

樊东哲, 张晓斌, 牟淑敏. miR-122 在糖尿病肾病小鼠肾组织中表达变化及作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 36-41.

Fan DZ, Zhang XB, Mu SM. Expression and mechanism of miR-122 actions in renal tissue of diabetic nephropathy mice [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 36-41.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.006

miR-122 在糖尿病肾病小鼠肾组织中表达变化及作用机制

樊东哲^{1*}, 张晓斌¹, 牟淑敏²

(1. 山东中医药大学第二附属医院肾病诊疗中心, 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院内分泌科, 济南 250000)

【摘要】 目的 探讨 miR-122 在糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 小鼠肾组织中的表达变化以及沉默 miR-122 对 DN 小鼠肾组织的影响及可能的机制。方法 采用链脲佐菌素 (STZ) 腹腔注射联合高糖高脂饮食建立 C57BL/6 小鼠 DN 模型。将造模成功的 30 只 DN 小鼠随机分为模型组、antagomir-NC 组、antagomir-122 组, 每组 10 只, 另外选取未做任何处理的健康 C57BL/6 小鼠 10 只作为正常对照组。造模成功后, antagomir-122 组和 antagomir-NC 组每 7 d 分别给予尾静脉注射 antagomir-122 和 antagomir-NC 进行干预, 模型组和正常对照组给予尾静脉注射等量生理盐水代替。8 周后收集血清、尿液后处死小鼠取得肾标本, 自动生化仪检测血清肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 和 24 h 尿蛋白定量水平, 过碘酸雪夫 (PAS) 染色评价肾组织病理学变化, qRT-PCR 检测肾组织 miR-122 的表达水平, 试剂盒检测肾组织谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, Western blot 检测肾组织 Sirt1、 α -SMA、fibronectin 蛋白的表达水平。结果 与正常对照组比较, 模型组小鼠肾小球硬化评分上升 ($P < 0.05$), 肾组织 miR-122 和 α -SMA、fibronectin 蛋白的表达明显升高 ($P < 0.05$), 血清 Cr、BUN 水平, 24 h 尿蛋白定量水平, 肾组织 MDA 水平明显增高 ($P < 0.05$), 肾组织 GSH-Px 和 SOD 水平、Sirt1 蛋白表达水平均明显降低 ($P < 0.05$)。模型组与 antagomir-NC 比较, 各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 antagomir-NC 组比较, antagomir-122 组小鼠肾小球硬化评分下降 ($P < 0.05$), 肾组织 miR-122 和 α -SMA、fibronectin 蛋白的表达明显降低 ($P < 0.05$), 血清 Cr、BUN 水平, 24 h 尿蛋白定量水平, 肾组织 MDA 水平明显下降 ($P < 0.05$), 肾组织 GSH-Px 和 SOD 水平、Sirt1 蛋白表达水平均明显升高 ($P < 0.05$)。结论 miR-122 在 DN 小鼠肾组织中表达升高。沉默 miR-122 通过抗氧化应激和纤维化对 DN 小鼠肾组织起到明显的保护作用, 其机制可能与其对 Sirt1 基因的调控有关。

【关键词】 miR-122; Sirt1; 小鼠; 糖尿病肾病; 氧化应激; 纤维化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0036-06

Expression and mechanism of miR-122 actions in renal tissue of diabetic nephropathy mice

FAN Dongzhe^{1*}, ZHANG Xiaobin¹, MU Shumin²

(1. Department of Nephrology Center, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China. 2. Department of Endocrine, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of miR-122 in the kidneys of diabetic nephropathy (DN) mice and the effect of miR-122 in the kidney of DN mice. **Methods** Streptozotocin (STZ) intraperitoneal injection

