DOI:10.16016/j.2097-0927.202210008

CPT1A 对糖尿病肾病肾间质纤维化的保护作用

熊 莉,赵景宏,何 婷,肖堂利,刘 赤 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肾内科,全军肾脏病中心,重庆市慢性肾脏病防治重点实验室,重庆市肾病与泌尿系统疾病临床医学研究中心

[**摘要**] **目的** 探讨肉碱棕榈酰转移酶 1A(palmitoyl-transferase 1A, CPT1A)在糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)肾间质纤维化中的作用。**方法** 16 只 4 周龄雄性 C57BL/6 小鼠随机分为(n = 8):对照组(Ctrl 组,给予普通饲料喂养)和 DKD 组[通过高脂饮食联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)制备 DKD 模型]。每 4 周收集小鼠 24 h 尿液,检测空腹血糖和体质量。建模 16 周(小鼠 20 周龄)后取材并检测 2 组小鼠血肌酐水平、尿蛋白/尿肌酐比值,PAS 和 Masson 染色观察肾小球病理改变和肾间质纤维化程度,免疫组化染色、Western blot 观察 CPT1A 及纤维化标志物的表达。体外培养人近端肾小管上皮细胞(proximal tubular cell line, HK-2)后分 3 组:正常对照(Ctrl)组、30 mmol/L 高糖(high glucose, HG)组、30 mmol/L 甘露醇(mannitol, M)组,孵育 48 h 后观察 CPT1A、纤维化标志物的表达。CPT1A 过表达质粒转染 HK-2 细胞后再予以 30 mmol/L 高糖处理,观察各组细胞形态和纤维化标志物的表达。**结果** 与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠肾小球体积增大、系膜基质增多和出现肾间质纤维化,同时血肌酐、尿蛋白/尿肌酐比值显著升高(P<0.05),肾组织 CPT1A 表达明显降低,而纤维化标志物表达显著升高。体外实验中:高糖导致 HK-2 细胞失去原有形态、呈长梭形改变,CPT1A 表达降低和纤维化标志物表达升高,并与渗透压改变无关。而 CPT1A 过表达能抑制高糖诱导的 HK-2 细胞形态改变和纤维化标志物高表达。**结论** 上调 CPT1A 表达可能对糖尿病肾病肾间质纤维化具有潜在的抑制作用。

[**关键词**] 肉碱棕榈酰转移酶 1A;糖尿病肾病;肾间质纤维化;人近端肾小管上皮细胞
[**中图法分类号**] R363.22; R587.2; R692 [**文献标志码**] A

CPT1A protects against renal fibrosis in mouse model of diabetic kidney disease

XIONG Li, ZHAO Jinghong, HE Ting, XIAO Tangli, LIU Chi Department of Nephrology, PLA Center for Nephrology, Chongqing Key Laboratory for Prevention and Treatment of Chronic Kidney Diseases, Chongqing Clinical Research Center of Kidney and Urology Diseases, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of carnitine palmitoyl-transferase 1A (CPT1A) on renal interstitial fibrosis in diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 16 4-week-old male C57BL/6 mice were randomly divided into Control (Ctrl) group (n=8) and DKD group (n=8). The mice of Ctrl group were fed with normal diet, and those from the DKD group were inflicted with intraperitoneal streptozotocin injection plus high fat diet (STZ/HFD) to induce DKD model. Their 24-hour urine were collected, and fasting blood glucose level and body weight were measured every 4 weeks. After 16 weeks of modeling, the mice (aged 20 weeks) were sacrificed, and the levels of serum creatinine, urine creatinine and urine albumin were measured. PAS and Masson stainings were used to analyze the renal glomerulus morphology and interstitial fibrosis. Immunohistochemical assay and Western blotting were performed to detect

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(82270762)
[**通信作者**] 刘 赤,E-mail: chiliu@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

the expression of CPT1A and fibrosis markers. In *in vitro* study, human proximal tubular epithelial HK-2 cells were divided into Ctrl group, HG group (30 mmol/L glucose treatment), and M group (30 mmol/L mannitol treatment). After treatment for 48 h, the protein levels of CPT1A and fibrosis markers were detected with Western blotting. After HK-2 cells were transfected with CPT1A overexpression plasmid and then treated with 30 mmol/L glucose, cell morphological changes and the expression of CPT1A and fibrosis markers were observed. **Results** The mice of the DKD group had obvious glomerulus hypertrophy, mesangial expansion and renal interstitial fibrosis, increased levels of serum creatinine and urine albumin/creatinine ratio ($P<0.05$), decreased CPT1A expression, and elevated protein levels of fibrosis markers when compared with the mice of the Ctrl group. In *in vitro* experiment, HG treatment induced the morphological changes of HK-2 cells into long spindle-shape, decreased level of CPT1A, and increased levels of fibrosis markers, which were not affected by alterations of osmotic pressure. However, CPT1A overexpression significantly reversed these HG-induced morphological changes and high expression of fibrosis markers . **Conclusion** Overexpression of CPT1A may show potential inhibitory effect on renal interstitial fibrosis in DKD mice.

