化。

**【关键词】**香芹酚;糖尿病肾病;氧化应激;SIRT1/FOXO1 通路;肾功能

**【中图分类号】**R285.5

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-03-13

## Carvacrol alleviates oxidative stress damage in rats with diabetic nephropathy via the SIRT1/FOXO1 pathway

Liu Xia<sup>1</sup>, Wang Xia<sup>1</sup>, Liu Xia<sup>1</sup>, Yang Bingqi

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the mechanism of carvacrol alleviating oxidative stress damage in rats with diabetic nephropathy (DN) via the SIRT1/FOXO1 pathway. **Methods:** A rat model of DN was established by high-fat diet and intraperitoneal injection of streptozotocin, and then DN rats were divided into control group, model group, L-XQF group (5 mg/kg), M-XQF group (10 mg/kg), and L-XQF group (20 mg/kg). Fasting blood glucose (FBG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), and urinary microprotein (U-mAlb) were measured. After the rats were sacrificed and renal tissue samples were collected, HE staining and Masson staining were used to observe the pathological changes and fibrosis of renal tissue; ELISA was used to measure the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in renal tissue; Western blot was used to measure the expression levels of SIRT1/FOXO1 pathway-related proteins. **Results:** Carvacrol reduced the levels of FBG, BUN, SCr, U-mAlb, and MDA, improved the pathological injury and fibrosis of renal tissue, and increased the content of SOD and GSH-Px and the levels of SIRT1 and FOXO1 proteins. **Conclusion:** Carvacrol may inhibit oxidative stress in renal tissue of DN rats via the SIRT1/FOXO1 pathway, thereby alleviating renal injury and improving renal fibrosis.

**【Key words】**carvacrol; diabetic nephropathy; oxidative stress; SIRT1/FOXO1 pathway; renal function

作者介绍: 刘霞, Email: b111222@126.com,

研究方向: 妇产科疾病相关研究。

通信作者: 杨冰琦, Email: hbszyangbingqi@163.com。

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划资助项目(编号: 2021019)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230717.1539.012.html>

(2023-07-21)

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的并发症之一,也是导致慢性肾病和终末期肾功能衰竭的主要原因<sup>[1-2]</sup>。在糖尿病中,肾脏损伤主要表现为细胞外基质沉积增加、肾小球纤维化加重和趋化因子过度表达,从而导致肾小管间质损

伤、肾纤维化、蛋白尿和肾脏炎症<sup>[3-4]</sup>。研究表明 DN 是由几个不同但是高度相关的高浓度葡萄糖诱导的通路相互作用引起的,这些通路由氧化应激和晚期糖基化终产物等侵略性活动启动,然后触发一系列反应,包括炎症、细胞增殖和间质基质扩张,因此抑制氧化应激对糖尿病肾病的防治十分关键<sup>[5-6]</sup>。沉默信息调节因子-1(silent information regulator-1, SIRT1)/叉头盒蛋白-O1(forkhead box protein-O1, FOXO1)通路参与了机体的氧化应激、细胞凋亡和自噬等途径。研究证实,SIRT1 能够使 FOXO1 去乙酰化从而影响下游基因表达,抑制氧化应激反应,从而减轻糖尿病肾病损伤<sup>[7]</sup>。香芹酚是一种单萜类化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌等作用。研究表明,香芹酚不仅对自发性 2 型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤具有保护作用,而且还对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 1 型糖尿病小鼠主动脉血管重构和脂质代谢有改善作用<sup>[8-10]</sup>,然而香芹酚是否对 DN 有改善作用尚不清楚。因此,本研究基于 SIRT1/FOXO1 通路研究香芹酚对 DN 大鼠氧化损伤及纤维化的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

