

慢性肾病大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的关系*

黄越熙^{1,2} 毛海霞^{1,2} 张丽玲^{1,2} 李艳^{1,2} 吴蔚桦^{1,2} 欧三桃^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院肾内科, 四川 泸州 646000 2. 四川省肾脏病临床医学研究中心, 四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 探讨腺嘌呤诱导的慢性肾病大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的关系。方法 将 20 只 SPF 级雄性大鼠随机分为对照组($n=10$)和模型组(CKD 组, $n=10$), 模型组给予腺嘌呤灌胃, 对照组给予等体积生理盐水灌胃, 分别于第 3、6 周处死大鼠, 留取血检测尿素氮、肌酐及 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 水平, HE 染色观察肾脏病理改变, Masson 染色观察肾间质纤维化情况及严重程度, 免疫组化染色观察肾组织中 α -SMA 蛋白的表达情况。结果 与对照组相比, CKD 组各时间点的血尿素氮、肌酐、Bcl-3、Gal-3 和 TGF- β 1 水平均明显升高($P<0.05$)。CKD 组大鼠肾组织 HE 染色可见肾小管上皮细胞变性坏死、肾间质纤维化等病理改变; Masson 染色可见蓝色胶原沉积明显增多, 同时 α -SMA 蛋白表达也明显升高($P<0.05$)。CKD 组肾间质胶原纤维相对面积评分明显高于对照组($P<0.05$)。相关性分析显示血 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 水平与肾间质纤维化相对面积呈正相关($r_s=0.776, P<0.001$; $r_s=0.58, P<0.001$; $r_s=0.52, P=0.001$)。结论 腺嘌呤诱导的 CKD 模型大鼠血清 Bcl-3、Gal-3 和 TGF- β 1 水平明显升高, 且与肾纤维化严重程度密切相关, 有望成为评估肾纤维化的新型生物标志物。

【关键词】 慢性肾病; 肾间质纤维化; Bcl-3; Gal-3; TGF- β 1

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 005

Relationship between serum Bcl-3, Gal-3, TGF- β 1 and renal interstitial fibrosis in rats with chronic kidney disease

HUANG Yuexi^{1,2}, MAO Haixia^{1,2}, ZHANG Liling^{1,2}, LI Yan^{1,2}, WU Weihua^{1,2}, OU Santao^{1,2}

(1. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. Sichuan Clinical Research Center for Nephrology, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between adenine-induced serum Bcl-3, Gal-3, TGF- β 1 and renal interstitial fibrosis in rats with chronic kidney disease. **Methods** Twenty rats were randomly divided into normal control group ($n=10$) and model group (CKD group, $n=10$), and the model group was given adenine gavage and the control group was given equal volume of saline gavage, and the rats were executed at the 3rd and 6th weeks, respectively. Blood was collected to detect urea nitrogen, creatinine and Bcl-3, Gal-3, TGF- β 1 levels. HE staining was used to observe renal pathological changes. Masson staining was used to observe interstitial fibrosis and its severity. Immunohistochemical staining was used to observe the expression of α -SMA protein in renal tissues. **Results** Compared with the control group, the levels of blood urea nitrogen, creatinine, Bcl-3, Gal-3 and TGF- β 1 were significantly increased in the CKD group at all time points ($P<0.05$), and the pathological changes of renal tubular epithelial cell degeneration and necrosis and interstitial fibrosis were seen in the renal tissue of the CKD group by HE staining. The expression of α -SMA protein was also significantly increased ($P<0.05$). Correlation analysis showed a positive correlation between blood Bcl-3, Gal-3, and TGF- β 1 levels and the relative area of renal interstitial fibrosis ($r_s=0.776, P<0.001$; $r_s=0.58, P<0.001$; $r_s=0.52, P=0.001$). **Conclusion** Serum Bcl-3, Gal-3 and TGF- β 1 levels were significantly increased in adenine-induced

基金项目: 泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2021LZXNYD-J11)

通讯作者: 欧三桃, E-mail: ousantao@163.com

引用本文: 黄越熙, 毛海霞, 张丽玲, 等. 慢性肾病大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的关系[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 176-181.

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 005

CKD model rats and were closely correlated with the severity of renal fibrosis, which is expected to be a novel biomarker for assessing renal fibrosis.

