

糖尿病合并慢性肾脏病

· 论著 ·

紫苏叶提取物对糖尿病肾脏病大鼠肾纤维化及 Notch/Snail1 信号通路的影响

张清¹ 叶晓萍² 胥勋梅¹ 张栋珉¹ 钱娴静¹¹绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)内分泌科, 绵阳 621000; ²绵阳市中医医院门诊部, 绵阳 621000

通信作者: 钱娴静, Email: 641522415@qq.com

【摘要】 目的 分析紫苏叶提取物对糖尿病肾脏病大鼠肾纤维化及 Notch/锌指蛋白转录因子 1 (Snail1) 信号通路的影响。**方法** 选取 40 只大鼠, 10 只作为空白组, 其余 30 只建立糖尿病肾脏病大鼠模型, 共有 29 只大鼠建模成功, 将其分为模型组 9 只、二甲双胍组 10 只、紫苏叶提取物组 10 只。二甲双胍组给予二甲双胍, 紫苏叶提取物组给予紫苏叶提取物, 空白组、模型组不做处理, 干预 14 d 后观察大鼠变化。**结果** 与空白组相比, 模型组、二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、IV 型胶原 (IV-C)、III 型前胶原 (PC III)、透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN) 水平、Notch、Snail1 mRNA 表达量及相对表达量上升 (P 均 < 0.05); 与模型组相比, 二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、BUN、Scr、ALT、AST、IV-C、PC III、HA、LN 水平、Notch、Snail1 mRNA 表达量及相对表达量下降 (P 均 < 0.05); 二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、BUN、Scr、ALT、AST、IV-C、PC III、HA、LN 水平、Notch、Snail1 mRNA 表达量及相对表达量水平对比差异较小 (P 均 > 0.05)。**结论** 糖尿病肾脏病大鼠经紫苏叶提取物干预后肾纤维化减轻, Notch/Snail1 信号通路受抑。

【关键词】 紫苏叶提取物; 链脲佐菌素; 糖尿病肾脏病; 肾纤维化; Notch/锌指蛋白转录因子 1**基金项目:** 绵阳市卫生健康委医学科研课题 (202040)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20231128-11064

Effects of Perilla leaf extract on renal fibrosis and Notch/Snail1 signaling pathway in diabetic kidney**disease rats** Zhang Qing¹, Ye Xiaoping², Xu Xunmei¹, Zhang Dongmin¹, Qian Xianjing¹. ¹Department of Endocrinology, The Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621000, China; ²Department of Outpatient, Mianyang Hospital of TCM, Mianyang 621000, China

Corresponding author: Qian Xianjing, Email: 641522415@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the effects of Perilla leaf extract on renal fibrosis and Notch/ zinc finger protein transcription factor 1 (Snail1) signaling pathway in diabetic kidney disease rats. **Methods** 40 rats were selected, 10 were used as blank group, and the remaining 30 rats were established with diabetic kidney disease model. A total of 29 rats were successfully modeled, and they were divided into model group 9, metformin group 10, and Perilla leaf extract group 10. The metformin group was given, the Perilla leaf extract group was given, the blank group and the model group were not treated, and the changes were observed after 14 days of intervention. **Results** Compared to the blank group, Levels of blood glucose, urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), type IV collagen (IV-C), type III procollagen (PC III), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), Notch and Snail1 in model group, metformin group and Perilla leaf extract group mRNA expression level and relative expression level were increased ($P < 0.05$). Compared with model group, the levels of blood glucose, BUN, SCr, ALT, AST, IV-C, PC III, HA, LN, Notch and Snail1 mRNA expression and relative expression of metformin group and Perilla leaf extract group were decreased ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of

blood glucose, BUN, SCr, ALT, AST, IV-C, PCⅢ, HA, LN, Notch and Snail1 and their relative expression levels were significantly different between the metformin group and Perilla leaf extract group ($P>0.05$).

Conclusion After treatment with Perilla leaf extract, renal fibrosis was alleviated and Notch/Snail1 signaling pathway was inhibited.

