

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.001

甘草酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激损伤的影响*

侯绍章¹, 张 婷¹, 李 媛², 伍智慧¹

(宁夏医科大学:1. 基础医学院病理系;2. 护理学院, 银川 750004)

[摘要] **目的** 探讨甘草酸(GA)对高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激损伤的影响。**方法** 将 HBZY-1 细胞分为:正常对照组(NG 组)、高糖组(HG 组)、高糖+GA 组(HG+GA 组)。采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)法检测细胞增殖活性。用紫外分光光度法检测超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平,用激光共聚焦检测活性氧(ROS)变化。采用免疫组织化学和 Western blot 检测锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)蛋白的表达,用 Q-PCR 检测 Mn-SOD mRNA。**结果** (1)各组 HBZY-1 细胞形态变化:HBZY-1 细胞为菱形,NG 组细胞形态正常,结构清晰可辨;HG+GA 组细胞数量略增多,个别细胞胞体略肥大;HG 组细胞结构不甚清晰,细胞扁平,数量明显增多,胞体略肥大。(2)各组 HBZY-1 细胞的增殖效应:与 NG 组相比,HG 组 OD 值明显升高($P<0.05$),HG+GA 组与 HG 组相比 OD 值降低($P<0.05$)。(3)RDS 含量:HG 组 RDS 相对含量较 NG 组有所上升,HG+GA 组 ROS 相对含量下降($P<0.05$)。(4)各组细胞中 Mn-SOD 的表达:与 NG 组相比,HG 组 Mn-SOD 相对表达减少($P<0.05$),HG+GA 组与 HG 组相比 Mn-SOD 表达升高($P<0.05$)。**结论** GA 对高糖诱导的 HBZY-1 细胞异常增殖有一定的抑制作用,GA 可通过氧化应激保护高糖诱导肾小球系膜细胞所致的细胞肥大和细胞损伤,GA 能调节高糖诱导下 Mn-SOD 的表达。

[关键词] 甘草酸;肾小球系膜细胞;氧化应激**[中图分类号]** R364**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)27-3745-03**Influence of glycyrrhizic acid on oxidative stress injury of glomerular mesangial cells induced by high glucose***Hou Shaozhang¹, Zhang Ting¹, Li Yuan², Wu Zhihui¹

(1. Department of Pathology, Basic Medical College; 2. School of Nursing, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of glycyrrhizic acid (GA) on oxidative stress injury in glomerular mesangial cells (HBZY-1) induced high glucose. **Methods** HBZY-1 was cultured and divided into the normal control group, high glucose group and high glucose + GA group. The cell proliferation activity was measured by MTT assay. UV spectrophotometry was used to detect the SOD and MDA levels. And the ROS changes were detected by laser confocal microscopy. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of Mn-SOD protein in various groups. Mn-SOD mRNA was detected by Q-PCR. **Results** (1)The morphological changes in each group: HBZY-1 cells were diamond-shaped, cells were normal and the structure was clear in the NG group. In the HG+GA group, the number of cells was increased slightly, individual cell body was slightly hypertrophy. The cell structure in the HG group was not clear, the cells appeared flat, the number was increased significantly, the cell body was slightly hypertrophy. (2)The proliferative effect of HBZY-1 in each group: compared with the NG group, the OD value in the HG group was significantly increased, and the OD value in the HG+GA group was decreased compared with the HG group ($P<0.05$). (3)The relative content of ROS in the HG group was higher than that in the NG group, and which in the HG+GA group was decreased ($P<0.05$). (4)The expression of Mn-SOD in each group: the relative expression of Mn-SOD in the HG group was significantly lower than that in the NG group ($P<0.05$), and the expression of Mn-SOD in the HG+GA group was increased compared with the HG group ($P<0.05$). **Conclusion** Glycyrrhizic acid has a certain inhibiting effect on the abnormal proliferation of HBZY-1 induced by high glucose. Glycyrrhizic acid can protect the cell hypertrophy and cell damage caused by glomerular mesangial cells via oxidative stress, and glycyrrhizic acid can regulate the Mn-SOD expression induced by high glucose.

