

糖通饮通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路保护早期糖尿病肾病大鼠肾组织*

高楠楠¹, 侯胜开¹, 马欢¹, 屈璐¹, 潘艳伶^{1,2,*}

(1. 贵州医科大学 临床医学院 中医学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] **目的:** 通过观察糖通饮对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响, 探讨其保护早期糖尿病肾病的机制。 **方法:** 雄性 SD 大鼠 55 只, 随机分为正常组(N 组)10 只, 剩余 45 只采用高脂高糖饲料联合链脲佐菌素小剂量多次腹腔注射造模, 将造模成功的 40 只均分为模型组(M 组)、糖通饮组(T 组)、厄贝沙坦组(I 组)及糖通饮联合厄贝沙坦组(T+I 组), T 组、I 组、T+I 组均给予对应的药物灌胃治疗, N、M 组均给予同等量生理盐水灌胃; 于 8 周末处死大鼠取肾皮质检测 Western blot 和实时荧光定量 PCR 法 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 蛋白和 mRNA 表达水平。 **结果:** Western blot 检测显示, 与 N 组比较, M 组大鼠肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达增加($P < 0.05$); 与 M 组比较, T 组、I 组、T+I 组大鼠肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达降低($P < 0.05$); 实时荧光定量 PCR 结果显示, 与 N 组比较, M 组大鼠肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达明显增加($P < 0.05$); 与 M 组比较, T 组、I 组和 T+I 组大鼠肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达降低($P < 0.05$); T 组、T+I 组与 I 组比较, 大鼠肾组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白及 mRNA 表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论:** 糖通饮能够抑制早期糖尿病肾病大鼠的 TGF- β 1 表达, 下调 Smad2、Smad3, 有效的保护肾脏, 其作用机制与抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路的激活有关。

[关键词] 糖通饮; 糖尿病肾病; 肾组织; 转化生长因子- β 1; Smad2; Smad3

[中图分类号] R587.1; R586.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)01-0053-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.01.010

The Protective Effect of Tangtong Drink on Early Diabetic Nephropathy in Rats by Inhibiting TGF- β 1/Smad Signaling Pathway

GAO Nannan¹, HOU Shengkai¹, MA Huan¹, QU Lu¹, PAN Yanling^{1,2}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Pathogenesis & Drug Research on Common Chronic Diseases in Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of the protective effect on early diabetic nephropathy by observing the effect of Tangtong Drink on TGF- β 1/Smad signaling pathway in renal tissue of rats with early diabetic nephropathy. **Methods:** A total of 55 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group (N Group). The remaining 45 were injected intraperitoneally with high fat and high sugar diet combined with streptozotocin for several times. The 40 SD rats that were successfully modeled were divided into model group (M Group), TangTong Drink group (T Group), irbesartan group (I Group), and TangTong Drink + irbesartan group (T+I Group). The T Group, I Group, and T+I Group were given the corresponding drugs by intragastric administration, and N Group and M Group were given the same amount of normal saline. At the end of 8 weeks, the renal

*[基金项目] 贵阳市人民政府 - 贵州医科大学科学技术联合基金(GY2015-21)

** 通信作者 E-mail: 1092175568@qq.com

网络出版时间: 2019-01-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190118.1118.010.html>

cortex was taken from the rats to detect the expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3 protein and mRNA.

Results: The Western blot analysis showed that compared with N Group, the expression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 protein in renal tissue of M Group increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with M Group, the expression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 protein in renal tissue of T Group, I Group, and T + I Group decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of real-time fluorescence quantitative PCR showed that compared with N Group, the expression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 mRNA in renal tissue of M Group increased significantly, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with M Group, the expression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 mRNA in renal tissue of T Group, I Group and T + I Group reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 protein and mRNA among T Group, T + I Group and I Group ($P > 0.05$). **Conclusion:** The famous traditional Chinese medicine Tangtong Drink can inhibit the production of TGF- β 1 in rats with early diabetic nephropathy, down-regulate the expression of Smad2 and Smad3, and effectively protect the kidney. Its mechanism is related to the inhibition of the activation of the TGF- β 1/Smads signaling pathway.