【Keywords】 Perilla leaf extract; Streptozotocin; Diabetic nephropathy; Renal fibrosis; Notch/ Zinc finger protein transcription factor 1

Fund program: Medical Research Project of Mianyang Municipal Health Commission (202040)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20231128-11064

糖尿病肾脏病为糖尿病常见并发症,早期可伴随蛋白尿、高血压、水肿等症状,随病情进展造成肾功能纤维化^[1-3]。二甲双胍具有控制血糖的作用,从而缓解了高糖造成的炎性刺激,抑制细胞外基质沉积,最终改善肾小球硬化及肾纤维化。中医认为糖尿病肾脏病属“尿浊”“水肿”“消渴”范畴,多表现为夹瘀夹浊、脾肾两虚,可辨证论治,治疗应以降浊化瘀、益肾健脾为主,紫苏叶具有散寒、理气等功效,可抑制炎症、提升胰岛素敏感性^[4]。分析紫苏叶提取物对糖尿病肾脏病大鼠肾纤维化及 Notch/锌指蛋白转录因子 1 (Snail1) 是与细胞凋亡、分化联系密切的信号通路,与多种慢性肾脏病联系密切,激活后可加重肾脏上皮损伤及纤维化发展^[5]。基于此,本研究分析了紫苏叶提取物对糖尿病肾脏病大鼠的影响,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究动物 选取 40 只无特定病原体 (SPF) 级 Wistar 雌性大鼠,体重 290~360 g,由广东金石医疗科技服务有限公司提供,动物许可证号:SYXK(粤)2020-0232,所有大鼠在相对湿度、室温分别为 50%、23℃ 的无病原菌笼子中进行 7 d 适应性喂养,参照动物试验伦理要求的相关规定进行本试验操作。

1.2 方法

1.2.1 分组与建模 在喂养 7 d 后,取 40 只大鼠,10 只作为空白组,其余 30 只参照王月等^[6]建立糖尿病肾脏病大鼠模型,以高脂饲料(普通饲料中加入 2.5% 胆固醇、20% 葡萄糖、2.5% 胆固醇、10% 猪油)喂养,喂养 4 周后,禁食 12 h,在大鼠腹腔注射 35 mg/kg 链脲佐菌素(艾美捷科技有限公司),72 h 后检测空腹血糖,以血糖值 >16.7 mmol/L,24 h 尿蛋白 >30 mg 为建模成功^[7],共有 29 只大鼠建模成功,将其分为模型组 9 只、二甲双胍组 10 只、紫苏叶提取物组 10 只。

1.2.2 治疗方法 建模成功后第 2 d 对大鼠进行

药物治疗,二甲双胍组给予二甲双胍(石药集团欧意药业有限公司)灌胃给药, $0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;紫苏叶提取物组给予紫苏叶提取物(取新鲜紫苏叶烘干后过筛,以 1:70 加入 70% 乙醇,水浴加热后离心,共提取 3 次,将提取液抽滤、减压后制成干粉)灌胃,浓度为 $200\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。空白组、模型组不做处理,以上各组均连续干预 14 d。

1.3 指标检测

1.3.1 一般情况及基线数据观察 于建模后药物干预前,对空白组大鼠、建模大鼠精神状态、体重、小便、进食、饮水情况、体质量、平均动脉压 (MAP)、心率水平进行观察记录。

1.3.2 病理学观察 连续干预 14 d 后,抽取大鼠尾静脉血 6 ml,后麻醉将大鼠断颈处死,取大鼠肾脏组织,采用 4% 多聚甲醛固定 24 h,通过梯度酒精脱水、石蜡包埋后将其切为 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚薄片,烘干后脱蜡,采用梯度酒精、蒸馏水行水化及洗涤,之后使用苏木精-伊红 (HE) 染色、Masson 染色,于光学显微镜下对大鼠肾脏组织病理形态变化进行观察。

1.3.3 血糖、肝肾功能检测 取大鼠尾静脉保存待检静脉血 3 ml,通过全自动生化分析仪(德国西门子)对血糖、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平进行检测。

1.3.4 肾纤维化指标水平检测 取大鼠尾静脉保存待检静脉血 3 ml,通过放射免疫法对各组大鼠 IV 型胶原 (IV-C)、Ⅲ 型前胶原 (PCⅢ)、透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN) 水平进行检测。

