

己酮可可碱联合骨髓间充质干细胞对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响

晏继喜¹, 查淑娟¹, 谈欢²[1.武汉市武昌医院(武汉科技大学附属武昌医院)急诊医学科, 武汉 430063; 2.湖北省肿瘤医院, 武汉 430079]

摘要: 目的 探讨己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)联合骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)对高糖作用下肾小球系膜细胞炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响。方法 体外高糖培养小鼠肾小球系膜细胞, 分为 6 组: 对照组、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)组、MSCs 组、MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ 组、MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ 组和 MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ 组。采用 ELISA 检测各组系膜细胞 IL-6 和 TNF- α 含量, 采用 Western blotting 检测各组系膜细胞中 NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白的表达。结果 与对照组相比, DN 组系膜细胞的 IL-6 和 TNF- α 含量显著增高($P<0.05$), NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白相对表达量显著升高($P<0.05$)。与 DN 组相比, MSCs 组及 MSCs 组联合不同浓度 PTX 干预组的系膜细胞分泌的 IL-6 及 TNF- α 含量出现明显降低($P<0.05$), NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白表达量显著降低($P<0.05$)。与 MSCs 组比较, MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ 组、MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ 组及 MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ 组的 IL-6 和 TNF- α 含量显著下降($P<0.05$), NF- κ B p65、IKK α 和 IKK β 的蛋白相对表达量明显降低($P<0.05$), 且呈现 PTX 浓度依赖性。结论 PTX 联合 MSCs 通过抑制高糖诱导下肾小球系膜细胞中 NF- κ B 信号通路的表达及炎症因子水平对 DN 具有一定的治疗作用。

关键词: 己酮可可碱; 骨髓间充质干细胞; 肾小球系膜细胞; 炎症因子; NF- κ B 信号通路

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)19-2328-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.005

引用本文: 晏继喜, 查淑娟, 谈欢. 己酮可可碱联合骨髓间充质干细胞对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2328-2332.

Effect of Pentoxifylline Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Inflammatory Factors and NF- κ B Signaling Pathways in Glomerular Mesangial Cells Induced by High Glucose

YAN Jixi¹, ZHA Shujuan¹, TAN Huan²[1. Department of Emergency Medicine, Wuchang Hospital of Wuhan(Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology), Wuhan 430063, China; 2. Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect on pentoxifylline(PTX) combined with bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) on inflammatory factors and NF- κ B signaling pathways of glomerular mesangial cells induced by high glucose. **METHODS** Mice mesangial cells were cultured in high glucose *in vitro* and divided into 6 groups: control group, DN(diabetic nephropathy) group, MSCs group, MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ group, MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ group and MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ group. The levels of IL-6 and TNF- α in mesangial cells of each group were detected by ELISA. The expressions of NF- κ B p65, IKK α and IKK β proteins in mesangial cells were detected by Western blotting. **RESULTS** Compared with the control group, the levels of IL-6 and TNF- α in the injured mesangial cells of DN group were significantly increased($P<0.05$), and the relative expression of NF- κ B p65, IKK α and IKK β proteins were significantly increased($P<0.05$). Compared with the DN group, the levels of IL-6 and TNF- α secreted by mesangial cells in MSCs group and MSCs combined with different concentrations of PTX groups were significantly decreased($P<0.05$), and the expression levels of NF- κ B p65, IKK α and IKK β proteins were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the MSCs group, IL-6 and TNF- α levels in MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ group, MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ group and MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ group were significantly decreased($P<0.05$), and the relative expression levels of NF- κ B p65, IKK α and IKK β were significantly decreased($P<0.05$), and it was PTX concentration dependence. **CONCLUSION** PTX combined with MSCs can treat DN by inhibiting the expression of NF- κ B signaling pathway and the level of inflammatory factors in glomerular mesangial cells induced by high glucose.