[**Key words**] Tangtong Drink; diabetic nephropathy; kidney tissue; transforming growth factor- β 1; Smad2; Smad3

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是2型糖尿病患者最常见的微血管并发症,也是导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)常见的临床原因之一^[1],其特征为进行性肾间质纤维化。有研究发现,细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的进行性积聚在DN的肾纤维化发挥关键作用,而转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是导致ECM进行性积聚的核心因子^[2],因此TGF- β 1/Smad信号通路在引起肾纤维化的研究中受到广泛关注。目前,临床上通过控制血糖、抗血小板凝集,抗氧化应激等方式可以在一定程度上延缓肾损害,但不能有效逆转疾病的病理过程^[2],因此早期诊断和预防DN成为重中之重。近年来,中医药凭借其毒性及副作用小等优点在防治DN中受到国内外研究学者的重视^[3],本课题组在前期研究发现,糖通饮能够下调早期DN大鼠血清中TGF- β 1表达^[4],但其作用机制尚不明确。本研究通过观察糖通饮对早期DN大鼠肾组织TGF- β 1/Smad信号通路的影响,从分子生物学层面探讨其作用机制,为名老中医经验方糖通饮的临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要药品、仪器及试剂

1.1.1 实验动物 健康SPF级雄性SD大鼠55

只,体质量(180 ± 20)g,由贵州医科大学实验动物中心提供[许可证号为SCXK(黔)2002-0001]。

1.1.2 主要药品 糖通饮药材(由生地黄、山药、山萸肉、茯苓、泽泻、牡丹皮、黄芪、丹参、地骨皮、草决明组成)由贵州医科大学附属医院药剂科提供,上述药材用纯水浸泡30 min,用专用器皿加双蒸水进行熬制,浓缩为含生药1 000 g/mL的溶液,药物冷却后置于4℃冷藏保存。厄贝沙坦片(科苏)由扬子江药业集团北京海燕药业有限公司生产。

1.1.3 试剂及仪器 链脲佐菌素(STZ)由美国Sigma公司生产,BCA蛋白浓度测定试剂盒(购自北京索莱宝公司),蛋白提取试剂盒(购自北京索莱宝科技有限公司),兔抗大鼠TGF- β 1、Smad2、Smad3(购自Abcam公司),辣根酶标记山羊抗兔IgG(购自中杉金桥生物有限公司),ECL发光液(购自MILLIPORE公司),动物组织总RNA提取试剂盒[购自天根生化科技(北京)有限公司],RNA反转录试剂盒(购自日本TAKARA公司)等。主要仪器有强生稳豪型血糖测试仪[强生(中国)有限公司],ACS-LEAS电子计重秤,BIO96孔酶标板,TDL-5-A型台式大容量离心机,Abi-Vii 7 Dx实时荧光定量PCR仪,Abi-ProFlex PCR仪等。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的复制 SPF级雄性SD大鼠55只,普通饲料适应性喂养1周,随机选取10只作为正常组(N组),将剩余的45只给予高脂高糖饲料

(43.3% 基础饲料 + 50% 猪油 + 1.5% 胆固醇 + 0.2% 胆盐 + 5% 蔗糖) 喂养 6 周。造模前禁食(不禁水)12 h, SD 大鼠称重后, 给予 1% STZ 的柠檬酸缓冲液(pH 4.5)按 20 mg/kg 首次剂量腹腔注射, 此后每隔 72 h 注射 1 次 STZ (共需注射 2 次或 3 次), 且在首次剂量的基础上增加 5 mg/kg 剂量; N 组给予同等剂量的柠檬酸钠缓冲液, 于每次注射 72 h 后尾静脉取血测空腹血糖(FBG), 当 FBG \geq 16.7 mmol/L、饮水量和尿量明显增多, 则判定为 2 型糖尿病模型。DM 模型建立后, 继续予高脂高糖饲料喂养, 3 周后代谢笼收集 24 h 尿液, 24 h 尿蛋白 \geq 30 mg^[5] 判定为 DN 模型造模成功。