1.3.5 Notch、锌指蛋白转录因子 1 (Snail1) mRNA 表达量检测 取大鼠保存待检肾脏组织,Notch、Snail1 mRNA 表达量采用实时荧光定量法进行鉴定,提取总 RNA, Takara 逆转录试剂盒将肾脏组织中的 RNA 使用逆转录为 cDNA,引物序列采用 Primer5.0 软件设计,启动聚合酶链式反应 (PCR) 仪。通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算出 Notch、Snail1 mRNA 表达量。

1.3.6 Notch/Snail1 信号通路相关蛋白相对表达量检测 Notch、Snail1 相对表达量通过蛋白免疫印迹 (Western Blot, WB) 法进行检测, 组织中蛋白依照组织蛋白提取试剂盒说明进行萃取, SDS-PAGE 电泳于每孔加入 80 μ g 蛋白后进行, 电泳结束后将蛋白电转至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉对 PVDF 膜进行封闭, Notch、Snail1 一抗 (1:1 000) 于摇床上室温孵育, 共孵育 120 min, 完成后采用 TBST 洗膜 3 次, 5 min/次, 后将 Notch、Snail1 二抗 (1:1 000) 于摇床上室温孵育, 共孵育 60 min, 完成后采用 TBST 洗膜 3 次, 10 min/次, 化学发光显影采用 ECL, 以 GAPDH 为内参, 相对条带灰度光密度值采用 Image J 软件分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件包进行统计分析处理。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述, 多组间比较采用方差齐性检验, 两组间比较采用重复测量的方差分析, 计数资料采用%表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学

意义。

2 结果

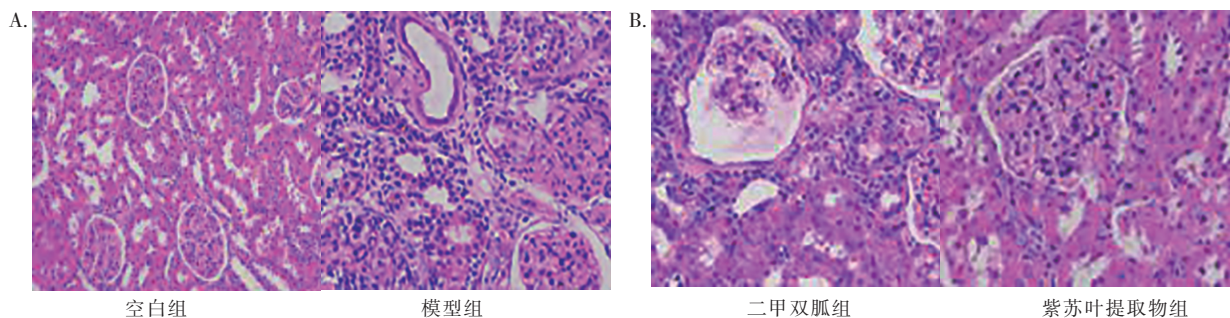
2.1 一般情况观察及基线数据 正常组大鼠饮水、饮食量正常, 反应灵敏, 毛发光泽, 状态正常; 建模大鼠出现消瘦现象, 多尿、多饮, 反应迟钝, 毛发无光泽。如表 1 所示, 与正常组大鼠相比, 建模大鼠体质质量水平较低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 两组 MAP、心率水平对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 病理学观察 如图 1 所示, 空白组大鼠 HE 染色结果显示肾小管管腔规整、光滑, 肾小球外周光滑, 毛细血管密切, Masson 染色结果显示肾胶原无沉积; 模型组大鼠 HE 染色结果显示肾小球萎缩明显且伴有纤维化, 细胞外基质沉积明显且伴有炎性细胞浸润, Masson 染色结果显示系膜基质增生, 肾间质宽度增加, 肾胶原沉积明显; 二甲双胍组、紫苏叶提取物大鼠 HE 染色结果显示肾纤维化病变明显减轻, Masson 染色结果显示肾间质胶原沉积明显减少。

表 1 基线数据 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	体质量 (g)	MAP (mmHg)	心率 (次/min)
正常组	10	346.12 \pm 20.45	124.69 \pm 5.12	437.59 \pm 21.03
建模大鼠	30	321.01 \pm 16.01	125.01 \pm 5.09	438.01 \pm 20.96
<i>t</i> 值		4.006	0.236	0.114
<i>P</i> 值		<0.001	0.723	0.834