[Key words] glycyrrhizic acid; mesangial cell; oxidative stress

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是最常见的糖尿病微血管并发症之一,同时是导致终末期肾衰竭和影响糖尿病患者生活质量的重要原因之一^[1]。DN 的发病机制至今还未完全阐明,有大量研究证实,在 DN 的发病过程中,血流动力学改变、糖代谢紊乱、脂代谢紊乱、氧化应激、血管活性物质及细胞因子激活等起了重要作用^[2-3]。由于糖、脂代谢紊乱, DN 会导致线粒体功能紊乱和体内氧化应激水平的升高^[4]。研究证

实,高糖诱导细胞线粒体呼吸链产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)是 DN 并发症发生的启动因素^[5],而氧化应激表现为 ROS、丙二醛(MDA)增多和抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)活性下降。另外,过多的 ROS 会诱导多种细胞因子表达,使肾小球滤过增加,基底膜增厚,参与 DN 的发病过程,因此抑制肾脏的氧化应激可有效防治 DN^[6]。

近年来,从中草药中寻找治疗 DN 可能的方法和药物成为

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160106)。 作者简介:侯绍章(1975—),博士,副教授,主要从事糖尿病肾病及肿瘤的基础和临床研究。

防治 DN 的研究热点。甘草的主要成分甘草酸 (glycyrrhizic acid, GA) 具有明显的抗炎、抗病毒、抗氧化、调节免疫功能等多种药理作用^[7]。已有研究表明, GA 能明显改善链脲佐菌素 (STZ) 导致的糖尿病, 降低高血糖、高血脂症及相关的氧化应激, 有望成为治疗糖尿病的药物。另外 GA 还能明显缓解糖尿病导致的胰脏和肾脏异常, 并且降低氧化应激参数, 激活糖异生酶的作用。因此, 本实验探讨 GA 对高糖培养的肾小球系膜细胞氧化应激损伤的影响, 为 DN 的防治提供理论依据。

1 材料与与方法

1.1 仪器与试剂 CO₂ 培养箱 (NUAIR-NU-5510E, 美国), 超净工作台 (BCM-1300A, 苏净安泰); GA (日本东京化成工业公司), 大鼠肾小球系膜细胞株 HBZY-1 (北纳创联生物技术研究院), TTC 试剂盒 (南京凯基), 细胞培养基 DMEM、胎牛血清 (FBS)、胰蛋白酶 (Hyclone 公司)。

1.2 方法

1.2.1 HBZY-1 细胞培养及分组 当 HBZY-1 细胞生长达到 80% 融合时, 用胰酶消化传代, 置于 5% CO₂ 培养箱内 37 °C 孵育 24、48 h。接种于 96 孔细胞培养板上, 继续培养 48 h 使细胞生长融合。将细胞分为: 正常对照组 (NG 组)、高糖组 (HG 组) 和高糖 + GA 组 (HG + GA 组)。

1.2.2 采用四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 法进行细胞增殖检测 取对数生长期的 HBZY-1 细胞, 按实验分组分别处理 24 h, 每孔加入 50 μL 1 × MTT (5 g/L) 孵育 4 h, 镜下观察, MTT 掺入细胞内, 吸出上清液, 加入 150 μL 二甲基亚砷 (DMSO) 使细胞内甲臞溶解, 用平板摇床摇匀振荡 10 min, 待细胞完全溶解后, 放入自动酶标仪 490 nm 波长读数, 并记录光密度 (OD) 值。

1.2.3 HBZY-1 细胞中 ROS 的表达 按照 1 : 1 000 用无血清培养液稀释二氯荧光黄双乙酸盐 (DCFH-DA)。按照原位装载探针的方法, 取出干预 24 h 的培养板, 去除细胞培养液, 加入 300 μL 稀释好的 DCFH-DA, 阳性对照孔加入 Rosup 作为阳性对照。37 °C 细胞培养箱内孵育 30 min, 利用激光共聚焦显微镜观察 (488 nm 激发波长, 525 nm 发射波长)。

1.2.4 各组细胞上清液 SOD 和 MDA 测定 取对数生长期的 HBZY-1 细胞, 24 h 贴壁换液后, 按实验分组处理 24 h, 收集各组上清液, 操作按试剂盒说明书进行。

1.2.5 免疫荧光检测 GA 对锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 表达的影响 取对数生长期的 HBZY-1 细胞, 24 h 贴壁换液后, 按实验分组处理 24 h 进行免疫荧光检测。(1) 多聚甲醛室温固定 30 min; (2) 0.2% TritonX-100 室温处理 20 min; (3) 3% H₂O₂ 孵育 30 min; (4) 封闭血清 37 °C 20 min; (5) Mn-SOD 一抗孵育 (Mn-SOD 滴度为 1 : 300) 4 °C 过夜, 阴性对照用 PBS; (6) 荧光二抗工作液 37 °C 孵育 30 min; (7) DAPI 复染核。

