

· 实验研究 ·

基于 NOD2/NF - κB 通路研究雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠的影响*

陈晨晨^{1,2}, 宋丹¹, 宋纯东^{1,2,3}, 郭婷³, 段凤阳³, 王宁丽³, 张博³, 杨濛³, 王耀献¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学儿科医学院, 河南 郑州 450000;
3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要:目的: 基于核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide - binding oligomerization domain 2, NOD2)/核转录因子 - κB (nuclear transcription factor - κB, NF - κB) 通路探讨雷公藤多苷对糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 大鼠的影响。方法: 从 42 只 SPF 级雄性 SD 大鼠中随机选择 8 只作为空白组, 其余大鼠采用高脂高糖饲料喂养联合腹腔注射链脲佐菌素 (55 mg · kg⁻¹) 复制糖尿病肾病模型, 将 24 只造模成功的大鼠随机分为模型组、缬沙坦对照组 (8.33 mg · kg⁻¹) 和雷公藤多苷组 (5 mg · kg⁻¹), 每组 8 只, 给予相应药物灌胃干预 6 周, 每天 1 次, 空白组与模型组灌胃给予等体积生理盐水。双缩脲法检测大鼠 24 h 尿蛋白定量 (24 hours urinary total protein, 24hUTP); 全自动生化分析仪测定各组大鼠血糖 (blood glucose, GLU)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平; HE 染色观察肾脏组织病理学变化; ELISA 检测血清 NOD2、NF - κB 水平; Western Blot 检测肾脏组织 NOD2、NF - κB 蛋白表达水平; 荧光定量 PCR 检测肾脏组织 NOD2 mRNA、NF - κB mRNA 表达水平。结果: 与空白组比较, 模型组大鼠 GLU、SCr、BUN、24hUTP 水平明显升高 ($P < 0.05$), 血清 NOD2、NF - κB 水平及肾脏组织 NOD2、NF - κB 蛋白及 mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 雷公藤多苷组大鼠 GLU、SCr、BUN、24hUTP 水平明显降低 ($P < 0.05$), 血清 NOD2、NF - κB 水平及肾脏组织 NOD2、NF - κB 蛋白及 mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。HE 染色显示: 模型组大鼠肾小球肥大, 肾小管上皮细胞气球样变性, 胞质空泡化, 肾血管淤血、扩张, 基底膜增厚; 与模型组比较, 雷公藤多苷组大鼠病理改变较轻, 肾小球未见明显病理改变, 表现为肾小管轻度增厚、扩张。结论: 雷公藤多苷能够有效改善 DN 大鼠肾损伤, 其机制可能与抑制 NOD2/NF - κB 信号通路有关。

关键词: 糖尿病肾病; 雷公藤多苷; NOD2/NF - κB 信号通路; 大鼠

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.10.349

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2023)10-2162-06

Effect of Tripterygium Wilfordii Polyglycoside on Diabetic Nephropathy Rats Based on NOD2/NF - κB Pathway

CHEN Chenchen¹, SONG Dan¹, SONG Chundong^{1,2}, GUO Ting², DUAN Fengyang²,
WANG Ningli², ZHANG Bo², YANG Meng², WANG Yaoxian¹

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. School of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine, 450046; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Objective: To explore the effect of tripterygium wilfordii polyglycoside on diabetic nephropathy (DN) rats based on the nucleotide - binding oligomerization domain 2 (NOD2)/nuclear transcription factor - κB (NF - κB) pathway. Methods: Eight SPF male SD rats were randomly selected as the blank group, and the rest rats were fed with high - fat and high - sugar diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (55mg/kg) to establish diabetic nephropathy model. Twenty - four rats successfully established the

* **基金项目:** 国家自然科学基金项目 (82074493); 河南省自然科学基金项目 (202300410266); 河南省中医药学科领军人才项目 [豫卫中医函 (2021) 8 号]; 河南省卫生健康委员会中医药青苗人才项目 {豫卫中医函 [2021] 16 号}

