论 著

BK_{Ca}在高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤中的作用及机制

张　雪[1]，葛　沛[2]，顾　立[1]，李　华[1]，张　丹[1]，黄远琼[3]，陈美娟[1]
1.西南医科大学 药学院（泸州 646000）；2.西南医科大学附属医院 药学部（泸州 646000）；3.泸州市中医医院 肾内科（泸州 646000）

【摘　要】目的 探讨大电导钙激活钾通道（large conductance calcium-activated potassium channel，BK_{Ca}）在糖尿病肾病中的作用及其机制。 **方法** ①用激动剂NS11021和抑制剂Tet及BK_{Ca}-siRNA干预后观察糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）细胞模型的细胞增殖率、上清液中Ⅳ型胶原蛋白（collagen Ⅳ，ColⅣ）及纤连蛋白（fibronectin，FN）的表达变化，揭示BK_{Ca}的作用；②用激动剂NS11021和抑制剂Tet及BK_{Ca}-siRNA干预后观察DN细胞模型TGF-β_1、Smad2/3的含量变化；用激动剂TGF-β_1、抑制剂SB431542干预TGF-β_1/ Smad2/3信号通路后，观察BK_{Ca}作用的变化，揭示BK_{Ca}作用与该信号通路相关性。 **结果** ①与高糖组比较，药理学激动BK_{Ca}使模型细胞BK_{Ca}β亚基蛋白表达增加、细胞增殖率增高，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；与高糖组比较，药理学和基因抑制BK_{Ca}，使其α、β亚基蛋白表达减少，从而出现模型细胞增殖率下降、ColⅣ和FN分泌明显减少（$P<0.01$）。②与高糖组比较，药理学激动BK_{Ca}引起Smad2/3含量增高，药理学和基因抑制BK_{Ca}，引起TGF-β_1、Smad2/3含量明显降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；与NS11021组比较，用SB431542阻断TGF-β_1/ Smad2/3信号通路后，细胞增殖率明显降低，ColⅣ和FN分泌减少，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。 **结论** 高糖诱导的DN细胞模型存在BK_{Ca}高表达，抑制BK_{Ca}后细胞增殖率、ColⅣ和FN的分泌明显降低，从而改善DN病变，此作用与TGF-β_1/Smad2/3信号通路相关。

【关键词】糖尿病肾病；大电导钙激活钾通道；胶原Ⅳ；纤连蛋白；TGF-β_1；Smad2/3
【中图分类号】R96　　**文献标志码**　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.008

The role and mechanism of BK_{Ca} in mesangial cell injury induced by high glucose

ZHANG Xue[1], GE Pei[2], GU Li[1], LI Hua[1], ZHANG Dan[1], HUANG Yuanqong[3], CHEN Meijuan[1]
1.*Department of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2. *Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Department of Nephrology, Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Luzhou 646000, China*

【Abstract】Objective To explore the role and mechanism of BK_{Ca} (large conductance calcium-activated potassium channel, BK_{Ca}) in DN (diabetic nephropathy, DN). Methods ①After the intervention of agonist NS11021 and inhibitor Tet and BK_{Ca}-siRNA, the changes of cell proliferation rate, collagen Ⅳ (ColⅣ) and fibronectin (FN) in the DN cell model were observed to reveal the role of BK_{Ca};②After the intervention of agonist NS11021 and inhibitor Tet and BK_{Ca}-siRNA on BK_{Ca}, the changes of TGF-β_1 (Transforming growth factor beta 1) and Smad2/3 were observed in DN cell model ; After the intervention of agonist TGF-β_1 and inhibitor SB431542 on TGF-β_1/ Smad2/3 signaling pathway , we observed the change of effects of BK_{Ca} on model cells, in order to reveal the correlation between BK_{Ca} action and this signaling pathway. **Results** ①Compared with high glucose group, pharmacologically excited BK_{Ca} increased the proliferation rate of model cells, and the expression of BK_{Ca} β subunit protein was enhanced, the differences were statistically significant ($P<0.05$); compared with high glucose group, pharmacological and genetic inhibition of BK_{Ca} decreased the expression of α and β subunit protein, the proliferation rate of model cells decreased, and the secretion of ColⅣ and FN decreased significantly ($P<0.01$). ②Compared with the high glucose group, the content of Smad2/3 was increased due to the pharmacological excitation of BK_{Ca}, the content of TGF-β_1 and Smad2/3 was significantly decreased due to the pharmacological and gene inhibition of BK_{Ca} (the differences were statistically significant ($P<0.05$); compared with NS11021 group, after blocking TGF-β_1/ Smad2/3 signaling pathway with SB431542, the cell proliferation rate was significantly decreased, and the secretion of ColⅣ and FN were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** BK_{Ca} was highly expressed in DN cell models induced by high glucose, and cell proliferation rate, ColⅣ and FN secretion were significantly reduced after BK_{Ca} inhibition, thus improving DN lesions. This effect was related to TGF-β_1/Smad2/3 signaling pathway.

