

冯丹丹,周茨,庞子瑶,等. D-半乳糖诱导的衰老大鼠肾 S100A8/9 及介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路的变化 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(6): 823-835.

FENG D D, ZHOU Y, PANG Z Y, et al. Changes in S100A8/9 and NLRP3/Caspase-1/interleukin-1 β pathway in kidney-aging rats induced by D-galactose [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(6): 823-835.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.06.005

D-半乳糖诱导的衰老大鼠肾 S100A8/9 及介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路的变化

冯丹丹^{1,2}, 周茨³, 庞子瑶², 蔡月琴², 陈楚², 张建友^{1*}, 王德军^{2*}

(1. 浙江工业大学食品科学与工程学院, 杭州 310014; 2. 浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053; 3. 西湖大学, 杭州 310024)

【摘要】 目的 探讨 S100A8/9 及介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路在由 D-gal 诱导的大鼠肾衰老模型和 H₂O₂ 诱导的 HK-2 细胞衰老模型中的作用。**方法** 12 只 SD 大鼠随机分为正常组和 D-gal 组, 经颈背部皮下注射 D-gal (150 mg/kg) 建立大鼠肾衰老模型, 8 周后麻醉状态下收集肾标本, 荧光定量逆转录 PCR 检测衰老相关基因 p21, p16 和 p53 mRNA 表达水平; SA- β -Gal 染色观察肾组织衰老情况, 苏木素-伊红 (HE) 和 Masson 染色观察肾组织病理学变化; 检测血清中 BUN 和 CREA 含量, 检测肾组织中 SOD、CAT、GSH-PX 和 MDA 活性, DHE 染色观察肾组织 ROS 水平变化; 免疫荧光染色检测 S100A8/9 蛋白表达水平, Western Blot 检测纤维化标志物 Collagen III、 α -SMA 和 TGF- β 1 以及 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路上相关蛋白的表达水平。体外利用 H₂O₂ 构建 HK-2 细胞肾衰老模型, 检测衰老蛋白 p21、p16 表达水平和炎症因子 IL-18、TNF- α mRNA 表达水平, SA- β -Gal 染色观察细胞衰老情况; 并使用 S100A8/9 抑制剂帕奎莫德 (paquinimod, PAQ) 干预, 检测 S100A8/9 及 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路上相关蛋白的表达水平。**结果** 与正常组大鼠比较, D-gal 组大鼠肾组织衰老基因 p21, p16 和 p53 mRNA 表达水平显著增加 ($P < 0.01$), 衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -Gal) 染色显示衰老细胞数量显著增多 ($P < 0.01$); 血清中 BUN 和 CREA 含量上升 ($P < 0.05$); 组织内 CAT、GSH-PX 和 SOD 活性显著下降 ($P < 0.01$), MDA 活性显著增加 ($P < 0.01$); 纤维化标志物 Collagen III、 α -SMA 和 TGF- β 1 的蛋白表达增加 ($P < 0.05$); 组织内 ROS 含量增多 ($P < 0.05$); D-gal 组大鼠肾小球出现一定程度的萎缩及缺失, 肾小囊囊腔和肾小管管腔增大, 细胞核深染、固缩, 出现大量胶原纤维沉积; S100A8 和 S100A9 蛋白表达增加 ($P < 0.01$); NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路上 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达增加 ($P < 0.05$)。H₂O₂ 诱导 HK-2 细胞衰老后, 使用 S100A8/9 抑制剂 PAQ 减轻了 HK-2 细胞衰老情况, 衰老蛋白 p21、p16 表达水平和炎症因子 IL-18、TNF- α mRNA 表达水平均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), SA- β -Gal 染色显示衰老细胞数量减少 ($P < 0.01$), 并抑制 S100A8 和 S100A9 蛋白表达 ($P < 0.01$) 以及 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白的过表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** S100A8/9 通过激活 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路参与慢性炎症反应, 从而促进 D-gal 诱导的肾衰老过程。

【关键词】 肾衰老; S100 钙结合蛋白 A8/9; NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路; 慢性炎症

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 06-0823-13

【基金项目】 浙江省自然科学基金项目 (LTGY24H290004), 浙江省药物安全性评价与研究重点实验室开放项目 (ZJDSE202202)。Funded by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LTGY24H290004), Open Project of Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province (ZJDSE202202)。

【作者简介】 冯丹丹, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 实验动物与比较药理。Email: 22749782932@qq.com

【通信作者】 张建友, 男, 博士, 教授, 研究方向: 水产品加工与贮藏。Email: zhjianyou@zjut.edu.cn;

王德军, 男, 硕士, 正高级实验师, 研究方向: 实验动物与比较药理。Email: wdj@zcmu.edu.cn。

* 共同通信作者

Changes in S100A8/9 and NLRP3/Caspase-1/interleukin-1 β pathway in kidney-aging rats induced by D-galactose

FENG Dandan^{1,2}, ZHOU Ying³, PANG Ziyao², CAI Yueqin², CHEN Chu², ZHANG Jianyou^{1*}, WANG Dejun^{2*}

(1. College of Food Science and Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

2. Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

3. Westlake University, Hangzhou 310024, China)

Corresponding author: ZHANG Jianyou. E-mail: zhjianyou@zjut.edu.cn; WANG Dejun. E-mail: wdj@zcmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate changes in the pro-inflammatory mediator S100A8/9 and NLRP3/Caspase-1/IL-1 β pathway in a rat kidney-aging model induced by D-galactose. **Methods** Twelve SD rats were divided into control and D-galactose groups, and injected subcutaneously in the back of the neck with D-galactose (150 mg/kg) to establish a rat model of kidney aging. Kidney samples were collected under anesthesia after 8 weeks. Kidneys were stained for senescence-associated beta-galactosidase (SA- β -Gal), mRNA expression levels of the aging-related genes p21, p16, and p53 were detected by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR), and histopathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining. Serum urea nitrogen and creatinine, and catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-PX), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels in the kidney tissues were detected. Reactive oxygen species (ROS) were detected by dihydroethidium staining and protein expression levels of collagen III, α -smooth muscle actin (α -SMA), Protein expression of S100A8/9 was detected by immunofluorescence, and transforming growth factor (TGF)- β 1 levels in kidney tissues and key factors in the NLRP3/Caspase-1/IL-1 β inflammatory pathway were detected by Western Blot. A renal senescence model using HK-2 cells was constructed using H₂O₂ *in vitro*, and expression levels of the senescence proteins p21 and p16 and mRNA expression levels of the inflammatory factors IL-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. Cell senescence was observed by SA- β -Gal staining. The effects of the S100A8/9 inhibitor paquinimod on expression levels of S100A8/9 and NLRP3/Caspase-1/IL-1 β pathway-related proteins in the aging model were also detected. **Results** mRNA levels of the aging genes p21, p16, and p53 in kidney tissues were significantly increased in rats in the D-galactose group compared with the control group ($P < 0.01$), and SA- β -Gal staining showed a significant increase in senescent cells ($P < 0.01$). Serum blood urea nitrogen and creatinine levels increased ($P < 0.05$), CAT, GSH-PX, and SOD activities decreased ($P < 0.01$), while MDA activity increased in the D-galactose group ($P < 0.01$). Collagen III, α -SMA, and TGF β 1 expression and the ROS content in tissues increased ($P < 0.05$). Glomeruli were atrophied or absent in the D-galactose group, the lumens of the renal sacs and renal tubules were enlarged, the nuclei were deeply stained and constricted, and numerous collagen fibers were deposited. Levels of S100A8 and S100A9 protein ($P < 0.01$), as well as NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β increased ($P < 0.05$). Paquinimod alleviated HK-2 cell senescence and decreased expression levels of the senescence proteins p21 and p16, and mRNA levels of the inflammatory factors IL-18 and TNF- α ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The number of senile cells was also decreased, shown by SA- β -Gal staining ($P < 0.01$). Paquinimod also inhibited the protein expression of S100A8 and S100A9 ($P < 0.01$) and NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** S100A8/9 participates in the chronic inflammatory response by activating the NLRP3/Caspase-1/IL-1 β pathway, thereby promoting D-galactose-induced renal aging.