1.2.6 Western blot 分析 提取蛋白后电泳, 转膜, 一抗孵育, 增强化学发光剂显像, 曝光。膜洗脱后再次孵育, β-actin 作为内对照。用计算机图像处理系统分析阳性强度。

1.2.7 Q-PCR 使用 Trizol 试剂提取 RNA, 根据试剂说明书, 使用寡聚 (dT) 18 引物 (0.5 μg/μL) 以总体积为 20 μL 的 RT 试剂盒反转录。使用 cDNA 和 SYBR Green PCR Master Mix 在荧光 PCR 仪 (IQ-5) 上进行实时 PCR。引物为: Mn-SOD 正向 5'-AAG GAG CAA GGT CGC TTA CAG A-3'; Mn-SOD 反向 5'-CAA ATG GCT TTC AGA TAG TCA GGT C-3'; mRNA 的相对量由 2^{-ΔΔCt} 值计算确定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析进行组间比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞增殖的影响 本研究预实验证实 GA 为 100 μmol/L 时对正常细胞无明显影响, 但对高糖组细胞有抑制作用, 作为后续实验的浓度。GA 作用于高糖诱导的 HBZY-1 细胞 24、48 h, MTT 法检测各组细胞的增殖情况。与 NG 组相比, HG 组细胞增殖明显增加 ($P < 0.05$), 与 HG 组相比, HG + GA 组细胞增殖受到抑制, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

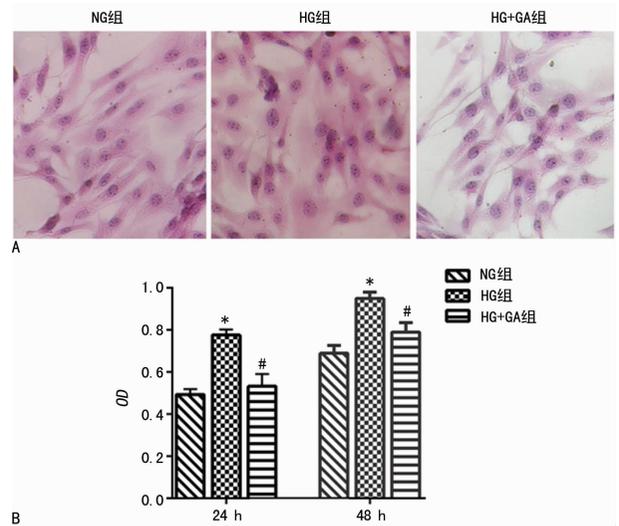


图 1 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞增殖的影响
A: 各组细胞 HE 染色 (×400); B: MTT 分析图, * : $P < 0.05$, 与 NG 组比较; # : $P < 0.05$, 与 HG 组比较

图 1 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞增殖的影响

2.2 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞 ROS 的影响 与 NG 组相比, HG 组中高糖诱导的 HBZY-1 细胞 ROS 产生增加, 处理 24 h 后达峰值。GA 处理后, ROS 降低。这些数据表明, 在给予 GA 后, 似乎有 ROS 产生的损伤或内源性 ROS 清除/抗氧化能力的增加。GA 可抑制 HBZY-1 在高糖刺激下 ROS 的产生, 见图 2。

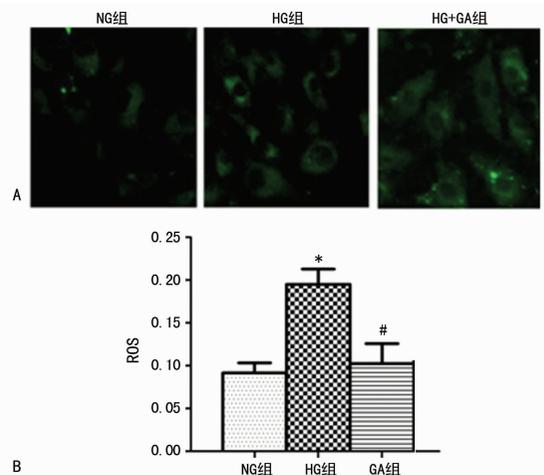
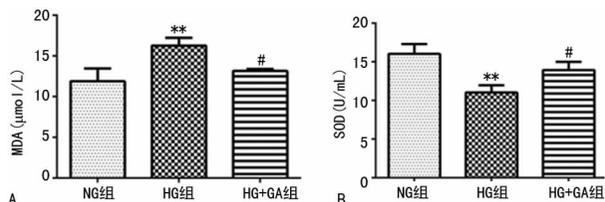