KEYWORDS: pentoxifylline; bone marrow mesenchymal stem cells; glomerular mesangial cells; inflammatory factors; NF- κ B signaling pathway

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种严重的糖尿病慢性并发症, 是终末期肾脏疾病的主要病因^[1]。肾小球系膜细胞通过产生细胞外基质以及吞噬免疫复合物调节肾小球滤过率, 当系膜

作者简介: 晏继喜, 男, 主治医师 Tel: (027)88117792 Email: 13407187603@163.com

细胞受到炎症刺激或者免疫因素影响时,可产生大量的炎症因子造成或加重机体肾损伤,因此,炎症因子在 DN 的发生和发展中具有关键作用^[2]。高血糖可通过激活肾小球系膜细胞,增加炎症因子的表达,从而加重 DN^[3]。因此,探讨抑制 DN 中系膜细胞炎症因子表达的药物治意义重要。骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有多向分化潜能的成体干细胞,其在多种肾脏疾病的研究中均已取得良好进展,亦广泛应用于细胞治疗领域^[4-5]。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种甲基黄嘌呤衍生物,能增加细胞内 cAMP,可改善血流动力学,并具有抗炎、免疫抑制以及抗纤维化的作用^[6]。研究证实 PTX 可显著减少 DN 患者的尿蛋白并改善肾脏功能^[7]。因此,本研究采用高糖培养肾小球系膜细胞构建 DN 体外模型,将 MSCs 和高糖诱导的肾小球系膜细胞共培养后,探讨不同浓度 PTX 联合 MSCs 对共培养后肾小球系膜炎症因子的影响,并初步探讨其抗炎作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

4 只 6 周龄野生清洁型 C57BL/6 小鼠,♂,体质量 20~22 g,实验动物许可证号:SYXK(鄂)2018-0104,购自湖北省疾控中心;DMEM-LG(美国 Hyclone,货号:SH30021.01);PBS、胰蛋白酶(货号:P1010、T1350)均购自北京索莱宝;FITC 标记的羊抗兔二抗(货号:PAB160027)、白细胞介素(interleukin-6, IL-6)ELISA 试剂盒(货号:RA20607)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA 试剂盒(货号:RA20035)、HRP 标记的羊抗鼠 IgG(货号:PAB160011)和 HRP 标记的羊抗兔 IgG(货号:PAB160009)均购自武汉 Bioswamp; CD30-APC(美国 Biolegend,货号:102312); CD90-APC(货号:17-0909-41)、CD105-APC(货号:17-1051-82)均购自美国 eBioscience;兔抗 α -SMA 抗体(货号:ab5694)、兔抗 nephrin 抗体(货号:ab216341)、兔抗 NF- κ B p65 抗体(货号:ab16502)、小鼠抗 IKK α 抗体(货号:ab227852)、兔抗 IKK β 抗体(货号:ab124957)购自英国 Abcam;化学发光试剂(美国 Millipore,货号:WBKLS0010)。

1.2 方法

1.2.1 MSCs 分离与培养 取 6 周龄野生清洁型 C57BL/6 小鼠,颈椎脱臼处死后在超净台上取出

胫骨和股骨,并剪断两端暴露骨髓腔。用注射器抽取 DMEM-LG 培养液冲洗出骨髓并制成单细胞悬液,用 Percoll 分离液($1.073 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$)分离出 MSCs 细胞。将 MSCs 培养于含 10%胎牛血清及 1%双抗的 DMEM-LG 培养基中,置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养。在显微镜下观察细胞融合达 80%~90%时,进行传代培养。

1.2.2 流式细胞术鉴定 MSCs 取第 3 代 MSCs 细胞,利用流式细胞术进行细胞表面分子标记鉴定,鉴定分子标记物有:CD105、CD90、CD30。实验操作根据说明书进行。

1.2.3 肾小球系膜细胞鉴定 小鼠颈椎脱臼处死后剥取肾脏,收集肾皮质并剪碎,通过网筛过滤得到肾小球系膜细胞。用 DEME 完全培养基培养肾小球,待细胞密度达到 80%时,胰蛋白酶消化,再将细胞悬液置于新的培养皿中培养。传代至 6~8 代可得到原代肾小球系膜细胞。