【Keywords】 kidney senescence; S100A8/9; NLRP3/Caspase-1/IL-1 β pathway; chronic inflammation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

衰老是机体各器官和组织随着年龄增长导致其结构和功能衰退的一种复杂自然现象,也是大多数慢性疾病发病的主要危险因素之一^[1]。

肾是机体排泄废物和血液过滤的重要器官,相比于其他关键器官,肾衰老更易发生内部结构和功能的变化,例如肾单位数减少、肾小球硬化、肾小

管萎缩和间质纤维化^[2-3]。随着人口的老龄化加剧,由肾衰老导致的慢性肾病已在全球社会造成了巨大的社会负担,因此深入研究肾衰老的潜在机制,对于遏制慢性肾病的蔓延及改善老年人群生活质量具有重要的学术价值与实践意义。

有研究表明衰老过程中伴随的全身性慢性炎症是影响组织功能障碍的重要因素之一,衰老细胞分泌的衰老相关分泌表型,包括细胞因子、趋化因子、生长因子等,可引起慢性炎症的产生,并反作用诱导正常细胞加速衰老^[4];同时慢性炎症加速免疫细胞衰老,导致免疫功能减弱,无法正常清除衰老细胞和炎症因子,造成衰老的恶性循环,器官组织内的炎症水平持续升高,不能及时消除,导致器官损伤和衰老相关疾病^[5]。因此从慢性炎症角度探究肾衰老相关机制,对研发新的治疗方案具有重要意义。

促炎介质 S100 钙结合蛋白 A8/9 (S100 calcium binding protein, S100A8/9) 是 S100 蛋白家族的成员,来源于免疫细胞,如中性粒细胞和巨噬细胞,是慢性炎症反应中的重要促炎介质^[6]。在多种肾疾病的发展过程中(例如糖尿病肾病、狼疮性肾炎、肾细胞癌、急性肾损伤) S100A8/A9 扮演着促进肾纤维化发展和炎症产生的重要角色,因此 S100A8/A9 也被认为是某些肾疾病发展前期的潜在标志物^[7-10]。虽然目前研究人员对慢性肾病的机制发展尚不完全清楚,但抑制 S100A8/9 可能是阻止慢性肾病发展的一种治疗策略^[11]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 属于 NOD 样受体家族,是一种模式识别受体,是先天免疫系统的关键组成部分,可介导半胱天冬酶-1 (cysteine aspartate specific proteinase-1, Caspase-1) 激活和促炎细胞因子白细胞介素-1 β /-18 (interleukin-1 β /18, IL-1 β /IL-18) 的分泌,导致炎症反应的激活^[12]。研究表明 S100A8/9 可以激活 NLRP3 炎症小体信号传导,参与多种组织器官的炎症性疾病进展,例如肝纤维化^[13]、心肌梗死^[14]和急性肺损伤^[15],激活下游 Caspase-1 和 IL-1 β 分泌,形成级联反应,促进炎症反应过程。目前 S100A8/9 及其介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路虽然已在多种疾病模型中得到初步阐明^[15-19],但在

肾衰老过程中的具体作用机制仍属未知领域,亟待深入探索。

本课题组在前期实验中发现,经 D-半乳糖 (D-galactose, D-gal) 诱导的衰老大鼠心脏中 S100A8/9 的 mRNA 和蛋白水平均显著上调^[20],而 S100A8/9 及其介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症信号通路在衰老肾中的变化尚不清楚,因此本实验通过皮下注射 D-gal 建立大鼠肾衰老模型,同时利用 S100A8/A9 抑制剂帕奎莫德 (paquinimod, PAQ) 进行体外验证,为揭示肾衰老的分子基础、探索慢性肾病防治新途径提供重要线索与科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 12 只,8 ~ 10 周龄,体重 250 ~ 300 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司【SCXK(沪)2022-0004】,饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心【SYXK(浙)2021-0012】,环境温度 22 ~ 24 °C,相对湿度 40% ~ 65%,昼夜各半、明暗交替,实验期间自由摄食和饮水。本实验经浙江中医药大学动物福利与伦理审查委员会批准(IACUC-202302-04)。

1.1.2 细胞

人肾近曲小管细胞系 HK-2 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,批号:SCSP-511。

1.1.3 主要试剂及仪器

D-gal (G5388, 购自 Sigma Aldrich), 活性氧二氢乙锭 (dihydroethidium, DHE) 试剂盒 (KGAF019, 购自江苏凯基生物技术股份有限公司), 衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -Gal) 染色试剂盒 (G1580, 购自北京索莱宝科技有限公司), Anti-S100A8 (15792-1-AP, 购自 Proteintech Group), Anti-S100A9 (14226-1-AP, 购自 Proteintech Group), Anti-III 型胶原蛋白 (type III collagen, Collagen III) (ab7778, 购自 Abcam), Anti- α -平滑肌肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α -SMA) (AF1032, 购自 Affinity Biosciences), Anti-转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)

(21898-1-AP, 购自 Proteintech Group), Anti-NLRP3 (DF7438, 购自 Affinity Biosciences), Anti-IL-1 β (AF5103, 购自 Affinity), Anti-Caspase-1/P10/P20 (22915-1-AP, 购自 Proteintech Group), Anti-p21 (ab109199, 购自 Abcam), Anti-p16 (ab51243, 购自 Abcam), Anti-GAPDH (ET1601-4, 购自华安生物技术有限公司), PAQ 抑制剂 (HY-100442, 购自 MedChemExpress)。

全自动生化分析仪 (HITACHI, 日本), Precellys24 生物样品匀质机 (Bertin, 法国), 荧光定量 PCR 仪 (ABI StepOnePlus, 美国), 蛋白电泳及转膜系统 (BIO-RAD, 美国), 近红外激光成像系统 (LI COR, 美国), 微量核酸定量检测仪 (Thermo Fisher Scientific, 美国), 多功能酶标仪 (Thermo Fisher Scientific, 美国), 封闭式组织脱水机、包埋机、半自动石蜡切片机和自动染色机 (Microm, 德国), 数字病理 (荧光) 切片扫描分析仪 (Olympus, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与造模

大鼠适应性饲养 1 周后称体质量, 按体质量随机分为正常组和 D-gal 组, 每组 6 只。参考文献^[21], D-gal 组大鼠颈背部每日一次皮下注射 D-gal (150 mg/(kg · d)), 正常组注射同等体积的生理盐水, 连续 8 周。实验期间, 观察各组大鼠精神状态, 二便情况及毛色状态。

1.2.2 细胞培养及处理

HK-2 细胞用含 10% FBS 的 DMEM/F12 培养基在 37 ℃、5% CO₂ 细胞培养箱内培养。H₂O₂ 作为诱导剂用于构建体外肾衰老模型^[22], 实验前先进进行噻唑蓝 (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT) 实验, 参考文献^[23] 内容实验 H₂O₂ 最佳浓度。随后将 HK-2 细胞提前接种于六孔板中, 待细胞密度达到 80% ~ 90% 后分为 3 组: 空白组, H₂O₂ 组和 H₂O₂ + S100A8/9 抑制剂 PAQ (H₂O₂ + PAQ) 组, PAQ 浓度为 50 μ mol/L^[20], 每组 3 复孔, 共同孵育 48 h。

1.2.3 荧光定量逆转录 PCR (qRT-PCR) 检测

取适量大鼠肾组织, 使用 TRIzol 法提取大鼠肾组织总 RNA, 并测定总 RNA 浓度和纯度, 用反转录试剂盒将 mRNA 逆转录为 cDNA, 使用实时荧光定量 PCR 仪将 cDNA 进行扩增, 以 GAPDH

