

桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制*

陈东¹ 蒋知新² 张洁¹ 史春夏³

(1. 中国人民解放军第 305 医院肾脏内科, 北京 100017; 2. 中国人民解放军第 305 医院中心实验室, 北京 100017;

3. 首都医科大学附属北京潞河医院肾内科, 北京 101149)

【摘要】 目的 探讨桃叶珊瑚苷(AU)对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的影响及分子机制。方法 将肾小管上皮细胞 HK-2 分为对照(Con)组、高糖(HG)组、桃叶珊瑚苷低、中、高浓度(HG+AU-L、M、H)组、HG+miR-NC 组、HG+miR-374 组、HG+AU+anti-miR-NC 组、HG+AU+anti-miR-374 组。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6、TNF- α 水平;流式细胞术检测细胞凋亡;实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miR-374 表达水平。结果 高糖诱导的肾小管上皮细胞中 IL-6、TNF- α 水平升高,细胞凋亡率升高,miR-374 表达水平降低($P<0.05$)。不同浓度桃叶珊瑚苷处理后,IL-6、TNF- α 水平降低,细胞凋亡率降低,miR-374 表达水平升高,呈浓度依赖性($P<0.05$)。miR-374 过表达后,高糖诱导的肾小管上皮细胞中 IL-6、TNF- α 水平降低,细胞凋亡率降低($P<0.05$)。抑制 miR-374 表达逆转了桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的作用。结论 桃叶珊瑚苷通过上调 miR-374 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤。

【关键词】 桃叶珊瑚苷;miR-374;肾小管上皮细胞;炎症反应;凋亡

【中图分类号】 R692.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.004

The mechanism of aucubin up-regulating the expression of miR-374 to inhibit high glucose-induced inflammatory injury of renal tubular epithelial cells

CHEN Dong¹, JIANG Zhixin², ZHANG Jie¹, SHI Chunxia³

(1. Department of Nephrology, 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China;

2. Central Laboratory, The 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China;

3. Department of Nephrology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of aucubin on the inflammatory injury of renal tubular epithelial cells induced by high glucose and its molecular mechanism. **Methods** Renal tubular epithelial cells HK-2 were divided into control (Con) group, high glucose (HG) group, aucubin low, medium and high concentration (HG+AU-L, M, H) groups, and HG+miR-NC Group, HG+miR-374 group, HG+AU+anti-miR-NC group, HG+AU+anti-miR-374 group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect IL-6 and TNF- α levels. The flow cytometry was used to detect cell apoptosis. The real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect miR-374 expression level. **Results** The levels of IL-6 and TNF- α in renal tubular epithelial cells induced by high glucose were increased, the rate of apoptosis was increased, and the expression level of miR-374 was decreased ($P<0.05$). After treatment with different concentrations of aucubin, the levels of IL-6 and TNF- α were decreased, the rate of apoptosis was decreased, and the expression level of miR-374 was increased, in a concentration-dependent manner ($P<0.05$). After the overexpression of miR-374, the levels of IL-6 and TNF- α in renal tubular epithelial cells induced by high glucose were decreased, and the apoptosis rate was decreased ($P<0.05$). Inhibition of miR-374 expression reversed the effect of aucubin on the inflammatory injury of renal tubular epithelial cells induced by high glucose. **Conclusion** Aucubin inhibits the inflammatory injury of renal tubular epithelial cells induced by high glucose by regulating the expression of miR-374.

【Key words】 Aucubin; miR-374; Renal tubular epithelial cells; Inflammatory response; Apoptosis

基金项目:2020 年北京市通州区科委临床大数据专项项目(KJ2020CX004-24)

通信作者:蒋知新, E-mail:658jzx@163.com

引用本文:陈东,蒋知新,张洁桃,等.桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制[J].西部医学,2022,34(2):173-177. DOI:10.