图 2 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞 ROS 的影响
A: 处理 24 h 各组细胞 ROS 水平 (×400); B: 激光共聚焦检测各组细胞 ROS 水平; * : $P < 0.05$, 与 NG 组比较; # : $P < 0.05$, 与 HG 组比较

图 2 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞 ROS 的影响

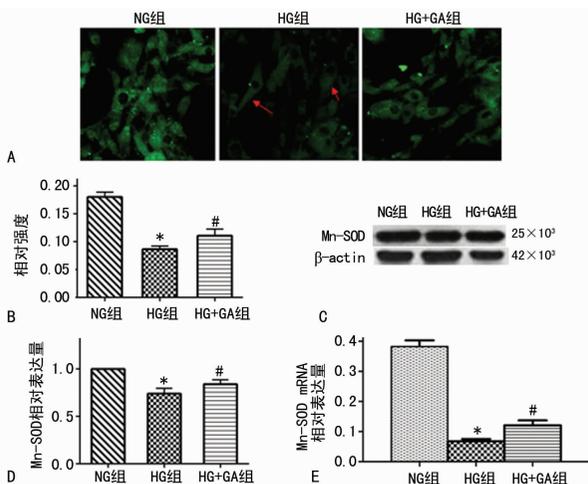
2.3 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞 MDA 水平和 SOD 活性的影响 HBZY-1 细胞在高糖诱导下的 MDA 水平升高, 处理 24 h 达峰值, 而 SOD 活性下降, 见图 3。



A:MDA 水平;B:SOD 活性, ** : $P < 0.05$, 与 NG 组比较;# : $P < 0.05$ 与 HG 组比较

图 3 GA 对高糖诱导的 HBZY-1 细胞 MDA 水平和 SOD 活性的影响

2.4 GA 对高糖诱导 HBZY-1 细胞中 Mn-SOD 蛋白表达的影响 与 NG 组相比, HG 组 Mn-SOD 的表达水平降低。相比之下, GA 治疗 24 h 内引起 HBZY-1 细胞的 Mn-SOD 蛋白表达增加。在各组中, Mn-SOD mRNA 水平上变化与蛋白水平相似, 见图 4。



A:免疫荧光法检测各组中 Mn-SOD 蛋白表达($\times 400$);B:免疫组织化学检测 Mn-SOD 的表达率; * : $P < 0.05$, 与 NG 组比较;# : $P < 0.05$, 与 HG 组比较。C:Western blot 检测各组中 Mn-SOD 蛋白表达; D:Mn-SOD 蛋白率。E:Mn-SOD mRNA 表达, * : $P < 0.05$, 与 NG 组比较;# : $P < 0.05$, 与 HG 组比较

图 4 HBZY-1 细胞中 Mn-SOD mRNA 水平

3 讨 论

DN 作为糖尿病最常见的并发症, 近年来已成为糖尿病致死、致残的主要原因, 因此许多国内外肾脏病学者把关注方向定于 DN 致病因素及机制研究。DN 发病过程包括氧化应激、血管活性物质及细胞因子、糖代谢紊乱及由此导致的非酶糖化、多元醇通路激活、蛋白激酶 C 信号途径活化、血管活性物质及细胞因子等引起^[2]。目前研究表明, 氧化应激在 DN 的发病过程中起重要作用。氧化应激最主要的表现为 ROS 产生增多, 从而引起机体一系列的损伤。糖尿病状态下肾脏氧化应激的发生与 3 个方面因素有关: 机体 ROS 大量增加; 非酶性抗氧化分子减少; 肾组织内的抗氧化酶活性改变。而 ROS 产生过多, 可激活细胞内信号传导系统如 p38/MAPK、ERK 和 JNK/SAPK、活化转录因子、表达转化生化因子- β (TGF- β) 等活性产物, 使细胞外基质(ECM)蛋白合成增加, 降解减少, 导致 DN

的发生和发展^[3]。在 DN 的发病机制中, 如何有效降低氧化应激损伤成为关注热点。本实验通过 MTT 法检测, 发现 GA 能够显著提高高糖诱导产生氧化应激损伤的肾小球系膜细胞活力, 提高细胞存活率, 降低细胞内由高糖诱导的 ROS 产生。

