

猫棒束孢对 IR-Hep G2 细胞氧化应激的改善作用及机制^{*}

陈静静¹ 陈丽霞² 赵莉莉² 杨永明² 杨喜花^{1,2}

(1. 山西医科大学公共卫生学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属肿瘤医院实验动物中心, 山西 太原 030013)

【摘要】 目的 探讨猫棒束孢(IF)对胰岛素抵抗 Hep G2(IR-HepG2)细胞氧化应激的保护作用及其机制。方法 MTT法测定不同浓度 IF 和胰岛素对 Hep G2 细胞增殖的影响,用含 10^{-8} mol·L⁻¹ 胰岛素的高糖 DMEM 培养基诱导 Hep G2 细胞 48 h,建立 Hep G2 细胞胰岛素抵抗模型。采用试剂盒测定葡萄糖消耗量、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、胰岛素受体底物 1(IRS-1)、磷脂酰肌醇-3-羟基酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)的含量。结果 在 IF 浓度为 5 μ g·mL⁻¹ 和 10 μ g·mL⁻¹ 对细胞生长无显著促进作用,故浓度选用于 5 μ g·mL⁻¹ 和 10 μ g·mL⁻¹;胰岛素处理 48 h 后只有 10^{-8} mol·L⁻¹ 剂量组对照细胞生长无显著抑制作用,故选用胰岛素浓度为 10^{-8} mol·L⁻¹,培养 48 h 建立胰岛素抵抗模型。与正常组比较,模型组 IR-Hep G2 细胞葡萄糖消耗量显著下降($P<0.01$);与模型组比较,各浓度猫棒束孢干预后的 IR-Hep G2 细胞的葡萄糖消耗量显著上升($P<0.01$)。与正常组比较,模型组 Hep G2 细胞的 SOD 含量显著下降($P<0.01$),MDA 含量显著上升($P<0.01$),IRS-1、PI3K、Akt 的含量显著下降($P<0.05$)。经 IF 处理后 SOD 含量显著提高($P<0.01$),MDA 含量显著降低($P<0.01$),IRS-1、PI3K、Akt 的含量显著升高($P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.01$)。结论 IF 能够改善胰岛素抵抗 Hep G2 细胞模型的糖代谢和氧化应激水平,并通过调控 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路起到改善胰岛素抵抗的作用。

【关键词】 猫棒束孢;胰岛素抵抗;Hep G2 细胞;氧化应激;胰岛素信号通路

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 004

Ameliorative effect and mechanism of Isaria felina on oxidative stress insulin resistance of Hep G2 cells

CHEN Jingjing¹, CHEN Lixia², ZHAO Lili², YANG Yongming², YANG Xihua^{1,2}

(1. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. Experimental Animal Center, The Affiliated Cancer Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China)

【Abstract】 Objective To establish an insulin-resistant Hep G2 cell model and observe the protective effect and mechanism of Isaria feline (IF) on oxidative stress of insulin-resistant Hep G2 cells. **Methods** The proliferation of Hep G2 cells was determined by MTT assay. Hep G2 cells were induced by high-glucose DMEM medium containing 10^{-8} mol·L⁻¹ insulin for 48 h to establish insulin-resistant Hep G2 cell model. Glucose residue, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), IRS-1, PI3K and Akt were determined by kit. **Results** The concentration of 5 μ g·mL⁻¹ and 10 μ g·mL⁻¹ of IF did not significantly promote the cell growth, and the insulin concentration was 10^{-8} mol·L and cultured for 48h to establish the insulin resistance model. Compared with normal group, the glucose consumption of Hep G2 cells in model group decreased significantly ($P<0.01$), SOD content decreased significantly ($P<0.01$), MDA content increased significantly ($P<0.01$), the content of IRS-1, PI3K and Akt decreased significantly ($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$). After treatment, glucose consumption was increased significantly ($P<0.01$), SOD content increased significantly ($P<0.01$), MDA content decreased significantly ($P<0.01$), the content of IRS-1, PI3K and Akt were increased significantly ($P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** IF can improve glucose metabolism and oxidative