作为标准参照进行相对定量, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法计算大鼠肾组织中相关目的基因 mRNA 相对表达水平。目的基因引物序列均由生工生物工程 (上海) 有限公司设计并合成 (表 1)。

表 1 qRT-PCR 的引物序列
Table 1 Primer sequences for qRT-PCR

mRNA 名称 mRNA name	引物序列 (5'-3') Sequences of primers (5'-3')
p21	F: TCCTGCTGATGTCCGACCTGTTC
	R: GCGGCTCAACTGCTCACTGTC
p16	F: GAGGGCTTCCTAGACACTCTGGTA
	R: AGATACCGCAAATACCGCAGCAGAC
p53	F: CCTTACCATCATCAGCGTGAAGAC
	R: AGGACAGGCACAAACACGAACC
IL-18	F: ACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGG
	R: TCCGGGCTGCATTATCTCTACAG
TNF- α	F: ATGAGCACTGAAAGCATGATCCG
	R: AGGAGAAGAGGCTGAGGAACAAG
GAPDH	F: GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG
	R: ATGCTGCTGAAGACGCCAGTA

1.2.4 SA- β -Gal 染色

将新鲜的大鼠肾组织冰冻切片, 根据试剂盒说明书用 SA- β -Gal 固定液固定 30 min, 体积以充分覆盖组织为宜, 用 PBS 充分漂洗干净。加入 SA- β -Gal 染色液, 用保鲜膜封住防止蒸发, 37 ℃ 孵育过夜, 弃掉染色液后在光学显微镜下观察拍照并计算衰老细胞比例。

1.2.5 大鼠肾功能相关指标检测

将各组大鼠麻醉后取血, 分离血清, 按照试剂盒说明书应用全自动生化分析仪检测大鼠血清中尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和肌酐 (creatinine, CREA) 含量。

1.2.6 ELISA 检测

将各组大鼠麻醉后收集肾样本, 取适量肾组织置于低温均质机匀浆裂解, 将制备好的匀浆液于 6000 r/min 离心 5 min, 留取上清检测。根据 ELISA 试剂盒说明书检测各组大鼠肾组织中的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 活性水平。

1.2.7 大鼠肾组织活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平检测

采用 DHE 染色法,将适量新鲜的大鼠肾组织冰冻切片,用配好的 DHE 溶液,于 37 ℃ 避光孵育 20 min, PBS 充分漂洗干净。甩干后滴加 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 溶液, 避光孵育 10 min, 在荧光显微镜下观察, 使用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析 ROS 表达水平。

1.2.8 Western Blot 分析

取适量大鼠肾组织于低温均质机中匀浆裂解, 根据试剂盒说明书要求提取组织总蛋白, 并对样本进行蛋白定量。加入变性剂后煮沸变性, 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 随后用恒压湿转法进行转膜, 将凝胶上的蛋白条带转移到硝酸纤维素膜上, 于 3% 牛血清白蛋白溶液中室温封闭 2 h, 分别与稀释好的 Collagen III、 α -SMA、TGF- β 1、NLRP3、Caspase-1/P10/P20 和 IL-1 β 等抗体 4 ℃ 孵育过夜, 洗涤膜上多余的一抗, 与荧光染料标记的二抗室温孵育 1.5 h, 洗涤膜上多余的二抗, 将膜置于 Odyssey 近红外双色激光成像系统上进行蛋白定量分析, 检测各目的蛋白的表达水平。

1.2.9 大鼠肾病理组织学观察

将大鼠肾组织置于 10% 中性甲醛中固定, 经脱水、包埋、切片后, 行苏木素-伊红 (HE) 染色和 Masson 染色, 观察肾组织形态变化, 使用 Image-Pro Plus 6.0 软件计算每个样本肾组织纤维化程度。肾组织纤维化程度 = 胶原纤维蓝色阳性面积/肾组织总面积 $\times$ 100%

1.2.10 免疫荧光染色

将蜡块切片后脱蜡, 经热修复和血清封闭后, 滴加稀释过的 S100A8 和 S100A9 抗体于 4 ℃ 孵育过夜。PBS 洗涤后滴加荧光二抗, 37 ℃ 孵育 1 h, PBS 洗涤, 滴加 DAPI 复染核后封片, 于荧光显微镜下观察, 使用 Image-Pro Plus 6.0 软件计算肾组织内 S100A8 和 S100A9 的阳性表达率。

1.3 统计学分析

所有数据结果均用 SPSS 22.0 和 Image-Pro Plus 6.0 软件进行处理, 数据以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 D-gal 对大鼠肾组织衰老指标和组织病理学的影响

如图 1 所示, D-gal 连续诱导 8 周后, 与正常组比较, D-gal 组大鼠肾组织 SA- β -Gal 染色出现大片蓝色阳性区域, 提示衰老细胞数量增加 ($P < 0.01$); 并且 D-gal 组大鼠肾组织衰老基因 p21, p16 和 p53 mRNA 表达均显著升高 ($P < 0.01$)。HE 染色结果显示, 正常组大鼠肾小球结构完整清晰, 细胞形态正常, 肾小囊囊腔大小正常; 肾小管管腔规整, 其内部刷状缘结构完整。而 D-gal 组大鼠肾小球形状不规则, 呈现一定程度的萎缩及缺失, 肾小囊囊腔增大, 肾小管管腔也见明显增大, 细胞核深染、固缩, 排列杂乱。Masson 染色显示, 正常组大鼠肾中血管周围有少许纤维化现象, 而 D-gal 组大鼠血管周围纤维化组织面积增大, 胶原纤维化沉积明显加重 ($P < 0.05$)。以上结果表明 D-gal 皮下注射可成功诱导大鼠肾衰老。

2.2 D-gal 对大鼠肾功能评价指标 (BUN、CREA) 的影响

进一步检测了血清中 BUN 和 CREA 的含量以评价大鼠肾功能损伤情况, 与正常组比较, D-gal 组大鼠血清中 BUN 和 CREA 含量明显上升 ($P < 0.05$), 表明肾衰老后大鼠肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 异常, 肾功能受损下降 (图 2)。