【Key words】 Chronic kidney disease; Interstitial fibrosis; Bcl-3; Gal-3; TGF- β 1

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)是一个全球性的公共问题,其患病率逐年上升^[1]。而肾纤维化是各种 CKD 进展至终末期的主要病理改变和共同通路,其严重程度与患者的治疗选择及预后判断关系密切,因此准确评估肾纤维化程度具有十分重要的意义^[2]。临床上肾活检是诊断肾纤维化的金标准,可以准确直观地了解肾脏病理改变及判断肾纤维化程度,但是有创操作,实施有一定的局限性,B 超、CT、MRI 等非侵入性手段可一定程度地可用于肾纤维化的判断,但是这些检查只能通过肾脏解剖改变间接反映肾纤维化情况,难以早期发现并判断其严重程度^[3]。而生物标志物既能评估或定量测量某种疾病的生物学和病理学进程,同时也可作为疾病的治疗靶点^[4]。目前研究已经发现多种肾纤维化诊断生物标志物,但尚无公认的判断肾纤维化的标记物,因此深入探讨并筛选出有价值的生物标记物具有十分重要的意义。B 细胞淋巴瘤因子 3(B cell lymphoma 3, Bcl-3)、大鼠半乳糖凝集素 3(Galectin-3, Gal-3)是近年来有应用前景的潜在肾纤维化生物标志物,但其价值还需进一步研究。本研究旨在通过建立腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型并检测大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、转化生长因子 β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平,分析其与肾间质纤维化的关系,探讨其是否可成为判断肾纤维化的新型生物标志物。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 20 只,体重(200 $\pm$ 10) g,8 周龄,购自西南医科大学实验动物中心[SCXK(川)2018-17]。于西南医科大学附属中医医院中西医结合研究中心动物房饲养并取材[SYXK(川)2018-065]。本实验遵循“3R”原则给予人道的关怀。经由西南医科大学实验动物伦理委员会审批通过(swmu20220018)。

1.2 主要仪器及试剂 腺嘌呤(Sigma 公司,美国);Gal-3 ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司,中国)、大鼠 TGF- β 1 ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司,中国)、大鼠 Bcl-3 ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司,中国);Masson 染色液(合肥博美生物科技有限责任公司,中国); α -SMA 抗体(武汉博士德生物工程有限公司,中国);高速冷冻离心机(Eppendorf 公司,德国);全自动生化分析仪(西门子,德国);石蜡切片机(Thermo 公司,美国);光学显微镜(Nikon 公司,

日本);酶标仪(Rayto, RT-6100)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组和模型制备 SPF 级雄性 SD 大鼠 20 只,适应性喂养 1 周后,随机分为对照组($n=10$)和模型组(CKD, $n=10$)。腺嘌呤溶于蒸馏水,制成 2.5%混悬液,CKD 组第 1~4 周每日定时给予腺嘌呤混悬液 250 mg/(kg $\cdot$ d)灌胃,第 5~6 周给予腺嘌呤混悬液 125 mg/(kg $\cdot$ d)灌胃;对照组给予等体积生理盐水灌胃,两组均予以普通饲料喂养。所有大鼠自由进食及饮水,光照时间明暗各半,室温 18 $^{\circ}$ C~25 $^{\circ}$ C。

1.3.2 标本采集 分别于第 3、6 周末处死大鼠,经腹主动脉采血;留取肾组织置于 10%中性福尔马林液中固定,制成石蜡切片,另一部分肾组织冻存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中用。

1.3.3 血尿素氮、肌酐及 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 指标检测 全自动生化分析仪测定大鼠肾功能。酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 含量。所有试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 肾组织 HE 染色 固定的肾组织经脱水、包埋、切片后,脱蜡至水、染色、封片,观察肾脏病理改变。

1.3.5 肾组织 Masson 染色 固定的肾组织经脱水、包埋、切片后,脱蜡至水;切片入 Bouin 液,37 $^{\circ}$ C 温箱内 2 h,流水冲洗;天青石蓝染料滴染 2~3 min,稍水洗;Mayer 苏木素染色液滴染 2~3 min,稍水洗;酸性乙醇分化液分化数秒,流水冲洗 10 min;丽春红品红染色液滴染 10 min,蒸馏水稍水洗;磷钼酸溶液处理 10 min;倾去上液,滴入苯胺蓝染色液染 5 min;弱酸溶液处理 2 min;脱水、透明、中性树胶封固。每例选取 3 张切片观察 10 个非重复视野(200 $\times$),以蓝色为阳性表达,计算 Masson 染色阳性面积占整个视野的百分比,对其进行半定量分析^[5]。半定量评分标准:0 分,无着色;1 分,轻度,面积<10%;2 分,中度,面积 11%~25%;3 分,重度,面积 26%~50%;4 分,极重度,面积>50%。