【Key words】 Diabetic nephropathy; BK_{Ca}; ColⅣ; FN; TGF-β_1; Smad2/3

基金项目：四川省科技厅基金项目（2023NSFSC0666）；泸州市科技局-西南医科大学联合基金项目（2019LZXNYDJ50）；西南医科大学-泸州市中医医院基地项目（2018-LH005）
通信作者：陈美娟，E-mail：chenmeijuan1969@sina.com
引用本文：张雪，葛沛，顾立，等. BK_{Ca}在高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤中的作用及机制[J]. 西南医科大学学报，2023，46（2）：136-140.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.008.

糖尿病(diabetes mellitus,DM)中,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus ,T2DM)约占总病例的90%,其主要并发症(心、脑、肾、眼、神经等部位病变)是导致患者残疾和死亡的主要原因,其死亡率仅低于肿瘤、心血管疾病,居于第三位。 T2DM 患者64% 合并糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN),目前已成为终末期肾病的第二原因[1],仅次于各种肾小球肾炎。DN最主要的病理改变是肾小球硬化,以基底膜增厚和系膜基质增多为主要病变,其中系膜细胞(mesangial cells,MCs)能分泌系膜基质,并在应激状态下转变表型为成纤维细胞,是参与DN的肾小球硬化的重要因素之一[2]。而转化生长因子β_1(transforming growth factor beta 1,TGFβ_1)作为糖尿病肾病中细胞外基质(extracellular matrix,ECM)合成和降解的关键调节因子[3],可激活 Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein)信号通路,通过磷酸化Smad2 / 3并转位入细胞核调节TGF-β_1靶基因转录,如Ⅳ型胶原蛋白(collagenIV ,ColⅣ)、纤连蛋白(fibronectin,FN)[4]表达增多,从而引起ECM沉积,最终导致肾小球硬化,这一过程构成了 DN肾小球硬化发生发展的经典信号通路。

目前围绕DN发生的生化机制研究较多[5-6],代谢紊乱如糖基化终产物(advanced glycation end products,AGEs)增多、血流动力学异常如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)过高、氧化应激等致病因子既独立,又相互促进,通过不同的胞内信号通路,诱导共同的下游因子TGFβ_1高表达,并通过TGFβ_1- Smad2 / 3通路,促进ColⅣ、FN沉积,最终导致肾小球硬化。基于该机制,尽管采取如血压、血糖控制及 RAAS 阻断的策略,但最终发展成进行性肾损伤的患者数量仍然很多,而针对多元醇通路的依帕司他仅用于 DM 神经病变,针对 AGEs 的药物尚在研制阶段,可见目前尚无有效措施能完全阻止DN的发生与发展,因此,寻找阻抑DN肾小球硬化进程的其他分子靶点或路径将是可能取得突破的领域。