糖尿病肾病是糖尿病并发症之一,目前尚未有针对糖尿病肾病的特定治疗方法,因此,需深入研究其发病机制以开发合适的治疗策略及药物^[1-2]。中药是防治糖尿病肾病的重要方式之一^[3-4]。桃叶珊瑚苷(Aucubin, AU)又名杜仲苷,是从中草药中提取出的天然活性物质,一种环烯醚萜类化合物,具有良好的抗炎和抗氧化作用^[5-6]。研究报道桃叶珊瑚苷可抑制血肿周围脑组织中 TNF- α 的表达^[7]。桃叶珊瑚苷可能通过抑制 MAPKs 炎症信号通路,保护血管内皮细胞免受脂多糖诱导的损伤^[8]。桃叶珊瑚苷可以改善肝脏缺血再灌注损伤和脑损伤中的炎症和氧化应激反应^[9-10]。然而桃叶珊瑚苷对肾小管上皮细胞炎症损伤的影响及机制尚不清楚。研究^[11]报道 miR-374 可能参与糖尿病性视网膜病的血管生成。2 型糖尿病患者血清中 miR-374 高表达^[12]。但 miR-374 对肾小管上皮细胞炎症损伤的影响尚未清楚。本研究探讨桃叶珊瑚苷和 miR-374 对肾小管上皮细胞炎症损伤的影响及桃叶珊瑚苷是否通过调控 miR-374 的表达影响高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤。

1 材料与方法

1.1 实验材料 肾小管上皮细胞 HK-2 (美国 ATCC); DMEM 培养液(美国 Genmed); 葡萄糖(美国 Sigma); 桃叶珊瑚苷(HPLC $\geq 98\%$, 上海宝曼生物科技有限公司); IL-6、TNF- α 酶联免疫吸附试剂盒(ELISA)(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司); Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(日本同仁); 蛋白提取试剂盒(美国 Invent); 荧光定量 PCR 试剂盒(美国 Thermo fisher)。

1.2 细胞培养与分组 用 DMEM 培养液培养肾小管上皮细胞 HK-2, 待细胞生长至 80% 左右时, 用终浓度为 5.5 mmol/L 葡萄糖[对照(Con)组]、25 mmol/L 葡萄糖[高糖(HG)组]处理 HK-2 细胞, 用 25 μ mol/L、50 μ mol/L、100 μ mol/L 桃叶珊瑚苷和 25 mmol/L 葡萄糖[桃叶珊瑚苷低、中、高浓度(HG+AU-L、M、H)组]处理 HK-2 细胞, 48 h 后收集细胞备用; 将 miR-NC、miR-374 转染至 HK-2 细胞后用 25 mmol/L 葡萄糖处理, 记为 HG+miR-NC 组、HG+miR-374 组; 将 anti-miR-NC、anti-miR-374 转染至 HK-2 细胞后用 100 μ mol/L 桃叶珊瑚苷和 25 mmol/L 葡萄糖处理, 记为 HG+AU+anti-miR-NC 组、HG+AU+anti-miR-374 组。

1.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6、TNF- α 水平 收集各组细胞上清液, 按试剂盒说明操作。

1.4 流式细胞术检测肾小管上皮细胞凋亡情况 收集各组细胞, 加 300 μ L 结合缓冲液, 按试剂盒说明操

作, 上流式细胞仪, 检测细胞凋亡率。

1.5 Western blot 法检测 Bcl-2 和 Bax 的蛋白表达

提取各组细胞总蛋白, 定量后通过 SDS-PAGE 分离蛋白, 转膜, 封闭, 加入 Bcl-2 和 Bax 一抗在 4 $^{\circ}$ C 条件下孵育过夜, 加入二抗室温孵育 2 h, 暗室曝光显影, 定影, 分析蛋白条带灰度值, 以 GAPDH 为内参计算蛋白表达水平。