基金项目:山西省卫生健康委员会科研课题(2021072)

通讯作者:杨喜花,研究生导师,E-mail:yangxihua@126.com

引用本文:陈静静,陈丽霞,赵莉莉,等.猫棒束孢对 IR-Hep G2 细胞氧化应激的改善作用及机制[J].西部医学,2023,35(2):172-175,181. DOI:

10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 004

stress levels in insulin-resistant Hep G2 cell model, and alleviates insulin resistance by regulating IRS-1/PI3K/Akt signaling pathway.

【Key words】 Isaria felina; Insulin resistance; Hep G2 cells; Oxidative stress; Insulin signal pathway

糖尿病是由胰岛素分泌受损和对胰岛素敏感的靶器官反应能力下降所引起的一种以高血糖为特征的代谢性疾病,2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)占有所有糖尿病的患者 95% 以上^[1],胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是其发病机制之一,当机体出现 IR 时,胰岛素作用的靶器官(主要是肝脏、脂肪、骨骼肌)对葡萄糖的利用率下降^[2],引起血糖升高,而细胞间与细胞内的血糖浓度升高将导致氧化应激,氧化应激改变分子和细胞成分,影响细胞机制,进一步加重 IR^[3]。

冬虫夏草是我国传统名贵中药,与人参、鹿茸并列为三大补品,有着极高的药用价值,其活性组分及中成药制品(如百令胶囊、金水宝胶囊)在防治糖尿病及其并发症上发挥着重要作用^[4-5]。猫棒束孢(Isaria felina, IF)是从天然冬虫夏草虫草体中分离得到的一株真菌,由中国科学院微生物研究所郭英兰教授鉴定为猫棒束孢 Isaria felina(DC.:Fr.)Fr,被中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心保藏(保藏号:CGMCC NO.0706)。前期我们已完成对猫棒束孢成分的分析测定,其药效成分主要有虫草素、虫草酸、虫草多糖、麦角甾醇等^[6],具有免疫调节^[7]、抗肿瘤^[8]、肾脏保护^[9]等药理作用。前期动物实验已证实 IF 能够降低 T2DM 血糖,改善氧化应激状态,本试验探讨 IF 对胰岛素抵抗 Hep G2 细胞模型的改善作用及可能机制,为其治疗 2 型糖尿病提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 人肝癌 Hep G2 细胞由山西医科大学公共卫生学院王东新教授惠赠,由山西医科大学附属肿瘤医院传代保种。IF 由山西医科大学附属肿瘤医院自制。胰岛素注射液(江苏万邦生物医药有限公司,批号:H10890001);胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司,批号 20070501)、DMEM 培养基(Biological Industries,批号:2045184)、胰蛋白酶、四甲基偶氮唑蓝(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为:20211126、522P054)。葡萄糖(GLU)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为:20210629、20220312、20220310);IRS-1、PI3K、Akt 试剂盒(凡科维商城,批号分别为:202205、202202、202202)。

1.2 仪器与设备 311 型 CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司);Sun Rise 酶标仪(奥地利 Tecan 公司);Leica

090-135.001 倒置显微镜(德国 Leica 公司);Olympus CX21FS1 型光学显微镜(日本奥林巴斯有限公司);HR-40 II A2 型生物安全柜(青岛海尔医用低温科技有限公司);KDC-2044 型低速冷冻离心机(科大创新股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 Hep G2 细胞的复苏与传代培养 利用含 10% 胎牛血清、1% 青、链霉素的 DMEM 高糖培养基,37℃、5% CO₂ 饱和湿度下对细胞进行培养,0.25% 胰蛋白酶进行消化、传代,取对数生长期的细胞进行实验。