大电导钙激活钾通道(1arge-conductance calcium-activated potassium channels,BK_{Ca}) 是血管平滑肌上表达密度最高、最重要的钙激活钾通道,主导控制动脉平滑肌的膜电位,以往认为BK_{Ca}参与癫痫、哮喘、高血压等疾病发生[7]。近年发现分布在除血管外的气管、胃肠道、脑、肾及免疫细胞的BK_{Ca},在细胞增殖、炎症免疫等过程中具有重要作用[8]。最近,在肾小球足细胞和系膜细胞中也发现有BK通道亚型表达[9]。我们先前的研究也发现DN大鼠肾动脉上$BK_{Ca}\beta_1$亚基的基因、蛋白表达确实存在异常,并与肾脏病变程度呈正相关[10],可见BK_{Ca}参与细胞增殖和迁移,与MCs的这部分功能和作用有较高的相似性,值得进一步探究其内在联系,但目前尚无BK_{Ca}与MCs存在相关性的研究报道。因此,假设BK_{Ca}可能通过TGF-β_1-Smad2 / 3 途径促进高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞HBZY-1增殖并高表达ColⅣ、FN,从而导致DN的发生发展。本研究首次探讨了BK_{Ca}在DN中的作用,并初步探讨其可能作用机制,为DN的临床治疗和药物研发提供新靶点、新思路。

1 材料与方法

1.1 细胞株

大鼠肾小球系膜细胞EC(HBZY-1),购于上海中乔新舟生物科技有限公司,批号:ZQ0540。

1.2 药品

粉防己碱(Tet),购自中国药品生物制品检定所,批号:110713-201613;NS11021购自Sigma公司,批号:023M4736V;TGF-β1购自北京义翘神州科技股份有限公司,批号:LC12AU0608;SB431542(TGF-β/Smad抑制剂)购自上海碧云天生物技术有限公司,批号:SF7890。

1.3 HBZY-1细胞形态学特征及实验分组

在显微镜下观察HBZY-1细胞在高糖和低糖环境下的形态特征,选择对数生长期的细胞进行实验;BK_{Ca}-siRNA转染细胞并观察转染结果,以BK_{Ca}激动剂NS11021和抑制剂Tet干预系膜细胞。实验共分为9组:低糖对照组(NG,5.5 mmol/L葡萄糖),高糖对照组(HG,24.5 mmol/L葡萄糖),BK_{Ca}-siRNA组(HG + BK_{Ca}基因抑制),Tet组(HG + Tet 10 μM),NS11021组(HG + NS11021 10 μM),TGF-β_1组(HG + TGF-$\beta_1$2 ng/mL),SB431542 组 (HG + SB431542 10 μM) , NS11021+ SB431542组(HG + NS11021 10 μM + SB431542 10 μM),Tet + TGF-β_1组(HG + Tet 10 μM + TGF-$\beta_1$2 ng/mL)。

1.4 系膜细胞增殖

以MTT测定干预后48 h细胞存活率以计算增殖率,当HBZY-1细胞的汇合达到80%时开始实验,PBS润洗、胰酶消化离心后用低糖DMEM完全培养基重悬,计数细胞并将密度调节至5×10^4后接种于96孔板中,每孔100 μL,37 ℃、5% CO_2培养箱培养;24 h后,按照实验设计加入相应干预药物;孵育24/48 h后,每孔加5 μL MTT溶液,继续培养4 h使其充分反应;吸弃上清液,每孔加DMSO 150 μL,摇床振摇10 min,待结晶完全溶解后,酶标仪检测各孔490 nm波长处的OD值(吸光度);细胞存活率=(OD给药孔 - OD空白孔)/(OD对照孔 - OD空白孔)×100%。

1.5 HBZY-1细胞BK_{Ca}-α、β,ColⅣ,FN蛋白表达

按密度12×10^4接种,24 h后按“1.3实验分组”干预,再培养48 h后作为待测样本,采用Western Blot测BK_{Ca}-α、β、ColⅣ、FN。

1.6 ELISA法检测HBZY-1细胞TGF-β_1、Smad2/3表达

以12×10^4的密度接种HBZY-1细胞于6孔板中,

每孔2 mL，37℃、5% CO_2培养箱孵育；24 h后，弃去旧培养液，按1.3分组干预后再培养48 h；吸取细胞培养液，4℃、8000 rpm/min离心15 min，只取上清液，分装后-80℃保存备用。

1.7 统计学分析

应用SPSS 17.0软件对实验数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD-t检验，$P < 0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DN细胞模型建立