1.6 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miR-374 表达水平 提取肾小管上皮细胞的总 RNA, 合成 cDNA, 设计合成引物, 按试剂盒说明进行 PCR 扩增, 反应结束后根据扩增曲线数据, 按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法 [$\Delta\Delta Ct = (Ct_{目的} - Ct_{内参}) - (Ct_{对照组} - Ct_{内参})$] 计算 miR-374 的相对表达量。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较行 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症因子表达的影响 与 Con 组比较, HG 组 HK-2 细胞中 IL-6、TNF- α 水平升高 ($P < 0.05$); 与 HG 组比较, 桃叶珊瑚苷低、中、高浓度组 HK-2 细胞中 IL-6、TNF- α 水平降低, 且呈浓度依赖性 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症因子表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 1 The effect of aucubin on the expression of inflammatory factors in HK-2 cells induced by high glucose

分组	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Con 组	34.01 \pm 3.09	20.30 \pm 2.32
HG 组	172.15 \pm 10.27 ^①	91.91 \pm 8.21 ^①
HG+AU-L 组	125.01 \pm 10.05 ^②	72.84 \pm 6.85 ^②
HG+AU-M 组	83.35 \pm 7.52 ^③	55.40 \pm 5.11 ^③
HG+AU-H 组	51.69 \pm 4.54 ^{③④}	36.61 \pm 3.19 ^{③④}
<i>F</i>	482.275	232.375
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注: 与 Con 组比较, ① $P < 0.05$; 与 HG 组比较, ② $P < 0.05$; 与 HG+AU-L 组比较, ③ $P < 0.05$; 与 HG+AU-M 组比较, ④ $P < 0.05$

2.2 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡的影响 与 Con 组比较, HG 组 HK-2 细胞凋亡率升高, Bcl-2 表达水平降低, Bax 表达水平升高 ($P < 0.05$); 与 HG 组比较, 桃叶珊瑚苷低、中、高浓度组 HK-2 细胞凋亡率降低, Bcl-2 表达水平升高, Bax 表达水平降低, 呈浓度依赖性 ($P < 0.05$)。见图 1, 表 2。