1.2.2 分组及治疗方法 将造模成功的 40 只 DN 大鼠随机分为模型组(M 组)、糖通饮组(T 组)、厄贝沙坦组(I 组)及糖通饮联合厄贝沙坦组(T + I), 每组 10 只。T 组按人与动物体表面积等效比值表折算给予糖通饮煎剂 12 g/(kg · d) 灌胃治疗、I 组厄贝沙坦片溶于生理盐水中按人与动物体表面积等效比值表折算 13 mg/(kg · d) 给予灌胃治疗、T + I 组先给予糖通饮煎剂 12 g/(kg · d) 灌胃, 间隔 6 h 后再给予厄贝沙坦悬浊液 13 mg/(kg · d) 灌胃治疗。T、I 两组间隔 6 h 后再给予同等量的生理盐水灌胃 1 次。N、M 组均给予同等量的生理盐水灌胃 2 次/d, 各组均连续灌胃 8 周。

1.2.3 标本收集 各组大鼠治疗 8 周末, 禁食 12 h 后称重, 按 0.3 mL/100 g 体质量给予 10% 水合氯醛腹腔注射进行麻醉, 摘除大鼠的肾脏, 保留肾皮质, 1 \times PBS 冲洗多余血液, 置于 -80 $^{\circ}$ C 保存。

1.3 观察指标

1.3.1 大鼠造模前后 FBG 及 24 h 尿蛋白检测 造模 72 h 后尾静脉取血测 FBG, 3 周后代谢笼收集 24 h 尿液双辛丁酸法(BCA)检测 24 h 尿蛋白。

1.3.2 肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达 提取大鼠肾皮质总 RNA, 并用核酸蛋白测定仪测定 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比值(1.8 ~ 2.0), 计算 RNA 的浓度和纯度。采用 TAKARA 公司 PrimeScriptTM RT reagent Kit 逆转录为 cDNA, 选择 SYBR[®] Premix Ex Taq II 进行 Real time PCR 反应的操作, 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 30 s, 95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min (40 个循环), 95 $^{\circ}$ C 30 s, 61 $^{\circ}$ C 15 s; 上述反应结束后进行数据采集, 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算各组基因相对表达量。根据 GenBank 提供的基因序列设计特异性引物, 设计的引物序列如下: GAPDH (内参) 为 R (5'-3') GGTC-CAGGGTTTCTTACTCC, F (5'-3') 为 GGTGTCTC-

CTGCCACTTCA, TGF- β 1 为 R (5'-3') TACCAAGG-TAACGCCAGGAA, F (5'-3') 为 GCGGACTAC-TACGCCAAAGA, Smad2 为 R (5'-3') TGAATG-GCAAGATGGACGACA, F (5'-3') 为 GAGCCGC-CCGAAGGGTAG, Smad3 为 R (5'-3') ATGGGCTC-CTCATTTTACAAC, F (5'-3') 为 CTGGCTCCGGTA-AAGGATTG。

1.3.3 肾组织 TGF- β 1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达

提取大鼠肾皮质总蛋白, BCA 法测定浓度后制备成电泳样本, 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 然后湿转至 PVDF 膜; PVDF 膜用 5% BSA 封闭 2 h, 1 \times TBST 洗膜 10 min (3 次), 然后分别加入一抗, 4 $^{\circ}$ C 过夜; 1 \times TBST 洗膜 10 min (3 次), 加入 HRP 羊抗兔 IgG, 室温孵育 2 h, 1 \times TBST 洗膜 10 min (3 次)。ECL 发光液按 A:B = 1:1 比例避光制备, 混合后均匀滴于膜上, 放入全自动荧光成像系统中进行曝光。条带相对灰度值 = 目的条带灰度值/同一样品 GAPDH 灰度值。