model were randomly divided into model group, valsartan control group ($8.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and tripterygium wilfordii polyglycoside group ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), with 8 rats in each group, and given corresponding drugs. 24-hour urinary protein quantification (24-hour UTP) was detected by biuret method. The levels of bloodglucose (GLU), serumcreatinine (SCr) and bloodureanitrogen (BUN) were measured by automatic biochemical analyzer. HE staining was used to observe the pathological changes of renal tissue. Serum levels of NOD2 and NF- κ B were detected by ELISA. WesternBlot was used to detect the expression level of NOD2 and NF- κ B protein in renal tissue. The expression levels of NOD2mRNA and NF- κ BmRNA in renal tissue were detected by fluorescence quantitative PCR. Results: Compared with the blank group, the levels of GLU, SCr, BUN and 24-hour UTP in the model group were significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of NOD2 and NF- κ B in serum and the expression of NOD2, NF- κ B protein and mRNA in renal tissue were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of GLU, SCr, BUN and 24-hour UTP in the tripterygium wilfordii polyglycoside group were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of NOD2 and NF- κ B in serum and the expression of NOD2, NF- κ B protein and mRNA in renal tissue were significantly decreased ($P < 0.05$). HE staining showed that in the model group, glomerular hypertrophy, balloon degeneration of renal tubular epithelial cells, vacuolation of cytoplasm, congestion and expansion of renal blood vessels and thickening of basement membrane were observed. Compared with the model group, the pathological changes of rats in the tripterygium wilfordii polyglycoside group were mild, and there was no obvious pathological changes in glomerulus, which showed mild thickening and expansion of renal tubules. Conclusion: Tripterygium wilfordii polyglycoside can effectively improve renal injury in DN rats, and its mechanism may be related to the inhibition of NOD2/NF- κ B signaling pathway.

Key words: diabetic nephropathy; tripterygium wilfordii polyglycoside; NOD2/NF- κ B signal pathway; rat

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者中最常见的微血管并发症,也是导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因^[1]。DN 病理变化复杂,主要包括肾小球肥大伴进行性系膜扩张和肾小管间质纤维化^[2]。DN 的发病机制尚未完全明确,目前认为是糖代谢异常、炎症反应、免疫反应、氧化应激、自噬、遗传易感等多种因素共同作用的结果^[3-5]。研究发现,炎症信号通路核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)/核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 通路异常可导致肾组织受损,在 DN 的发生发展中发挥重要作用^[6-7]。临床上对 DN 的治疗主要是控制饮食,降低血压、血糖、血脂及抗感染,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等^[8]。雷公藤多苷 (tripterygium wilfordii polyglycoside, TWP) 是卫矛科植物雷公藤的主要活性成分,具有抗炎、免疫抑制等作用,临床上雷公藤多苷被广泛应用于 DN 的治疗^[9]。本研究基于 NOD2/NF- κ B 通路研究雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠的影响,以期进一步探讨其作用机制。

1 材料

1.1 动物 42 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 ($190 \pm 10 \text{ g}$),购自郑州市惠济区华兴实验动物养殖场,许可证号:SCXK (豫) 2019-0002,饲养于河南中医药大学第一附属医院中心实验室动物房,动物实验环境:SPF 级屏障 (IVC) 环境,相对湿度 (50 ± 10)%, 25°C 恒温,12 h/12 h 昼夜明暗交替。本实验由河南中医药大学第一附属医院伦理审查委员会批准,

动物实验伦理审查批准编号:YFYDW2021013。

1.2 药物与试剂 雷公藤多苷片 (江苏美通制药有限公司,国药准字:Z32021007,规格:10 mg);缬沙坦 (代文) 胶囊 (北京诺华制药公司,国药准字:H20040217,规格:80 mg);链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ,美国 Sigma 公司,货号:S1030)。柠檬酸钠缓冲液 (北京索莱宝科技有限公司,货号:C1013);NOD2 抗体、NF- κ B 抗体、HRP-山羊抗小鼠二抗、HRP-山羊抗兔二抗、 β -actin 抗体、RIPA 裂解液、RNA 提取液 (武汉赛维尔生物科技有限公司,货号:GB31488、GB11997、GB25301、GB23303、GB15001、G2002、G3013);大鼠 NOD2、NF- κ B ELISA 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司,货号:MM-0799R2、MM-0699R2);三氯甲烷、异丙醇、无水乙醇 (国药集团化学试剂有限公司,货号:10006818、80109218、10009218);PCR 引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成。