1.3.6 免疫组化检测大鼠肾组织 α -SMA 蛋白表达 肾组织石蜡切片脱蜡至水后行抗原修复,3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶 10 min,山羊血清封闭液封闭,滴加一抗、二抗、DAB 显色液,苏木素复染,常规脱水封片。每例切片观察 10 个非重复视野(200 $\times$),以

出现棕黄色颗粒为阳性信号,应用 Image-pro Plus 6.0 图像分析软件分析阳性染色所占面积百分比,取其均值,结果用百分比表示^[5]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,GraphPad Prism8.0 作图,正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用

Mann-Whitney *U* 检验。两变量间的相关性分析用 Spearman 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠肾功能比较 与对照组比较,CKD 组大鼠各时间点血尿素氮、肌酐水平均明显升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组大鼠肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of renal function between two groups of rats

	3 周				6 周			
	对照组	CKD 组	<i>Z</i>	<i>P</i>	对照组	CKD 组	<i>Z</i>	<i>P</i>
尿素氮(mmol/L)	6.16±0.65	52.90±19.15 ^①	-2.611	0.008	5.68±0.53	47.86(40.05,94.99) ^②	-2.611	0.008
肌酐(μmol/L)	24.10(23.60,35.25)	212.88±55.70 ^①	-2.611	0.008	22.90(21.90,24.25)	185.76±47.68 ^②	-2.619	0.008

注:与对照组 3 周相比,① $P < 0.05$;与对照组 6 周相比,② $P < 0.05$

2.2 两组大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF-β1 水平比较 与对照组比较,CKD 组大鼠各时间点血 Bcl-3、Gal-3 和

TGF-β1 水平均明显升高($P < 0.05$);在 CKD 组内,Bcl-3 在 6 周的水平较 3 周明显升高($P < 0.05$)。见图 1。

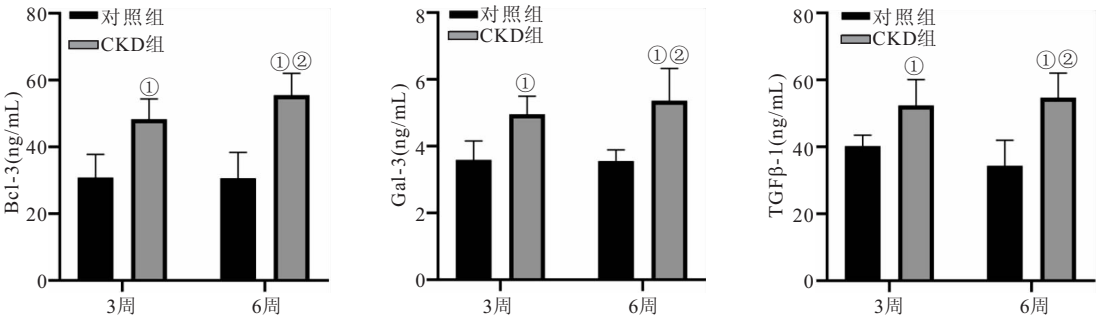


图 1 两组大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF-β1 水平比较

Figure 1 Comparison of serum Bcl-3, Gal-3 and TGF-β1 levels in two groups of rats