1.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS 19.0 软件分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均数比较采用 One-way ANOVA。如果方差齐性, 两两比较采用 SNK 法和 LSD 法; 若方差不齐性, 则采用 Dunnett's T3 进行比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

45 只 SD 大鼠进行造模, 造模成功 40 只, 死亡 5 只。DN 大鼠治疗期间由于严重并发症、感染及药物不耐受等因素影响, M 组死亡 3 只、I 组死亡 3 只、T 组死亡 2 只、T + I 组死亡 4 只, 治疗结束共计死亡 12 只, 存活 28 只。

2.2 造模前后大鼠 FBG 及 24 h 尿蛋白水平

造模前各组大鼠 FBG、24 h 尿蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。造模后 72 h 各组大鼠 FBG 比较, 与 N 组比较, M 组、T 组、I 组及 T + I 组的 FBG 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。造模 72 h 时, 各组大鼠 24 h 尿蛋白水平比较, 与 N 组比较, M 组、T 组、I 组及 T + I 组的尿蛋白水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 M 组比较, T 组、I 组、T + I 组的尿蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明 DN 大鼠造模成功。见表 1。

2.3 大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达

实时荧光定量 PCR 结果显示,与 N 组比较,M 组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达显著上调,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 M

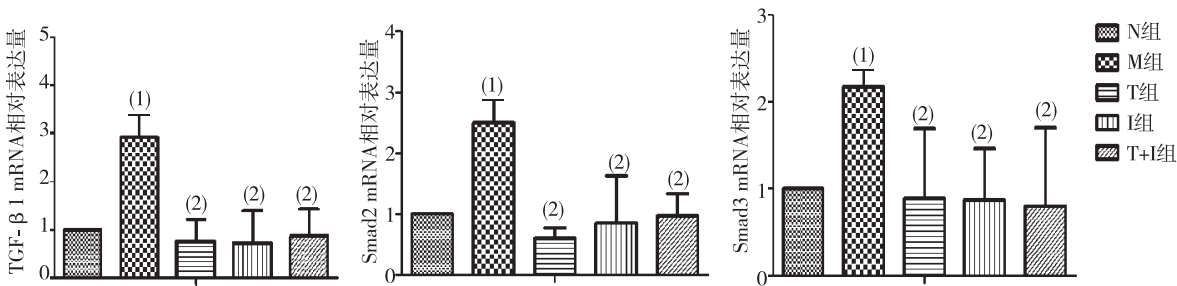
组比较,T 组、I 组、T + I 组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达显著下调,差异有统计学意义($P < 0.05$);T 组、I 组、T + I 组组间比较,大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 mRNA 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

表 1 各组大鼠造模前后 FBG、24 h 尿蛋白水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Fasting blood glucose and 24 h urine protein levels before and after modeling in rats in each group

组别	n	FBG (mmol/L)		24 h 尿蛋白 (mg)	
		造模前	造模后 (72 h)	造模前	造模后 (72 h)
N 组	10	5.47 ± 0.69	5.11 ± 0.44	16.42 ± 6.50	18.20 ± 2.77
M 组	7	5.51 ± 0.82	28.14 ± 1.68 ⁽¹⁾	19.68 ± 2.89	53.94 ± 12.49 ⁽¹⁾
T 组	8	5.39 ± 0.85	26.84 ± 3.24 ⁽¹⁾	16.75 ± 3.18	53.81 ± 7.69 ⁽¹⁾
I 组	7	5.04 ± 0.70	27.97 ± 3.26 ⁽¹⁾	19.91 ± 4.01	52.86 ± 5.87 ⁽¹⁾
T + I 组	6	5.36 ± 0.60	27.08 ± 3.21 ⁽¹⁾	20.13 ± 5.77	52.47 ± 9.32 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与 N 组比较, $P < 0.05$



⁽¹⁾与 N 组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与 M 组比较, $P < 0.05$

图 1 各组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 mRNA 的相对表达量(实时荧光定量 PCR)

Fig. 1 Relative expression levels of TGF-β1, Smad2 and Smad3 mRNA in renal tissues of rats in each group