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目 (2019-0083)。

[作者简介] 樊东哲 (1985—), 硕士, 主治医师, 研究方向: 糖尿病肾病。E-mail: fandongzhe@yeah.net

combined with a high-sugar and high-fat diet was used to establish the DN C57BL/6 mouse model. Thirty DN mice were randomly divided into the model group, antagomir-NC group and antagomir-122 group (10/group). In addition, 10 healthy C57BL/6 mice without any treatment were selected as a normal control group. After the successful establishment of the model, the antagomir-122 and antagomir-NC groups were given tail vein injections of antagomir-122 and antagomir-NC every 7 days, and the model and normal control groups were given tail vein injections of the same volume of normal saline. After 8 weeks, serum and urine samples were collected and mice were sacrificed to obtain kidney specimens. An automatic biochemical analyzer was used to detect serum creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and 24 h urine protein levels. Periodic acid schiff staining was used to evaluate renal histopathological changes, qRT-PCR was used to detect expression levels of miR-122 in renal tissue, and a kit was used to detect levels of glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) in renal tissues. Western blot was used to detect protein levels of Sirtuin 1 (Sirt1), α -smooth muscle actin (α -SMA), and fibronectin in renal tissue. **Results** Compared with the normal control group, the glomerulosclerosis score of mice increased ($P < 0.05$), the expression of miR-122, α -SMA and fibronectin protein in renal tissue increased ($P < 0.05$), circulating levels of Cr and BUN, and quantitative levels of 24 h urine protein and MDA levels in renal tissue were all significantly increased ($P < 0.05$), and the expression levels of Sirt1 protein, and SOD and GSH-Px levels in renal tissue were all significantly reduced ($P < 0.05$) in the model group. There were no significant differences in the endpoints examined between the model group and antagomir-NC group. Compared with the antagomir-NC group, the glomerulosclerosis score, miR-122 expression, renal α -SMA and fibronectin protein levels, Cr and BUN levels, and 24 h urinary protein and renal tissue MDA levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and renal tissue GSH-Px, SOD, and Sirt1 protein expression levels were significantly increased ($P < 0.05$) in the antagomir-122 group. **Conclusions** The expression of miR-122 was increased in kidneys of DN mice. Silencing miR-122 can protect renal tissues of DN mice from anti-oxidative stress and fibrosis, and its mechanism may be related to the regulation of Sirt1.

[Keywords] miR-122; Sirt1; mice; diabetic nephropathy; oxidative stress; fibrosis

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的并发症之一, 是世界范围内导致终末期肾疾病的主要原因, 其发病率逐年上升, 严重危害人类的健康^[1]。在中国, DN 已经成为我国公共卫生的主要问题之一, 给个人、家庭和社会带来了巨大的负担。肾小球肥大增生、基底膜增厚、细胞外基质增多是 DN 的病理特征, 随着 DN 的进展, 逐渐发展为肾小球硬化、间质纤维化, 导致肾功能的丧失。DN 的发生发展机制复杂, 目前尚未完全阐明, 并且目前尚无有效的治疗方法。

目前随着研究的深入, 微小 RNA (miRNAs) 被发现对包括糖尿病肾病在内的多种疾病的发生发展均有着重要的调控作用^[2-3]。miR-122 定位于人染色体 18q21.31 上, 在肝中高表达, 与精子发生、肝细胞发育、脂质代谢、胆固醇合成以及恶性肿瘤的发生关系密切^[4]。近期研究发现 DN 患者血清 miR-122 水平明显升高, 并且血清 miR-122 水平与蛋白尿、肾小球滤过率显著相关, 提示 miR-122 可能参与了 DN 的发生进展, 但具体作用机制尚不明确^[5]。因此, 本研究中, 我们通过建立 DN 小鼠模型, 观察 miR-122 在 DN 小鼠肾组织的表达变化, 并进一步观察沉默 miR-122 对 DN 小鼠肾组织的影响

及可能的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠 50 只, 鼠龄 8~9 周, 体重 (24.5±1.6) g, 购自山东斯科贝斯生物科技公司 [SCXK(鲁)2016-0001], 在山东中医药大学附属医院实验动物中心屏障环境 [SYXK(鲁)2018-0015] 常规饲养。本研究经本院伦理委员会批准 (IACUC2019081501), 所有操作均符合动物实验学“3R”原则。