1.3 仪器 AU5800 型全自动生化分析仪 (美国 Beckman 公司);DESK/MIDI/250/1000 型全景切片扫描仪 (匈牙利 3DHISTECH 公司);CFX 型荧光定量 PCR 仪 (美国 Bio-rad 公司);D3024R 型台式高速冷冻型微量离心机 [大龙兴创实验仪器 (北京) 有限公司,最大转速 $15\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,步长: $10 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$];NanoDrop2000 型超微量分光光度计 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司);RT-6100 型酶标检测仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司);Neofuge 23R 型冷冻离心机 (力康生物医疗科技股份有限公司);ADW-1002-M 型纯水仪 (重庆艾科浦公司);DS-2S100 型脱色摇床 (武汉赛维尔生物科技有限公司);

SVE-2型电泳仪(北京六一仪器厂)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药 42只大鼠适应性饲养1周后,随机选出8只作为空白组,给予标准饲料喂养;其余大鼠作为造模组,采用高脂高糖饲料喂养,并给予1% STZ(55 mg·kg⁻¹)溶液一次性腹腔注射造模,造模3 d后连续监测血糖,当大鼠血糖≥16.7 mmol·L⁻¹为糖尿病造模成功,继续高脂高糖饲料喂养,2周后测得大鼠尿蛋白呈阳性,为DN模型建立成功。24只造模成功大鼠采用随机数字表法分为模型组、缙沙坦组和雷公藤多苷组,每组8只。缙沙坦组和雷公藤多苷组大鼠分别给予缙沙坦(代文)胶囊(8.33 mg·kg⁻¹·d⁻¹)及雷公藤多苷片(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)溶液灌胃,空白组和模型组大鼠灌服等体积生理盐水,灌胃体积为10 mL·kg⁻¹,每日1次,连续给药6周。

2.2 24 h尿蛋白定量检测 灌胃结束后,禁食不禁水24 h,代谢笼收集大鼠24 h尿液,离心后留取上清液检测24 h尿蛋白定量(24 hour urinary protein,24hUTP)。

2.3 全自动生化分析仪测定血糖(blood glucose, GLU)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平 10%水合氯醛腹腔注射麻醉后腹主动脉取血,3 500 r·min⁻¹(离心半径:10 cm)离心10 min,留取血清,全自动生化分析仪检测GLU、SCr、BUN水平。

2.4 HE染色观察大鼠肾脏组织病理变化 取血后迅速剥离肾脏,右肾肾门冠状面切下1 cm×1 cm×1 cm大小样本置于4%多聚甲醛中。将固定后的肾脏组织进行梯度酒精脱水、二甲苯透明,石蜡包埋、冷却后切片、苏木精-伊红染色,光镜下观察肾脏组织病理形态改变。

2.5 ELISA法检测血清NOD2、NF-κB水平 具体操作步骤严格按照ELISA试剂盒说明书进行。将血清样品加于酶标板孔底部,除空白孔外,每孔加入酶标试剂100 μL,封板膜封板后37℃孵育1 h,配液、洗涤,加入显色剂,37℃避光显色15 min,采用酶标仪于450 nm波长处测量各孔的吸光度值。

表2 各组大鼠GLU、SCr、BUN、24hUTP结果比较 (x̄±s)

组别	n	GLU(c/mmol·L ⁻¹)	SCr(c/μmmol·L ⁻¹)	BUN(c/mmol·L ⁻¹)	24 hUTP/mg·24 h ⁻¹
空白组	8	10.60±4.53	26.66±2.77	8.27±0.67	17.95±4.11
模型组	8	38.00±4.05 ^a	39.15±2.15 ^a	26.87±1.72 ^a	34.06±2.70 ^a
缙沙坦对照组	8	24.80±4.50 ^b	27.59±1.58 ^b	16.60±1.69 ^b	22.71±1.96 ^b
雷公藤多苷组	8	24.46±3.97 ^b	28.00±1.20 ^b	15.80±1.40 ^b	24.40±6.80 ^b

注:与空白组比较,aP<0.05;与模型组比较,bP<0.05。

2.6 Western Blot法检测肾组织NOD2、NF-κB蛋白表达水平 冻存管中的肾组织以PBS洗涤3次,剪碎后加裂解液匀浆,匀浆后12 000 r·min⁻¹,4℃离心10 min,收集上清,即为总蛋白溶液,BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度,沸水浴变性15 min,-20℃保存备用,蛋白样品进行SDS-PAGE电泳,300 mA恒流转膜30 min,室温封闭30 min,加入一抗(稀释比例为1:1 000)4℃摇床孵育过夜,加入二抗(稀释比例为1:5 000)室温孵育30 min;压胶片、显影、定影,胶片扫描存档,Photoshop整理去色,Alpha软件处理系统分析目标条带的光密度值,蛋白相对表达量为目的蛋白条带灰度值与内参蛋白条带灰度值的比值。