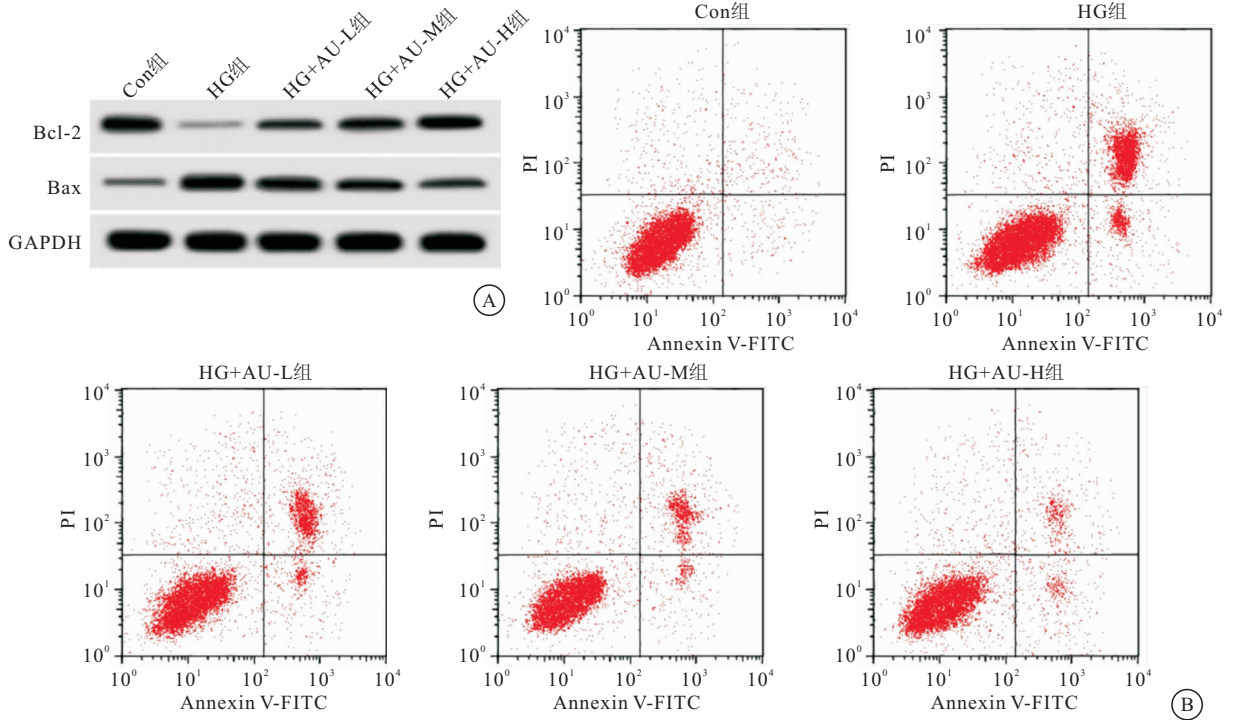


图 1 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡的影响

Figure 1 The effect of aucubin on the apoptosis of HK-2 cells induced by high glucose

注: A. 凋亡相关蛋白表达; B. 细胞凋亡流式图

表 2 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 The effect of aucubin on the apoptosis of HK-2 cells induced by high glucose

分组	凋亡率($\times 10^{-2}$)	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
Con 组	5.49 \pm 0.54	0.64 \pm 0.04	0.24 \pm 0.02
HG 组	29.87 \pm 2.03 ^①	0.17 \pm 0.02 ^①	0.76 \pm 0.05 ^①
HG+AU-L 组	21.21 \pm 2.13 ^②	0.32 \pm 0.03 ^②	0.63 \pm 0.06 ^②
HG+AU-M 组	14.45 \pm 1.07 ^③	0.45 \pm 0.04 ^③	0.52 \pm 0.05 ^③
HG+AU-H 组	8.75 \pm 0.77 ^{③④}	0.59 \pm 0.05 ^{③④}	0.32 \pm 0.04 ^{③④}
F	405.207	240.621	196.047
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Con 组比较,① $P<0.05$;与 HG 组比较,② $P<0.05$;与 HG+AU-L 组比较,③ $P<0.05$;与 HG+AU-M 组比较,④ $P<0.05$

2.3 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞 miR-374 表达的影响 与 Con 组比较, HG 组 HK-2 细胞中 miR-374 表达水平降低($P<0.05$);与 HG 组比较,桃叶珊瑚苷低、中、高浓度组 HK-2 细胞中 miR-374 表达水平升高,呈浓度依赖性($P<0.05$)。见表 3。

表 3 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞 miR-374 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 3 The effect of aucubin on the expression of miR-374 in HK-2 cells induced by high glucose

分组	miR-374
Con 组	1.00 \pm 0.05
HG 组	0.28 \pm 0.03 ^①
HG+AU-L 组	0.43 \pm 0.04 ^②
HG+AU-M 组	0.60 \pm 0.04 ^③
HG+AU-H 组	0.81 \pm 0.05 ^{③④}
F	411.082
P	<0.001

注:与 Con 组比较,① $P<0.05$;与 HG 组比较,② $P<0.05$;与 HG+AU-L 组比较,③ $P<0.05$;与 HG+AU-M 组比较,④ $P<0.05$

2.4 miR-374 过表达对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤的影响 与 HG+miR-NC 组比较, HG+miR-374 组 HK-2 细胞中 miR-374 表达水平升高, IL-6、TNF- α 水平降低, HK-2 细胞凋亡率降低, Bcl-2 表达水平升高, Bax 表达水平降低($P<0.05$), 见表 4、图 2。

表 4 miR-374 过表达对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 4 The effect of miR-374 overexpression on the inflammatory injury of HK-2 cells induced by high glucose

分组	miR-374	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	凋亡率($\times 10^{-2}$)	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
HG+miR-NC 组	1.00 \pm 0.07	173.05 \pm 13.77	93.26 \pm 8.52	29.71 \pm 2.56	0.16 \pm 0.02	0.77 \pm 0.06
HG+miR-374 组	3.15 \pm 0.21 ^①	62.78 \pm 6.13 ^①	41.96 \pm 5.50 ^①	10.97 \pm 1.07 ^①	0.51 \pm 0.05 ^①	0.41 \pm 0.04 ^①
F	29.138	21.947	15.176	20.262	19.498	14.977
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HG+miR-NC 组比较,① $P<0.05$