2.4 大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达

Western-blot 结果表明,与 N 组比较,M 组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达均显著上调,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 M 组比较,T 组、I 组、T + I 组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 蛋白均显著下调,差异有统计学意义($P < 0.05$);T 组、I 组、T + I 组组间比较,大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 蛋白差异均为统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。

3 讨论

DN 是糖尿病发展为 ESRD 的主要原因,在全世界的发病率为 20% ~ 40%^[6]。因其肾小球高滤过,肾小球和肾小管基底膜增厚,ECM 的进行性积累等病理性改变,使肾脏纤维化程度逐渐加重,最终导致 ESRD 而死亡。DN 的发病机理与血流动力

学改变、糖脂代谢紊乱、细胞因子及异常信号通路激活等因素相关。而 TGF-β1 是引起肾纤维化的核心因子,Smad 蛋白是其唯一的受体胞内激酶底物,由其介导的 TGF-β1/Smads 信号通路是肾脏纤维化的核心通路^[7-8]。TGF-β1 被认为是 TGF-β 家族中促纤维化最强的细胞因子^[9]。当大量的 TGF-β1 释放时,ECM 同时被激活,被激活 ECM 在 TGF-β1 的强趋化作用下促使 ECM 成分沉积,使肾脏细胞发生细胞肥大,引起肾小球硬化和肾间质纤维化等病理性改变^[10-11]。Xie S 等^[12]的研究证实,通过下调 DN 大鼠 TGF-β1 的表达,可有效的抑制其生物学作用,从而延缓或逆转 DN 的进展。Smad 蛋白是目前所知 TGF-β 唯一的受体胞内激酶底物,其家族主要包括受体活化性 Smad(Smad1-3、5、8)、共同偶性 Smad(Smad4)、抑制性 Smad(Smad6、7)3 类^[13]。一般认为,在 Smad 蛋白介导的信号通路中 TGF-β1 先与膜上 TβR II 结合形成复合物,然后被

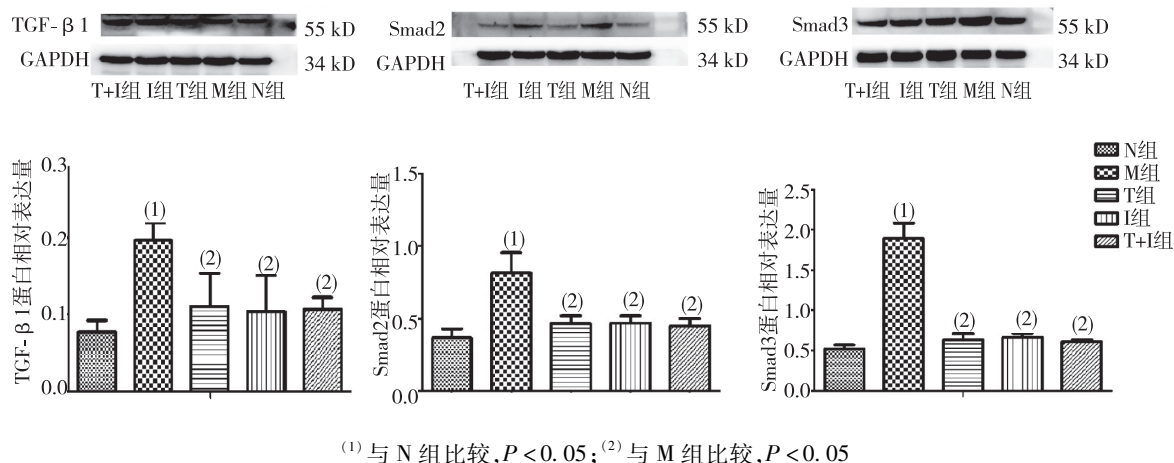


图2 各组大鼠肾组织 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 2 The expression levels of TGF-β1, Smad2 and Smad3 proteins in renal tissues of rats in each group