2.7 荧光定量PCR法检测肾组织NOD2、NF-κB mRNA表达水平 总RNA抽提后逆转录合成cDNA,PCR扩增条件:95℃预变性10 min;95℃变性15 s、60℃退火/延伸30 s(40个循环),65℃→95℃每升温0.5℃采集一次荧光信号。采用2^{-ΔΔCT}法进行计算分析。引物序列见表1。

表1 PCR扩增引物序列

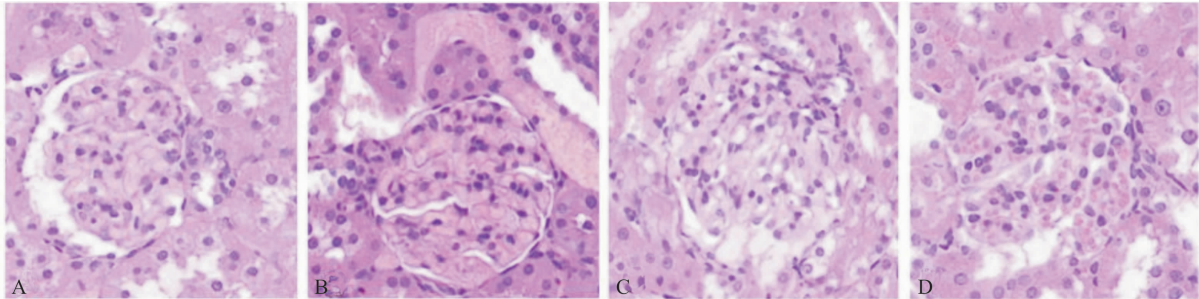
引物名称	序列(5'-3')	片段长度 (L/bp)	退火温 度(t/℃)
NOD2	F:GAGCCAGTACGAATGTGAGGAGAT	151	60
	R:CAGAGACACTGAGGCTGCTAATTT		
NF-κB	F:GGGACTATGACTTGAATGCCG	250	60
	R:CAGCCAGGTCCCGTGAAATA		
GAPDH	F:CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138	60
	R:GGTGAAGAATGGGAGTTGCT		

2.8 统计学处理 采用SPSS 26.0进行统计分析,数据用均数±标准差(x̄±s)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用SNK-q检验,P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠GLU、SCr、BUN、24 hUTP结果比较 与空白组比较,模型组大鼠GLU、SCr、BUN、24 hUTP水平明显升高(P<0.05);与模型组比较,给药组大鼠GLU、SCr、BUN、24 hUTP水平明显降低(P<0.05)。见表2。

3.2 各组大鼠肾脏病理结果比较 光镜观察发现,与空白组比较,模型组大鼠肾小球肥大,肾小管上皮细胞气球样变性,胞质空泡化,肾血管淤血、扩张,基



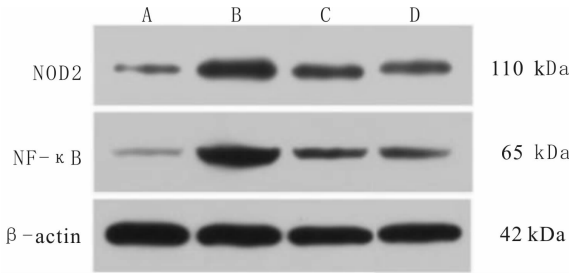
注:A:空白组;B:模型组;C:缬沙坦对照组;D:雷公藤多苷组。
图 1 各组大鼠肾脏病理变化(HE 染色,×400)

3.3 各组大鼠血清 NOD2 和 NF-κB 水平比较 与空白组比较,模型组大鼠血清 NOD2、NF-κB 水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,给药组大鼠血清 NOD2、NF-κB 水平均明显降低($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠血清 NOD2 和 NF-κB 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)				
组别	<i>n</i>	NOD2	NF-κB	
空白组	3	5.08 ± 0.98	4.24 ± 0.65	
模型组	3	10.03 ± 0.77 ^a	9.78 ± 0.92 ^a	
缬沙坦对照组	3	6.82 ± 0.47 ^b	6.18 ± .93 ^b	
雷公藤多苷组	3	6.64 ± 0.58 ^b	5.95 ± 0.97 ^b	