将生长良好的肾小球系膜细胞取出,多聚甲醛固定 10 min,0.5% Triton X-100 破膜通透 20 min。加入兔抗 α -SMA 抗体(稀释比 1:50)及兔抗 nephrin 抗体(稀释比 1:100)作为一抗, 4°C 孵育过夜;加入经 FITC 标记的二抗, 37°C 孵育 1 h 后进行免疫荧光鉴定。

1.2.4 PTX 对细胞毒性检测 将 PTX 溶解于 PBS,并配置成浓度为 $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PTX 溶液。取指数生长期的系膜细胞和 MSCs 细胞并制成单细胞悬液接种于 96 孔板中(接种密度:每孔 1×10^3 个细胞), 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h。然后加入 $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ PTX 溶液,孵育 48 h。接着通过 MTT 法检测系膜细胞和 MSCs 细胞的存活率。

1.2.5 DN 模型构建及分组处理 用 $30 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 高浓度葡萄糖刺激肾小球系膜细胞构建 DN 体外模型。实验分组:①对照组:正常系膜细胞;②DN 组:高糖刺激后的损伤系膜细胞;③MSCs 组:将损伤系膜细胞和 MSCs 细胞间接共培养于 Transwell 小室中, MSCs 细胞培养于下室,系膜细胞培养于上室,下室培养液可以影响上室细胞生长;④MSCs+PTX $0.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组:用 $0.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PTX 干预 MSCs 组细胞;⑤MSCs+PTX $0.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组:用 $0.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PTX 干预 MSCs 组细胞;⑥MSCs+PTX $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组:用 $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PTX 干预 MSCs 组细胞。

1.2.6 ELISA 检测 IL-6、TNF- α 表达 收集培养

48 h 后的各组系膜细胞, 根据 IL-6 和 TNF- α 的 ELISA 试剂盒说明书处理细胞并在酶标仪上测取 OD₄₅₀ 值, 然后计算并比较各组系膜细胞 IL-6、TNF- α 水平。

1.2.7 蛋白质印迹法检测 NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白表达 提取各组系膜细胞总蛋白, 经过 SDS-PAGE 电泳、转膜和封闭过夜后进行抗体孵育。先加入一抗(NF- κ B p65 1 : 2 000; IKK α 1 : 1 000; IKK β 1 : 2 000), 室温孵育 1 h 后, 用 PBST 洗涤 3 次。然后再加入经 HRP 标记的羊抗鼠或羊抗兔 IgG(稀释比 1 : 10 000), 室温孵育 1 h 后进行化学发光显影。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MSCs 培养与鉴定

第 3 代 MSCs 主要呈涡旋状生长, 且细胞形状为梭形, 见图 1A。流式细胞术检测细胞表面分子标记物, 阳性标记物: CD105(96.06%)、CD90(91.97%); 阴性标记物: CD30(0.20%), 见图 1B。形态及流式鉴定结果符合 MSCs 特征。

2.2 免疫荧光鉴定系膜细胞

系膜细胞 α -SMA 抗体阳性, nephrin 抗体阴性, 鉴定结果符合系膜细胞生物学特征, 结果见图 2。

2.3 PTX 对细胞存活率的影响

1 mmol·L⁻¹ PTX 干预 MSCs 细胞和肾小球系膜细胞后, MTT 检测 2 种细胞的增殖率: MSCs 细胞的增殖率为(75.7 \pm 0.71)%, 系膜细胞的增殖率为(74.7 \pm 0.67)%。结果说明 1 mmol·L⁻¹ PTX 对细胞不良反应较小, 为避免 PTX 的毒性影响, 本研究中 PTX 均采用 \leq 1 mmol·L⁻¹ 的浓度干预细胞。