1.3.2 MTT 法确定细胞给药安全范围 将高糖 DMEM 培养的 Hep G2 细胞按 1×10^5 个/mL 接种于 96 孔板,每孔 100 μ L,培养 24 h 后弃去原培养基,设立正常组和干预组,干预组加入含有猫棒束孢(终浓度为 5、10、20、40、80、160、320、640 μ g $\cdot$ mL⁻¹)的细胞培养基 200 μ L 继续培养 24 h,用 MTT 法检测细胞存活率。

1.3.3 MTT 法确定胰岛素诱导安全范围 将高糖 DMEM 培养的 Hep G2 细胞按 1×10^5 个/mL 接种于 96 孔板,每孔 100 μ L,培养 24 h 后弃去原培养基,设立正常组和干预组,干预组加入含有胰岛素(终浓度为 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} mol $\cdot$ L⁻¹)的细胞培养基 200 μ L 继续培养 24 h 和 48 h,用 MTT 法检测细胞存活率。

1.3.4 细胞分组及上清中葡萄糖含量测定 将高糖 DMEM 培养的 Hep G2 细胞按 1×10^5 个/mL 接种于 96 孔板,每孔 100 μ L,培养 24 h 后弃去原培养基,除正常组外其余孔加入含胰岛素 10^{-8} mol $\cdot$ L 的高糖 DMEM 培养基 200 μ L,诱导 48 h 后,吸弃原培养基,分别设立正常组(NC)、模型组(MC)、IF 低剂量(IF-L)组、IF 高剂量(IF-H)组,正常组和模型组加入 200 μ L DMEM 培养基,各给药组加入含猫棒束孢水提取液(5、10 μ g $\cdot$ mL⁻¹)的 DMEM 培养基 200 μ L,于 37℃、5% CO₂ 的培养箱内孵育 24 h 后,用葡萄糖试剂盒检测上清液中的葡萄糖含量,以正常孔葡萄糖含量减去各孔葡萄糖含量计算出每孔细胞的葡萄糖消耗量。

1.3.5 氧化应激水平测定 根据 MDA、SOD 试剂盒说明书测定各分组 IR-Hep G2 细胞中 MDA、SOD 的水平。

1.3.6 ELISA 检测 IRS-1/PI3K/Akt 通路相关蛋白

含量 根据 IRS-1、PI3K、Akt 试剂盒说明书测定各分组 IR-Hep G2 细胞中 IRS-1、PI3K、Akt 的含量。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用单因素方差分析,两两组间比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物对细胞存活率的影响 各剂量组的猫棒束孢处理后的 Hep G2 细胞存活率均高于对照组 ($P < 0.05$)。IF 浓度在 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对细胞生长无显著促进作用,因此浓度选用 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。见表 1。

表 1 不同浓度猫棒束孢处理后对 Hep G2 细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Effects of different concentrations of IF on survival rate in Hep G2 cells

组别	浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	细胞存活率($\times 10^{-2}$)
正常组	—	99.95±10.31
干预组	5	107.93±13.39
	10	107.93±3.44
	20	113.93±1.59 ^①
	40	115.13±8.98 ^①
	80	116.52±1.33 ^②
	160	119.14±1.38 ^②
	320	126.66±1.71 ^②
	640	126.13±1.67 ^②

注:与正常组比较,① $P < 0.05$,② $P < 0.01$

2.2 胰岛素对细胞存活率的影响 除 $10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组外,其余剂量组经胰岛素处理后的 Hep G2 细胞 24 h 细胞存活率均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在处理 48 h 后,只有 $10^{-8} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量组对细胞生长无显著抑制作用,综合选用 $10^{-8} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的胰岛素诱导 48 h 建立 IR-Hep G2 模型。见表 2。

表 2 不同浓度胰岛素处理后对 Hep G2 细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 2 Effects of different concentrations of insulin on survival rate in Hep G2 cells

组别	浓度($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h 细胞存活率($\times 10^{-2}$)	48 h 细胞存活率($\times 10^{-2}$)
正常组	—	100.00±1.12	105.27±0.95
干预组	10^{-4}	98.55±2.08	88.42±5.47 ^②
	10^{-5}	95.50±1.82 ^②	97.64±1.23 ^①
	10^{-6}	101.02±1.61	95.96±4.91 ^②
	10^{-7}	101.83±7.08	96.66±2.27 ^①
	10^{-8}	99.47±0.63	99.65±2.34