[**Key words**] carnitine palmitoyl-transferase 1A; diabetic kidney disease; renal interstitial fibrosis; human proximal tubular cells

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82270762). Corresponding author: LIU Chi, E-mail: chiliu@tmmu.edu.cn

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病微血管病变的严重并发症之一,约30%的1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和40%的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者会发生DKD[1]。DKD以进行性白蛋白尿增加和/或肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降为主要临床表现,病理改变为肾小球肥大、肾小球硬化和肾间质纤维化,进而最终发展至终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)。全球30%~50%的ESRD来自DKD[2],因此对DKD的防治尤为重要。近年来有相当一部分病人的临床表现仅为eGFR下降而并无蛋白尿的出现,并且在无蛋白尿的情况下肾功能依然会持续下降[3],进一步证实在DKD的发病机制中,肾小管损伤可能独立并先于肾小球损伤,并导致肾间质纤维化的发生。

肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyl-transferase 1A, CPT1A)是脂肪酸β-氧化(fatty acid β-oxidation, FAO)的关键限速酶之一,其生物学作用是将脂酰CoA载入线粒体内膜进行FAO。CPT1A与多种疾病关联。CPT1A缺乏的患者存在长链脂肪酸氧化障碍,严重者在新生儿时期即可表现为酮症性低血糖和肝功能衰竭[4]。相反,增强CPT1A的表达可以促进FAO。同时,CPT1A可以抑制细胞凋亡而延缓肺纤维化的发生[5];肾小管上皮细胞过表达CPT1A可以恢复线粒体稳态而防止慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)肾间质纤维化[6]。然而,CPT1A在DKD发生发展中的作用却还有待深入探讨。因此,本研究以高脂饮食联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)制备的DKD模型小鼠及人近端肾小管上皮细胞(proximal tubular cell line, HK-2)为研究对象,观察CPT1A和纤维化标志物α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、纤维粘连蛋白(Fibronectin)表达变化。CPT1A过表达质粒转染HK-2细胞后再予以高糖处理,观察其对高糖状态下HK-2细胞纤维化标志物表达的影响,探讨CPT1A在DKD肾间质纤维化进程中的生物学效应,为防治DKD肾间质纤维化提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料与试剂

16只4周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠、高脂饲料购自北京华阜康公司。HK-2细胞株购自美国ATCC细胞库。STZ、葡萄糖、甘露醇购自美国Sigma公司。CPT1A抗体、α-SMA抗体购自美国Abcam公司。Fibronectin抗体、荧光二抗购自美国CST公司。肌酐试剂盒、PAS染色试剂盒购自南京建成公司。Masson染色试剂盒购自索莱宝公司。CPT1A过表达质粒购自优宝生物公司。转染试剂购自美国赛默飞公司。

1.2 制备动物模型和分组

根据文献[7]采用高脂饮食联合STZ制备DKD小鼠模型:16只4周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组(control, Ctrl)和DKD组,每组8只,Ctrl组给予普通饲料喂养,DKD组给予高脂饲料喂养。喂养4周后,DKD组小鼠连续腹腔注射低剂量STZ(50 mg/kg)5 d,于注射药物前禁食不禁水4 h。2组小鼠继续相应饲料喂养12周。每4周监测2组小鼠空腹血糖、体

质量和收集 24 h 尿液。建模 16 周(小鼠 20 周龄)后取材。

1.3 生化指标的检测

监测血糖前禁食不禁水 8 h,取尾静脉血血糖仪监测血糖水平。采用肌酐、尿蛋白试剂盒分别检测 2 组小鼠血肌酐、尿肌酐和尿蛋白水平。具体操作严格按照试剂盒说明书。

1.4 化学染色

取 2 组小鼠肾组织,4%多聚甲醛固定 24 h 后脱水、包埋,切片厚度为 3 μm,石蜡切片经二甲苯、无水乙醇脱蜡。按照试剂盒说明书完成 PAS、Masson 染色,观察 2 组小鼠肾小球形态和肾间质胶原沉积。于 OLYMPUS 显微镜下观察和采集图像。