2.3 D-gal 对大鼠肾组织抗氧化指标 (CAT、GSH-PX、SOD、MDA) 的影响

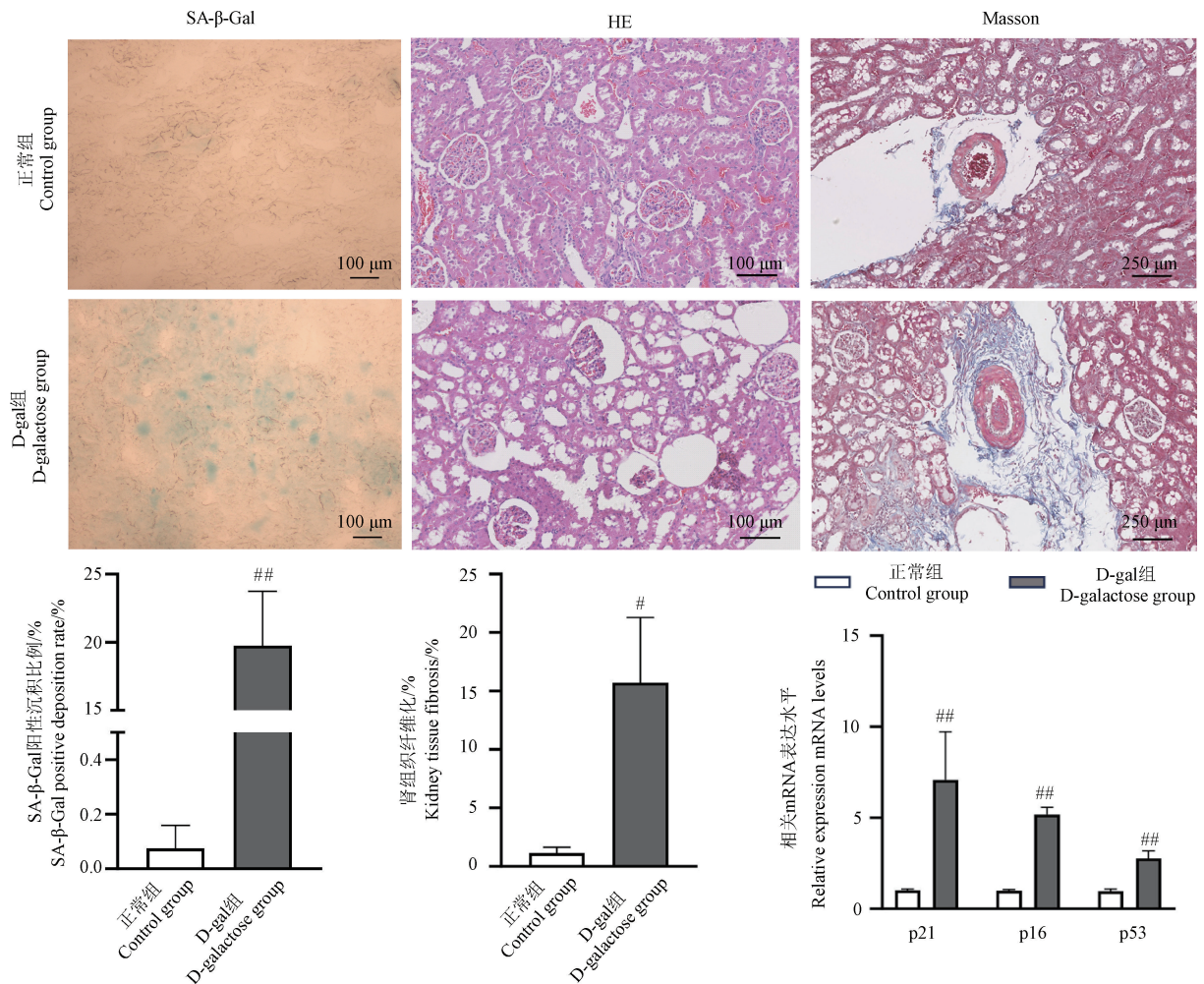
使用 ELISA 方法检测大鼠肾组织的氧化应激水平, 与正常组比较, D-gal 组的 CAT、GSH-PX 和 SOD 活性均显著下降 ($P < 0.01$), MDA 活性增加 ($P < 0.01$) (图 3)。以上结果表明, D-gal 诱导大鼠肾衰老后组织内抗氧化能力降低。

2.4 D-gal 对大鼠肾组织 ROS 产生的影响

将新鲜的大鼠肾组织冰冻切片后行 DHE 染色 (图 4), 病理结果显示, 与正常组比较, D-gal 组大鼠肾组织的 ROS 含量明显增加 ($P < 0.05$), 提示肾衰老后组织内可产生过量 ROS。

2.5 D-gal 对大鼠肾组织纤维化关键蛋白表达水平的影响

与正常组比较, D-gal 组大鼠肾组织中纤维化



注:与正常组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下图同)

图1 大鼠肾组织衰老基因 p21, p16, p53 mRNA 差异表达和组织病理学结果

Note. Compared with control group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Differential expression of aging genes p21, p16 and p53 mRNA and histopathological results in rat kidney tissue

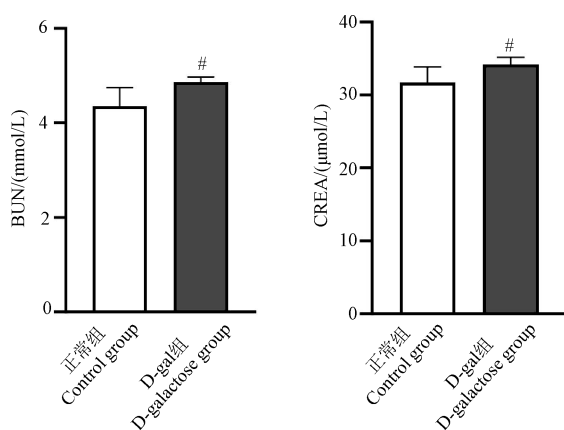


图2 大鼠血清 BUN 和 CREA 含量

Figure 2 Contents of BUN and CREA in serum of rat
标志物 Collagen III、α-SMA 和 TGF-β1 的蛋白表

达明显增加($P < 0.05$) (图 5)。说明 D-gal 诱导后的大鼠肾组织纤维化程度加深。

2.6 D-gal 对大鼠肾组织 S100A8/9 以及其介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 通路关键因子表达的影响

与正常组比较,免疫荧光染色显示 D-gal 组大鼠肾组织中促炎介质 S100A8 和 S100A9 的阳性表达显著增加($P < 0.01$) (图 6)。

NLRP3/Caspase-1/IL-1β 信号通路是 S100A8/9 的下游通路之一,检测了该通路上关键因子 NLRP3、Caspase-1 及 IL-1β 的蛋白表达水平。从图 6 中看出,与正常组比较,D-gal 组大鼠 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达明显增加(P