健康雄性 SPF 级 SD 大鼠 30 只,6 周龄,体质量 200~250 g,购于成都达硕生物有限公司,SCXK(川)2020-030。

### 1.2 主要试剂及仪器

香芹酚(XQF, CAS499-75-2)和链脲佐菌素(STZ,纯度≥98%)均购自 Sigma-Aldrich 公司;尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿微量蛋白(urine microprotein, U-mAlb)检测试剂盒均购自南京东极生物公司;Masson 染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;SIRT1(ab110304)、FOXO1(ab179450)抗体购自 Abcam 公司;血糖检测仪(瑞士罗氏公司);TBA-40FR 全自动分析仪(日本东芝公司)。

### 1.3 造模及干预方法

选取 6 只大鼠作为对照组,正常饲养,不做任何处理,另外 24 只大鼠建立 DN 模型,方法为:高脂饲养 4 周,然后将大鼠禁食 12 h,空腹状态下一性腹腔注射 60 mg/kg 的 1% STZ,72 h 后测血糖≥16.7 mmol/L 即表明糖尿病大鼠造模成

功,然后持续高脂饮食饲喂 6 周,检测 24 h 尿蛋白量,若 24 h 尿蛋白量>20 mg,且尿糖阳性,则认定 DN 造模成功。

随机筛选 24 只造模成功的 DN 大鼠,均分为 4 组:模型组、L-XQF 组(5 mg/kg)、M-XQF 组(10 mg/kg)和 L-XQF 组(20 mg/kg),每组 6 只。治疗组大鼠给予相应剂量的药物,每天 1 次,连续 2 周;对照组和模型组大鼠给予等体积的生理盐水,每天 1 次,连续 2 周。

### 1.4 采样

治疗结束后,先用代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,然后将大鼠空腹 12 h,尾静脉采血检测空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)。腹腔注射 3% 戊巴比妥钠,麻醉过量处死大鼠。采集大鼠肾脏组织做后续检测。

### 1.5 生化指标检测

采用血糖仪检测大鼠 FBG,全自动分析仪检测 BUN、SCr 和 U-mAlb 含量。

### 1.6 肾组织氧化应激指标检测

通过预冷生理盐水将肾脏组织制成 10% 的组织匀浆,按照试剂盒检测说明书检测肾脏组织中 MDA、SOD 和 GSH-Px 含量。

### 1.7 HE 染色

将肾脏组织用 4% 多聚甲醛固定后,石蜡块包埋、脱水、切片,然后分别用苏木精和伊红染色,通过光学显微镜观察染色结果。

### 1.8 Masson 染色

将肾脏组织切片按照 Masson 试剂盒说明书进行染色,观察肾脏组织纤维化情况。染色完成后,采用 Image-Pro Plus 进行光密度扫描处理。胶原纤维、黏液呈蓝色,细胞核呈蓝黑色。

### 1.9 Western blot

提取新鲜肾脏组织总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度,等量蛋白上样,SDS-PAGE 凝胶电泳后将蛋白转移至 PVDF 膜上,脱脂牛奶封闭 1 h,加入一抗(1:1 000),4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,加入二抗,37 ℃ 孵育 1 h,采用 ECL 显影,显色后的蛋白使用 Bio-Rad 全功能成像系统采集图像,以  $\beta$ -actin 为内参,计算各组蛋白质的相对表达量。

### 1.10 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对实验结果进行分析。实验结果用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性 2 组间比较采用 LSD 分析,方差不齐 2 组间比较选用 Tamhane's 分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 生化分析大鼠 FBG、BUN、SCr、U-mAlb 的含量