注:与正常组比较,① $P < 0.05$,② $P < 0.01$

2.3 猫棒束孢对 IR-Hep G2 细胞模型的影响 与正常组比较,模型组 IR-Hep G2 细胞的葡萄糖消耗量显著下降 ($P < 0.01$),说明 IR-Hep G2 模型建造成功。

与模型组比较,各浓度猫棒束孢干预后的 IR-Hep G2 细胞的葡萄糖消耗量显著上升 ($P < 0.01$),说明猫棒束孢能够恢复 IR-Hep G2 细胞对葡萄糖的摄取能力。见图 1。

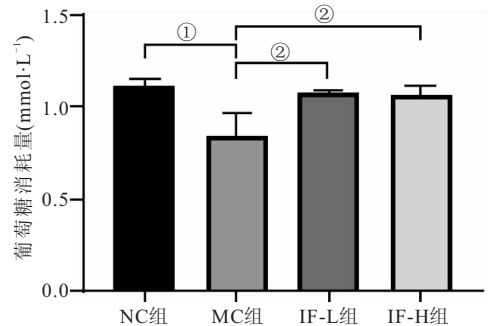


图 1 猫棒束孢对 IR-Hep G2 细胞葡萄糖消耗量的影响

Figure 1 Effects of IF on glucose consumption in IR-Hep G2 cells

注:与正常组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.01$

2.4 氧化应激水平测定 与正常组相比,模型组 IR-Hep G2 细胞的 SOD 含量显著下降 ($P < 0.01$),MDA 含量显著上升 ($P < 0.01$);与模型组相比,猫棒束孢 ($5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 干预后的 IR-Hep G2 细胞的 SOD 含量显著上升 ($P < 0.01$),MDA 含量显著下降 ($P < 0.01$),猫棒束孢 ($10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 干预后只显著升高 MDA 含量 ($P < 0.01$)。见图 2。

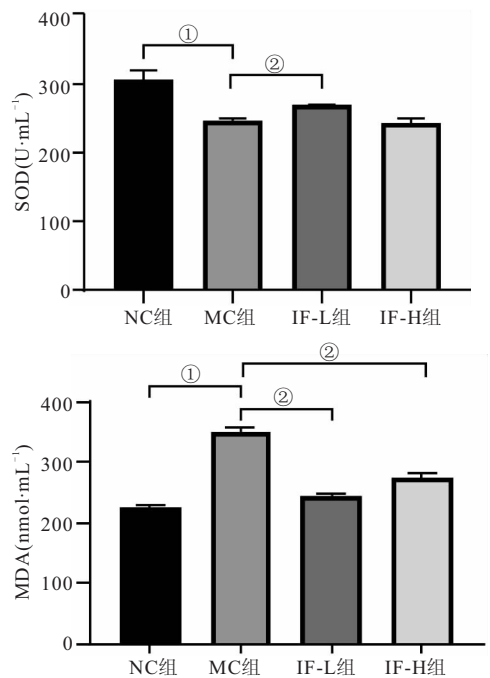


图 2 猫棒束孢对 IR-Hep G2 细胞氧化应激水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Figure 2 Effects of IF on oxidative stress of IR-Hep G2 cells

注:与正常组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.01$

2.5 对 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路的影响 与正常组相比,模型组 IR-Hep G2 细胞的 IRS-1、PI3K、Akt

的含量显著降低(分别为 $P<0.01$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.05$)，与模型组相比，猫棒束孢($5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)干预后，IRS-1、PI3K、Akt 的含量显著上升(分别 $P<0.01$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.01$)，猫棒束孢($10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)干预后，只有 PI3K 的含量显著上升($P<0.05$)，见表 3。

表 3 猫棒束孢对 Hep G2 细胞 IRS-1、PI3K、Akt 含量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)
Table 3 Effects of IF on contents of IRS-1、PI3K、Akt in Hep G2 cells