注:与对照组同一时间点比较,① $P < 0.05$;与 CKD 组同一时间点比较,② $P < 0.05$

2.3 两组大鼠肾组织 HE 染色情况 对照组各时间点肾组织无明显病理改变,而 CKD 组各时间点可见肾

小管上皮细胞变性坏死、扩张、间质内纤维组织增生以及炎细胞浸润,且第 6 周比第 3 周改变更明显,见图 2。

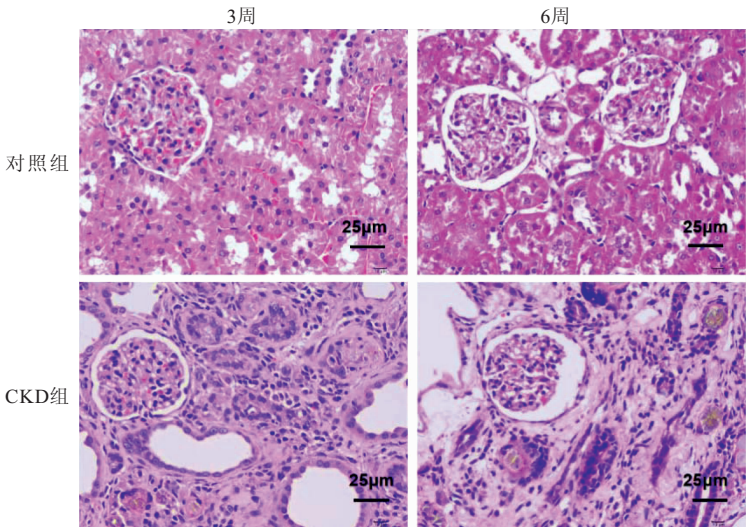


图 2 两组大鼠肾组织 HE 染色

Figure 2 HE staining of renal tissue in two groups of rats

2.4 两组大鼠肾组织 Masson 染色情况及肾间质纤维化评分 对照组大鼠第 3 周末及第 6 周末的肾间质未见明显胶原纤维沉积;CKD 组大鼠肾间质可见蓝色胶原纤维沉积增多,且第 6 周末较第 3 周末明显增多

($P<0.05$)。CKD 组肾间质胶原纤维相对面积评分也明显高于对照组,且第 6 周末高于第 3 周末($P<0.05$)。见图 3。

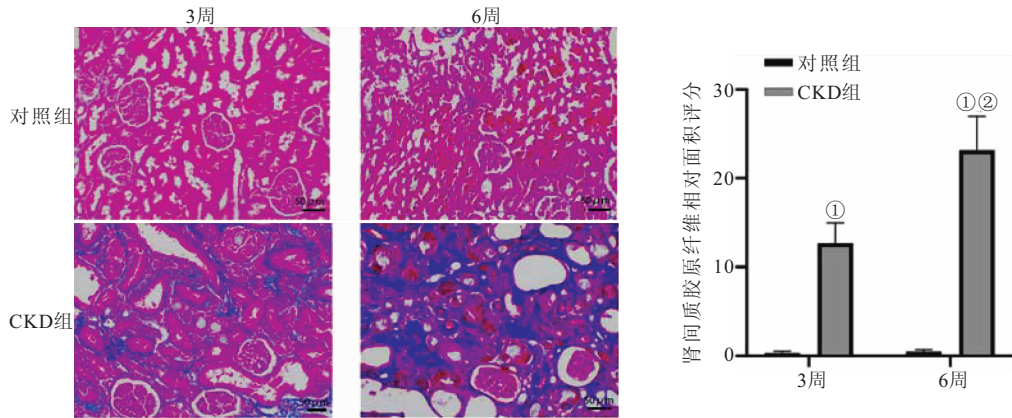


图 3 Masson 染色结果及肾间质胶原纤维相对面积评分

Figure 3 Masson staining results and relative area score of interstitial collagen fibers in the kidney