1.5 免疫组织化学染色

小鼠肾组织固定、脱水、包埋、切片、脱蜡流程同 PAS 染色。柠檬酸盐修复液进行高温、高压修复抗原,自然冷却后流水冲洗。免疫组化用内源性过氧化物酶阻断剂阻断内源性过氧化物酶,封闭液封闭 30 min,一抗 4 ℃孵育过夜。次日 37 ℃复温 1 h,流水冲洗切片,孵育连有辣根过氧化物酶的山羊抗鼠/兔二抗或连接 Cy3 的荧光二抗,37 ℃孵育 1 h 后流水冲洗。免疫组化切片进行 DAB 显色及苏木精复染后梯度浓度酒精脱水,后以二甲苯透明及中心树脂封片,OLYMPUS 显微镜观察和采集图像。免疫荧光切片 DAPI 染色后,用抗荧光淬灭封片剂封片,蔡司激光共聚焦显微镜进行观察和采集图像。

1.6 HK-2 细胞培养及分组

HK-2 细胞株用含有 10%胎牛血清 DMEM/F12 低糖培养基(5.5 mmol/L 葡萄糖)于 37 ℃,5% CO_2 的恒温培养箱培养。当细胞贴壁融合至 40%后更换为无血清 DMEM/F12 低糖培养基同步化 8 h,再更换为有血清培养基,分 3 组进行处理:正常对照(Ctrl)组、30 mmol/L 高糖(high glucose, HG)组、30 mmol/L 甘露醇(mannitol, M)组,继续培养 48 h 后收集细胞提取蛋白。

1.7 细胞转染及分组

HK-2 细胞接种于六孔板,当细胞贴壁融合至 60%后进行转染。实验分 3 组:正常对照(Ctrl)组、空载体质粒(pNC)组、CPT1A 过表达(pCPT1A)组。Ctrl 组不做任何处理。首先将 Lip3000 与无血清培养基 OPTI-MEM 混合,P3000 和空载体质粒或表达 CPT1A 的质粒与 OPTI-MEM 混合,分别静置 5 min 后混合,再静置 20 min 后加入 pNC 组或 pCPT1A 组细胞。转染 6 h 后更换为完全培养基继续培养 24 h。再对各组细胞进行不同处理,分为 4 组:① pNC+Ctrl 组:转染空载体质粒后,正常葡萄糖浓度(5.5 mmol/L)孵育 48 h;② pNC+HG 组:转染空载体质粒后,30 mmol/L 葡萄糖孵育 48 h;③ pCPT1A+Ctrl 组:转染表达 CPT1A 的质粒后,正常葡萄糖浓度(5.5 mmol/L)孵育 48 h;④ pCPT1A+HG 组:转染表达 CPT1A 的质粒后,30 mmol/L 葡萄糖孵育 48 h。

1.8 Western blot 实验

取部分肾皮质组织装入 1.5 mL EP 管,加入适量 RIPA 裂解液,于组织碾磨仪碾磨,冰上裂解 1 h;细胞样本直接加入 RIPA 裂解液,冰上裂解 40 min。12 000×g 离心 15 min 后取上清液,BCA 定量后制成蛋白样本。配制 10%的 SDS-PAGE 凝胶进行电泳, 275 mA 转膜 90 min,封闭液常温封闭 1 h。一抗稀释后(1∶1 000)4 ℃过夜孵育条带。第 2 天 TBST 洗膜,孵育稀释的(1∶2 000)连有辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠或兔 IgG 二抗 37 ℃ 1 h。TBST 洗膜后于暗室使用 FluorChemHD2 系统显影。使用 Image J 进行条带灰度分析,统计各组蛋白相对表达量。

1.9 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8 进行统计学分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验或单因素方差分析。$P<0.05$ 有统计学差异。