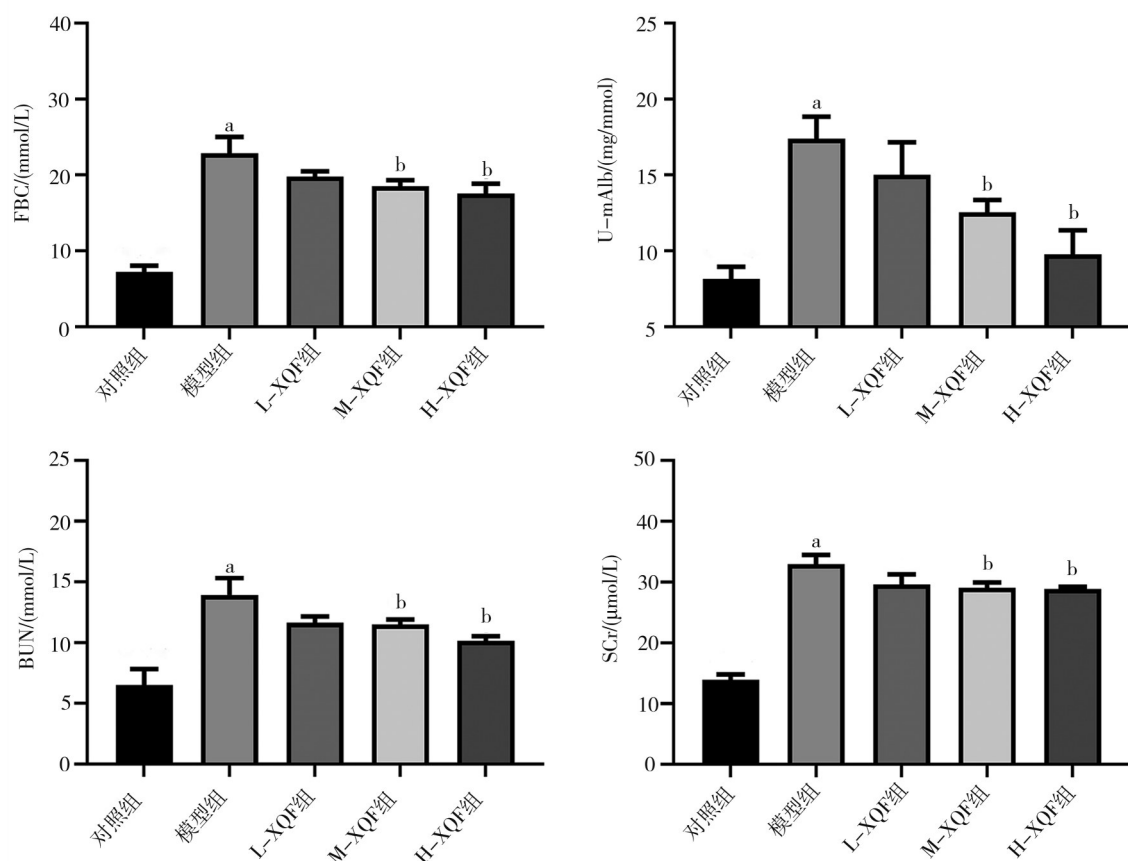
与对照组大鼠相比,模型组大鼠 FBG、U-mAlb、BUN 和 SCr 的含量显著增加;与模型组大鼠相比,3 个剂量的 XQF 均

降低了 DN 大鼠 FBG、U-mAlb、BUN 和 SCr 的含量,其中 M-XQF 和 H-XQF 显著降低了 DN 大鼠 FBG、U-mAlb、BUN 和 SCr 的含量(图 1)。