2.4 PTX 联合 MSCs 对高糖损伤系膜细胞 IL-6、TNF- α 水平的影响

ELISA 检测各组系膜 IL-6 和 TNF- α 含量, 比较各组之间的水平, 结果显示: 与对照组比较, DN 组系膜细胞分泌的 IL-6 及 TNF- α 含量显著增高($P < 0.05$)。与 DN 组比较, MSCs 组及 MSCs 组联合不同浓度 PTX 干预组系膜细胞分泌的 IL-6 及 TNF- α 含量出现明显降低($P < 0.05$)。与 MSCs 组比较, MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ 组、MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ 组及 MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ 组的 IL-6 和 TNF- α 含量显著下降($P < 0.05$), 且联合组呈现 PTX 浓度依赖性, 结果见表 1。

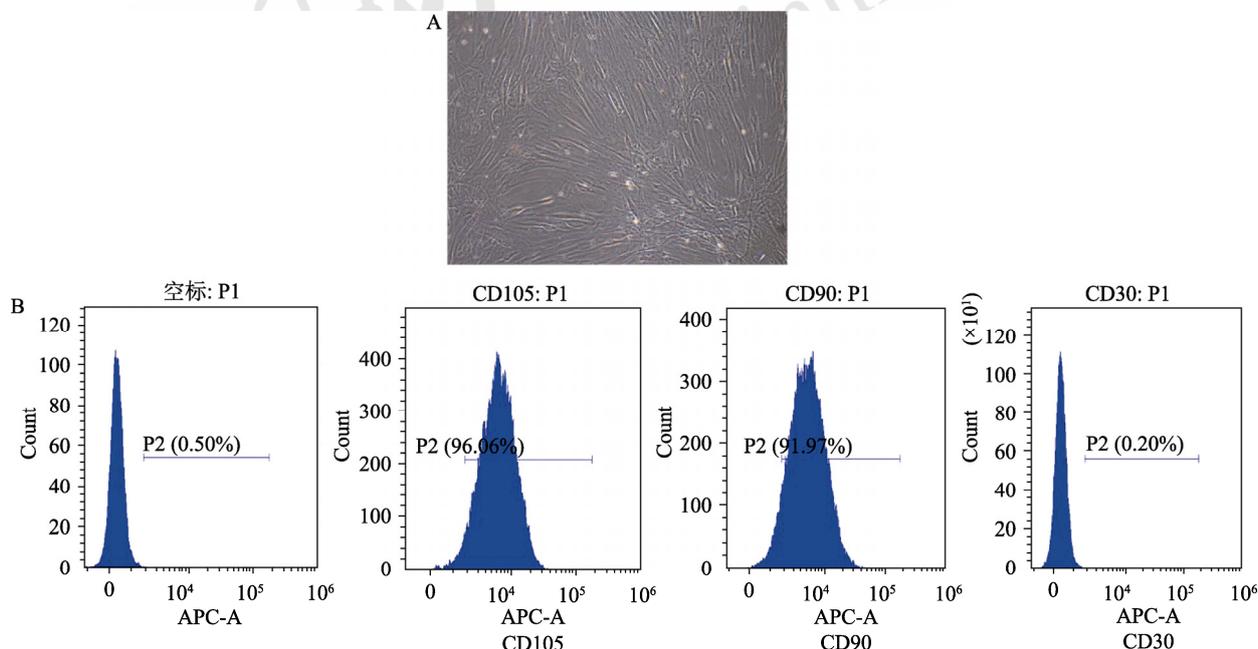


图 1 MSCs 形态观察及鉴定

A-第 3 代 MSCs(100 \times); B-流式检测 MSCs 分子标记物: CD105、CD90 和 CD30。

Fig. 1 Morphological observation and identification of MSCs

A-MSCs of third generation(100 \times); B-MSCs molecular markers: CD105, CD90 and CD30 were identified by flow cytometry.