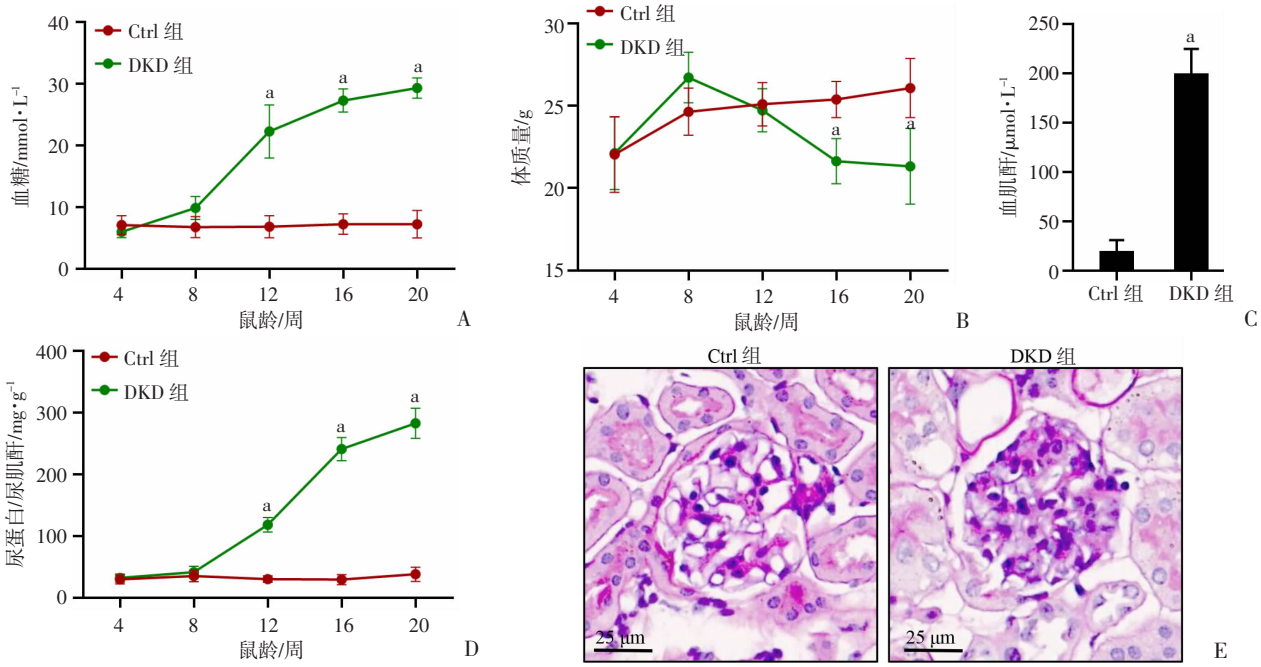
2 结果

2.1 DKD 小鼠模型的评价

Ctrl 组小鼠状态良好,DKD 组小鼠于建模后第 8 周(小鼠 12 周龄)出现明显的多饮、多尿、多食和血糖升高($P<0.001$,图 1A)。建模 16 周后(小鼠 20 周龄),与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠体质量减少($P<0.001$,图 1B),血肌酐、尿蛋白/尿肌酐比值显著升高($P<0.001$,图 1C~D)。肾组织 PAS 染色结果显示,与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠肾小球体积增大,系膜基质增多(图 1E)。以上结果表明 DKD 小鼠建模成功。