注: MAP: 平均动脉压; 1 mmHg=0.133 kPa



注: HE: 苏木精-伊红

图 1 各组大鼠肾组织 HE 染色 ($\times 200$)

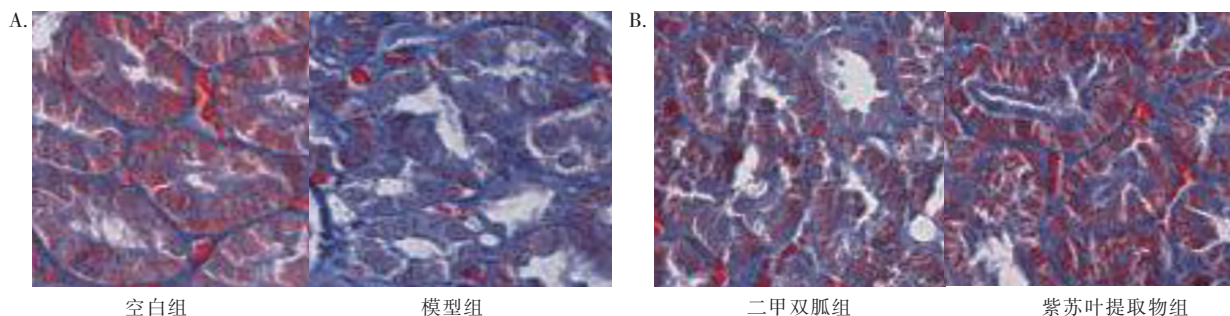


图 2 各组大鼠肾组织 Masson 染色 ($\times 200$)

2.3 各组大鼠血糖、肝肾功能对比 如表 2 所示,与空白组相比,模型组、二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、BUN、SCr、ALT、AST 水平上升,差异具有统计学意义(P 均 <0.05);与模型组相比,二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、BUN、SCr、ALT、AST 水平下降,差异具有统计学意义(P 均 <0.05);二甲双胍组、紫苏叶提取物组血糖、BUN、SCr、ALT、AST 水平对比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.4 各组大鼠肾纤维化指标水平对比 如表 3 所示,与空白组相比,模型组、二甲双胍组、紫苏叶提取物组 IV-C、PCⅢ、HA、LN 水平上升,差异具有统计学意义(P 均 <0.05);与模型组相比,二甲双胍组、紫苏叶提取物组 IV-C、PCⅢ、HA、LN 水平下降,差异具有统计学意义(P 均 <0.05);二甲双胍组、紫苏叶提取物组 IV-C、PCⅢ、HA、LN 水平对比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.5 各组大鼠 Notch、Snail1 mRNA 表达量 如表 4 所示,与空白组相比,模型组、二甲双胍组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 mRNA 表达量上升,差异具有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,二甲双胍

组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 mRNA 表达量下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);二甲双胍组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 mRNA 表达量对比,无差异统计学意义($P>0.05$)。

2.6 各组大鼠 Notch/Snail1 信号通路相关蛋白相对表达量 如表 5 所示,与空白组相比,模型组、二甲双胍组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 相对表达量上升,具有差异统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,二甲双胍组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 相对表达量下降,具有差异统计学意义($P<0.05$);二甲双胍组、紫苏叶提取物组 Notch、Snail1 相对表达量对比,无差异统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

本研究发现,糖尿病肾脏病大鼠经 $0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 二甲双胍、 $200\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 紫苏叶提取物干预后肾脏组织病理学损伤均改善,炎性及氧化应激损伤均减轻,提二甲双胍组、示紫苏叶提取物均可缓解糖尿病肾脏病大鼠病情缓解,两者差异较小。二甲双胍是具有抗纤维化、抗肿瘤、看管等作用的口服降糖药,二甲双胍可通过改善肾小球滤过屏障通透

表 2 各组大鼠血糖、肝肾功能对比 [$n, (\bar{x}\pm s)$]