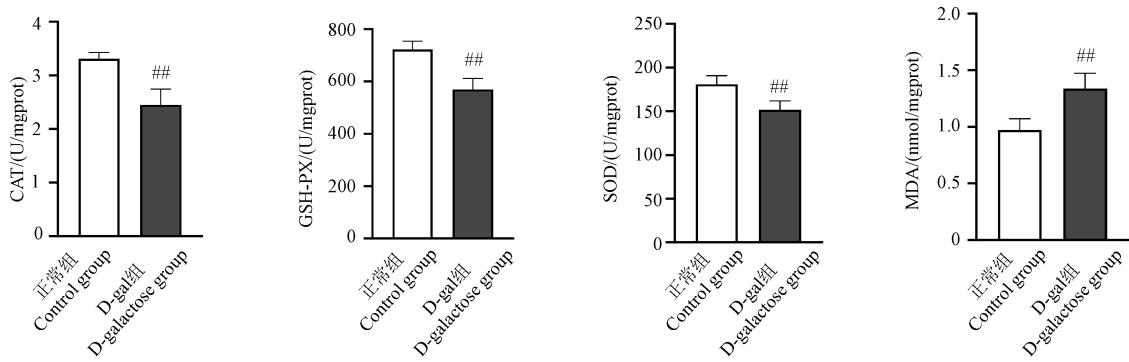


图 3 大鼠肾组织 CAT、GSH-PX、SOD 和 MDA 含量

Figure 3 Contents of CAT, GSH-PX, SOD and MDA in rat kidney tissue

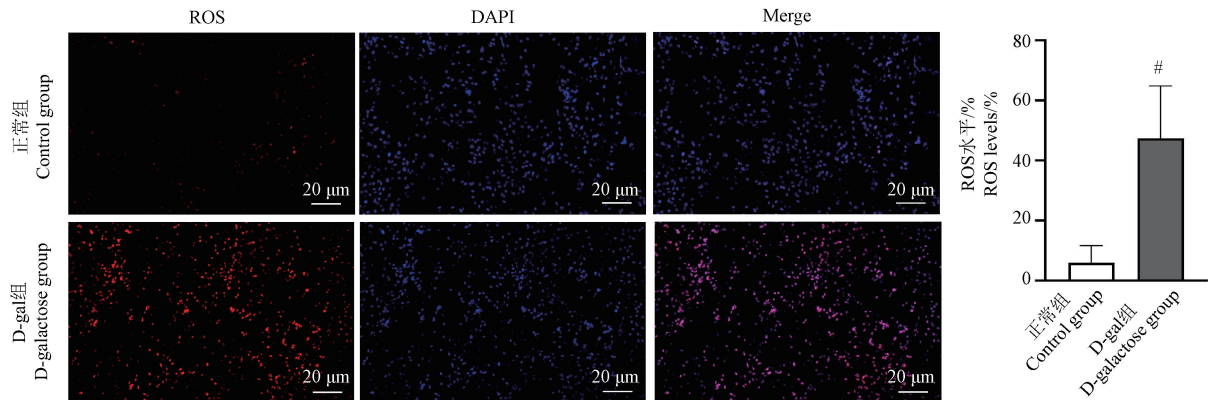


图 4 大鼠肾组织 ROS 染色结果

Figure 4 ROS staining results of rat kidney tissue

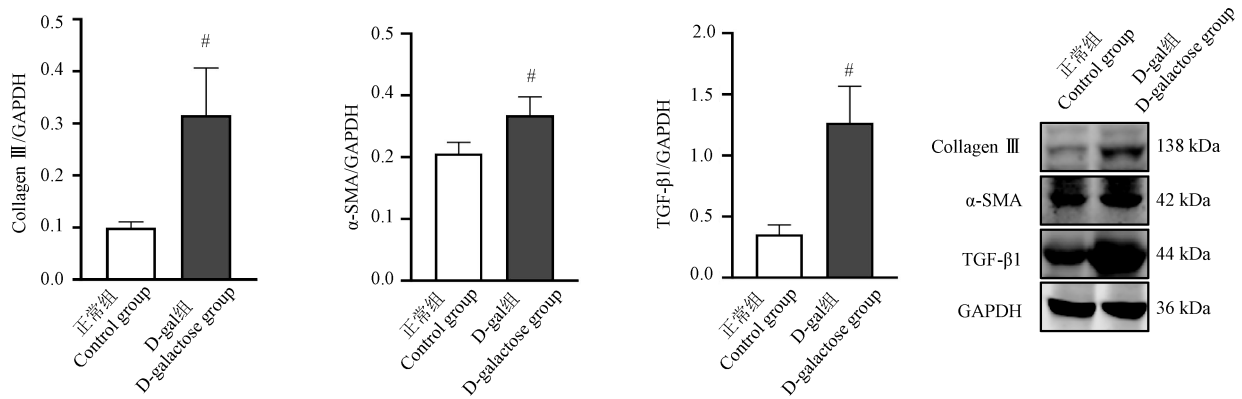


图 5 大鼠肾组织 Collagen III、α-SMA 和 TGF-β1 蛋白表达水平

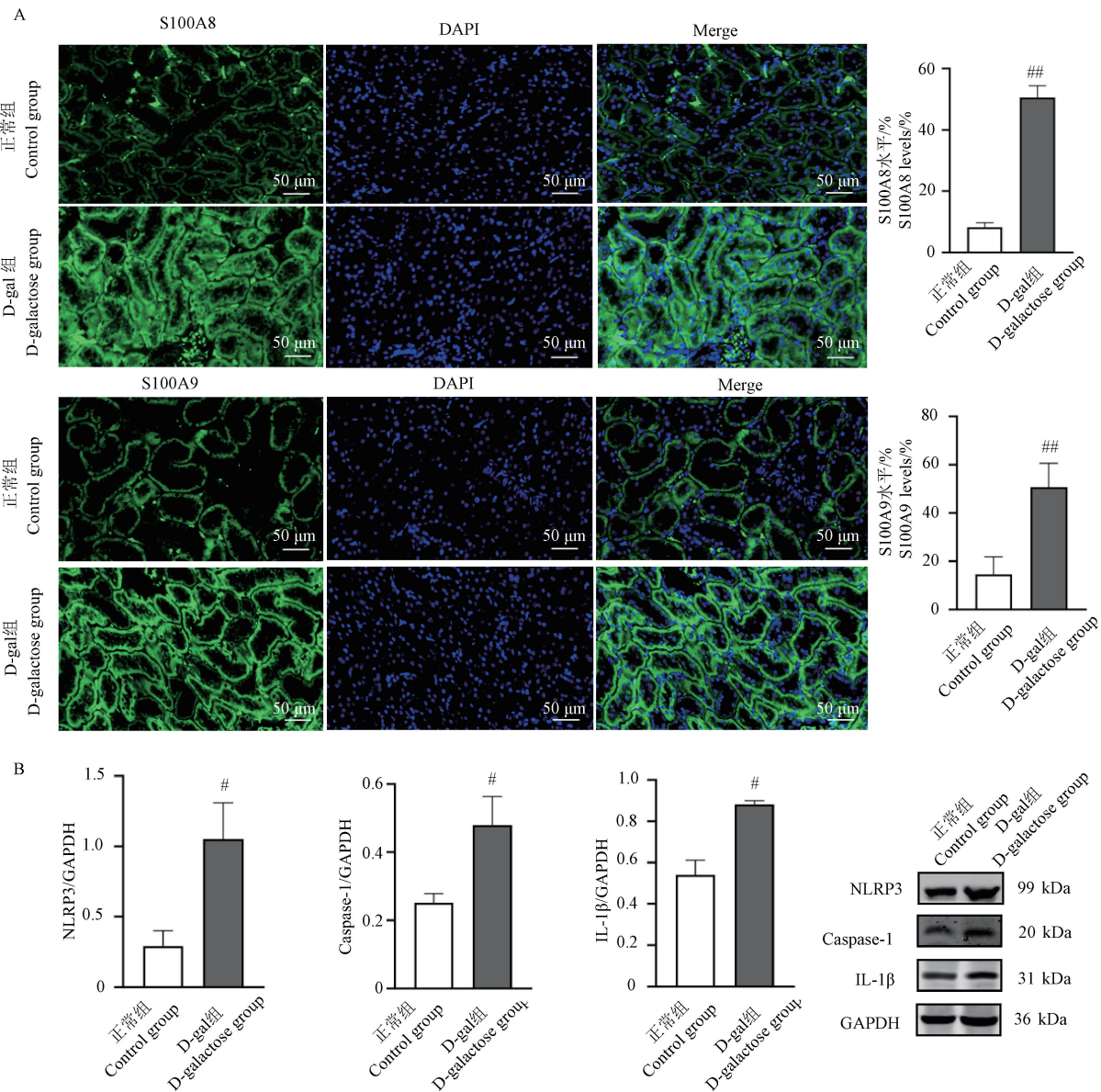
Figure 5 Protein expression levels of Collagen III, α-SMA and TGF-β1 in rat kidney tissue

$P < 0.05$, 图 6B)。

2.7 S100A8/9 抑制剂 PAQ 对 H_2O_2 诱导的 HK-2 细胞体外肾衰老模型的影响

为了进一步明确在肾衰老过程中 S100A8/9 是否介导 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症级联通路,研究人员利用 H_2O_2 构建了 HK-2 细胞体外衰老模型,加入 S100A8/9 抑制剂 PAQ 进行干预,观

察其对衰老细胞及相关通路的影响。如图 7 所示,通过 MTT 实验确定造模浓度为 1000 $\mu\text{mol/L}$; SA- β -Gal 染色结果显示,与空白组比较, H_2O_2 组衰老细胞明显增多 ($P < 0.01$), p21 和 p16 蛋白表达增加 ($P < 0.05$), 炎症因子 IL-18 和 TNF- α 的 mRNA 表达水平增高 ($P < 0.01$); PAQ 干预后 H_2O_2 + PAQ 组的衰老细胞数量降低 ($P < 0.01$),



注: A: S100A8 和 S100A9 的免疫荧光染色; B: NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达水平。

图 6 大鼠肾组织 S100A8、S100A9 及 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 通路上关键蛋白表达差异

Note. A. S100A8 and S100A9 immunofluorescence staining. B. NLRP3, Caspase-1 and IL-1β protein expression levels.