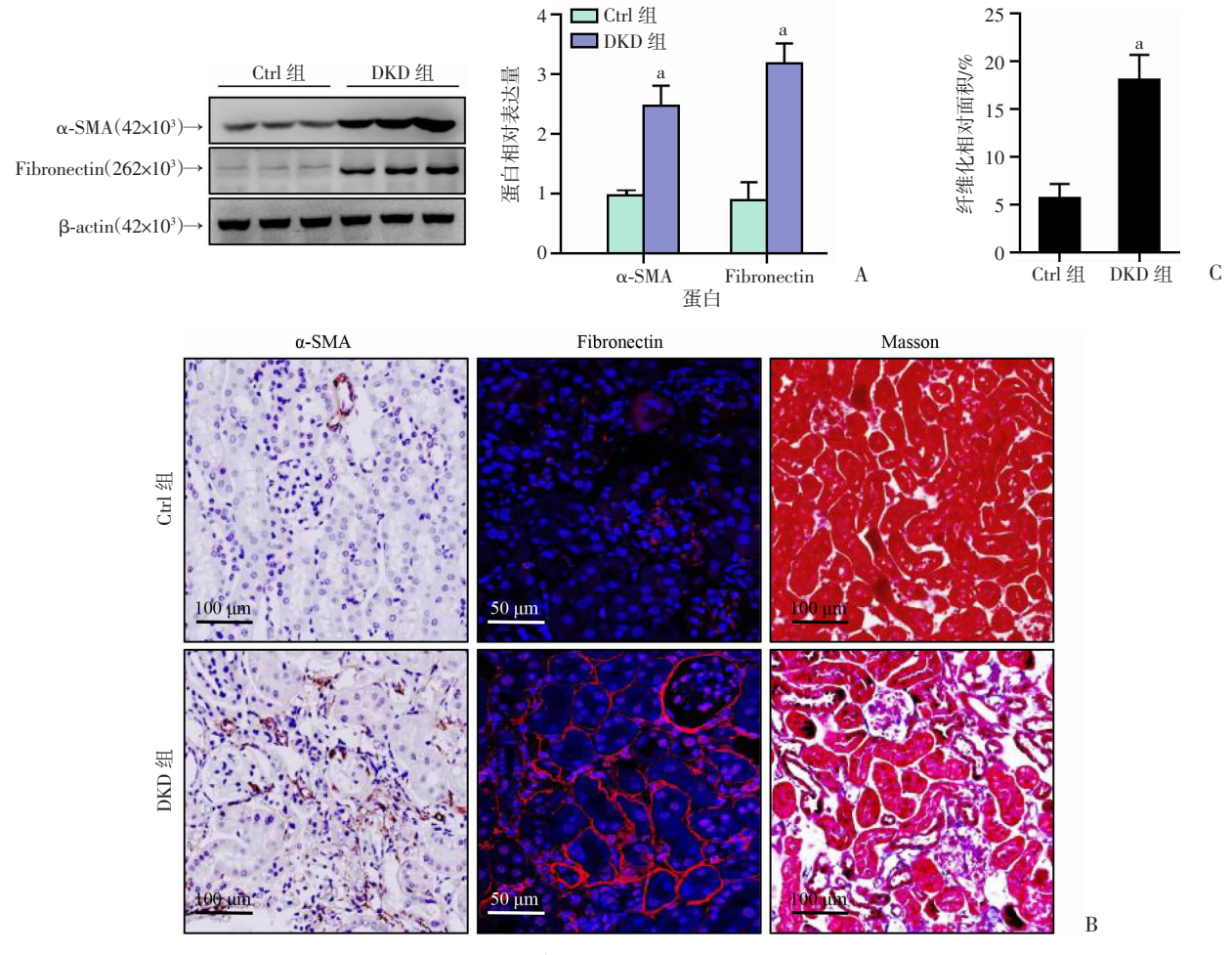
2.2 DKD 小鼠肾间质纤维化情况

Western blot 检测显示:与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠肾组织纤维化标志物 α-SMA 和 Fibronectin 表达显著升高(图 2A)。免疫染色结果显示:DKD 组小鼠肾间质 α-SMA 和 Fibronectin 高表达(图 2B)。Masson 染色显示:与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠肾间质出现了明显的胶原沉积(图 2B);定量分析显示 DKD 组小鼠肾间质纤维化面积显著增加($P<0.05$,图 2C)。以上结果说明,与 Ctrl 组相比,DKD 组小鼠出现了明显的肾间质纤维化。



A:血糖;B:体质量;C:血肌酐水平;D:尿蛋白/尿肌酐比值;E:肾组织 PAS 染色　a:$P<0.001$,与 Ctrl 组比较

图 1　2 组小鼠不同周龄血糖、体质量、血肌酐、尿蛋白/尿肌酐比值、PAS 染色比较　($n=8,\bar{x}\pm s$)



A:Western blot 检测结果及半定量分析;B:肾组织免疫化学染色、Masson 染色;C:肾纤维化面积定量分析　a:$P<0.01$,与 Ctrl 组比较

图 2　2 组小鼠肾纤维化标志物的表达情况　($n=8,\bar{x}\pm s$)

2.3 DKD 小鼠肾小管上皮细胞 CPT1A 的表达情况

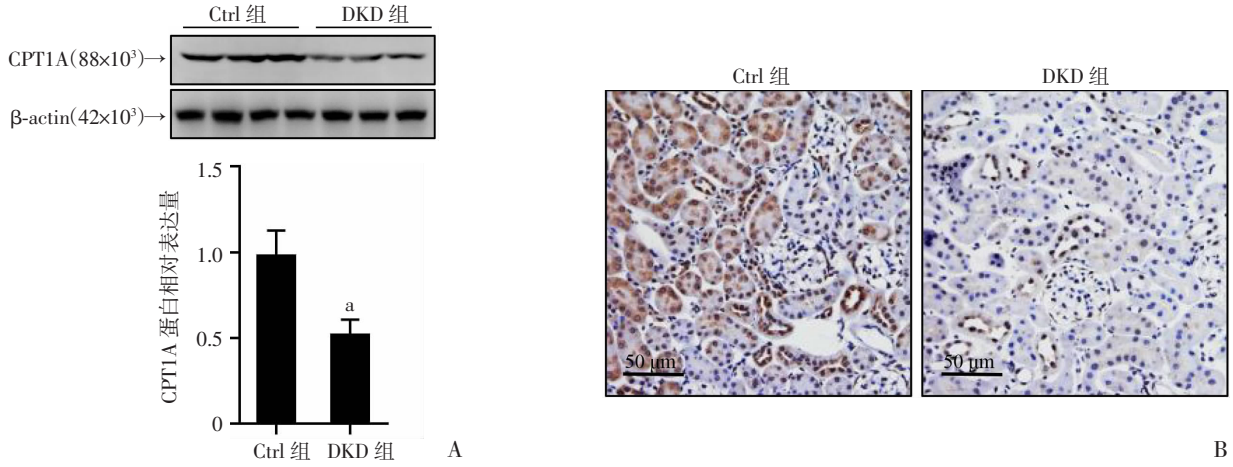
CPT1A 与肾间质纤维化的发生关系密切。Western blot 检测显示:与 Ctrl 组小鼠相比,DKD 组小鼠肾组织 CPT1A 蛋白表达显著降低(图 3A)。同时,肾组织免疫组化染色显示,DKD 组小鼠肾小管上皮细胞 CPT1A 表达显著降低(图 3B)。由此推测 DKD 小鼠肾间质纤维的发生可能与肾小管上皮细胞 CPT1A 表达下降相关。