组别	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IRS-1 ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PI3K ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Akt ($\mu\cdot\text{mol}^{-1}$)
正常组	—	155.03±5.62	9.34±1.09	8.18±0.79
模型组	—	135.45±6.39 ^②	6.26±0.69 ^②	6.51±1.20 ^①
IF-L 组	5	153.85±11.48 ^③	8.56±0.64 ^③	8.60±1.44 ^③
IF-H 组	10	141.25±3.41	7.47±0.39 ^③	6.60±0.39

注：与正常组比较，^① $P<0.05$ ，^② $P<0.01$ ；与模型组比较，^③ $P<0.01$

3 讨论

肝脏是人体最大的糖代谢器官，通过糖酵解、肝糖原的合成与分解、糖异生等途径参与机体对葡萄糖的代谢，是胰岛素作用的靶器官之一。Hep G2 细胞是一种与肝细胞极为相似的肝胚胎瘤细胞株，具有肝细胞的许多生物学特性，由 Hep G2 细胞建立的 IR 模型是公认的用于研究 IR 发生机制的理想模型^[10]，常用于研究降糖药物的作用机制。IR 是机体对生理浓度的胰岛素的敏感反应性低于正常生物学效应的一种病理状态，主要表现为胰岛素抑制肝脏葡萄糖释放以及外周组织（脂肪和肌肉）利用葡萄糖能力下降^[11]。本实验通过将 Hep G2 细胞置于 $1\times10^{-8}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的胰岛素中 48 h 建立 IR 模型，并给予 IF 干预，结果显示，IF 能够提高 IR-Hep G2 的葡萄糖消耗量，改善糖代谢。

氧化应激是机体内氧自由基产生过多，抗氧化防御功能损害，导致机体氧化和抗氧化状态失衡，会导致蛋白质、核酸等大分子物质的氧化损伤^[12-13]，自由基与脂质结合后，诱导脂质过氧化产生 MDA，因此 MDA 的定量被广泛用作氧化生物标志物，以评估组织中氧自由基含量及细胞损伤程度^[14]。SOD 是酶抗氧化防御系统中的重要组成成员，是对抗氧化应激的第一道生理防线，对机体的氧化与抗氧化平衡起着重要的作用，能够清除超氧阴离子自由基 O_2^- 并保护细胞免受损伤^[15-17]。高血糖是引起氧化应激和氧化物产生的最重要的原因之一，氧化应激在胰岛素抵抗中发挥着关键作用，氧化应激程度增加被认为有助于糖尿病及其并发症的发生发展^[14]。已有研究^[18]证实，抗氧化治疗可以逆转肥胖小鼠模型中脂肪组织的胰岛素抵抗，抗氧化剂补充剂不仅可以降低细胞氧化应激水平，改变膜性质来改善胰岛素作用并降低葡萄糖水平^[19]，也对糖尿病继发性并发症有效。IRS-1/

PI3K/AKT 信号通路是胰岛素调节葡萄糖代谢最主要的信号通路，正常状态下通过级联反应发挥着调节血糖稳态的作用，SOD 分泌不足，MDA 产生过多，机体处于氧化应激状态时会抑制胰岛素与 IRS-1 的结合，进一步抑制胰岛素受体(InsR)和 PI3K 的磷酸化，导致胰岛素信号传导异常，细胞对葡萄糖的摄取和利用能力受损，胰岛素敏感性降低，继而又加重胰岛素抵抗程度^[20]，血糖持续升高促进 T2DM 的发生。本研究中，IF 可以通过缓解 IR-Hep G2 细胞的氧化应激水平，恢复胰岛素与 IRS 的结合，通过 PI3K/AKT 信号途径调节葡萄糖的转运及代谢，发挥胰岛素生理学效应。