Figure 6 Expression difference of key proteins in S100A8, S100A9 and NLRP3/Caspase-1/IL-1β pathway in rat kidney tissue

p21 和 p16 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), IL-18 和 TNF-α 的 mRNA 表达水平也明显降低 ($P < 0.01$)。

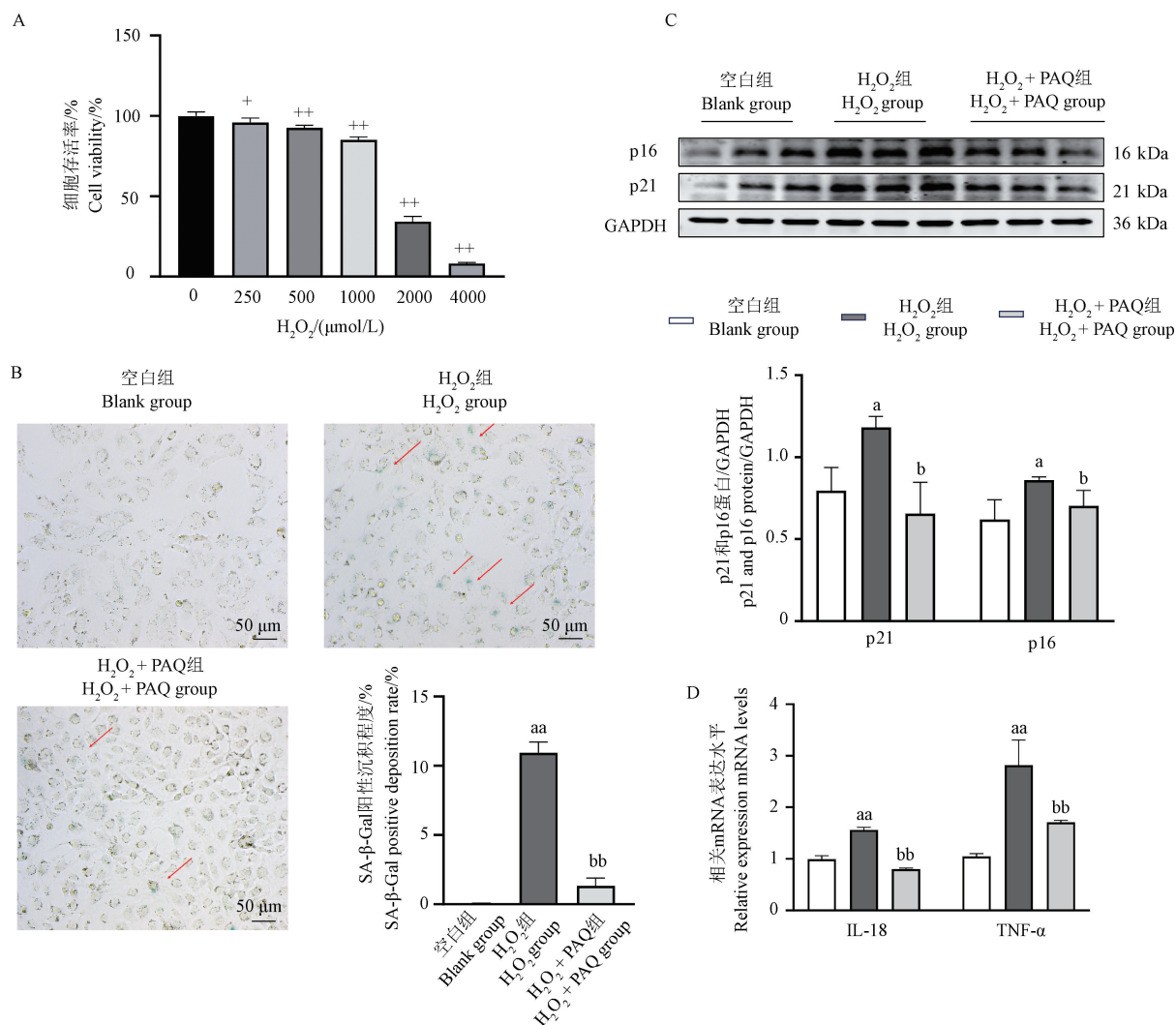
2.8 S100A8/9 抑制剂 PAQ 对 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 通路的影响

如图 8 所示, 与空白组比较, H₂O₂ 组的 S100A8 和 S100A9 的蛋白表达增加 ($P < 0.01$), 下游 NLRP3 蛋白表达也明显增加 ($P < 0.01$), Caspase-1 和 IL-1β 的蛋白表达均增加 ($P < 0.05$); 与 H₂O₂ 组比较, 加入 S100A8/9 抑制剂

PAQ 后, H₂O₂ + PAQ 组的 S100A8 和 S100A9 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), 同时下游 NLRP3 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), Caspase-1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), IL-1β 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$)。

3 讨论

目前由 D-gal 诱导的动物加速衰老模型是衰老疾病动物模型中使用最广泛的, 相比于自然衰



注:A:不同浓度的 H₂O₂ 对 HK-2 细胞存活率的影响;B: SA-β-Gal 染色;C: p21 和 p16 蛋白表达水平;D:炎症因子 IL-18、TNF-α mRNA 表达水平;与 0 μmol/L H₂O₂ 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与空白组相比, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$;与 H₂O₂ 组相比, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$ 。(下图同)

图 7 S100A8/9 抑制剂 PAQ 对 H₂O₂ 诱导的体外肾衰老模型的影响

Note. A. Effect of different concentration of H₂O₂ on survival rate of HK-2 cells. B. SA-β-Gal staining. C. p21 and p16 protein expression levels. D. mRNA expression levels of inflammatory factors IL-18 and TNF-α. Compared with the 0 μmol/L H₂O₂, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with blank group, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$. Compared with H₂O₂ group, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 7 Effect of S100A8/9 inhibitor PAQ on H₂O₂-induced renal senescence model *in vitro*

老模型的耗时长和费用高,D-gal 诱导的动物模型凭借其实验周期短、副作用小、存活率高,且引起的全身不同组织器官的退行性改变符合自然衰老时所出现的症状而广受青睐^[24]。本研究采用 D-gal 皮下注射构建大鼠肾衰老模型,体外利用 H₂O₂ 构建 HK-2 细胞衰老模型,探索 S100A8/9 及其介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 信号通路在大鼠肾衰老中的变化。

本实验结果表明,与正常组比较,D-gal 大鼠衰老基因 p21,p16 和 p53 mRNA 表达显著增加,衰老细胞增多,这与其他相关报道一致^[25-26]。肾是衰老过程中最容易受到影响的器官,易发生结构改变导致功能性退化^[2],在本实验中,从组织形态学可观察到 D-gal 大鼠肾小球有一定程度的萎缩,肾小囊囊腔和肾小管管腔增大,细胞核深染、固缩,血管周围胶原纤维化加重,呈现明显的