2.4 高糖对 HK-2 细胞 CPT1A 和纤维化标志物表达的影响

Western blot 检测显示:与 Ctrl 组相比,HK-2 细胞高糖孵育 48 h 后,细胞内 CPT1A 的表达显著下降,而纤维化标志物 α-SMA、Fibronectin 的表达显著升高。与 Ctrl 组相比,等渗对照 M 组上述指标无统计学差异(图 4)。以上结果表明,高糖诱导 HK-2 细胞 CPT1A 表达降低、纤维化标志物表达升高,并与渗透压改变无关。

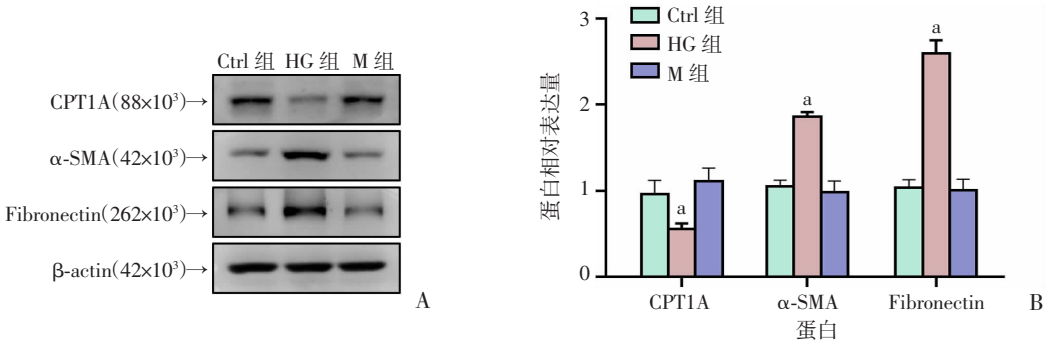
2.5 CPT1A 过表达对高糖诱导的 HK-2 细胞形态和纤维化标志物高表达的影响

CPT1A 过表达质粒转染 HK-2 细胞后,Western blot 检测结果显示 HK-2 细胞 CPT1A 表达显著升高(图 5A)。显微镜下观察 HK-2 细胞形态,正常 HK-2 细胞呈类椭圆形,高糖处理后,部分细胞形态改变,呈长梭形,而 CPT1A 过表达显著抑制高糖诱导的 HK-2 细胞形态改变(图 5B)。Western blot 检测结果显示 CPT1A 过表达显著抑制高糖诱导的 HK-2 细胞纤维化标志物高表达(图 5C),说明 CPT1A 在对高糖诱导的 HK-2 细胞表型转化中具有保护作用。



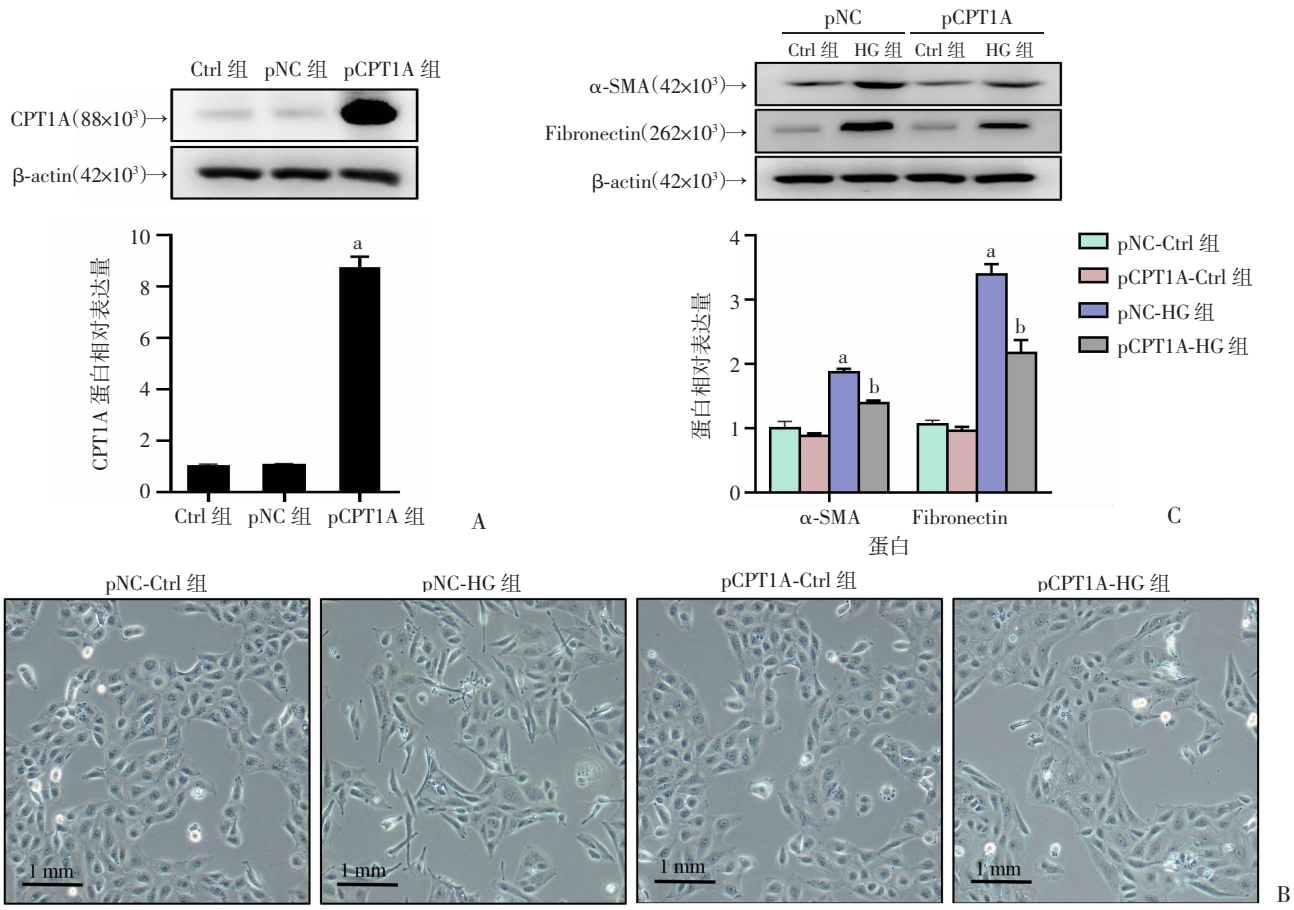
A:Western blot 检测结果及半定量分析 a:$P<0.01$,与 Ctrl 组比较;B:肾组织免疫组织化学染色