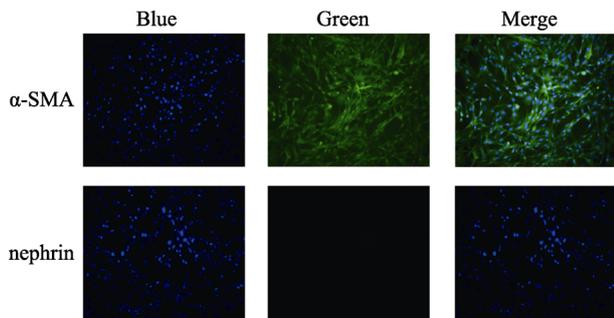


图2 肾小球系膜细胞鉴定(400×)
蓝色标记为细胞核,绿色标记为α-SMA。

Fig. 2 Identification of glomerular mesangial cells(400×)
Blue color was nucleus, and the green color was α-SMA.

表1 各组 IL-6、TNF-α 水平比较(̄x±s)

Tab. 1 Comparison of IL-6 and TNF-α levels in each group (̄x±s)

组别	IL-6	TNF-α
对照组	69.19±0.72	64.05±1.58
DN 组	208.29±1.37 ¹⁾	325.31±2.12 ¹⁾
MSCs 组	144.40±0.66 ²⁾	238.74±3.88 ²⁾
MSCs+PTX 0.1 mmol·L ⁻¹ 组	128.63±0.56 ²⁾³⁾	190.68±1.53 ²⁾³⁾
MSCs+PTX 0.3 mmol·L ⁻¹ 组	105.57±0.66 ²⁾³⁾	158.71±0.90 ²⁾³⁾
MSCs+PTX 1 mmol·L ⁻¹ 组	93.68±0.46 ²⁾³⁾	126.75±1.19 ²⁾³⁾

注:与对照组比较,¹⁾P<0.05;与DN组比较,²⁾P<0.05;与MSCs组比较,³⁾P<0.05。

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05; compared with DN group, ²⁾P<0.05; compared with MSCs group, ³⁾P<0.05.

2.5 PTX 联合 MSCs 对高糖损伤系膜细胞 NF-κB 通路表达的影响

Western blotting 检测了各组系膜细胞中 NF-κB p65、IKKα 及 IKKβ 的蛋白表达,与对照组比较, DN 模型组系膜细胞中 NF-κB p65、IKKα 及 IKKβ 蛋白相对表达量显著升高(P<0.05); MSCs+PTX

1 mmol·L⁻¹ 组各蛋白表达水平与对照组无明显差异。与模型组比较, MSCs 组及 MSCs 联合不同浓度 PTX 干预组系膜细胞中 NF-κB p65、IKKα 及 IKKβ 蛋白表达量显著降低(P<0.05)。与 MSCs 组相比, MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ 组、MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ 组及 MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ 组的 NF-κB p65、IKKα 和 IKKβ 的蛋白相对表达量明显降低(P<0.05),联合组呈现出 PTX 浓度依赖性,结果见图 3。

3 讨论

在肾小球的解剖结构中,系膜占据中心位置,并通过积极参与局部炎症反应在免疫介导的肾小球疾病中具有关键调控作用,系膜细胞调控炎症反应正是对肾小球损伤的病理刺激进行应答^[8]。TNF-α 可介导炎症反应、免疫调节以及生长调节等多方面效应。研究表明,在 DN 患者的血清、外周血单核细胞及尿液中 TNF-α 水平均升高^[9]。糖尿病大鼠肾脏内 TNF-α 的 mRNA 表达水平显著高于正常大鼠^[10]。研究显示 IL-6 参与机体的炎症反应,糖尿病患者血清中 IL-6 水平显著升高^[11]。本研究结果显示, MSCs 组及 MSCs 联合不同浓度 PTX 干预的系膜细胞分泌的 IL-6 及 TNF-α 含量均显著低于 DN 组,且联合组呈现 PTX 浓度依赖性,即 PTX 联合 MSCs 具有抑制高糖诱导肾小球系膜细胞 DN 模型炎症反应的重要作用。TNF-α 广泛分布在血管内皮细胞,其可刺激血管细胞增殖、刺激血管外基质过量产生以及增加肾小球血管通透性^[12]。TNF-α 和 IL-6 等炎症细胞因子可刺激细胞外基质的产生以及肾小球系膜细胞的增殖,使肾小球滤过膜增厚,促进血管内皮因子释放,诱导