1.2 主要试剂与仪器

链脲佐菌素 (STZ) (美国 Sigma 公司, 批号: S0130); TRIzol 试剂 (美国 Invitrogen 公司, 批号: 15596018); 反转录试剂盒、qRT-PCR 试剂盒 (北京全式金生物公司, 批号: AH341-01、AQ321-01); 过碘酸雪夫 (PAS) 染色试剂盒 (北京索莱宝公司, 批号: G1280); antagomir-122、antagomir-NC (上海吉玛制药公司); 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 试剂盒、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒 (南京建成生物公司, 批号: A005-1-1、A003-1-2、A001-3-1); 一抗 Sirt1、fibronectin、GAPDH 抗体 (英

国 Abcam 公司,批号:ab189494、ab268021、ab8245);一抗 α -SMA、HPR 标记的二抗(武汉博士德公司,批号:BM0002、BA1050)。

1.3 实验方法

1.3.1 DN 模型制备及动物分组

50 只 C57BL/6 小鼠适应性喂养 1 周后,随机选取 40 只小鼠采用 STZ 腹腔注射联合高糖高脂饮食建立 DN 小鼠模型,剩余 10 只小鼠作为正常对照组。建立 DN 模型的小鼠首先给予高脂高糖饲料喂养 8 周,给予 STZ(30 mg/kg) 单次腹腔注射一次后,继续给予高脂高糖饲料喂养 4 周后,选取空腹血糖(FPG) ≥ 16.7 mmol/L,24 h 尿蛋白定量 ≥ 20 mg 的小鼠作为 DN 模型小鼠^[6-7],最终成功造模 30 只。正常对照组给予正常饲料常规喂养,给予腹腔单次注射等量的柠檬酸缓冲液。将 30 只 DN 小鼠随机分成模型组、antagomir-NC 组、antagomir-122 组,每组 10 只。antagomir-122 组和 antagomir-NC 组造模后,每 7 d 分别给予尾静脉注射 antagomir-122 (30 mg/kg) 和 antagomir-NC (30 mg/kg) 进行干预,模型组和正常对照组给予尾静脉注射等量生理盐水代替。干预 8 周后,取得小鼠血、24 h 尿液后处死小鼠,获取肾标本。

1.3.2 肾功能检测

取小鼠血,3000 r/min 离心 15 min 取得上层血清,使用全自动生化分析仪检测小鼠血清尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)水平;取小鼠 24 h 尿液,全自动生化分析仪检测小鼠 24 h 尿蛋白定量。

1.3.3 组织病理学分析

小鼠处死后,取出左肾,应用 10% 中性甲醛固定,经石蜡包埋后,连续切 4 μ m 切片,应用 PAS 试剂盒进行染色,光学显微镜下观察肾组织病理学改变,每张切片随机选取 5 个不同视野,参考文献的方法进行肾小球硬化评分^[8]。

1.3.4 qRT-PCR 检测肾组织中 miR-122 的表达水平

取小鼠部分右肾皮质组织,TRIzol 试剂提肾皮质组织总 RNA,鉴定总 RNA 浓度和纯度后,应用反转录试剂盒反转录合成 cDNA。按照 qRT-PCR 试剂盒说明书配置扩增反应体系,miR-122 引物序列,正向:5'-GGGTGGAGTGTGACAATGG-3',反向:5'-TGCCTGTCGTGGAGTC-3',以 U6 作为内参照,引物序列,正向:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',反向:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT-

3'。反应条件:95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 20 s,72 $^{\circ}$ C 20 s,共 40 个循环。miR-122 表达水平用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示。

1.3.5 Western blot 检测肾组织 Sirt1、 α -SMA、fibronectin 蛋白的表达水平

小鼠处死后,取部分右肾皮质组织,RIPA 裂解液裂解组织,提取组织总蛋白,Bradford 法测得总蛋白浓度,取得 30 μ g 蛋白样本,行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,转至 PVDF 膜,室内封膜 1 h,分别加入一抗 Sirt1(稀释度 1:1000)、 α -SMA(稀释度 1:2000)、fibronectin(稀释度 1:1000)和 GAPDH(稀释度 1:5000)抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,加入二抗后,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,曝光,显影,最后使用 Image-J 软件分析各组蛋白的条带灰度值。