图 3 2 组小鼠肾组织 CPT1A 的表达情况 ($n=8,\bar{x}\pm s$)



A:Western blot 检测结果;B:CPT1A、α-SMA、Fibronectin 半定量分析 a:$P<0.01$,与 Ctrl 组比较

图 4 高糖对 HK-2 细胞 CPT1A 和纤维化标志物表达的影响 ($n=3,\bar{x}\pm s$)



A:Western blot 检测结果及半定量分析 a:$P<0.001$,与 Ctrl 组比较;B:显微镜观察各组 HK-2 细胞形态;C:Western blot 检测结果及半定量分析 a:$P<0.01$,与 pNC-Ctrl 组比较;b:$P<0.01$,与 pNC-HG 组比较

图 5 CPT1A 过表达对高糖诱导的 HK-2 细胞形态和纤维化标志物高表达的影响 ($n=3,\bar{x}\pm s$)

3 讨论

本研究通过动物实验验证 DKD 小鼠出现肾间质纤维化并伴随着肾组织 CPT1A 表达降低。高糖能够诱导 HK-2 细胞失去原有形态、呈长梭形改变,使 CPT1A 表达下降和纤维化指标表达升高。而过表达 CPT1A 能抑制高糖诱导的 HK-2 细胞纤维化指标高表达。说明 CPT1A 在 DKD 肾间质纤维化发生和发展中起保护作用。

早期一项研究表明,高血糖可诱导肾小管上皮细胞晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)和细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多,从而引起细胞内 MCP-1、PAI-1 和 TGF-β1 表达增加,导致肾小管上皮细胞表型转化[8]。并且高血糖诱导肾小管上皮细胞失去极性、获得迁移和侵袭特征,使 α-SMA 和 Fibronectin 蛋白高表达,从而引起组织纤维化[9]。本研究也证实了 DKD 小鼠出现肾间质纤维化,同时高糖亦能够诱导 HK-2 细胞呈长梭形改变,纤维化标志物高表达。但常规控制血糖以及应用肾素-血管紧张素抑制剂,仍不能有效地延缓 DKD 患者肾间质纤维化进展。因此,迫切需要探讨 DKD 肾间质纤维化发生和发展的机制,寻找新的治疗靶点。

CPT1A 作为调节 FAO 的关键酶之一,与肾间质纤维化关系密切。既往文献报道,CPT1 抑制剂依托莫西导致肾小管上皮细胞纤维化相关基因表达增加[10]。相反,大黄通过调控 Sirt1/STAT3/twist1 信号通路促进 CPT1A 介导的 FAO 来改善 UUO 模型肾间质纤维化[11]。同时,过表达 CPT1A 通过稳定线粒体而缓解 CKD 小鼠肾间质纤维化[6]。此外,CPT1A 与糖尿病、肥胖等代谢疾病密切相关[12],高脂喂养的大鼠在 4 个月内发生胰岛素抵抗、肝脂肪沉积的风险增加,CPT1A 被认为是其相关的早期生物标志物[13]。鉴于 CPT1A 在组织纤维化过程中的重要性以及在糖尿病等代谢性疾病中的生物学作用,本文研究了 CPT1A 在 DKD 肾间质纤维化中的作用,研究结果表明,DKD 肾组织中 CPT1A 表达较正常肾组织明显降低。同样的,高糖诱