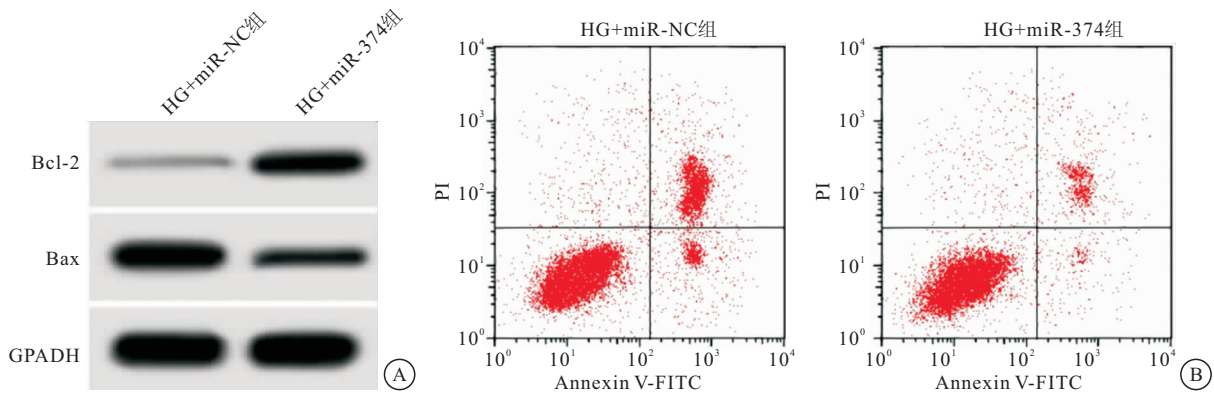


图 2 miR-374 过表达对高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡的影响

Figure 2 The effect of miR-374 overexpression on the apoptosis of HK-2 cells induced by high glucose

注:A. 凋亡相关蛋白表达;B. 细胞凋亡流式图

2.5 抑制 miR-374 表达逆转了桃叶珊瑚苷(100 μmol/L)对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤的作用 与 HG+AU+anti-miR-NC 组比较, HG+AU+anti-miR-374

组 HK-2 细胞中 miR-374 表达水平降低, IL-6、TNF-α 水平升高, HK-2 细胞凋亡率升高, Bcl-2 表达水平降低, Bax 表达水平升高($P < 0.05$), 见图 3, 表 5。

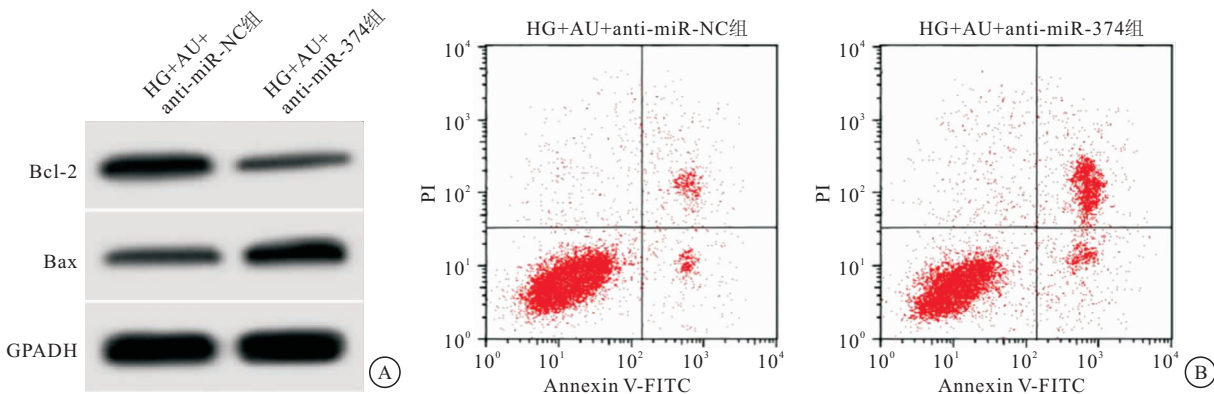


图 3 抑制 miR-374 表达逆转了桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡的作用

Figure 3 Inhibition of miR-374 expression reversed the effect of aucubin on the apoptosis of HK-2 cells induced by high glucose