1.3.6 氧化应激水平检测

小鼠处死后,取部分右肾皮质组织,裂解匀浆后测定蛋白浓度,分别应用 GSH-Px、MDA、SOD 试剂盒参照说明书操作,检测各组小鼠肾组织 GSH-Px、MDA、SOD 的水平。

1.4 统计学方法

SPSS 20.0 进行统计分析,计量数据以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肾功能的比较

与正常对照组比较,模型组小鼠血清 Cr、BUN 水平及 24 h 尿蛋白定量水平均明显增高($P < 0.05$);模型组与 antagomir-NC 组比较,各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$);与 antagomir-NC 组比较,antagomir-122 组小鼠血清 Cr、BUN 水平及 24 h 尿蛋白定量水平均明显降低($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 各组小鼠肾小球硬化的比较

与正常对照组比较,模型组小鼠肾小球硬化评分明显增高($P < 0.05$);模型组与 antagomir-NC 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 antagomir-NC 组比较,antagomir-122 组小鼠肾小球硬化评分明显降低($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 各组小鼠肾组织 miR-122 和 Sirt1 蛋白表达的比较

与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织 miR-122 的表达水平明显增高($P < 0.05$),而 Sirt1 蛋白的表达水平明显降低($P < 0.05$);模型组与 antagomir-NC 组比较,各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$);

与 antagomir-NC 组比较, antagomir-122 组小鼠肾组织 miR-122 的表达水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 Sirt1 蛋白的表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。见图 3。

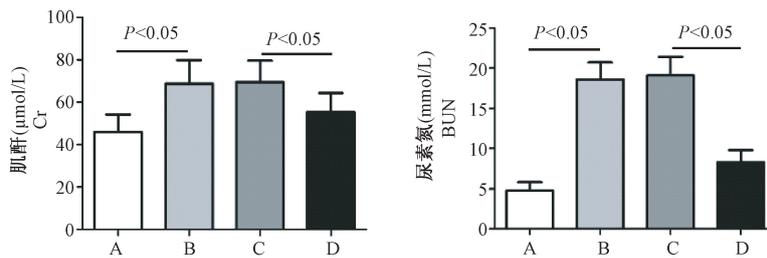
2.4 各组小鼠肾组织氧化应激水平的比较

与正常对照组比较, 模型组小鼠肾组织 MDA 水平明显增高 ($P < 0.05$), 而 GSH-Px 和 SOD 水平明显降低 ($P < 0.05$); 模型组与 antagomir-NC 比较, 各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 antagomir-NC 组比较, antagomir-122 组小鼠肾组织 MDA 水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 GSH-Px 和 SOD 水平均明显

升高 ($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 各组小鼠肾组织 α -SMA、fibronectin 蛋白表达水平的比较

与正常对照组比较, 模型组小鼠肾组织 α -SMA、fibronectin 蛋白表达水平均明显增高 ($P < 0.05$); 模型组与 antagomir-NC 组比较, 各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 antagomir-NC 组比较, antagomir-122 组小鼠肾组织 α -SMA、fibronectin 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。见图 5。

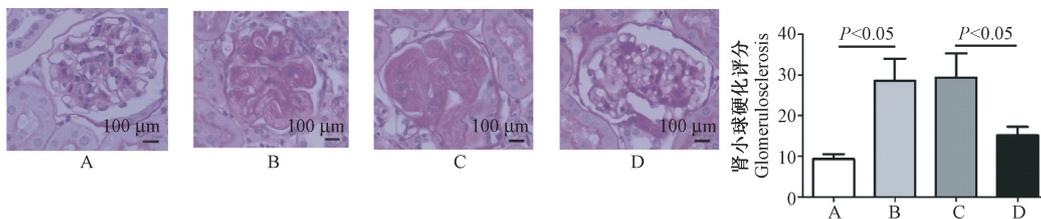


注: A: 正常对照组; B: 模型组; C: Antagomir-NC 组; D: Antagomir-122 组。

图 1 各组小鼠肾功能的比较

Note. A, Normal control group. B, Model group. C, Antagomir-NC group. D, Antagomir-122 group.