组别	例数(n)	血糖 (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)
空白组	10	5.12 \pm 0.62	5.22 \pm 0.65	23.10 \pm 2.10	32.59 \pm 3.45	86.01 \pm 7.23
模型组	9	28.01 \pm 3.45	14.79 \pm 3.01	35.01 \pm 4.48	61.25 \pm 7.30	126.44 \pm 10.01
二甲双胍组	10	16.01 \pm 1.11 ^a	7.25 \pm 1.25 ^a	28.01 \pm 2.61 ^a	43.88 \pm 5.14 ^a	101.88 \pm 8.30 ^a
紫苏叶提取物组	10	15.96 \pm 1.23 ^{ab}	7.23 \pm 1.27 ^{ab}	27.96 \pm 2.59 ^{ab}	44.01 \pm 5.12 ^{ab}	102.03 \pm 8.45 ^{ab}
F 值		24.886	4.455	4.609	5.849	4.555
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a:与空白组相比, $P<0.05$;^b:与模型组相比, $P<0.05$;BUN:尿素氮;Scr:血肌酐;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶

表 3 各组大鼠肾纤维化指标水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	IV-C ($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	HA ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)
空白组	10	70.23 \pm 8.01	62.38 \pm 7.01	86.01 \pm 9.10	96.01 \pm 9.01
模型组	9	155.42 \pm 20.37 ^a	125.78 \pm 13.58 ^a	140.35 \pm 23.58 ^a	142.58 \pm 20.03 ^a
二甲双胍组	10	82.35 \pm 10.42 ^{ab}	75.01 \pm 8.12 ^{ab}	98.26 \pm 10.25 ^{ab}	110.35 \pm 12.37 ^{ab}
紫苏叶提取物组	10	82.29 \pm 10.39 ^{ab}	74.98 \pm 8.10 ^{ab}	98.30 \pm 10.27 ^{ab}	110.62 \pm 12.43 ^{ab}
F 值		2.907	3.920	2.832	3.009
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a:与空白组相比, $P<0.05$;^b:与模型组相比, $P<0.05$;IV-C:Ⅳ型胶原;PCⅢ:Ⅲ型前胶原;HA:透明质酸;LN:层黏连蛋白

表 4 各组大鼠 Notch、Snail1 mRNA 表达量 ($\bar{x}\pm s$)

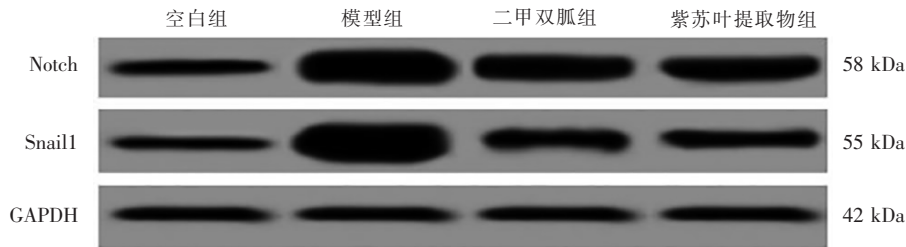
组别	例数(n)	Notch	Snail1
空白组	10	1.00 \pm 0.01	1.00 \pm 0.01
模型组	9	2.36 \pm 0.32 ^a	2.40 \pm 0.38 ^a
二甲双胍组	10	1.52 \pm 0.16 ^{ab}	1.49 \pm 0.15 ^{ab}
紫苏叶提取物组	10	1.51 \pm 0.17 ^{ab}	1.50 \pm 0.14 ^{ab}
F 值		9.471	11.265
P 值		<0.001	<0.001

注:Snail1:锌指蛋白转录因子 1;^a:与空白组相比, $P<0.05$;^b:与模型组相比, $P<0.05$

表 5 各组大鼠 Notch/Snail1 信号通路相关蛋白相对表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	Notch	Snail1
空白组	10	1.00±0.01	1.00±0.01
模型组	9	2.21±0.30 ^a	2.23±0.29 ^a
二甲双胍组	10	1.40±0.13 ^{ab}	1.52±0.16 ^{ab}
紫苏叶提取物组	10	1.39±0.14 ^{ab}	1.50±0.17 ^{ab}
<i>F</i> 值		8.787	9.285
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: Snail1: 锌指蛋白转录因子 1; ^a: 与空白组相比, $P < 0.05$; ^b: 与模型组相比, $P < 0.05$