高糖诱导的HBZY-1细胞损伤明显。倒置显微镜下观察HBZY-1细胞，正常组（低糖对照组）HBZY-1细胞呈长梭形、纺锤形或不规则形，立体感强，部分细胞甚至可见（卵）圆形的细胞核（图1A）；高糖对照组细胞饱满密集，增殖显著，融合趋势明显并且细胞重叠生长（图1B）。与低糖对照组比较，高糖对照组BK_{Ca}α、β亚基蛋白表达增强（$P < 0.01$，图2），细胞增殖率高（$P < 0.01$，图3），ColⅣ和FN分泌增多（$P < 0.01$，图4）。

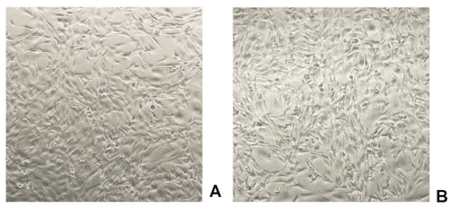


图1 倒置显微镜下观察低糖、高糖对照组HBZY-1细胞形态（×200）

Figure 1 Morphology of HBZY-1 cells in low-glucose group and high-glucose group was observed by inverted microscope (×200)

注：A. 低糖对照组；B. 高糖对照组。

2.2 BK_{Ca}对DN细胞模型的作用

2.2.1 激动或抑制BK_{Ca}对肾小球系膜细胞BK_{Ca}-α、β蛋白表达影响 与NG组比较，HG组在干预48 h后的BK_{Ca}-α、β蛋白表达量均升高（$P < 0.01$）。与HG组比较，NS11021组细胞BK_{Ca}-α蛋白表达量差别无意义（$P > 0.05$），BK_{Ca}-β蛋白表达量升高（$P < 0.01$）；Tet降低细胞BK_{Ca}-α、β蛋白表达量（$P < 0.05$）；BK_{Ca}-siRNA降低细胞BK_{Ca}-α、β蛋白表达量（$P < 0.01$）；见图2各组的对比结果。

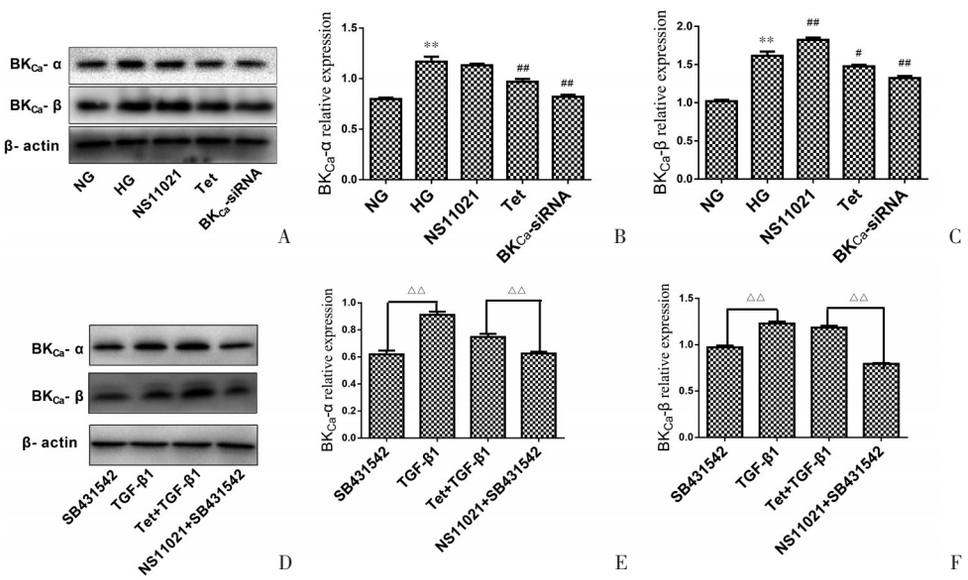


图2 采用Western Blot检测各组对BK_{Ca}-α和β蛋白表达的影响

Figure2 The effects of each group on the expression of BK_{Ca}-α and β protein were detected by Western Blot

注：与NG组比较$^{**}P < 0.01$；与HG组比较$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$；$^{\triangle\triangle}P < 0.01$。