## 2.2 HE 染色观察大鼠肾脏组织的病变

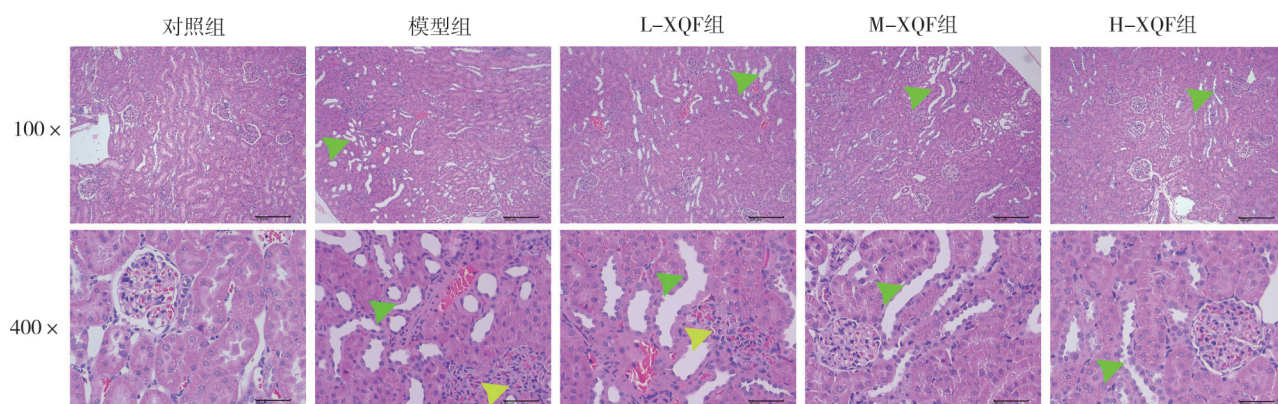
对照组大鼠肾脏组织被膜完整,皮质和髓质分界较为清晰,未见明显病理变化;模型组大鼠肾脏组织皮质区肾小球系膜及基底膜增厚,肾小囊腔狭窄;局部肾小管扩张,上皮细

胞较为扁平或上皮细胞核肿胀;局部间质内少量纤维组织增生及少量炎细胞浸润,以淋巴细胞为主;与模型组大鼠相比,L-XQF 组大鼠肾脏组织仍可见肾小球系膜及基底膜增厚、肾小囊腔狭窄和局部肾小管扩张,但程度有所减轻,而 M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织肾小球结构较为正常,仅有少量肾小球系膜及基底膜轻微增厚和局部肾小管轻微扩张(图 2)。



注:a,与对照组相比, $P<0.05$ ;b:与模型组相比, $P<0.05$

图 1 不同浓度香芹酚对 DN 大鼠 FBG、BUN、SCr、U-mAlb 含量的影响



注:绿色箭头表示肾小管扩张,黄色箭头表示肾小球系膜及基底膜增厚,肾小囊腔狭

图 2 不同浓度香芹酚对 DN 大鼠肾脏组织病理变化的影响



### 2.3 Masson 染色观察大鼠肾脏组织胶原沉积

与对照组相比,模型组大鼠肾脏组织胶原沉积阳性表达百分比显著增加;与模型组大鼠相比,L-XQF 组、M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织胶原沉积阳性表达百分比显著下降;与 L-XQF 组大鼠相比,M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织胶原沉积阳性表达百分比显著下降(图 3)。