注:与对照组同一时间点比较,① $P<0.05$;与 CKD 组比较,② $P<0.05$

2.5 两组大鼠 α -SMA 免疫组化染色情况 对照组大鼠各时间点肾间质中未见 α -SMA 的表达,但在

CKD 组大鼠肾间质中 α -SMA 表达明显增加($P<0.05$),见图 4。

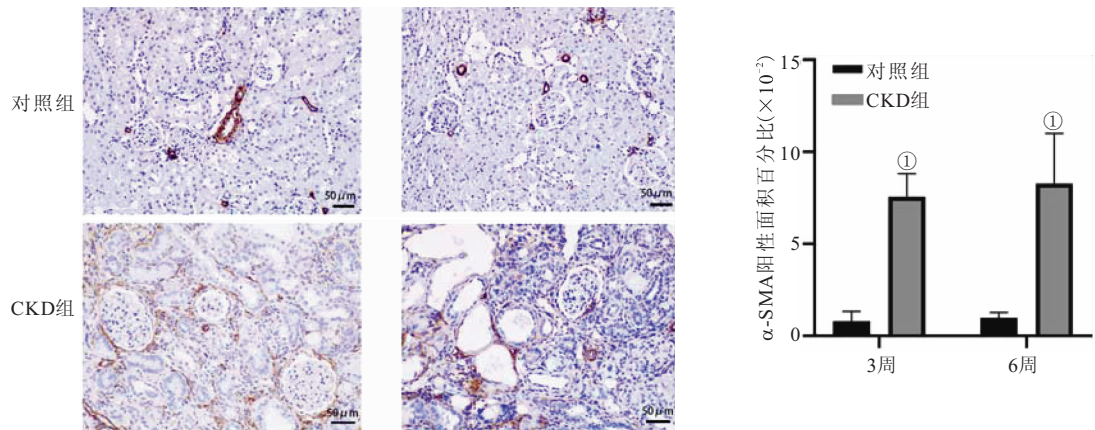


图 4 两组大鼠 α -SMA 免疫组化染色结果及其阳性面积百分比

Figure 4 Immunohistochemical staining results of α -SMA and its positive area percentage in two groups of rats

注:与对照组同一时间点比较,① $P<0.05$

2.6 血 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的相关性分析 CKD 大鼠血 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 水平与肾

间质纤维化相对面积呈正相关($r_s=0.776, P<0.001$; $r_s=0.58, P<0.001$; $r_s=0.52, P=0.001$),见图 5。

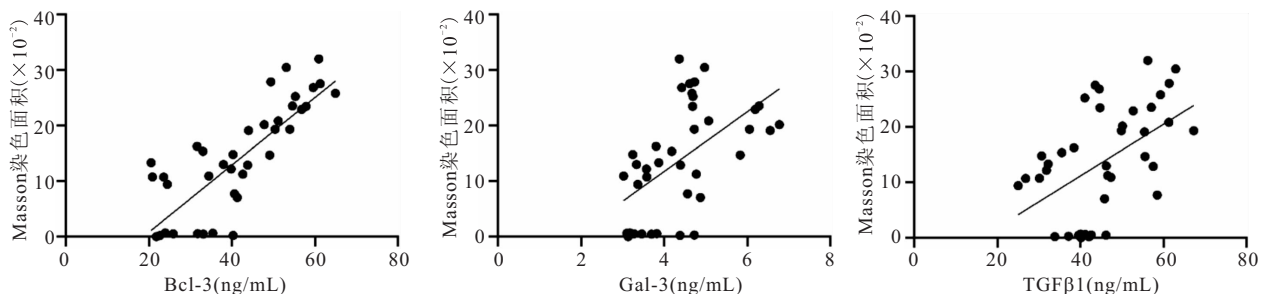


图 5 血 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的相关性分析

Figure 5 Correlation analysis of blood Bcl-3, Gal-3, TGF- β 1 and renal interstitial fibrosis

3 讨论

肾间质纤维化是慢性肾脏病的主要病理改变,是肾脏疾病进展到终末期肾病的主要病因之一^[6],早期预防及干预肾纤维化是延缓肾衰竭的关键措施。肾间质纤维化动物模型的造模方法主要分为手术(单侧输尿管结扎等)、药物(腺嘌呤、环孢素 A 等)和其他^[7]。本研究采用腺嘌呤灌胃制备 CKD 大鼠肾间质纤维化模型,腺嘌呤在黄嘌呤氧化酶的催化下生成 2,8-二羟基腺嘌呤,后者使肾小管发生堵塞,造成血清尿素氮、肌酐、尿酸显著升高,尿酸形成结晶,在肾小管、间质及肾小球部位沉积,导致大量肾单位损伤,最终发生肾间质纤维化^[7-8]。本研究中,HE 染色结果提示 CKD 大鼠模型建立成功。Masson 染色显示 CKD 大鼠肾间质有明显的蓝色胶原纤维沉积,纤维化相关标志物 α -SMA 的表达水平也较对照组明显增加。由于肾脏纤维化主要由常驻成纤维细胞产生,而内皮细胞的转分化可能是其主要来源,在转分化期间,内皮细胞获得间充质标志物 α -SMA^[9]。以上均证实腺嘌呤诱导 CKD 大鼠模型出现了肾间质的纤维化。因此,在腺嘌呤灌胃制备 CKD 大鼠肾间质纤维化模型中探讨 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的关系。