TβR I 识别形成异源三聚体,该复合物具有激酶活性,被激活的 TβR I 激活酶使 Smad2、Smad3 发生磷酸化,活化的 Smad2、Smad3 与 Smad4 形成复合物,并从胞质异位到细胞核中,调节与纤维化相关靶基因的转录,使 TGF-β1 /Smad 信号通路激活并产生效应^[14]。研究发现,DN 大鼠 Smad2、Smad3 表达水平明显升高,经药物治疗后,Smad2、Smad3 表达水平显著降低,表明通过对 TGF-β1 /Smad 信号通路的抑制,可有效的减轻和终止 DN 的纤维化程度^[15]。

本研究选方糖通饮,是全国名老中医凌湘力教授从事临床糖尿病治疗多年所拟的经验方。凌教授认为,DN 属于消渴变证,其发病机制是以气阴两虚为本、瘀血阻络为标^[16],而瘀血贯穿 DN 发病的全过程^[17]。因此,对 DN 的治疗要在益气养阴的基础上配伍具有活血化瘀通络之功的药物。本方由六味地黄丸配伍黄芪、丹参、地骨皮、草决明而成。在现代药理学研究中,六味地黄丸能够下调 TGF-β1 蛋白在 DN 大鼠肾组织及系膜细胞中的表达,通过抑制 TGF-β/Smad 信号通路的激活,有效的预防肾纤维化和保护肾小球系膜细胞^[7,18]。丹参、黄芪及其提取物均被证实能够改善 DN 大鼠肾脏的纤维化程度,保护肾脏,延缓慢性肾脏疾病的进展^[19-20]。本研究结果显示,DN 大鼠肾组织中的 TGF-β1、Smad2、Smad3 的蛋白及 mRNA 表达明显增加,当对其进行药物治疗 8 周末,大鼠肾组织的 TGF-β1、Smad2 及 Smad3 均有一定程度的降低。其中糖通饮组的疗效与厄贝沙坦组及糖通饮 + 厄贝沙坦组无明显差异,说明糖通饮单独应用或联合

应用都具有与厄贝沙坦片相似的抑制 TGF-β1/Smad 信号传导的作用。

综上,名老中医经验方糖通饮的肾脏保护作用机制是通过抑制 TGF-β1/Smad 信号通路的激活,从而达到延缓 DN 发展为终末期肾病的效果。

4 参考文献

- [1] ZHANG J G. Molecular mechanisms for Haikunshenxi capsule combined with conventional western medicine to improve renal function in patients with diabetic nephropathy[J]. 海南医科大学学报(英文版), 2017, 23(6): 684 - 687.
- [2] AL-ONAZI A S, AL-RASHEED N M, ATTIA H A, et al. Ruboxistaurin attenuates diabetic nephropathy via modulation of TGF-β1/Smad and GRAP pathways[J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2016, 68(2): 219 - 232.
- [3] ZHAO H L, SUI Y, QIAO C F, et al. Sustained antidiabetic effects of a berberine-containing chinese herbal medicine through regulation of hepatic gene expression [J]. Diabetes, 2012, 61(4): 933 - 943.
- [4] 管志敏, 柏晓辉, 屈璐, 等. 穴位埋线与糖通饮对早期糖尿病肾病大鼠血清 TGF-β1 和 IGF-1 的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(12): 1352 - 1355.
- [5] 孙翠英, 王洁, 张承承, 等. 糖肾清 1 号对糖尿病肾病模型大鼠肾组织 MCP-1、RANTES 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, (1): 102 - 108.
- [6] ZHOU S X, HUO D M, HE X Y, et al. High glucose/lysophosphatidylcholine levels stimulate extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy via platelet-activating factor receptor[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(2): 2366 - 2372.