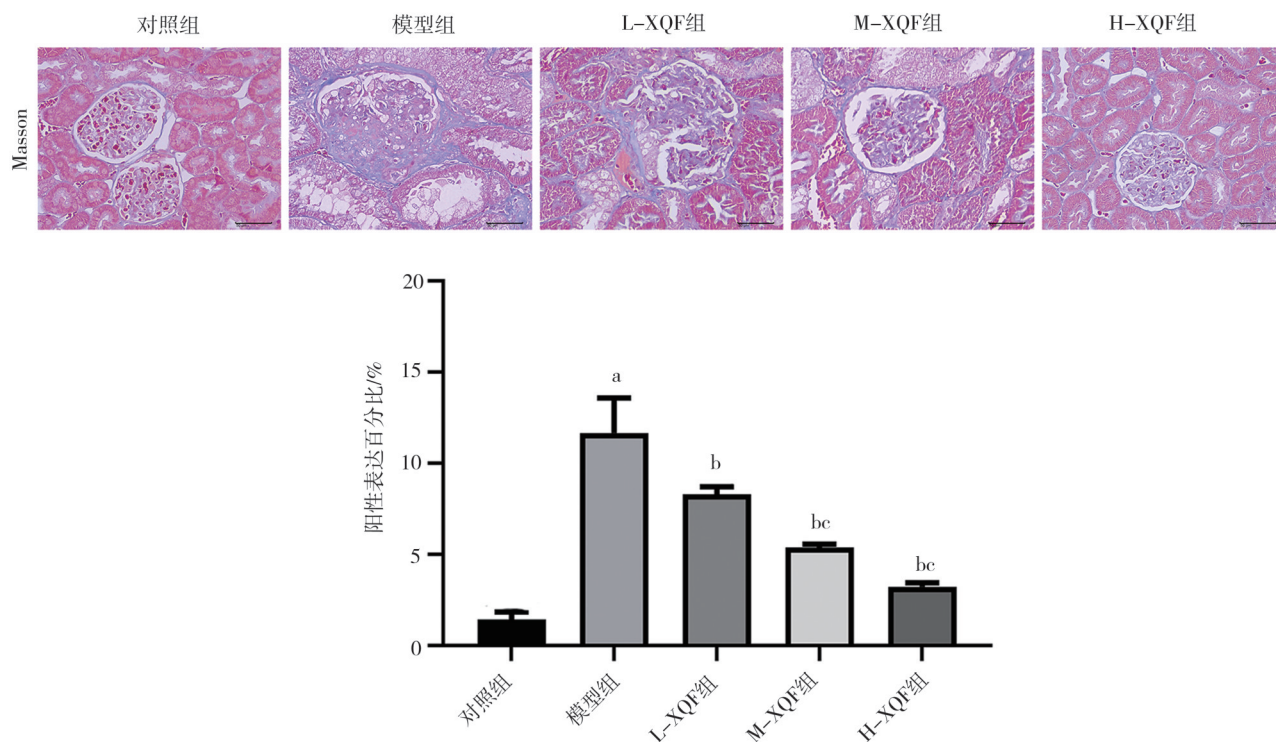
### 2.4 ELISA 检测大鼠肾脏组织内 MDA、SOD、GSH-Px 水平

与对照组相比,模型组大鼠肾脏组织 MDA 水平显著增加,SOD 和 GSH-Px 水平显著下降;与模型组相比,L-XQF 组、M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织 MDA 水平呈下降趋势,SOD 和 GSH-Px 水平呈上升趋势,其中 H-XQF 组大鼠

肾脏组织 MDA 水平显著下降,SOD 和 GSH-Px 水平显著增加(图 4)。

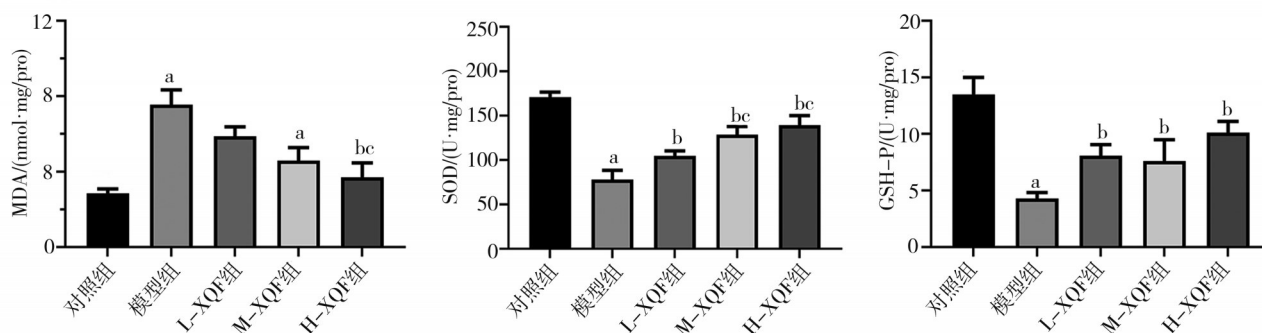
### 2.5 Western blot 检测大鼠肾脏组织 SIRT1/FOXO1 信号通路活化情况

对照组相比,模型组大鼠肾脏组织 SIRT1 和 FOXO1 的蛋白表达水平显著下降;与模型组相比,L-XQF 组、M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织 SIRT1 和 FOXO1 的蛋白表达水平显著增加;与 L-XQF 组相比,M-XQF 组和 H-XQF 组大鼠肾脏组织 SIRT1 和 FOXO1 的蛋白表达水平显著增加;与 M-XQF 组相比,H-XQF 组大鼠肾脏组织中 SIRT1 和 FOXO1 蛋白表达水平显著增加(图 5)。