TGF- β 1 家族蛋白是多功能细胞因子,在发育、炎症、免疫和组织重塑和修复等多种生物学过程中起着关键性的作用。且在肾纤维化中,TGF- β 1 是作用较为显著的一种蛋白^[8]。已有研究发现,当发生肾纤维化时,组织^[10-12]、血清^[13-14]和尿液^[10, 14-15]中的 TGF- β 1 水平明显升高。Baczowska 等^[16]研究发现血清 TGF- β 1 浓度可能预测肾移植术后患者肾纤维化的发展。本研究发现 CKD 大鼠各时间点的血清 TGF- β 1 水平明显高于对照组,且其水平与肾间质纤维化之间呈正相关关系,表明随着肾间质纤维化的进展,TGF- β 1 表达水平也逐渐升高。其诱导肾纤维化的可能的机制包括^[10]:①诱导胶原 I 等细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的合成。②诱导基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制物(Tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)的失衡,阻止 ECM 的降解。③对肾脏固有细胞的直接作用。④促进纤维细胞等多种来源的肌纤维化母细胞转分化和增殖,介导纤维化反应。Gal-3 是 β -半乳糖苷结合凝集素 Galectin 家族中 30kDa 的成员,参与了纤维化、心室重构、癌症以及自身免疫和炎症等过程,具有多种生物学功能,是检测各种疾病早期的潜在生物标记物^[17-18]。尽管大量研究^[17, 19-20]发现 Gal-3 在肾纤维化过程中表达上调,可促进肾脏纤维化的发生,但针对血清 Gal-3 水平与肾纤维化的研

究相对较少。研究^[21]表明,较高的循环 Gal-3 水平与发生 CKD 的风险增加和肾功能迅速丧失有关,而进行性 CKD 的发展将导致肾小管间质纤维化。Ou 等^[22]发现血浆 Gal-3 水平升高与肾纤维化风险增加相关,并进一步证明了 Gal-3 与间质纤维化、肾小管萎缩和血管内膜纤维化有关。其次,他们在 RNA 序列分析中发现 Gal-3 在纤维化肾活检样本中表达上调。最后,结合 GO 富集分析以及 KEGG 分析,认为 Gal-3 可能通过调节细胞间粘附和细胞增殖来促进肾纤维化过程。本研究发现 CKD 肾纤维化时血清 Gal-3 明显升高,且与肾纤维化呈正相关,因此 Gal-3 有望成为肾纤维化的血清学标志物。

Bcl-3 是 I κ B 家族的成员,有报道称 Bcl-3 可通过直接结合 Smad3,保护 Smad3 蛋白免受泛素化和降解来调节 TGF β /Smad 信号通路,从而参与肾纤维化^[8, 23]。而目前关于 Bcl-3 与肾纤维化的研究较少。Chen 等^[23]发现 Bcl-3 在 UUO 小鼠模型肾纤维化中显著上调,且在 CKD 患者中,血清 Bcl-3 水平显著高于健康对照组,并且与人附睾蛋白 4(Human epididymis protein 4, HE4)的血清水平高度相关,而 HE4 是肾纤维化的生物标志物,因此他们推断 Bcl-3 可以作为 CKD 肾纤维化的一个新的有价值的生物标志物。本研究亦发现 CKD 大鼠血清 Bcl-3 水平与肾间质纤维化呈正相关,且 6 周的 Bcl-3 水平较 3 周明显升高,这表明 Bcl-3 可能不仅有助于评估肾纤维化,还可反应其严重程度。

本研究存在一定的局限性,仅为小样本的动物实验,且只是初步观察了 CKD 时血清 TGF- β 1、Gal-3 和 Bcl-3 的变化及其与肾纤维化的关系,未能深入探讨其变化价值,且未在临床应用中进一步验证。

4 结论

本研究结果提示,在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型中,血清 TGF- β 1、Gal-3 和 Bcl-3 水平明显增高,且与肾间质纤维化密切相关,有望成为评估肾纤维化的新型生物标志物,未来还需要进一步的前瞻性、大样本的研究来进一步证实本研究的结果以及 TGF- β 1、Gal-3 和 Bcl-3 作为 CKD 患者肾纤维化生物标志物的潜在价值。

【参考文献】

- [1] 李冰珏. ADAM10 激活 Notch 通路调控肾近端小管发育及肾纤维化研究[D]. 浙江大学,2020. DOI: 10. 27461/d. cnki. gzjdx. 2020. 002491.
- [2] 刘曼,刘春,刘刚. IgA 肾病患者肾组织 Klotho 蛋白与肾纤维化的关系[J]. 吉林医学,2019,40(12):2701-2704.
- [3] JIANG K, FERGUSON C M, LERMAN L O. Noninvasive as-

- 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 肾病理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)