- [7] HUI YAO LAN. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation[J]. International Journal of Biological Sciences, 2011, 7(7):1056-1067.
- [8] 李志杰, 张悦, 陆海英, 等. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1-Smad 通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, (8):1811-1814.
- [9] LI Y, LI L, ZENG O, et al. H2S improves renal fibrosis in STZ-induced diabetic rats by ameliorating TGF- β 1 expression[J]. Renal Failure, 2016, 39(1):1.
- [10] 王自润, 张慧宇, 郭敏芳, 等. 糖克煎剂对糖尿病大鼠肾保护作用及 TGF- β 1/Smad4 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(7):826-832.
- [11] 刘镛, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, (1):77-83.
- [12] XIE S, LU K, ZHANG Y, et al. Effects of Jiangya Xikao prescription on TGF- β 1 in diabetic nephropathy rats with hypertension and its mechanisms. [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4):5129-5136.
- [13] 黄平, 陈丹, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad7 通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(9):762-764.
- [14] 贾会玉, 李中南, 陈光亮. 糖尿病肾病中转化生长因子 β 1/Sma 和 Mad 相关蛋白信号通路的作用及其相关药物研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(3):266-271.
- [15] 丁英钧, 梁文杰, 庞金奎, 等. 肾消通络方对糖尿病肾病大鼠肾脏 TGF- β 1/Smad 信号传导通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, (9):1099-1101.
- [16] 潘艳伶, 凌湘力. 糖通饮治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. 河南中医, 2015, 35(5):1068-1070.
- [17] 潘艳伶, 凌湘力. 糖通饮对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白排泄率、糖脂代谢的影响[J]. 北方药学, 2015, 16(2):112-113.
- [18] PERRY B, ZHANG J, SALEH T, et al. Liuwei Dihuang, a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats [J]. Journal of Integrative Medicine, 2014, 12(5):447-454.
- [19] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragalus membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B in vivo and in vitro[J]. International Immunopharmacology, 2017, 42(1):18-24.
- [20] 蔡琳, 彭鹏, 郭甜. 丹参药理作用及临床研究进展[J]. 山东化工, 2016, 45(17):51-52.
(2018-11-25 收稿, 2019-01-02 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 雷妍
- (上接第 34 页)
- [16] KWAN HO T, STEPHANIE M, TERENCE K L, et al. CD133(+) liver tumor-initiating cells promote tumor angiogenesis, growth, and self-renewal through neurotensin/interleukin-8/CXCL1 signaling [J]. Hepatology, 2012, 55(3):807-820.
- [17] PARK E K, LEE J C, PARK J W, et al. Transcriptional repression of cancer stem cell marker CD133 by tumor suppressor p53 [J]. Cell Death & Disease, 2015, 6(11):e1964.
- [18] ZHANG L, YANG C S, VARELAS X, et al. Altered RNA editing in 3'UTR perturbs microRNA-mediated regulation of oncogenes and tumor-suppressors [J]. Scientific Reports, 2016, 6:23226.
- [19] MA T, LIU X, CEN Z, et al. MicroRNA-302b negatively regulates IL-1 β production in response to MSU crystals by targeting IRAK4 and EphA2 [J]. Arthritis Research & Therapy, 2018, 20(1):34.
- [20] VISHNOI A, RANI S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview [J]. Methods in Molecular Biology, 2017, 1509:1-10.
- [21] LIU Q F, ZHANG Z F, HOU G J, et al. Polymorphisms of the stem cell marker gene CD133 and the risk of lung cancer in chinese population [J]. Lung, 2016, 194(3):393-400.
- [22] WANG Q, LIU H, XIONG H, et al. Polymorphisms at the microRNA binding-site of the stem cell marker gene CD133 modify susceptibility to and survival of gastric cancer [J]. Molecular Carcinogenesis, 2015, 54(6):449-458.
- [23] ARAVANTINOS G, ISAAKIDOU A, KARANTANOS T, et al. Association of CD133 polymorphisms and response to bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Cancer Biomarkers, 2015, 15(6):843-850.
- [24] XU Y, ZHAO S, CUI M, et al. Down-regulation of microRNA-135b inhibited growth of cervical cancer cells by targeting FOXO1 [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(9):10294-10304.
- [25] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2):115-132.
(2018-11-25 收稿, 2019-01-10 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