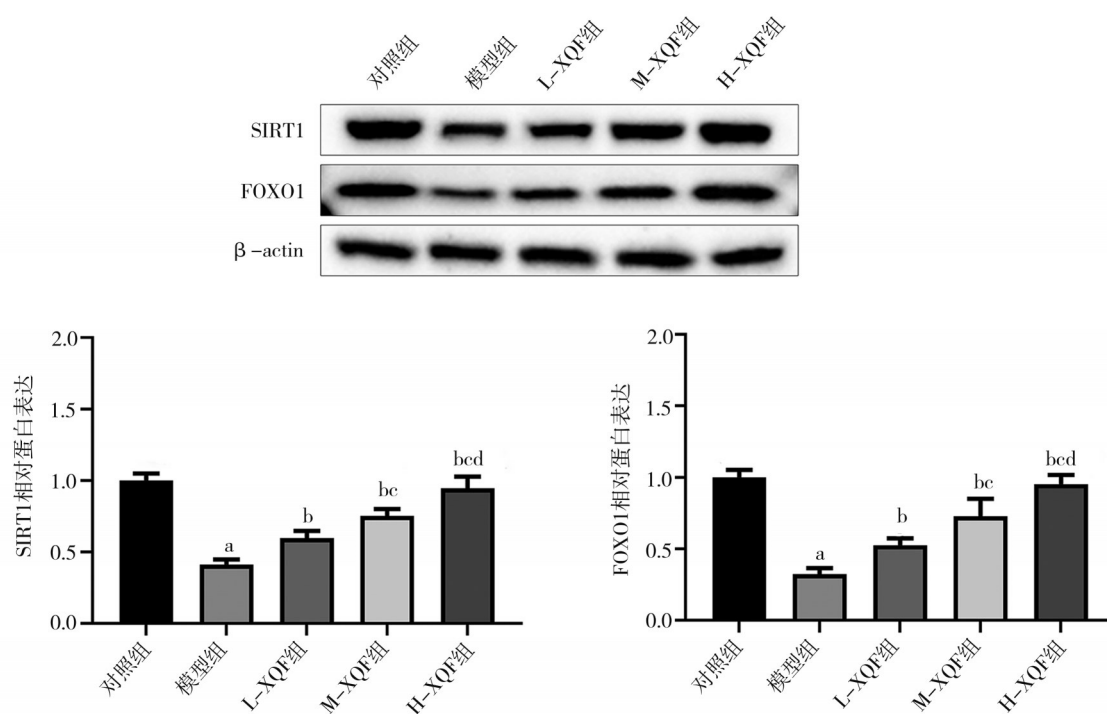
注:a,与对照组相比, $P<0.05$ ;b,与模型组相比, $P<0.05$ ;c,与 L-XQF 组相比, $P<0.05$

图 3 不同浓度香芹酚对 DN 大鼠肾脏组织胶原沉积的影响



注:a,与对照组相比, $P<0.05$ ;b,与模型组相比, $P<0.05$ ;c,与 L-XQF 组相比, $P<0.05$

图 4 不同浓度香芹酚对大鼠肾脏组织氧化应激水平的影响



注: a, 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; b, 与模型组相比,  $P < 0.05$ ; c, 与 L-XQF 组相比,  $P < 0.05$ ; d, 与 M-XQF 组相比,  $P < 0.05$

图5 大鼠肾脏组织 SIRT1/FOXO1 信号通路活化情况

### 3 讨论

DN 是全世界肾功能衰竭的主要原因<sup>[11]</sup>, 研究新的 DN 治疗药物对 DN 患者有重要意义。本研究结果表明, 香芹酚可以有效改善 DN 大鼠血糖浓度、蛋白尿、BUN 和 SCr, 减少肾脏组织病理损伤和纤维化, 表明香芹酚可以有效改善 DN。