Figure 1 Comparison of renal function in each group

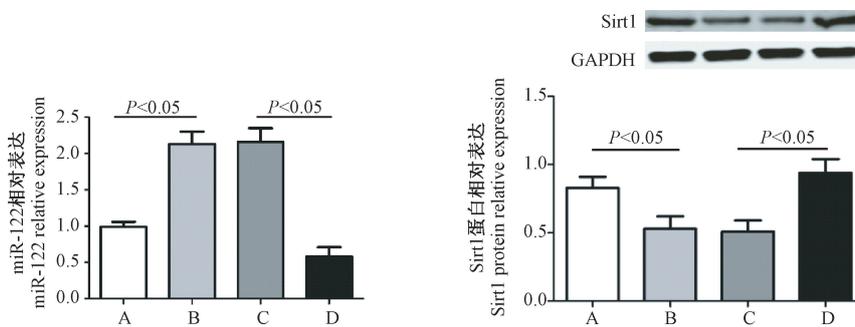


注: A: 正常对照组; B: 模型组; C: Antagomir-NC 组; D: Antagomir-122 组。

图 2 各组小鼠肾小球硬化的比较

Note. A, Normal control group. B, Model group. C, Antagomir-NC group. D, Antagomir-122 group.

Figure 2 Comparison of glomerulosclerosis in each group

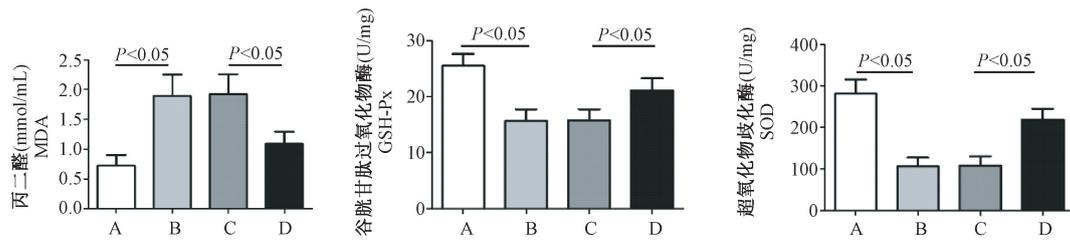


注: A: 正常对照组; B: 模型组; C: Antagomir-NC 组; D: Antagomir-122 组。

图 3 各组小鼠肾组织 miR-122 和 Sirt1 蛋白表达的比较

Note. A, Normal control group. B, Model group. C, Antagomir-NC group. D, Antagomir-122 group.

Figure 3 Comparison of miR-122 and Sirt1 protein expression in renal tissue of mice in each group

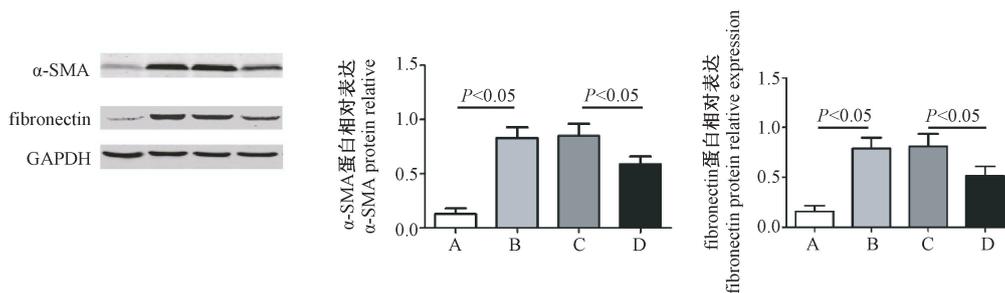


注:A:正常对照组;B:模型组;C:Antagomir-NC组;D:Antagomir-122组。

图4 各组小鼠肾组织氧化应激水平的比较

Note. A, Normal control group. B, Model group. C, Antagomir-NC group. D, Antagomir-122 group.