DN 的发病机制之一就是高血糖所导致的代谢异常, 最终导致氧化应激反应, 即线粒体电子传递链形成的超氧化物增多。而氧化应激的主要表现为 ROS、MDA 的增多和抗氧化酶 SOD 活性的下降。另外, 有研究显示, 高糖所致的肾皮质损伤也与氧化应激有关。在 DN 的发病中, 氧化应激起到了关键的作用。在糖尿病/高血糖状态下, 大多数组织都会产生大量的活性氧。在 DN 时, 肾小球系膜细胞能够产生过量的 ROS。同时, 肾小球系膜细胞在高糖环境下生长, 氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用。在高糖环境中, 氧化应激反应的主要表现为 ROS 产生增多^[8-9]。同时, ROS 可以与蛋白质、核酸等发生反应, 从而引起炎症反应、细胞凋亡和细胞增殖等。另外, 在 DN 中 ROS 与细胞增殖和 DNA 合成有密切的关系。在糖尿病/高血糖中, 活性氧 ROS 主要在线粒体产生, 因此 ROS 也可以破坏线粒体^[10]。除了 ROS 在氧化应激中起到重要作用外, 中和降解内源性抗氧化剂在细胞内氧化应激反应中也起到了重要的作用。例如, Mn-SOD 也称作 SOD2, 是一种重要的抗氧化酶, Mn-SOD 的主要作用是调节 ROS 的新陈代谢。所以, 当 Mn-SOD 代谢紊乱时会导致 ROS 的产生增多, 进而引起 DN 损伤。

另外, 有研究表明, 白藜芦醇能够改善高脂饮食引起的肥胖症和胰岛素抵抗, 其主要作用也是通过调节 AMPK/SIRT1 通路而增加 Mn-SOD 的合成^[11]。还有研究表明, SIRT1 能够改善糖尿病/高血糖导致的内皮细胞损伤, 主要是通过上调 Mn-SOD 的表达而发挥作用^[12]。氧化应激反应能够导致 MDA 的产生过多, 并且能够导致 8-OHdG 相应的增加而诱导 DNA 氧化损伤。因此, SOD 水平和 MDA 表达量是氧化应激反应的重要标志物, 引起氧化应激标志物变化的原因之一就是抗氧化酶的活性降低, 从而导致细胞损伤。另外有研究证实, GA 能够通过抗氧化作用减缓四氯化碳诱导的小鼠肝损伤。前期实验证实 GA 对 DN 具有保护作用, 其涉及的可能分子机制与氧化应激有关。本研究利用免疫组织化学及 Western blot 方法检测 Mn-SOD 表达变化, 结果表明 Mn-SOD 在正常肾小球系膜细胞中有表达, 在高糖组中 Mn-SOD 蛋白表达减少, 而 HG+GA 组中表达有所增加, 说明 GA 能促进高糖诱导 HBZY-1 细胞中 Mn-SOD 蛋白的表达, 抑制 ROS, 对高糖诱导的 HBZY-1 细胞损伤具有保护作用。

综上所述, GA 可以减轻高糖诱导的肾小球系膜细胞的氧化应激损伤, 其主要机制与降低胞内 ROS 产生和增加 Mn-SOD 蛋白的表达有关。本实验中 GA 减缓氧化应激损伤具体机制并未阐明, 还有待进一步的验证。

参考文献

[1] 李栋, 林珊. microRNAs 在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 天津医药, 2015, 43(6): 698-701.
 [2] Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease[J]. Iran J Kidney Dis, 2016, (下转第 3751 页)