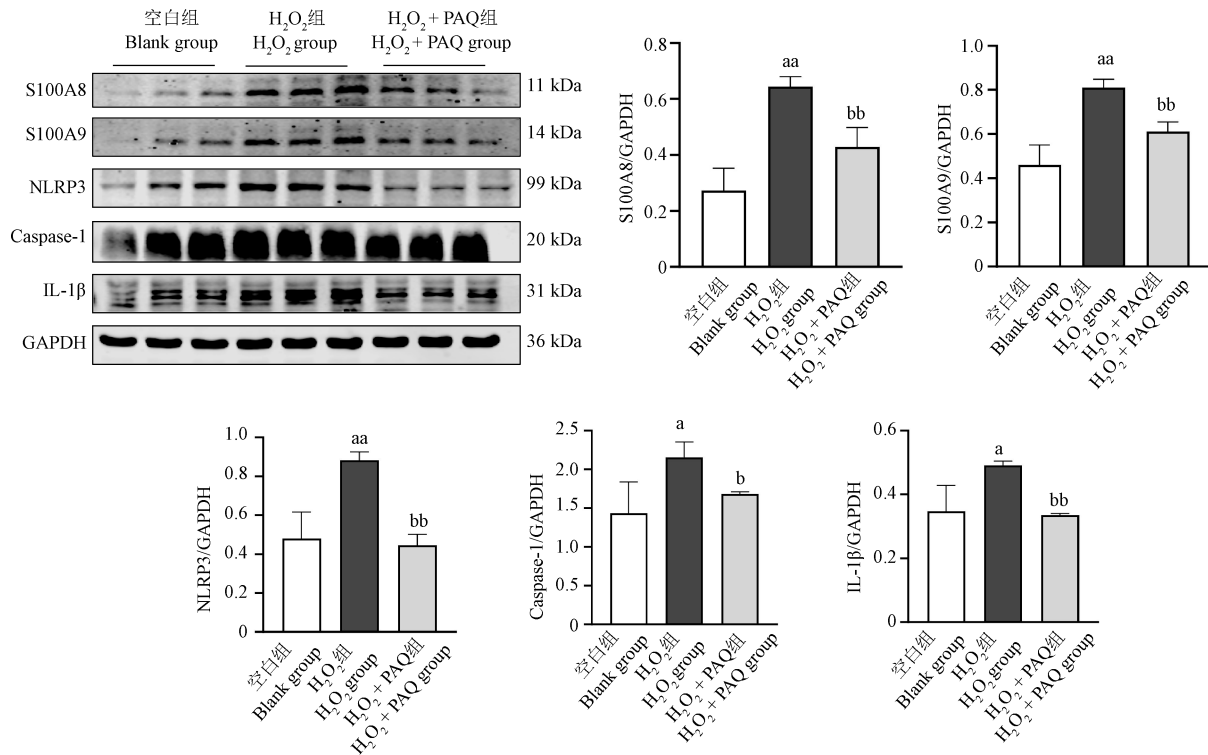


图 8 S100A8/9 抑制剂 PAQ 对 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 通路的影响

Figure 8 Effect of S100A8/9 inhibitor PAQ on the NLRP3/Caspase-1/IL-1β pathway

病理性改变,表明 D-gal 大鼠发生肾功能受损^[27];肾功能受损的另一个标志是 GFR 的降低,临床上 BUN 和 CREA 是评价 GFR 的敏感标志物,当 GFR 显著降低时($\geq 50\%$ 减少),BUN 和 CREA 的血中浓度会明显上升^[28],本研究结果显示 D-gal 组大鼠 BUN 和 CREA 含量增加,证实了 D-gal 大鼠的肾功能损伤。多项研究表明长期使用 D-gal 可增加细胞内 ROS 的产生^[29-31],可模拟自然衰老状态下的细胞代谢紊乱和损伤,增加氧化应激、脂质氢过氧化物水平和炎症反应^[32],表现为肾 AGEs、MDA、ROS、NO 和 NADPH 氧化酶水平增加,SOD、CAT 和 GSH-Px 水平下降,总抗氧化能力降低^[33],本研究结果证实了 D-gal 大鼠肾抗氧化防御系统(如 CAT、GSH-Px、SOD 活性下降)受损及氧化应激产物(如 MDA、ROS 增加)的累积。此外,ROS 生成增加和炎症反应激活会导致肾纤维化加速发展^[34],本研究结果显示 D-gal 大鼠肾组织 Collagen III、 α -SMA 和 TGF- β 1 的蛋白表达增加,表明了肾纤维化的发生。以上这些结果综合反映了肾在衰老过程中的功能障碍与病理重构^[35-36]。

全身性的慢性低度炎症是衰老的主要特征,

也被认为是衰老的主要机制之一,从慢性炎症的角度探索干预靶点,可能是一种潜在的抗衰老策略^[37]。目前 S100A8/9 在各种急慢性炎症反应中的决定性作用已被证实,研究表明其丰度变化与衰老呈正相关,且可能与衰老伴随的慢性炎症有关^[6,38],已发现在衰老心脏、肝和大脑等组织中表达增加^[20,39-40],但在肾衰老方面相关文献较少。DU 等^[41]在糖尿病小鼠肾病期间观察到 S100A8/A9 在肾中表达显著增加,通过腺病毒敲低 S100A8/A9 改善了糖尿病肾病期间的肾间质纤维化进展,本研究免疫荧光结果显示 D-gal 大鼠肾组织中 S100A8 和 S100A9 的蛋白表达均增加,与 DU 等^[41]的结果相似,由此可见,S100A8/9 参与肾相关的慢性炎症。

NLRP3 炎症小体是炎症反应机制研究中最广泛和核心的部分,它在慢性炎症的产生和发展中占据了重要位置^[42],主要机制之一是诱导 pro-Caspase-1 活化,使无酶活性的 pro-Caspase-1 转化为有活性的成熟 Caspase-1,进一步激活切割下游 pro-IL-1 β 或 pro-IL-18,转化为 IL-1 β 和 IL-18,促进炎症因子的分泌积累,导致细胞凋亡和纤维化发展,从而损伤组织功能^[12]。相关研究发现,

NLRPS 炎症小体已在不同肾疾病中起重要作用,可在巨噬细胞、肾小管上皮细胞和系膜细胞中响应各种刺激的激活,增加促炎因子的释放,参与急慢性肾损伤和纤维化的发展^[43],另外 S100A8/9 在细胞中的过表达可介导 NLRP3 炎症小体的激活并引起下游一系列炎症反应^[14,44]。ZHAO 等^[45]在用脂多糖诱导的肺损伤中发现阻断 S100A9 可以抑制肺部 NLRP3 激活,减轻肺部的炎症反应和细胞凋亡,并发现 NLRP3 不是 S100A9 的上游分子;SREEJIT 等^[46]在心肌梗死模型中证实了在中性粒细胞中 S100A8 和 S100A9 的释放可刺激 NLRP3 炎症小体分泌,并促进 IL-1 β 分泌;另有相关研究表明促炎基因 S100A8、S100A9、NLRP3 和 IL-1 β 在 db/db 小鼠肾病期间显著上调^[47],结合以上文献结论研究人员推测在 D-gal 诱导的肾衰老过程中, S100A8/9 同样能激活 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路,因此研究人员分别检测了 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路上关键因子的蛋白表达。与正常组比较, D-gal 大鼠肾组织内 NLRP3 蛋白表达明显增加,且成熟的 Caspase-1 和下游 IL-1 β 蛋白表达明显增加。为了进一步明确 S100A8/9 是否诱导 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路,研究人员利用 H₂O₂ 成功构建了 HK-2 细胞衰老模型,使用 S100A8/9 抑制剂 PAQ 干预后, H₂O₂ + PAQ 组的衰老蛋白 p21、p16 表达水平及炎症因子 IL-18、TNF- α mRNA 表达水平均明显降低,且衰老细胞数量减少;更重要的是 PAQ 在抑制 S100A8 和 S100A9 蛋白过表达之后,也抑制了 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白过表达。因此以上研究结果印证了研究人员的猜想,即 S100A8/9 可能通过激活 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症通路,参与肾衰老的发展。

综上所述,本研究不仅成功构建了 D-gal 诱导的大鼠肾衰老模型,还探讨了 S100A8/9 及其介导的 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症通路在肾衰老过程中的作用。然而,关于这一通路的精确调控网络及其与肾衰老全貌的复杂关系,仍需未来研究进一步阐明。

参 考 文 献(References)