2.2.2 激动或抑制BK_{Ca}对肾小球系膜细胞增殖的影响 与NG组比较，HG组细胞增殖明显增多（$P < 0.01$）。与HG组比较，药理性激动剂NS11021促进细胞增殖（$P < 0.01$）；Tet、BK_{Ca}-siRNA抑制细胞增殖（$P < 0.01$），Tet与BK_{Ca}-siRNA相较，抑制作用差异不具有统计学意义（$P > 0.05$），见图3。

2.2.3 激动或抑制BK_{Ca}对肾小球系膜细胞ColⅣ，FN蛋白表达的影响 与NG组比较，HG组在干预48 h后的ColⅣ、FN表达量均升高（$P < 0.01$）。与HG组比较，NS11021组细胞ColⅣ、FN表达量差异不具有统计学意义（$P > 0.05$）；Tet、BK_{Ca}-siRNA组均出现细胞ColⅣ、FN表达量降低（$P < 0.01$），见图4A、B、C。

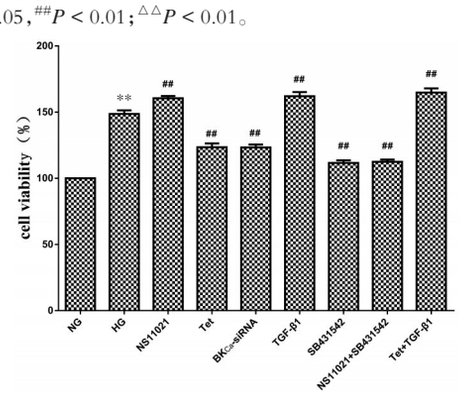


图3 不同干预措施对细胞活力的影响

Figure 3 The effects of different interventions on cell viability

注：与NG组比较$^{**}P < 0.01$；与HG组比较$^{\#\#}P < 0.01$。

2.3 BK_{Ca}对DN细胞模型的作用与TGF-β_1/Smad2/3通路的相关性

2.3.1 同步激动或抑制BK_{Ca}与TGF-β_1/Smad2/3通路的作用变化 与高糖组比较，药理性激动BK_{Ca}与通路激动组TGF-β_1作用变化一致，均促进细胞增殖（$P<0.01$，图3），ColⅣ、FN表达有增高的趋势（$P>0.05$，图4）；药理性抑制Tet和BK_{Ca}-siRNA与通路抑制组SB431542都明显抑制细胞增殖（$P<0.01$，图3），减少ColⅣ、FN表达（$P<0.01$，图4）。

2.3.2 激动或抑制BK_{Ca}同时抑制或激动TGF-β^1/Smad2/3通路的作用变化 与高糖组、NS11021组比较，NS11021+SB431542细胞增殖率降低（$P<0.01$，图3），ColⅣ、FN表达量均减少（$P<0.01$，图4.D.E.F）；与高糖组、Tet组比较，Tet+TGF-β_1细胞增殖率提高（$P<0.01$，图3），ColⅣ、FN表达量均增加（$P<0.01$，图4.D.E.F）。

2.3.3 激动或抑制BK_{Ca}对肾小球系膜细胞上清液TGF-β_1、Smad2/3的含量影响 与NG组相比，HG组TGF-β_1、Smad2/3表达量均增多（$P<0.01$）。与HG组比较，NS11021组Smad2/3表达量增多（$P<0.05$），TGF-β_1表达量变化无统计学意义（$P>0.05$）；Tet、BK_{Ca}-siRNA组TGF-β_1、Smad2/3表达量均减少（$P<0.01$），见图5。