注: Snail1: 锌指蛋白转录因子 1; WB: 蛋白印迹实验验证

图 3 Notch/Snail1 信号通路 WB 图

性、抑制肾脏肥大而阻碍肾脏纤维化进程。中医认为,糖尿病肾脏病与脏腑柔弱、六淫邪毒、劳伤太过、房劳过度、情志失调相关,发病后可造成肾络瘀阻、伤阴耗气^[8-9]。紫苏叶可入脾肺二经,具有理气止痛、降气化痰等功效,可治胎动不安、肝肾损伤、气喘、咳嗽、风寒感冒等,主要有效化学成分包括类黄酮类、酚酸类、挥发油、脂肪酸、苷类化合物、花青素类、微量元素及蛋白质,可抗炎性反应、抗氧化、提升胰岛素敏感性^[10]。

长期高血糖可诱发细胞炎症,从而导致了尿蛋白、肾萎缩、肾纤维化、肾组织炎症进群等症状,推动了肾纤维化。血液中 IV-C、PC III、HA、LN 水平可随糖蛋白、胶原生成增加而增加,为纤维化评估常用指标,其中 IV-C 可为基底膜内其他成分提供支架,与微血管并发症发展联系密切,PC III 作为肾小管上皮细胞转化的标志物,其水平上升提示机体出现肾纤维化,HA 可由肾小球滤过、在恶性肿瘤、肾功能损伤、糖尿病肾脏病中均呈高表达,LN 是由成纤维化细胞合成、分泌的间质成分,与肾小管基膜增厚、萎缩情况密切相关^[11]。本研究发现,糖尿病肾脏病大鼠经紫苏叶提取物干预后 IV-C、PC III、HA、LN 水平下降,提示紫苏叶提取物可减轻肾脏减缓肾纤维化进程。分析其原因为:紫苏叶提取物中的黄酮类可抗炎,酚酸类可抗氧化应激,从而抑制肾纤维化进程。

有关研究发现^[12],上皮-间质转分化在纤维化发生、发展中发挥着重要作用,期间涉及大量的通

路、蛋白、基因、分子等。Notch/Snail1 信号通路激活后可参与细胞成纤维持续增殖、分化等,在多种肾脏病中均发挥着重要作用,其中 Notch 可通过促进 α -SMA 表达,抑制 E-Cad 表达而促进上皮-间质转分化的发生、发展,Snail1 可通过抑制 E-Cad、细胞角蛋白、封闭蛋白、紧密连接蛋白等上皮标志物表达而参与上皮细胞上皮-间质转分化^[13-14]。有关学者研究发现^[15],Notch/Snail1 信号通路激活后可加速纤维化进展、上皮损伤,阻断后可改善肾功能。本研究发现,紫苏叶提取物组大鼠 Notch、Snail1 mRNA 表达量、相对表达量均较低,提示紫苏叶提取物可经抑制 Notch/Snail1 信号通路而减轻糖尿病肾脏病大鼠病情。

综上所述,本研究发现,紫苏叶提取物可减轻糖尿病大鼠病情,其发挥功能机制可能与减缓肾纤维化进程,抑制 Notch/Snail1 信号通路有关,为糖尿病肾脏病治疗提供了新方向。但本研究仍具有一定的局限性,例如紫苏叶提取物可能经其他信号通路而发挥治疗糖尿病肾脏病的作用,故需进一步研究证明其治疗机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu XJ, Hu XK, Yang H, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med, 2022, 50 (7): 1739-1779. DOI:10.1142/S0192415X22500744.