Figure 4 Comparison of oxidative stress levels in kidney of mice in each group



注:A:正常对照组;B:模型组;C:Antagomir-NC组;D:Antagomir-122组。

图5 各组小鼠肾组织 α-SMA、fibronectin 蛋白表达水平的比较

Note. A, Normal control group. B, Model group. C, Antagomir-NC group. D, Antagomir-122 group.

Figure 5 Comparison of the expression levels of α-SMA and fibronectin in renal tissues of mice in each group

3 讨论

DN 是糖尿病患者晚期的一个主要并发症,以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为主要病理特点,据研究报道,至少大约 1/3 的 1 型糖尿病和 1/2 的 2 型糖尿病会出现不同程度的肾功能不全,是终末期肾疾病的主要原因^[9]。DN 发生发展进展复杂,涉及多种基因的异常表达和多种信号通路的异常改变,至今尚不完全明确^[10]。研究证据表明,miR-31^[11]、miR-124a^[12]、miR-320a^[13] 等许多 miRNA 在 DN 中异常表达,这些异常表达的 miRNAs 及其靶基因在 DN 发病机制中起着重要作用^[14],为 DN 的靶向治疗提供了新的研究方向。文献报道 miR-122 在 DN 患者血清中表达升高,并且患者肾功能密切相关^[5],但具体作用机制尚不清楚。为了研究 miR-122 在 DN 中可能的作用机制,本研究采用目前国内常用的 STZ 腹腔注射联合高糖高脂饮食的方法建立小鼠 DN 模型,我们发现模型组小鼠肾组织中 miR-122 表达水平较正常对照组明显升高。我们通过给予小鼠尾静脉注射 antagomir-122,抑制 DN 小鼠肾组织中 miR-122 的表达,结果显示,随着 DN 小鼠肾组织中 miR-122 表达的降低,antagomir-122 组小鼠肾小球硬化评分、血清 Cr、BUN 水平、24 h 尿蛋

白定量水平明显降低,提示沉默 miR-122 表达能够对 DN 小鼠肾组织起到明显的保护作用。

氧化应激是病理状态下机体的抗氧化系统被抑制,过量的 ROS 聚积而无法及时清除,导致脂质过氧化和蛋白质变性,从而导致炎症反应、肾小球肥大硬化和肾纤维化。氧化应激是 DN 的发病发展的重要机制之一,抗氧化治疗在 DN 的防治中有着广泛的前景^[15-16]。MDA 是组织细胞过氧化损伤过程中的中间产物,可以反映出细胞的氧化损伤程度,MDA 水平检测可以有效反应机体的氧化应激水平^[17]。GSH-Px 和 SOD 是氧化应激反应中重要抗氧化酶,其水平可以反应出细胞对氧自由基的清除能力^[18]。研究中我们也发现,与正常对照组比较,模型组肾组织 MDA 水平明显增高,GSH-Px 和 SOD 水平明显降低,提示氧化应激在 DN 发生进展中发挥重要作用。进一步我们发现,与 antagomir-NC 组比较,antagomir-122 组小鼠肾组织 MDA 水平明显降低,肾组织 GSH-Px 和 SOD 水平明显升高,提示沉默 miR-122 表达能够减轻 DN 小鼠肾组织的氧化应激从而起到保护作用。α-SMA、fibronectin 蛋白异常增高是反应肾纤维化程度的标志性蛋白^[19],研究中我们发现,与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织 α-SMA、fibronectin 蛋白表达水平均明显增高,提示

DN 小鼠肾组织存在明显纤维化。进一步我们发现,与 antagomir-NC 组比较,antagomir-122 组小鼠肾组织 α -SMA、fibronectin 蛋白表达水平明显降低,提示沉默 miR-122 表达能够减轻 DN 小鼠肾组织的纤维化。