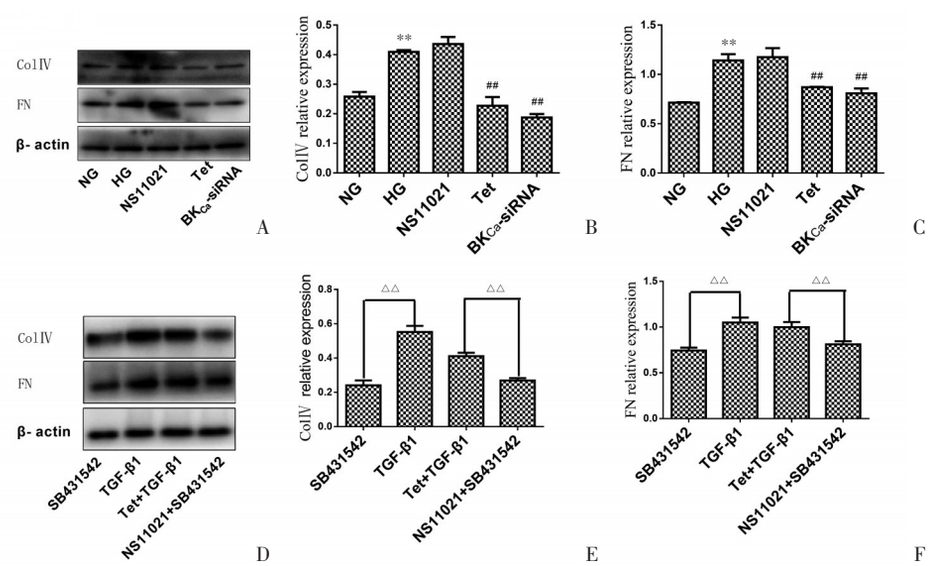


图4 采用Western Blot检测各组对Ⅳ型胶原和纤连蛋白表达的影响

Figure 4 The effects of each group on the expression of collagen IV and fibronectin were detected by Western Blot

注：与NG组比较*$P<0.05$，**$P<0.01$；与HG组比较#$P<0.05$，##$P<0.01$；△△$P<0.01$。

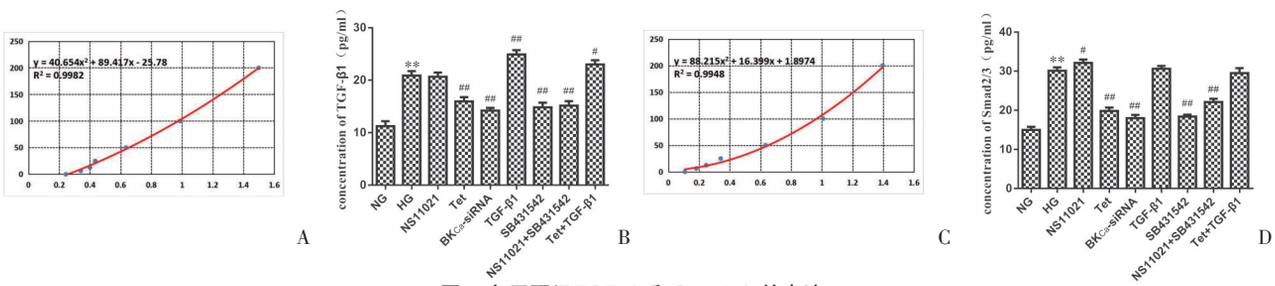


图5 各干预组TGF-β_1和Smad2/3的表达

Figure 5 The expression of TGF-β_1 and Smad2/3 in each intervention group

注：A. 各组TGF-β_1浓度定量图；B. 各组Smad 2/3浓度定量图；与NG组比较**$P<0.01$；与HG组比较#$P<0.05$，##$P<0.01$。

3 讨论

DM是目前全球发病率最高的三大疾病之一，DN则是DM的最常见并发症之一，目前的研究证据表明，DN的病变核心在肾小球[11-12]。MCs是肾小球中最活跃的固有细胞，可以在肾小球受到损伤时受某些细胞因子的调控异常生长、分泌细胞外基质，是导致肾小球硬化的重要致病因素[13-14]。DN的肾小球病变包括MCs增殖和肥大、ECM以异常增加的系膜基质形式过度积聚及肾小球基底膜增厚，并最终导致结节性肾小球硬化[15-16]，可见MCs的异常增殖以及ECM的异常积聚对肾小球病变过程起到了关键作用。本课题组前期研究发现DN大鼠肾动脉上β_1亚基的基因、蛋白表达确实存在异常，并与肾脏病变程度相关[10]，而文献报道存在于血管外的BK_{Ca}能参与细胞增殖和迁移，HUANG等在肾小球足细胞和系膜细胞中发现有BK通道亚型表达[9]，而系膜细胞中是否有BK_{Ca}高表达，并与DN肾脏病变有无相关性尚无报道。本实验首先发现，与NG组比较，模型组BK_{Ca}-α、β蛋白表达量均升高，阻断剂Tet，尤其BK_{Ca}-siRNA对其下调明显；进而通过MTT、