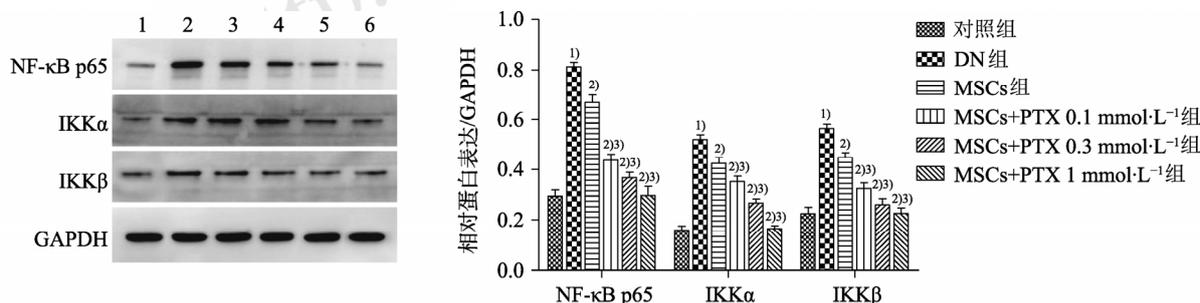


图3 Western blotting 检测 NF-κB p65、IKKα 和 IKKβ 的蛋白表达

1-对照组;2-DN 组;3-MSCs 组;4-MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ 组;5-MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ 组;6-MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ 组。与对照组比较,¹⁾P<0.05;与DN组比较,²⁾P<0.05;与MSCs组比较,³⁾P<0.05。

Fig. 3 Expression of NF-κB p65, IKKα and IKKβ were detected by Western blotting

1-control group; 2-DN group; 3-MSCs group; 4-MSCs+PTX 0.1 mmol·L⁻¹ group; 5-MSCs+PTX 0.3 mmol·L⁻¹ group; 6-MSCs+PTX 1 mmol·L⁻¹ group. Compared with control group, ¹⁾P<0.05; compared with DN group, ²⁾P<0.05; compared with MSCs group, ³⁾P<0.05.

合成黏附分子和促凝血因子,黏附炎症细胞,促进血管内血栓形成,增加毛细血管通透性,从而加重肾组织损伤,促进DN的发生发展^[13-14]。

众所周知,NF- κ B 是一种重要的转录调节因子,广泛存在于细胞中,其受多种刺激因素激活后参与多种生理病理过程。NF- κ B 的激活对先天性免疫反应至关重要,通过调节炎症细胞因子在炎症反应过程中起着的关键作用^[15]。IKK 是胰岛素信号转导的联系枢纽,也是 NF- κ B 激活过程中的关键酶,IKK 由 IKK α 、IKK β 和 IKK γ 3 个亚单位组成,其中 IKK α 和 IKK β 具有丝氨酸蛋白激酶的活性。活化的 IKK 可降解 κ B,使 NF- κ B 能快速从 p50/p65/ κ B 异源三聚体中游离并活化。降低 IKK 活性,可抑制 NF- κ B p65 活化,从而影响 NF- κ B 信号通路的传导^[16]。本研究结果显示与 DN 组比较,MSCs 组及 MSCs 组联合不同浓度 PTX 干预组系膜细胞中 NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白表达量均显著降低,且联合组呈现出 PTX 浓度依赖性。由此可见,PTX 联合 MSCs 可通过抑制 NF- κ B 信号通路中 NF- κ B p65、IKK α 及 IKK β 蛋白的表达对 DN 发挥作用。MSCs 具有旺盛的分化以及增殖潜能,这些潜能为其治疗 DN 提供了理论基础,周虹等^[17]将 MSCs 移植入 DN 大鼠体内的研究证实 MSCs 对 DN 具有一定的治疗作用。本研究通过体外细胞实验进一步证实 MSCs 对 DN 的治疗作用以及不同浓度的 PTX 联合 MSCs 对 DN 的治疗作用。