高血糖是糖尿病肾病发展的驱动力。众所周知, 高血糖会增加自由基的产生, 从而导致氧化应激, 氧化应激的增加有助于 DN 的发展<sup>[12]</sup>。肾脏足细胞容易受到氧化损伤, 从而使肾小球基底膜脱离, 足细胞损伤的一个重要后果是蛋白尿<sup>[13-15]</sup>。蛋白尿是诱发系膜和肾小管毒性的重要因素, 并参与局部和全身炎症通路<sup>[15]</sup>。在肾脏氧化应激过程中, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 发挥重要作用, 嘌呤霉素、足细胞毒素可以通过 ROS 导致大鼠肾小球损伤<sup>[13,16-17]</sup>。此外, ROS 还会介导 DNA 损伤<sup>[18]</sup>。本研究结果表明, 香芹酚降低了 DN 大鼠肾脏组织 MDA 水平, 增加了 SOD 和 GSH-Px, 表明香芹酚可以抑制 DN 大鼠肾脏组织的氧化应激反应。

SIRT1 是一种高度保守的烟酰胺腺苷二核苷酸依赖性脱乙酰酶, 在代谢和衰老中起调节作用。

SIRT1 可以使细胞核中的组蛋白、几种转录调节因子或细胞质和线粒体中的特定蛋白质脱乙酰化, 包括核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、叉头框蛋白-03a (forkhead box protein O3a, FOXO3a)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 alpha, PGC-1 $\alpha$ ) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 等<sup>[19]</sup>。SIRT1 通过使靶蛋白脱乙酰来调节脂肪和葡萄糖代谢, 作为细胞抗应激、能量代谢和肿瘤发生的关键调节剂, 延缓与年龄相关的疾病发作并延长健康寿命<sup>[20]</sup>。SIRT1 是糖尿病的有效保护因子<sup>[21]</sup>。有研究表明, 二甲双胍可以通过 SIRT1/FOXO1 通路减轻 DN 大鼠的氧化应激并增强自噬, 有效缓解 DN 大鼠糖脂代谢紊乱和肾功能损伤<sup>[22]</sup>。因此, SIRT1-FOXO1 通路可认为是 DN 大鼠改善氧化应激的有效通路之一。已有研究表明, 香芹酚可以通过抑制氧化应激改善脑部和心肌的缺血再灌注损伤, 然而香芹酚对 DN 大鼠氧化应激的调控作用尚不清楚。本研究结果显示, 香芹酚可能通过活化 SIRT1/FOXO1 通路, 抑制 DN 大

鼠肾脏组织的氧化应激。

香芹酚对糖尿病治疗已取得较多成果。研究证实,香芹酚在糖尿病及其并发症的治疗中具有降低血糖、血脂、炎症,改善主动血管构建及保护糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤等作用<sup>[8-10,23]</sup>。目前尚无香芹酚对 DN 的相关报道,故本研究通过建立 DN 大鼠模型,观察香芹酚对 DN 大鼠氧化损伤的影响。本实验初步证实香芹酚可能通过 SIRT1/FOXO1 通路抑制 DN 大鼠肾脏组织的氧化应激。本实验尚未对 SIRT1/FOXO1 进行干预来进一步证实其作用机制,后续将进一步进行阐述。