Western Blot法证实其作用：与HG组对比，NS11021激动BK_{Ca}可以显著促进HBZY-1细胞增殖，相反，Tet及BK_{Ca}-siRNA会明显抑制其增殖，提示可以通过抑制BK_{Ca}的方式部分抑制HBZY-1细胞的增殖，进而改善肾小球病变情况。与HG组相比，NS11021促进HBZY-1细胞分泌ColⅣ和FN的作用不强，具体原因有待进一步研究，怀疑是高糖环境BK_{Ca}的开放率较高导致激动剂的作用不强；但是，Tet及BK_{Ca}-siRNA会明显抑制细胞分泌ColⅣ和FN，提示可以通过抑制BK_{Ca}的方式部分抑制HBZY-1细胞ECM中的ColⅣ和FN的分泌，从另一个方面改善肾小球病变情况。

TGF-β是DN发生发展的中心因子之一，可以诱导系膜细胞增殖和胶原分泌，甚至从转录水平直接诱导Col、FN等ECM的合成[17-19]。进而促进肾脏的纤维化进程。目前在哺乳动物中鉴定出了TGF-$\beta_{1,2,3}$三种亚型[20-21]，以TGF-β_1与肾脏关系最密切[22-23]。而作为TGF-β信号通路的主要下游效应蛋白，Smad2和Smad3可以在磷酸化后与Smad4结合，再转入细胞核调控基因转录，其中以Smad3作用更大，是公认的致纤维化因子[24-25]。那么BK_{Ca}的作用是否与TGF-β_1/Smad2/3通路有关？本实验发现：激动BK_{Ca}使Smad2/3表达量增多，TGF-β_1变化不明显，抑制或下调BK_{Ca}，TGF-β_1、Smad2/3表达量均减少；药理性激动BK_{Ca}与通路激动组TGF-β_1作用相似，使增殖率提高，ColⅣ、FN分泌增多，抑制或下调BK_{Ca}与通路抑制组SB431542作用与之相反，提示同步激动或抑制BK_{Ca}与TGF-β_1/Smad2/3通路的作用变化一致，说明BK_{Ca}作用与该通路存在相关性；实验进一步发现：激动BK_{Ca}同时抑制TGF-β_1/Smad2/3通路使细胞增殖率降低，ColⅣ、FN表达量均减少，反之抑制BK_{Ca}同时激动该通路，出现相反的作用，提示TGF-β_1/Smad2/3与BK_{Ca}调控细胞增殖、ColⅣ和FN的分泌是同一条信号通路，且TGF-β_1/Smad2/3在BK_{Ca}的下游。

4 结论

本研究探讨了BK_{Ca}在糖尿病肾病中的重要作用及其机制，发现高糖诱导的DN细胞模型存在BK_{Ca}高表达，抑制BK_{Ca}后细胞增殖率、ColⅣ和FN的分泌明显降低，从而改善DN病变，此作用与TGF-β_1/Smad2/3信号通路的活化相关。这一结果提示，BK_{Ca}可能是临床实践中预防和治疗DN的潜在靶点。