4 结论

IF 能够提高 IR-Hep G2 细胞模型中葡萄糖的消耗量，提高 SOD 含量，降低 MDA 含量，改善细胞氧化应激水平，并通过调控 IRS/PI3K/AKT 信号通路改善胰岛素抵抗。该试验从细胞层面叙述了猫棒束孢对胰岛素抵抗改善的上游信号作用机制，后续将继续探讨猫棒束孢对 PI3K/AKT 信号通路下游靶向糖原合成激酶 3 和葡萄糖转运体 4 的调控机制。

【参考文献】

[1] MA RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018,61(6): 1249-1260.
[2] JAMES D E, STÖCKLI J, BIRNBAUM M J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021,22(11): 751-771.
[3] BURGOS-MORÓN E, ABAD-JIMÉNEZ Z, MARAÑÓN A M, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues[J]. J Clin Med, 2019,8(9): 1385.
[4] YU W, DUAN S, YU Z. The effect of Bailing capsules combined with losartan to treat diabetic glomerulosclerosis and the combination's effect on blood and urine biochemistry[J]. Am J Transl Res, 2021,13(6): 6873-6880.
[5] LU Q, LI C, CHEN W, et al. Clinical Efficacy of Jinshuibao Capsules Combined with Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Early Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018,24:6806943.
[6] 王跃凤. 猫棒束孢菌丝粉免疫活性及其化学成分研究[D]. 山西大学,2020.
[7] YANG X, CHEN L, ZHAO L, et al. Cordyceps sinensis-derived fungus Isaria felina ameliorates experimental autoimmune thyroiditis in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2021,140:111733.
[8] 杨喜花,张蕻,任连生,等. 猫棒束孢多糖对小鼠 S180 肉瘤和 H22 肝癌的抑制作用[J]. 中国药物与临床, 2015, 5 (2): 185-186.

- assessment of renal fibrosis by magnetic resonance imaging and ultrasound techniques[J]. Transl Res, 2019, 209:105-120. doi: 10.1016/j.trsl.2019.02.009.
- [4] 刘秋玉,刘伟伟,高建东.肾纤维化诊断生物标志物研究进展[J].医学综述,2019,25(15):2967-2972.
- [5] 刘纪实,Niban 在肾间质纤维化中的研究[D].中南大学,2014.
- [6] 李燕.IRF-1 通过抑制 Klotho 促进肾间质纤维化的机制研究[D].中国人民解放军陆军军医大学,2020. DOI: 10.27001/d.cnki.gtiyu.2020.000028.
- [7] 马园园,刘成海,陶艳艳.肾纤维化动物模型特点与研究进展[J].中国实验动物学报,2018,26(3):398-403.
- [8] 陈勇,黄乔木,葛亮,等.十味芪黄益肾方对腺嘌呤所致肾纤维化大鼠模型 TGF- β 1/Smads/BMP-7 信号通路的影响[J].西部医学,2019,31(8):1178-1184.
- [9] ZHENG G, CAI J, CHEN X, *et al.* Relaxin Ameliorates Renal Fibrosis and Expression of Endothelial Cell Transition Markers in Rats of Isoproterenol-Induced Heart Failure[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(7):960-966.
- [10] 孟晓明,蓝辉耀.转化生长因子- β 与肾脏纤维化的研究进展[J].生理学报,2018,70(6):612-622.
- [11] YANG M, LIU J W, ZHANG Y T, *et al.* The Role of Renal Macrophage, AIM, and TGF- β 1 Expression in Renal Fibrosis Progression in IgAN Patients[J]. Front Immunol, 2021, 14(12):646650.
- [12] 冯婕,孔冉冉,解立怡,等.RACK1 在肾脏纤维化中的作用[J].西部医学,2020,32(11):1576-1579.
- [13] CROIA C, DINI V, LOGGINI B, *et al.* Evaluation of neutrophil extracellular trap deregulated formation in pyoderma gangrenosum[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(9):1340-1344.
- [14] MUSIAL K, BARGENDA A, ZWOLINSKA D. Urine survivin, E-cadherin and matrix metalloproteinases as novel biomarkers in children with chronic kidney disease[J]. Biomarkers, 2015, 20(3):177-182.
- [15] 刘江,杨金国,裴晓惠.尿转化生长因子- β 1 的检测在 IgA 肾病纤维化中的临床意义[J].临床内科杂志,2004(3):192-193.
- [16] BACZKOWSKA T, PERKOWSKA-PTASINSKA A, SADOWSKA A, *et al.* Serum TGF- β 1 correlates with chronic histopathological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients[J]. Transplant Proc, 2005, 37(2):773-775.
- [17] 李祥龙,宋志富,林梦媛,等.Gal-3 及 Runx2 在脑膜瘤中的表达及意义[J].西南医科大学学报,2017,40(2):113-116.
- [18] SUN H, PENG J, CAI S, *et al.* A translational study of Galectin-3 as an early biomarker and potential therapeutic target for ischemic-reperfusion induced acute kidney injury[J]. J Crit Care, 2021, 65:192-199.
- [19] LI LC, LI J, GAO J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 351(2):336-343.
- [20] HENDERSON N C, MACKINNON A C, FARNWORTH S L, *et al.* Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis[J]. Am J Pathol, 2008, 172(2):288-298.
- [21] I F, ZHANG S, JIANG X, *et al.* Diagnostic and prognostic value of galectin-3, serum creatinine, and cystatin C in chronic kidney diseases[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5):e22074.
- [22] OU S M, TSAI M T, CHEN H Y, *et al.* Identification of Galectin-3 as Potential Biomarkers for Renal Fibrosis by RNA-Sequencing and Clinicopathologic Findings of Kidney Biopsy[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:748225.
- [23] CHEN R, WANG L, LIU S, *et al.* Bcl-3 is a novel biomarker of renal fibrosis in chronic kidney disease[J]. Oncotarget, 2017, 8(57):97206-97216.