综上所述,PTX 联合 MSCs 可通过抑制 NF- κ B 信号通路的表达以及促炎细胞因子水平对 DN 产生治疗作用,且呈 PTX 浓度依赖性。后期将从动物实验和细胞实验等不同角度开展更深入的分子机制研究,以期对 PTX 联合 MSCs 治疗 DN 提供更多的理论基础。

REFERENCES

[1] AN X X, LIAO G N, CHEN Y N, et al. Intervention for early diabetic nephropathy by mesenchymal stem cells in a preclinical nonhuman primate model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 363.

[2] 张晓东, 耿文佳, 魏日胞. 炎症信号通路在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(2): 177-179.

[3] SANG X X. Treatment of diabetes kidney disease disordered research progress [J]. *Contemp Med(当代医学)*, 2019, 25(17): 193-194.

[4] LU F C, WANG J P, XING Y Y, et al. Bone marrow

mesenchymal stem cells transplantation via renal artery for the treatment of chronic nephropathy in rats: analysis of experimental results [J]. *J Intervent Radiol(介入放射学)*, 2017, 26(4): 351-354.

[5] 赵洁, 姜笃银. 骨髓间充质干细胞免疫学特性及临床应用的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(31): 2525-2528.

[6] 湛冯岚, 袁伟杰, 张国兆. 己酮可可碱在肾脏疾病中的作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(2): 146-148.

[7] LV J L, LV L Q, SHAO Y, et al. Valsartan combined with pentoxifylline in treatment of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy [J]. *Recent Adv Ophthalmol(眼科新进展)*, 2012, 32(10): 945-948.

[8] GÓMEZ-GUERRERO C, HERNÁNDEZ-VARGAS P, LÓPEZ-FRANCO O, et al. Mesangial cells and glomerular inflammation: From the pathogenesis to novel therapeutic approaches [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 341-351.

[9] NAVARRO J F, MORA C, GÓMEZ M, et al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in type 2 diabetic patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 919-926.

[10] XIA X H, LI W, ZHOU D M, et al. Protective effect of liraglutide on renal tissues and related mechanism in diabetic rats [J]. *Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志)*, 2016, 32(3): 200-205.

[11] WU X M, ZHANG M Z, CHEN Y, et al. Effect of acarbose on IL-6, calcitonin, hs-CRP, SAA, TNF- α factor in patients with type 2 diabetes [J]. *Chin J of Biochem Pharm(中国生化药物)*, 2016, 36(2): 111-113.

[12] FERNÁNDEZ-REAL J M, VENDRELL J, GARCÍA I, et al. Structural damage in diabetic nephropathy is associated with TNF- α system activity [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(4): 301-305.

[13] FEIGERLOVÁ E, BATTAGLIA-HSU S F. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017(37): 57-65.

[14] WANG J, CHENG X X, ZHU X L, et al. Effect of the union of yiqi bushen Fang and *Tripterygium wilfordii* polyglycosidum on expression of VEGF and secretion of IL-6 and TNF- α in rats with diabetic nephropathy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(6): 711-716.

[15] LIU C X, ZHOU Y F, LI M D, et al. Absence of GdX/UBL4A protects against inflammatory diseases by regulating NF- κ B signaling in macrophages and dendritic cells [J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1369-1384.

[16] SHUKLA S, KANWAL R, SHANKAR E, et al. Apigenin blocks IKK α activation and suppresses prostate cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31216-31232.

[17] ZHOU H, GAO Y, TIAN H M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell therapy on diabetic nephropathy in rats [J]. *J Sichuan Univ(Med Sci Edit)(四川大学学报医学版)*, 2009, 40(6): 1024-1028.

收稿日期: 2019-07-18

(本文责编: 曹粤锋)