注:与空白组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$ 。

3.4 各组大鼠肾组织 NOD2 和 NF-κB 蛋白表达水平比较 与空白组比较,模型组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB 蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,给药组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB 蛋白表达水平均明显降低($P<0.05$)。见图 2、表 4。



注:A:空白组 B:模型组 C:缬沙坦对照组 D:雷公藤多苷组。

图 2 各组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB 蛋白电泳条带

3.5 各组大鼠肾组织 NOD2 和 NF-κB mRNA 表达水平比较 与空白组比较,模型组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,两治疗组大鼠肾组织 NOD2、

底膜增厚;与模型组比较,两个治疗组大鼠肾脏组织病理改变较轻,肾小球未见明显病理改变,表现为肾小管轻度增厚、扩张。见图 1。

NF-κB mRNA 表达水平均明显降低($P<0.05$)。见表 5。

表 4 各组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	NOD2/β-actin	NF-κB/β-actin	
空白组	3	0.11 ± 0.05	0.10 ± 0.02	
模型组	3	0.55 ± 0.03 ^a	0.74 ± 0.01 ^a	
缬沙坦对照组	3	0.39 ± 0.02 ^b	0.36 ± 0.02 ^b	
雷公藤多苷组	3	0.41 ± 0.23 ^b	0.37 ± 0.15 ^b	

注:与空白组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$ 。

表 5 各组大鼠肾组织 NOD2、NF-κB mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	NOD2 mRNA	NF-κB mRNA	
空白组	3	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	
模型组	3	2.58 ± 0.61 ^a	4.29 ± 0.83 ^a	
缬沙坦对照组	3	1.92 ± 0.03 ^b	2.94 ± 0.68 ^b	
雷公藤多苷组	3	1.29 ± 0.17 ^b	2.58 ± 0.41 ^b	

注:与空白组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$ 。

4 讨论

雷公藤始载于《神农本草经》,属卫矛科植物,其化学成分复杂,主要包括二萜类、三萜类、生物碱类、糖类、倍半萜类等^[10]。雷公藤制剂作为免疫抑制剂类药物,广泛应用于多种原发及继发性肾脏疾病,可有效减少尿蛋白,延缓肾损伤^[11-13]。雷公藤多苷是雷公藤的主要活性成分,可通过抗炎、降低氧化应激、降低胰岛素抵抗、保护足细胞、修复肾小管间质损伤等途径治疗 DN,且具有多组分、多靶点、多系统的特点^[14]。既往研究发现,雷公藤多苷治疗 DN 效果明显,其机制可能与下调 DN 大鼠肾组织 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog gene family, member A,RhoA)、Rho 相关的卷曲螺旋激酶 1(Rho associated coiled coil-forming kinase 1, ROCK1)有

关^[15]。此外多项研究结果也表明,雷公藤多苷在治疗 DN 上有很好的应用价值^[16-18]。本研究结果同样表明,雷公藤多苷可抑制 NOD2/NF- κ B 通路,改善肾脏功能,发挥治疗作用。

DN 在糖尿病患者中的发病率超过 40%,且在我国的发病率呈逐年上升趋势,已成为 ESRD 的主要病因,严重影响了患者的生活质量^[19]。DN 的发病机制尚未完全阐明,目前认为免疫反应及炎症反应在其发病过程中作用重大。天然免疫模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是先天免疫系统中的重要成分,NOD 样受体是其主要的亚家族之一,可影响自身免疫、炎症疾病的转归等^[20-23]。NOD 的亚型 NOD2 于炎症细胞和肾脏中高表达,是 DN 中连接肾损伤、炎症和足细胞胰岛素抵抗的信号转导通路的关键成分之一^[24]。NF- κ B 蛋白是 Rel 蛋白家族的核转录因子,NF- κ B 通路激活能促进多种炎性细胞因子的表达^[25-26],使肾脏炎症反应进一步增强,在 DN 的发病中发挥重要作用^[27-28]。王露等^[29]通过临床观察发现,DN 患者血清 NF- κ B 水平明显升高,且与患者肾功能指标均存在相关性,可能是 NF- κ B 引起的炎症反应加重肾脏负担从而引起一系列肾功能指标发生变化。NOD2 与 NF- κ B 关系密切,NOD2 能够诱导 NF- κ B 的激活,并触发细胞信号级联,促使细胞因子和趋化因子表达,导致 DN 患者肾脏细胞损伤和进行性纤维化^[30]。研究也证实,调节 NOD2/NF- κ B 通路可以改善 DN 肾脏损伤,因此,抑制 NOD2/NF- κ B 的表达可能是治疗 DN 的新靶标^[31]。本研究发现,雷公藤多苷可通过抑制此通路改善 DN 大鼠肾功能,进一步明确了雷公藤多苷对 DN 的治疗作用及作用机制。