(下转第 211 页)

- Investig, 2021, 12(10):1919-1922. DOI:10.1111/jdi.13549.
- [14] Sun L, Zhang Q, Li Q, et al. A novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome in a Chinese female with diffuse thyroid disease: a case report and review of literature [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1):215. DOI:10.1186/s12881-020-01146-3.
- [15] Winnay JN, Solheim MH, Dirice E, et al. PI3-kinase mutation linked to insulin and growth factor resistance in vivo [J]. Clin Invest, 2016, 126(4):1401-1412. DOI:10.1172/JCI84005.
- [16] Lewandowski KC, Dałbrowska K, Brzozowska M, et al. Metformin paradoxically worsens insulin resistance in SHORT syndrome [J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11:81. DOI:10.1186/s13098-019-0477-z.
- [17] Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, et al. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor [J]. J Diabetes Invest, 2018, 9(5):1224-1227. DOI:10.1111/jdi.12825.
- [18] 余佳, 杨文利, 闫洁, 等. 儿童 Hutchinson-Gilford 早老症六例分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):25-30. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.003.
- [19] Ramirez L, Tamayo W, Ale H. APDS2 and SHORT syndrome in a teenager with PIK3R1 pathogenic variant [J]. Clin Immunol, 2020, 40(7):1020-1025. DOI:10.1007/s10875-020-00843-1.

(收稿日期:2023-02-21)

(上接第 154 页)

- [2] Gui H, Chen X, Ye L, et al. Seven basement membrane-specific expressed genes are considered potential biomarkers for the diagnosis and treatment of diabetic Nephropathy [J]. Acta Diabetol, 2023, 60(4):493-505. DOI:10.1007/s00592-022-02027-2.
- [3] Schroers JE, Gilbert AM, McKenzie PR, et al. Rapidly progressive crescentic diabetic nephropathy: two case reports [J]. Intern Med J, 2022, 52(3):479-484. DOI:10.1111/imj.15702.
- [4] 齐欣, 路欣彤, 林长青, 等. 紫苏叶提取物对 1 型糖尿病小鼠降血糖作用 [J]. 食品与机械, 2021, 37(11):153-158. DOI:10.13652/j.issn.1003-5788.2021.11.027.
- [5] 尤云, 洪丽萍, 韩羽. 苦瓜皂苷 G 通过调控 Notch/Snail1 信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾功能减退及肾纤维化 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4):943-949. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.04.025.
- [6] 王月, 梅慧. 基于 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和炎症反应探讨通络益肾温阳方对糖尿病肾病大鼠的干预机制 [J]. 广西医学, 2023, 45(6):666-672. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.06.10.
- [7] 王鑫蕾, 张荣萍, 赵小芹, 等. 车前草提取物对糖尿病肾病大鼠肾功能、糖脂代谢、炎症因子及脂肪细胞因子的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(12):1545-1549. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2020.12.17.
- [8] 张宇, 李建平, 张元丽. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病临床疗效及对 TLR4/MyD88 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7):1687-1690. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.07.044.
- [9] 王旭, 马艳春, 赵良友, 等. 链脲佐菌素联合单侧肾切除手术诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立和评价及当归补血汤的干预作用 [J]. 中医药学报, 2022, 50(3):27-32. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.220055.
- [10] 薛剑, 乔晨. 紫苏叶提取物通过 AMPK/mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤研究 [J]. 中医药学报, 2023, 51(9):18-22. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.230187.
- [11] 鲍喜静, 李建英, 彭一, 等. 红花黄色素联合二甲双胍对早期糖尿病肾病患者肾脏纤维化、尿足细胞损伤的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(2):217-220. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.02.013.
- [12] 石媛媛, 田芬, 崔艺. 褪黑素通过调节 Numb/Notch1/Snail/E-cadherin 信号通路抑制子宫内异位症患者内膜上皮细胞运动和上皮间质转化 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(9):1593-1599. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.09.030.
- [13] 牛梦竹, 朱悦, 张源源, 等. Notch/PTEN/AKT 信号通路在跑台运动减轻 db/db 小鼠肾纤维化中的作用及机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(5):863-873. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2023.05.012.
- [14] 陈霞, 米爱红, 秦丽. 丹参素对糖尿病肾病大鼠 Notch1/免疫球蛋白 κ J 区重组信号结合蛋白/Msh 同源型基因 2 信号通路及钙磷代谢的影响 [J]. 安徽医药, 2023, 27(1):50-54. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.011.
- [15] 赵爽, 何丽, 黄梅, 等. 艳山姜挥发油通过 Nr2/Notch1 信号通路抑制高糖诱导的内皮间质转分化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):99-105. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20201746.

(收稿日期:2023-11-28)