(收稿日期:2022-07-15;修回日期:2022-11-15;编辑:王小菊)

(上接第 175 页)

- [9] YANG X, ZHANG S, REN L, *et al.* Nephroprotective effects of Isaria felina in rats with adenine-induced chronic renal failure[J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(9):1409-1418.
- [10] ZHOU M, HOU Y, WU J, *et al.* miR-93-5p promotes insulin resistance to regulate type 2 diabetes progression in HepG2 cells by targeting HGF[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5):329.
- [11] 万春平,魏雅改,李晓雪,等.胡椒碱对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢 AMPK 信号通路上游靶点干预机制的研究[J].中国中药杂志,2017,42(3):542-547.
- [12] LIAO Y, LIU K, REN T, *et al.* The characterization, expression and activity analysis of three superoxide dismutases in Eriocheir hepuensis under azadirachtin stress[J]. Fish Shellfish Immunol, 2021, 117:228-239.
- [13] WANG Y, ANDRUKHOV O, RAUSCH-FAN X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis[J]. Front Physiol, 2017, 8:910.
- [14] KARADSHEH N S, QUTTAINEH N A, KARADSHEH S N, *et al.* Effect of combined G6PD deficiency and diabetes on protein oxidation and lipid peroxidation[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1):246.
- [15] NAJAFI A, POURFARZAM M, ZADHOUSH F. Oxidant/antioxidant status in Type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome[J]. J Res Med Sci, 2021, 26:6.
- [16] LI C, MIAO X, LI F, *et al.* Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017:9702820.
- [17] ROSA A C, CORSI D, CAVI N, *et al.* Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses[J]. Molecules, 2021, 26(7):1844.
- [18] SIERRA-RAMIREZ A, LÓPEZ-ACEITUNO J L, COSTA-MACHADO L F, *et al.* Transient metabolic improvement in obese mice treated with navitoclax or dasatinib/quercetin[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12):11337-11348.
- [19] NOBILI V, MANCO M, DEVITO R, *et al.* Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(11-12):1553-1561.
- [20] BEAUPERE C, LIBOZ A, FÈVE B, *et al.* Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):623.

(收稿日期:2022-06-26;修回日期:2022-09-17;编辑:王小菊)