- [1] KIM E N, LIM J H, KIM M Y, et al. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(1): 83–99.
- [2] ZHANG J Q, LI Y Y, ZHANG X Y, et al. Cellular senescence of renal tubular epithelial cells in renal fibrosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1085605.
- [3] REX N, MELK A, SCHMITT R. Cellular senescence and kidney aging [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(24): 1805–1821.
- [4] SINGH A, SCHURMAN S H, BEKTAS A, et al. Aging and inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2024, 14(6): a041197.
- [5] LI X, LI C, ZHANG W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 239.
- [6] WANG S, SONG R, WANG Z, et al. S100A8/A9 in inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1298.
- [7] YAO W, CHEN Y, LI Z, et al. Single cell RNA sequencing identifies a unique inflammatory macrophage subset as a druggable target for alleviating acute kidney injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(12): e2103675.
- [8] ZHANG L, JIANG H, XU G, et al. Proteins S100A8 and S100A9 are potential biomarkers for renal cell carcinoma in the early stages: results from a proteomic study integrated with bioinformatics analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4093–4100.
- [9] GAO J, ULVIK A, MCCANN A, et al. Microheterogeneity and preanalytical stability of protein biomarkers of inflammation and renal function [J]. *Talanta*, 2021, 223(1): 121774.
- [10] FAVA A, BUYON J, MAGDER L, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(2): e172569.
- [11] TAMMARO A, FLORQUIN S, BROK M, et al. S100A8/A9 promotes parenchymal damage and renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(3): 361–375.
- [12] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301–316.
- [13] LIU Y, KONG X, YOU Y, et al. S100A8-mediated NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in macrophages facilitates liver fibrosis progression [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3579.
- [14] TOUSIF S, SINGH A P, UMBARKAR P, et al. Ponatinib drives cardiotoxicity by S100A8/A9-NLRP3-IL-1 β mediated inflammation [J]. *Circ Res*, 2023, 132(3): 267–289.
- [15] FAN S Y, ZHAO Z C, LIU X L, et al. Metformin mitigates sepsis-induced acute lung injury and inflammation in young mice by suppressing the S100A8/A9-NLRP3-IL-1 β signaling pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 3785–3799.

- [16] WACKERBARTH L M, SEIFERT S B, NAPOLI M, et al. Neonatal neutrophils exhibit reduced NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(2): qiae206.
- [17] CHI J, WANG Q, WANG Z, et al. S100 calcium-binding protein A8 exacerbates deep vein thrombosis in vascular endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 831.
- [18] TSUJI G, HASHIMOTO-HACHIYA A, YEN V H, et al. Metformin inhibits IL-1 β secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of psoriasis [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 11.
- [19] ZHANG J N, GONG R, WANG Y Q, et al. Critical role of S100A9 in sepsis-associated acute kidney injury: mechanistic insights through pyroptosis pathway modulation [J/OL]. [2025-03-12]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-024-02161-9>
- [20] 周炎, 苑婕, 吕东颖, 等. D-半乳糖诱导的衰老大鼠心脏 S100A8/A9 及相关炎症通路基因表达的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(10): 1746-1755.
ZHOU Y, YUAN J, LYU D Y, et al. Gene expression of S100A8/A9 and related inflammatory pathways in D-galactose-induced aged rat hearts [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(10): 1746-1755.
- [21] PANTIYA P, THONUSIN C, ONGNOK B, et al. Chronic D-galactose administration induces natural aging characteristics, in rat's brain and heart [J]. *Toxicology*, 2023, 492: 153553.
- [22] ZENG L, LI J, GAO F, et al. SGLT2i improves kidney senescence by down-regulating the expression of LTBP2 in SAMP8 mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(6): e18176.
- [23] KIM M N, MOON J H, CHO Y M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(11): 2561-2571.
- [24] AZMAN K F, ZAKARIA R. D-Galactose-induced accelerated aging model: an overview [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(6): 763-782.
- [25] HUANG W, HICKSON L J, EIRIN A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611-627.
- [26] YANG L, WANG B, GUO F, et al. FFAR4 improves the senescence of tubular epithelial cells by AMPK/Sirt3 signaling in acute kidney injury [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 384.
- [27] 牛衍龙, 曹建民, 周绮云, 等. 虾青素复合有氧运动对 D-半乳糖诱导大鼠肾脏衰老的干预作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4): 433-438.
NIU Y L, CAO J M, ZHOU Q Y, et al. Effects of astaxanthin combined with aerobic exercise on renal aging of rat induced by D-galactose and its mechanism [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2021, 37(4): 433-438.
- [28] NORONHA I L, SANTA-CATHARINA G P, ANDRADE L, et al. Glomerular filtration in the aging population [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 769329.
- [29] WANG H H, SUN Y N, QU T Q, et al. Nobiletin prevents D-galactose-induced C2C12 cell aging by improving mitochondrial function [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11963.
- [30] GAO X, LIU J, LUO Y, et al. Various fractions of alcoholic extracts from *Dendrobium nobile* functionalized antioxidation and antiaging in D-galactose-induced aging mice [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(11): 315.
- [31] GARCÍA-TREJO S S, GÓMEZ-SIERRA T, EUGENIO-PÉREZ D, et al. Protective effect of curcumin on D-galactose-induced senescence and oxidative stress in LLC-PK1 and HK-2 cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(4): 415.
- [32] WANG B, YU W, ZHANG W, et al. Enhanced TRPC3 transcription through AT1R/PKA/CREB signaling contributes to mitochondrial dysfunction in renal tubular epithelial cells in D-galactose-induced accelerated aging mice [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(6): e14130.
- [33] KUMAR H, BHARDWAJ K, VALKO M, et al. Antioxidative potential of *Lactobacillus* sp. in ameliorating D-galactose-induced aging [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(13/14/15/16): 4831-4843.
- [34] MIGUEL V, TITUAÑA J, HERRERO J I, et al. Renal tubule Cpt1a overexpression protects from kidney fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140695.
- [35] NAGHIBI N, SADEGHI A, MOVAHEDINIA S, et al. Ellagic acid ameliorates aging-induced renal oxidative damage through upregulating SIRT1 and NRF2 [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 77.
- [36] EL-FAR A H, LEBDA M A, NORELDIN A E, et al. Quercetin attenuates pancreatic and renal D-galactose-induced aging-related oxidative alterations in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4348.
- [37] LI X, MA L. From biological aging to functional decline: Insights into chronic inflammation and intrinsic capacity [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 93: 102175.
- [38] SWINDELL W R, JOHNSTON A, XING X, et al. Robust shifts in S100a9 expression with aging: a novel mechanism for chronic inflammation [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1215.
- [39] LIN Y, LI Y, LIANG G, et al. Single-cell transcriptome analysis of aging mouse liver [J]. *FASEB J*, 2024, 38(4): e23473.

- [40] GRUEL R, BIJNENS B, VAN DEN DAELE J, et al. S100A8-enriched microglia populate the brain of tau-seeded and accelerated aging mice [J]. Aging Cell, 2024, 23(5): e14120.
- [41] DU L, CHEN Y, SHI J, et al. Inhibition of S100A8/A9 ameliorates renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Metabolism, 2023, 144: 155376.
- [42] MA Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure, molecular activation, and inhibitor-NLRP3 interaction [J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(3): 487-520.
- [43] HENEDAK N T, EL-ABHAR H S, SOUBH A A, et al. NLRP3 Inflammasome: a central player in renal pathologies and nephropathy [J]. Life Sci, 2024, 351: 122813.
- [44] SHI L, ZHAO Y, FEI C, et al. Cellular senescence induced by S100A9 in mesenchymal stromal cells through NLRP3 inflammasome activation [J]. Aging, 2019, 11(21): 9626-9642.
- [45] ZHAO B, LU R, CHEN J, et al. S100A9 blockade prevents lipopolysaccharide-induced lung injury via suppressing the NLRP3 pathway [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 45.
- [46] SREEJIT G, ABDEL-LATIF A, ATHMANATHAN B, et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction [J]. Circulation, 2020, 141(13): 1080-1094.
- [47] XIAO X, GE H, WANG Y, et al. (-)-galliccatechin gallate mitigates metabolic syndrome-associated diabetic nephropathy in db/db mice [J]. Foods, 2024, 13(11): 1755.

[收稿日期] 2025-03-12

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2023 年版(即第 10 版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