综上所述,香芹酚可能通过 SIRT1/FOXO1 通路抑制 DN 大鼠肾脏组织的氧化应激,从而减轻肾脏损伤以及纤维化。

## 参 考 文 献

- [1] 张 萌,杨立诚,陈 娟,等.牡丹皮多糖组分对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 713-720.
- [2] Zhang M, Yang LC, Chen J, et al. Protective effects of Moutan Cortex polysaccharides components on renal injury in diabetic nephropathy rats [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(3): 713-720.
- [3] Yoon JJ, Park JH, Lee YJ, et al. Protective effects of ethanolic extract from rhizome of *Polygoni avicularis* against renal fibrosis and inflammation in a diabetic nephropathy model[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7230.
- [4] Lee AS, Lee YJ, Lee SM, et al. An aqueous extract of *Portulaca oleracea* ameliorates diabetic nephropathy through suppression of renal fibrosis and inflammation in diabetic db/db mice[J]. Am J Chin Med, 2012, 40(3): 495-510.
- [5] 代圣洁,张巧云,蓝 青,等. PK2/PKR1 信号参与京尼平苷对小鼠糖尿病肾病的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1611-1617.
- [6] Dai SJ, Zhang QY, Lan Q, et al. PK2/PKR1 signaling pathway participates in geniposide protection against diabetic nephropathy in mice[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(6): 1611-1617.
- [7] Sivakumar S, Palsamy P, Subramanian SP. Impact of D-pinitol on the attenuation of proinflammatory cytokines, hyperglycemia-mediated oxidative stress and protection of kidney tissue ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Chem Biol Interact, 2010, 188(1): 237-245.
- [8] Hase M, Babazono T, Karibe S, et al. Renoprotective effects of tea catechin in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Int Urol Nephrol, 2006, 38(3-4): 693-699.
- [9] Xu XH, Zheng N, Chen ZN, et al. Puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), protects against diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress[J]. Gene, 2016, 591(2): 411-416.
- [10] 鲁翠芳,杨 斌,姚冬梅,等. 香芹酚对 2 型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤的保护作用[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(12): 1486-1491.
- [11] Lu CF, Yang B, Yao DM, et al. Protective effect of carvacrol on astrocytes damage in type 2 diabetic mice[J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(12): 1486-1491.
- [12] 刘 芸,马凯婷,袁晓悦,等. 香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠主动血管重构的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(10): 1439-1443.
- [13] Liu Y, Ma KT, Yuan XY, et al. Effect of carvacrol on aortic vascular remodeling of STZ-induced type 1 diabetic mice[J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34(10): 1439-1443.
- [14] 麦云珮,张淑允,窦纪梁,等. 香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1306-1310.
- [15] Mai YP, Zhang SY, Dou JL, et al. Effect of CAR on STZ-induced type 1 diabetic mice[J]. Chin Pharmacol Bull, 2016, 32(9): 1306-1310.
- [16] Yu JJ, Feng QH, Ruan YS, et al. Microplate-based platform for combined chromatin and DNA methylation immunoprecipitation assays [J]. BMC Mol Biol, 2011, 12: 49.
- [17] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3711.
- [18] Nagata M. Podocyte injury and its consequences[J]. Kidney Int, 2016, 89(6): 1221-1230.
- [19] Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium Meta-analysis of observational studies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(2): 115-127.
- [20] Ricardo SD, Bertram JF, Ryan GB. Antioxidants protect podocyte foot processes in puromycin aminonucleoside-treated rats[J]. J Am Soc Nephrol, 1994, 4(12): 1974-1986.
- [21] Gwinner W, Landmesser U, Brandes RP, et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in puromycin aminonucleoside glomerulopathy[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(11): 1722-1731.
- [22] Marshall CB, Pippin JW, Kroff RD, et al. Puromycin aminonucleoside induces oxidant-dependent DNA damage in podocytes *in vitro* and *in vivo*[J]. Kidney Int, 2006, 70(11): 1962-1973.
- [23] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 386-392.
- [24] Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 225-238.
- [25] Herranz D, Serrano M. SIRT1: recent lessons from mouse models [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(12): 819-823.
- [26] Ren HW, Shao Y, Wu C, et al. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 500: 110628.
- [27] Xu JA, Liu LQ, Xu LL, et al. Metformin alleviates renal injury in diabetic rats by inducing Sirt1/FoxO1 autophagic signal axis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(4): 599-608.
- [28] Zhao W, Deng CY, Han QZ, et al. Carvacrol may alleviate vascular inflammation in diabetic db/db mice[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3): 977-988.

(责任编辑:周一青)