Sirt1 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的去乙酰化酶,属于 Sirtunis 家族之一,在肾小管上皮细胞中表达较高^[20]。Sirt1 在 DN 发生进展中作用的研究较多,Sirt1 能够通过抗氧化应激、抗纤维化、抗炎及调控自噬从而对 DN 的产生保护作用已经得到公认^[21]。本研究中我们也发现,与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织 Sirt1 蛋白表达水平明显降低。近期研究发现,miR-122 能够靶向调控 Sirt1 参与机体多种重要的生理活动^[22-23],为了探讨 miR-122 对 DN 影响是否与 Sirt1 有关,我们通过研究发现,与 antagomir-NC 组比较,antagomir-122 组小鼠肾组织 Sirt1 蛋白表达水平明显升高,提示沉默 miR-122 表达对 DN 小鼠肾组织的保护作用可能与其对 Sirt1 的调控有关。

总之,miR-122 在 DN 小鼠肾组织中表达升高。沉默 miR-122 能够通过抗氧化应激和纤维化对 DN 小鼠肾组织起到明显的保护作用,其机制可能与其调控 Sirt1 有关,为 DN 的治疗提供新的研究方向。

参考文献:

- [1] Shimizu M, Wada T. Nephrotic syndrome in diabetic nephropathy and diabetes [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2014, 56(4): 500-509.
- [2] Ichii O, Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals [J]. J Toxicol Pathol, 2018, 31(1): 23-34.
- [3] 田莎莎, 杨晓鹏, 郭琛. 微小 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 58-61.
- [4] 李绍祥, 李浩然, 张成平, 等. miR-122 的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(9): 146-150.
- [5] Regmi A, Liu G, Zhong X, et al. Evaluation of serum microRNAs in patients with diabetic kidney disease: a nested case-controlled study and bioinformatics analysis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1699-1708.
- [6] 杨焯, 张园园, 田燕燕, 等. 活性维生素 D3 对糖尿病肾病大鼠转化生长因子 β 1 及相关因子的调节作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(1): 66-70.
- [7] Lee TN, Albom WE, Knierman MD, et al. The diabetogenic antibiotic streptomycin modifies the tryptic digest pattern for peptides of the enzyme O-GlcNAc-selective N-acetyl-beta-D-glucosaminidase that contain amino acid residues essential for enzymatic activity [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(6): 710-718.
- [8] Maric C, Sandberg K, Hinojosa-Laborde C. Glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis are attenuated with 17 β -estradiol in the aging Dahl salt sensitive rat [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(6): 1546-1556.
- [9] Qi C, Mao X, Zhang Z, et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 8637138.
- [10] Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. Histol Histopathol, 2016, 31(10): 1059-1067.
- [11] Rovira-Llopis S, Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, et al. Downregulation of miR-31 in diabetic nephropathy and its relationship with inflammation [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(3): 1005-1014.
- [12] Sun J, Zhao F, Zhang W, et al. BMSCs and miR-124a ameliorated diabetic nephropathy via inhibiting notch signalling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10): 4840-4855.
- [13] He M, Wang J, Yin Z, et al. MiR-320a induces diabetic nephropathy via inhibiting MafB [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(10): 3055-3079.
- [14] Petrillo F, Iervolino A, Zacchia M, et al. MicroRNAs in renal diseases: a potential novel therapeutic target [J]. Kidney Dis (Basel), 2017, 3(3): 111-119.
- [15] Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 7047238.
- [16] Manda G, Checherita AI, Comanescu MV, et al. Redox signaling in diabetic nephropathy: hypertrophy versus death choices in mesangial cells and podocytes [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 604208.
- [17] Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(11): 3577-3585.
- [18] Fetoni AR, Paciello F, Rolesi R, et al. Targeting dysregulation of redox homeostasis in noise-induced hearing loss: Oxidative stress and ROS signaling [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 135: 46-59.
- [19] 权晓娟, 梁春联, 孙明珠, 等. 吡非尼酮对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠肾纤维化的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(3): 215-218, 224.
- [20] Dong YJ, Liu N, Xiao Z, et al. Renal protective effect of sirtuin 1 [J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 842786.
- [21] 陶鹏宇, 张悦. SIRT1 在糖尿病肾病进展中的作用 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(3): 439-443.
- [22] Long JK, Dai W, Zheng YW, et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Mol Med, 2019, 25(1): 26.
- [23] Bai Y, Chen K, Zhan J, et al. miR-122/SIRT1 axis regulates chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis [J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20191908.

[收稿日期] 2020-11-01