通过对比发现,模型组大鼠肾脏病理损伤严重,表现为肾小球肥大、基底膜增厚、肾小管上皮细胞及血管管多处损伤,雷公藤多苷组肾脏病理损害程度较轻,肾小球未见明显病理改变,表现为肾小管轻度增厚、扩张。此外,两治疗组 GLU、SCr、BUN 及 24 hUTP 水平降低,且雷公藤多苷组降蛋白作用相对优于缬沙坦对照组,提示雷公藤多苷可有效降低大鼠血糖及蛋白尿水平,改善肾功能,延缓肾损伤。

综上所述,雷公藤多苷可通过抑制 NOD2/NF- κ B 通路活性减轻肾损伤,从而发挥对 DN 大鼠的治疗作用。本研究对临床应用雷公藤多苷治疗 DN 提供了参考,考虑到临床应用雷公藤多苷时存在一定的毒副作用,其临床应用剂量需要通过进一步研究确定。

参考文献:

[1]CHANG Y T,CHUNG M C,HSIEH C C,et al. Evaluation of

• 2166 •

the therapeutic effects of protocatechuic aldehyde in diabetic nephropathy[J]. *Toxins*,2021,13(8):560.

[2]LEONCINI G,VIAZZI F,COSMO S D,et al. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations[J]. *J Nephrol*,2020,33(5):949-963.

[3]熊思,彭辉勇,柳迎昭. microRNAs 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*,2019,29(1):60-66.

XIONG S,PENG H Y,LIU Y Z. Research progress of microRNAs in diabetic nephropathy[J]. *China J Mod Med*,2019,29(1):60-66.

[4]SAGOO M K,GNUDI L. Diabetic nephropathy:an overview [J]. *Methods Mol Biol*,2020,2067:3-7.

[5]SUGAHARA M,PAK W L W,TANAKA T,et al. Update on diagnosis,pathophysiology,and management of diabetic kidney disease[J]. *Nephrology*,2021,26(6):491-500.

[6]WANG L Y,SUN X J,CHEN M,et al. The expression of NOD2,NLRP3 and NLRC5 and renal injury in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *J Transl Med*,2019,17(1):197.

[7]WAN F Q,MA F L,WU J X,et al. Effect of Lycium barbarum polysaccharide on decreasing serum amyloid A3 expression through inhibiting NF- κ B activation in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Anal Cell Pathol*,2022,2022:7847135.

[8]BARUTTA F,BELLINI S,CORBETTA B,et al. The future of diabetic kidney disease management:what to expect from the experimental studies? [J]. *J Nephrol*,2020,33(6):1151-1161.

[9]高攀,王幼平. 雷公藤多苷治疗慢性肾病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2021,39(2):41-43.

GAO P,WANG Y P. Progress of Tripterygium glycosides in treatment of chronic kidney disease [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*,2021,39(2):41-43.

[10]姜淼,张海波,丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2021,39(3):59-63.

JIANG M,ZHANG H B,DING Y. Research progress on pharmacological activities and clinical applications of Tripterygium glycosides[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*,2021,39(3):59-63.

[11]李晶芳,韩蕊,殷宏庆,等. 雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2021,27(14):229-234.

LI J F,HAN R,YIN H Q,et al. Tripterygium wilfordii in treatment of kidney diseases and its toxic and side effect:a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*,2021,27(14):229-234.

[12]段然,吴沅皞,刘维. 雷公藤甲素减轻 MRL/lpr 狼疮小鼠肾损伤的作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*,2021,31(2):7-12.

DUAN R,WU Y H,LIU W. Effect and mechanism of Triptolide on ameliorating renal injury of MRL/lpr lupus mice [J]. China J Mod Med,2021,31(2):7-12.

[13]任瑞英,韩雪,宋纯东. 基于 C1GALT1/Cosmc 通路研究雷公藤多苷对 IgA 肾病大鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(11):2050-2055.