注:A. 凋亡相关蛋白表达;B. 细胞凋亡流式图

表 5 抑制 miR-374 表达逆转了桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤的作用($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 5 Inhibition of miR-374 expression reversed the effect of aucubin on the inflammatory injury of HK-2 cells induced by high glucose

分组	miR-374	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	凋亡率($\times 10^{-2}$)	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
HG+AU+anti-miR-NC 组	1.00±0.06	50.74±4.30	35.61±4.24	8.09±0.82	0.57±0.04	0.30±0.03
HG+AU+anti-miR-374 组	0.24±0.02 ^①	140.92±13.05 ^①	78.50±7.38 ^①	23.21±2.19 ^①	0.27±0.02 ^①	0.67±0.06 ^①
F	36.050	19.690	15.118	19.397	20.125	16.547
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HG+AU+anti-miR-NC 组比较, ① $P < 0.05$

3 讨论

肾小管损伤在糖尿病肾病中起着重要作用, 且不同炎症因子都参与其中, 其中肾小管上皮细胞能分泌多种细胞因子, 导致间质炎症和纤维化的发生, 介导糖尿病肾病发生与发展; 而中药成分在治疗糖尿病肾病中有显著优势, 干预糖尿病肾病的炎症机制^[13-17]。桃叶珊瑚苷是一种具有来源丰富, 安全性良好和有益生物活性众多的化合物, 具有很高的潜在价值, 可用

于保健产品和药品^[18]。桃叶珊瑚苷可通过 NF-κB 通路抑制 LPS/IFN-γ 诱导的 BV2 小胶质细胞中促炎因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 的水平^[19]。桃叶珊瑚苷可减少急性肺损伤小鼠肺内 TNF-α 表达, 增加抑炎因子 IL-10 的表达, 从而减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤^[20]。桃叶珊瑚苷通过下调 Bax、Caspase-3 表达上调 Bcl-2 表达, 抑制 HaCaT 细胞凋亡^[21]。以上研究均表明桃叶珊瑚苷具有抗炎及保护细胞免受损伤的

作用。本实验用高糖处理 HK-2 细胞模拟体外糖尿病肾病模型,然后用不同浓度桃叶珊瑚苷处理,结果显示,IL-6、TNF- α 水平及细胞凋亡率降低,Bcl-2 表达水平升高,Bax 表达水平降低,呈浓度依赖性;IL-6、TNF- α 是主要的促炎因子,其高水平加剧炎症反应^[22];因此,本实验表明桃叶珊瑚苷可浓度依赖性的抑制高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡和炎症反应,即桃叶珊瑚苷可抑制高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤。提示,桃叶珊瑚苷可能是一种有希望的糖尿病肾病的防治中药。

研究表明^[23] miRNA 可参与调控肾小管上皮细胞损伤过程。研究报道^[24] miR-374 通过靶向 Wnt5a 改善脑缺血再灌注损伤。miR-374 过表达可防止胸腔硬膜外麻醉后小鼠心肌缺血-再灌注损伤^[25]。miR-374 可以通过激活 PI3K / Akt 通路靶向 SP1,减轻七氟醚预处理的大鼠心肌缺血再灌注损伤^[26]。本实验结果显示,高糖诱导的 HK-2 细胞中 miR-374 表达水平降低;过表达 miR-374 后,IL-6、TNF- α 水平降低,细胞凋亡率降低,表明过表达 miR-374 后抑制了高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡和炎症反应。此外,本实验发现不同浓度桃叶珊瑚苷可提高 miR-374 的表达水平高,而抑制 miR-374 表达逆转了桃叶珊瑚苷对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症损伤的作用。

4 结论

本实验结果提示,桃叶珊瑚苷通过上调 miR-374 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤。