导 HK-2 细胞 CPT1A 表达降低。而 CPT1A 过表达显著抑制高糖诱导的 HK-2 细胞形态改变和纤维化标志物高表达。因此本研究证实,CPT1A 对 DKD 肾间质纤维化具有保护作用。那么,CPT1A 具体又是通过何种途径发挥上述作用需要进一步探索。肾小管上皮细胞以 FAO 作为能量来源,FAO 障碍可导致肾小管上皮细胞能量耗竭、甘油三酯蓄积以及炎细胞浸润。既往文献报道,PPARα 介导的 FAO 障碍会加剧衰老过程中肾间质纤维化发生[14]。相反,CTRP6/AMPK 通路激活可促进 FAO,而抑制 UUO 肾间质纤维化[15]。说明 FAO 障碍在肾间质纤维化发生和发展中具有重要作用。由于 CPT1A 作为 FAO 的关键限速酶,推测 CPT1A 可能是通过增强 DKD 肾小管上皮细胞 FAO,进而延缓 DKD 肾间质纤维化。这将是本研究后期工作关注的重点。

综上所述,本研究证实了 CPT1A 在 DKD 肾间质纤维化中的保护作用,并推测 CPT1A 可能通过增强肾小管上皮细胞 FAO,而缓解 DKD 肾间质纤维化。为防治 DKD 肾间质纤维化提供了新思路。

参考文献:

[1] REUTENS A T. Epidemiology of diabetic kidney disease[J]. Med Clin North Am, 2013, 97(1): 1-18. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.10.001.

[2] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.

[3] ROBLES N R, VILLA J, GALLEGO R H. Non-proteinuric diabetic nephropathy[J]. J Clin Med, 2015, 4(9): 1761-1773. DOI: 10.3390/jcm4091761.

[4] SCHLAEPFER I R, JOSHI M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential[J]. Endocrinology, 2020, 161(2): bqz046. DOI: 10.1210/endocr/bqz046.

[5] GU L L, SUROLIA R, LARSON-CASEY J L, *et al*. Targeting Cpt1a-Bcl-2 interaction modulates apoptosis resistance and fibrotic remodeling[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 118-132. DOI: 10.1038/s41418-021-00840-w.

[6] 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. DOI: 10.1172/JCI140695.

[7] FALKEVALL A, MEHLEM A, PALOMBO I, *et al*. Reducing VEGF-B signaling ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(3): 713-726. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.01.004.

[8] DOS SANTOS J M, TEWARI S, MENDES R H. The role of oxidative stress in the development of diabetes mellitus and its complications[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 4189813. DOI: 10.1155/2019/4189813.

[9] CHE D, ZHOU T, LAN Y Q, *et al*. High glucose-induced epithelial-mesenchymal transition contributes to the upregulation of fibrogenic factors in retinal pigment epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(6): 1815-1822. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2768.

[10] CONSOLE L, SCALISE M, GIANGREGORIO N, *et al*. The link between the mitochondrial fatty acid oxidation derangement and kidney injury[J]. Front Physiol, 2020, 11: 794. DOI: 10.3389/fphys.2020.00794.

[11] SONG X R, DU Z S, YAO Z Q, *et al*. Rhein improves renal fibrosis by restoring Cpt1a-mediated fatty acid oxidation through SirT1/STAT3/twist1 pathway[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2344. DOI: 10.3390/molecules27072344.

[12] LAI C Q, PARNELL L D, SMITH C E, *et al*. Carbohydrate and fat intake associated with risk of metabolic diseases through epigenetics of CPT1A[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 112(5): 1200-1211. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa233.

[13] DÍAZ-RÚA R, PALOU A, OLIVER P. Cpt1a gene expression in peripheral blood mononuclear cells as an early biomarker of diet-related metabolic alterations[J]. Food Nutr Res, 2016, 60(1): 33554. DOI: 10.3402/fnr.v60.33554.

[14] CHUNG K W, LEE E K, LEE M K, *et al*. Impairment of PPARα and the fatty acid oxidation pathway aggravates renal fibrosis during aging[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(4): 1223-1237. DOI: 10.1681/asn.2017070802.

[15] XIE Y H, XIAO Y, HUANG Q, *et al*. Role of the CTRP6/AMPK pathway in kidney fibrosis through the promotion of fatty acid oxidation[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 892: 173755. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173755.

(**收稿**:2022-10-03;**修回**:2022-11-21)

(编辑 刘秋池)