5 参考文献

[1] 王莹，周静威，王珍，等. 糖尿病肾病中西医治疗进展[J]. 中国全科医学，2022，25(12)：1411-1417.
[2] 王玉洁，王健，周静威. 清热消癥方对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用研究[J]. 中国全科医学，2022，25(29)：3678-3685.
[3] 任亚丽，卢学超，解其华，等. CTRP3、TGF-β1在糖尿病肾病中的表达及相关性研究[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版)，2022，43(2)：92-97，103.
[4] 侯甜，秦雅芝，张妍，等. 特立帕肽通过cAMP/PKA/CREB信号通路调控高糖微环境下的成骨细胞分化[J]. 南方医科大学学报，2023，43(1)：39-45.
[5] 李晶，冯涛，陈晨，等. 糖肾灌肠方在大鼠糖尿病肾病JAK/STAT信号通路内的作用[J]. 中国老年学杂志，2022，42(13)：3271-3273.
[6] 魏华娟，赵然然，李世媛，等. 通络解毒汤对糖尿病肾病大鼠抗氧化通路的作用机制[J]. 陕西中医，2022，43(12)：1669-1672.
[7] TAO J，LAN Z，WANG YM，*et al*. Large-conductance calcium-activated potassium channels in Glomerulus：from cell signal integration to disease[J]. Front Physiol，2016，7：248.
[8] GÜVEN C，PARLAR A. Glabridin relaxes vascular smooth muscles by activating BK(Ca) channels and inhibiting phosphodiesterase in human saphenous vein[J]. Curr Med Sci，2021，41(2)：381-389.
[9] HUANG CL，ZHANG L，SHI Y，*et al*. The $KCa_{3.1}$ blocker TRAM34 reverses renal damage in a mouse model of established diabetic nephropathy[J]. PLoS One，2018，13(2)：e0192800.
[10] 刘欢，葛李，荆文荣，等. 2型糖尿病肾病大鼠肾动脉BK_{Ca}通道mRNA表达变化[J]. 中国药学杂志，2017，52(12)：1034-1037.
[11] TUNG CW，HSU YC，SHIH YH，*et al*. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy[J]. Nephrology，2018，23(4)：32-37.
[12] ALICIC RZ，JOHNSON EJ，TUTTLE KR. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease：a review[J]. Am J Kidney Dis，2018，72(2)：267-277.
[13] 张路遥，杨康. 不同运动干预2型糖尿病模型小鼠的肾间质纤维化[J]. 中国组织工程研究，2023，27(2)：200-207.
[14] 付平，陈馨韵. 中药治疗糖尿病肾病的疗效及作用机制[J]. 西南医科大学学报，2022，45(6)：466-473.
[15] 黄小倩，古远云，陈辉，等. 控糖膳治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 西南医科大学学报，2021，44(6)：654-658.
[16] 李卓席，黄成虎，胡永梅，等. 2型糖尿病合并高尿酸血症患者微血管病变研究[J]. 实用临床医药杂志，2022，26(21)：65-69.
[17] 包伊特格乐，金恚戎，魏宇轩，等. 氧化应激-NLRP3-TGF-β_3通路参与糖尿病胃轻瘫大鼠胃平滑肌细胞外基质的重构[J]. 中国病理生理杂志，2022，38(4)：698-703.
[18] 杨沁之，罗茂. LncRNAs在糖尿病及其并发症中的作用研究进展[J]. 西南医科大学学报，2022，45(6)：539-544.
[19] XU JL，GAN XX，NI J，*et al*. SND p102 promotes extracellular matrix accumulation and cell proliferation in rat glomerular mesangial cells via the AT1R/ERK/Smad3 pathway[J]. Acta Pharmacol Sin，2018，39(9)：1513-1521.
[20] 王晨，程龙，石璐，等. TGF-β相关信号通路在糖尿病病理机制中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(21)：254-263.
[21] 段洪霞，葛李，崔传宝，等. 2型糖尿病大鼠肠系膜动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道α、β1亚基蛋白及mRNA表达水平变化[J]. 中国现代医学杂志，2016，26(16)：1-5.
[22] LIU BJ，HE XJ，LI ST，*et al*. Deletion of diacylglycerol-responsive TRPC genes attenuates diabetic nephropathy by inhibiting activation of the TGFβ1 signaling pathway[J]. Am J Transl Res，2017，9(12)：5619-5630.
[23] SUN ZQ，MA YL，CHEN F，*et al*. MiR-133b and miR-199b knockdown attenuate TGF-β1-induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SIRT1 in diabetic nephropathy[J]. Eur J Pharmacol，2018，837：96-104.
[24] TANG PMK，NIKOLIC-PATERSON DJ，LAN HY. Macrophages：versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol，2019，15(3)：144-158.
[25] DELANAYE P，SCHEEN AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother，2019，20(3)：277-294.

(利益冲突：无)

(收稿日期：2023-01-31；修回日期：2023-06-08)