【参考文献】

- [1] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6):884-895.
- [2] 郑文,潘少康,刘东伟,等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(06):476-480.
- [3] WANG Y, ZHAO H, WANG Q, *et al.* Chinese herbal medicine in ameliorating diabetic kidney disease via activating autophagy [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:9030893-9030893.
- [4] LU Z, ZHONG Y, LIU W, *et al.* The Efficacy and mechanism of chinese herbal medicine on diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:2697672.
- [5] 韩曼飞,张刘强,李医明,等. 天然桃叶珊瑚苷及其衍生物的化学结构和药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(19):210-218. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.031.
- [6] SHEN B, ZHAO C, WANG Y, *et al.* Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6):4063-4075.
- [7] 刘秋庭,姚靓,涂鄂文,等. 桃叶珊瑚苷对脑出血大鼠的神经保护作用及对肿瘤坏死因子 α 的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(3):34-37.
- [8] 沈晓飞,王祎. 桃叶珊瑚苷对脂多糖诱导的血管内皮细胞炎症损伤的保护作用[J]. *华西药理学杂志*, 2019, 34(5):458-462.
- [9] ZHANG S, FENG Z, GAO W, *et al.* Aucubin attenuates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting the HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling pathway, oxidative stress, and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:544124.
- [10] WANG H, ZHOU X M, WU L Y, *et al.* Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):188.
- [11] SHAO D, HE S, YE Z, *et al.* Identification of potential molecular targets associated with proliferative diabetic retinopathy[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1):143.
- [12] 师苹,卢超,郝丽美,等. 2 型糖尿病患者血清 miR-374b 的表达及其潜在机制[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(9):2270-2275.
- [13] 李申. 糖尿病肾病肾小管损伤机制[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(3):265-268,219.
- [14] 王玲,李育,顾春艳. 中药成分治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(5):524-528.
- [15] CHEN S J, LV L L, LIU B C, *et al.* Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3):e12763.
- [16] 许雯雯,向少伟,任倩倩,等. 糖尿病肾病炎症机制与中医药治疗研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(11):141-145.
- [17] 何荃,王萌,魏娟,等. 冬凌草甲素抑制 NF- κ B p65 活化对糖尿病肾病幼龄大鼠肾损伤和免疫紊乱的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(11):1646-1650,1656.
- [18] ZENG X, GUO F, OUYANG D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin[J]. *Fitoterapia*, 2020, 140:104443.
- [19] 牛蕾. 桃叶珊瑚苷基于 NF- κ B 通路抑制 LPS/IFN- γ 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症作用的研究[D]. 辽宁:大连理工大学, 2019.
- [20] 潘冰冰,周勇,孔高茵,等. 桃叶珊瑚苷减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(2):128-133.
- [21] 陈巧云,王业秋,曲岩,等. 桃叶珊瑚苷对光损伤 HaCaT 细胞 Bax, Bcl-2, Caspase-3 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(1):24-27.
- [22] 陈雄,鲁沈源,刘永峰,等. AMPK 对大鼠 OSAS 模型所致胰岛素抵抗的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(2):203-206.
- [23] SU J, REN J, CHEN H, *et al.* MicroRNA-140-5p ameliorates the high glucose-induced apoptosis and inflammation through suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway in human renal tubular epithelial cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3):BSR20192384.
- [24] XING F, LIU Y, DONG R, *et al.* miR-374 improves cerebral ischemia reperfusion injury by targeting Wnt5a[J]. *Exp Anim*, 2020, 70(1):126-136.
- [25] ZHAO Z, ZHAO Y, YING CHUN L, *et al.* Protective role of microRNA-374 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice following thoracic epidural anesthesia by downregulating dystrobrevin alpha-mediated Notch1 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):10726-10740.
- [26] ZHANG S B, LIU T J, PU G H, *et al.* MicroRNA-374 exerts protective effects by inhibiting SP1 through activating the PI3K/Akt pathway in rat models of myocardial ischemia-reperfusion after sevoflurane preconditioning [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1455-1470.