REN R Y,HAN X,SONG C D. Effect of Tripterygium wilfordii multiglucoside on intestinal flora and immune function in IgA nephropathy rats based on C1GALT1/Cosmc pathway[J]. Chin J Pathophysiol,2020,36(11):2050-2055.

[14]WANG L,WANG Z Y,YANG Z H,et al. Study of the active components and molecular mechanism of Tripterygium wilfordii in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Front Mol Biosci,2021,8:664416.

[15]宋纯东,宋丹,任献青,等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠肾组织 RhoA/ROCK1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(8):166-169,280.

SONG C D,SONG D,REN X Q,et al. Effects of tripeygiium wilfordi multiglucoside tablets on expressions of RhoA and ROCK1 in renal tissue of rats with diabetic nephropathy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2020,38(8):166-169,280.

[16]孟斌,阎成全,才胜勇. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1270-1273.

MENG B,YAN C Q,CAI S Y. Protective effect of tripterygium glycosides on kidney tissue of rats with diabetic nephropathy[J]. Chin J Clin Pharmacol,2020,36(10):1270-1273.

[17]YOUNIS N S,GHANIM A M H. The protective role of celastrol in renal ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2/HO-1, PI3K/AKT signaling pathways, modulating NF- κ B signaling pathways, and inhibiting ERK phosphorylation[J]. Cell Biochem Biophys,2022,80(1):191-202.

[18]于向慧,何艳玲,杨雨菲,等. 雷公藤多苷通过 PI3K/Akt 通路对糖尿病肾病大鼠热休克蛋白 90 及 PGC-1 α 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(22):10-16.

YU X H,HE Y L,YANG Y F,et al. Tripterygium Glycosides Tablets affect the levels of heat shock protein 90 and PGC-1 α in rats with diabetic nephropathy through PI3K/Akt pathway[J]. China J Mod Med,2021,31(22):10-16.

[19]UMANATH K,LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy:core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis,2018,71(6):884-895.

[20]WAN S F,WAN S K,JIAO X J,et al. Advances in understanding the innate immune-associated diabetic kidney disease[J]. FASEB J,2021,35(2):e21367.

[21]HE J N,MENG Z N,LU D Q,et al. Recognition of MDP and activation of NF- κ B by cytosolic sensor NOD2 in *Oreochromis niloticus* [J]. Aquaculture,2021,540:736700.

[22]DAGAR N,DAS P,BISHT P,et al. Diabetic nephropathy:a twisted thread to unravel[J]. Life Sci,2021,278:119635.

[23]NEGRONI A,PIERDOMENICO M,CUCCHIARA S,et al. NOD2 and inflammation:current insights [J]. J Inflamm Res,2018,11:49-60.

[24]RAYEGO-MATEOS S,MORGADO-PASCUAL J L,OPAZO-RÍOS L,et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):3798.

[25]LINGAPPAN K. NF- κ B in oxidative stress[J]. Curr Opin Toxicol,2018,7:81-86.

[26]CHEN D C,NING F Y,ZHANG J Y,et al. NF- κ B pathway took part in the development of apoptosis mediated by miR-15a and oxidative stress via mitochondrial pathway in ammonia-treated chicken splenic lymphocytes[J]. Sci Total Environ,2020,729:139017.

[27]ZHU L P,HAN J K,YUAN R R,et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. Biol Res,2018,51(1):9.

[28]TANG S C W,YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol,2020,16(4):206-222.

[29]王露,李见. 2 型糖尿病肾病患者血清 NF- κ B、MDA 水平及其与肾功能的关系探讨[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(3):21-25.

WANG L,LI J. Detection of serum NF- κ B and MDA levels in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationships with renal function[J]. China J Mod Med,2022,32(3):21-25.

[30]TRINDADE B C,CHEN G Y. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases [J]. Immunol Rev,2020,297(1):139-161.

[31]张凡亮. NOD2 在糖尿病肾病肾小球损伤中的作用及机制研究[D]. 郑州:郑州大学,2021.

ZHANG F L. The role and mechanism of NOD2 in diabetic kidney disease glomerular injury [D]. Zhengzhou:Zhengzhou University,2021.

收稿日期:2023-07-13

作者简介:陈晨晨(1995-),女,河南商丘人,博士研究生,研究方向:中医药防治小儿肾脏疾病研究。

通信作者:宋纯东(1967-),男,河南商丘人,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:肾小球疾病的中西医诊治机制研究。E-mail:scd670918@126.com

编辑:孙亚萍