- sis and nitric oxide formation in mice[J]. *J Neurochem*, 2009, 111(3):656-668.
- [7] Li PC, Lai IJ, Lin YC, et al. Substance P scavenger enhances antioxidant defenses and prevents prothrombotic effects on the rat lung after acute exposure to oil smoke [J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16(1):58-68.
- [8] Macleod AM, Merchant KJ, Brookfield F, et al. Identification of L-tryptophan derivatives with potent and selective antagonist activity at the NK1 receptor[J]. *J Med Chem*, 1994, 37(9):1269-1274.
- [9] Heneghan MA, Sylvestre PB. Cholestatic diseases of liver transplantation[J]. *Semin Gastrointest Dis*, 2001, 12(2):133-147.
- [10] 王生兰. 肝缺血再灌注损伤的机制及药物的保护作用[J]. *青海医学院学报*, 2005, 26(1):63-66.
- [11] 千年松, 帝振宇, 陶开山. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(8):1589-1592.
- [12] 郑德义, 王毅, 杜娇, 等. 小鼠肠缺血再灌注诱发多器官功能障碍的动物模型研究[J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(4):346-348, 355.
- [13] 张东江, 王红梅, 张建龙. 大鼠肝缺血再灌注损伤时肾功能不全发生机制探讨[J]. *新疆医科大学学报*, 2008, 31(12):1664-1666, 1670.
- [14] 赵磊, 杨拔贤, 马瑞云, 等. 肝缺血再灌注后肺损伤机制及乌司他丁保护作用的实验研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(9):672-675.
- [15] 杨进城, 季锡清, 李朝龙, 等. 肝缺血再灌注损伤早期对其他脏器的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2004, 24(9):1019-1022.
- [16] Harward TR, Brooks DL, Flynn TC, et al. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization[J]. *J Vasc Surg*, 1993, 18(3):459-467.
- [17] Tüfek A, Tokgöz O, Aliosmanoglu I, et al. The protective effects of dexmedetomidine on the liver and remote organs against hepatic ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Int J Surg*, 2013, 11(1):96-100.
- [18] Liu DL, Jeppsson B, Hakansson CH, et al. Multiple-system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(4):442-447.
- [19] 陈笑, 毛羽, 王植平. 肝门阻断对大鼠小肠形态学的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(2):229-229.
- [20] 周京安, 李宁. 肠道耐受淤血-再灌注损伤的安全时限观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(3):339-344.
- [21] 赵佐庆, 朱文侠, 张志培. 犬小肠缺血再灌注后 NO 和 SOD 的改变及免疫细胞凋亡基因的表达[J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(18):1700-1703.
- [22] 董雅洁, 高维娟. bcl-2, bax, caspase-3 在细胞凋亡中的作用及其关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(21):4828-4830.
- [23] Tsujimoto Y. Cell death regulation by the Bcl-2 protein family in the mitochondria[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 195(2):158-167.
- [24] Hastak K, Gupta S, Ahmad N, et al. Role of p53 and NF-kappaB in epigallocatechin-3-gallate - induced apoptosis of LNCaP cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(31):4851-4859.
- [25] Reed JC. Mechanisms of apoptosis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(5):1415-1430.
- [26] 朱金照, 饶俊伟, 黎环, 等. 肝衰竭大鼠小肠 P 物质、生长抑素的形态学变化[J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(4):212-214.
- [27] 蒋吉英, 姜桂兰, 李磊, 等. N-乙酰-L-色氨酸具有对新生鼠脑缺血/缺氧损伤的保护作用[J]. *解剖学报*, 2011, 42(4):451-455.
- [28] 于树娜, 王志芳, 杜晓东, 等. N-乙酰-L-色氨酸减轻 H₂O₂ 诱导小鼠海马神经元细胞凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(4):423-428.

(收稿日期:2016-11-05 修回日期:2017-05-21)

(上接第 3747 页)

- 10(6):337-343.
- [3] Yoshinari O, Shiojima Y, Igarashi K. Anti-obesity effects of onion extract in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Nutrients*, 2012, 4(10):1518-1526.
- [4] Huang KP, Huang J, Xie X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF-beta 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells[J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 65(6):528-540.
- [5] Emma F, Montini G, Parikh SM, et al. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(5):267-280.
- [6] 李栋, 林珊. 氧化应激与糖尿病肾病[J]. *中国实用医药*, 2008, 43(6):138-139.
- [7] Kao TC, Shyu MH, Yen GC. Glycyrrhizic acid inhibit inflammation via PI3K/Akt/GSK3beta signaling and glucocorticoid receptor activation[J]. *Food Chem*, 2010, 58(15):8623-8629.
- [8] 卢梦玲, 闫超, 赖多, 等. CyclinD1 与细胞周期调控[J]. *生物技术通报*, 2011, 43(10):55-59.
- [9] 毛志敏, 黄燕如, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(19):3707-3712.
- [10] 剧孟磊, 左洋洋, 赖宇雄, 等. 线粒体活性氧——糖尿病肾病进展的中心环节[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(11):866-869.
- [11] Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, et al. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-κB signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(48):40364-40374.
- [12] Kong XX, Wang R, Liu XJ, et al. Function of SIRT1 in physiology[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2009, 74(7):703-708.

(收稿日期:2016-11-21 修回日期:2017-04-09)