

## 阿魏酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症及自噬水平的影响\*

方 情, 马汝玉, 贺英昊, 齐敏友<sup>△</sup>  
(浙江工业大学药学院药理研究所, 杭州 310014)

**【摘要】 目的:** 通过观察阿魏酸对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症及自噬水平的影响, 探讨阿魏酸对糖尿病肾病的保护作用及其可能机制。**方法:** 将 SV40 MES 13 细胞进行传代培养, 随机分为: 正常组 (Control, 5.6 mmol/L 葡萄糖)、甘露醇组 (Man, 30 mmol/L 甘露醇)、高糖组 (HG, 30 mmol/L 葡萄糖)、阿魏酸组 (FA, 30 mmol/L 葡萄糖 + 12.5、25、50、100、200  $\mu$ mol/L 阿魏酸)。采用 MTT 法观察各组系膜细胞增殖情况; 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测细胞上清液肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的含量; 免疫印迹法 (Western blot) 检测系膜细胞 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、LC3-II/I、p62 蛋白的表达水平。**结果:** ①与 Control 组相比, HG 组肾小球系膜细胞增殖活力显著升高 ( $P < 0.01$ ), 与 HG 组相比, 不同浓度 FA 组的肾小球系膜细胞增殖活力则有不同程度的下降 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ); ②与 Control 组相比, HG 组细胞上清液中 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$  含量均显著增加 ( $P < 0.01$ ), 与 HG 组相比, FA 组 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$  含量均显著减少 ( $P < 0.01$ ); ③与 Control 组相比, HG 组细胞 LC3-II/I 比值减小, p62、NLRP3 和 IL-1 $\beta$  蛋白表达则均显著升高 ( $P < 0.01$ ), 与 HG 组比较, FA 组细胞 LC3-II/I 比值明显增大 ( $P < 0.05$ ), p62、NLRP3 和 IL-1 $\beta$  蛋白水平均显著降低 ( $P < 0.01$ )。**结论:** FA 可抑制高糖诱导的 SV40 MES 13 细胞异常增殖, FA 可通过抑制炎症、提高自噬水平而保护系膜细胞。

**【关键词】** 阿魏酸; 肾小球系膜细胞; 炎症; 自噬

**【中图分类号】** R285.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-6834(2024)01-069-005

**【DOI】** 10.12047/j. ejap. 6305. 2022. 085

## Effects of ferulic acid on inflammation and autophagy levels in glomerular mesangial cells induced by high glucose

FANG Qing, MA Ru-yu, HE Ying-hao, QI Min-you<sup>△</sup>

(Institution of Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**【ABSTRACT】 Objective:** To investigate the protective effects and possible mechanisms of ferulic acid on diabetic nephropathy by observing the effects of ferulic acid on the level of inflammation and autophagy in glomerular mesangial cells induced by high glucose. **Methods:** SV40 MES 13 cells were cultured and randomly divided into the following groups; normal group (Control, 5.6 mmol/L glucose), mannitol group (Man, 30 mmol/L mannitol), high glucose group (HG, 30 mmol/L glucose), ferulic acid group (FA, 30 mmol/L glucose + 12.5, 25, 50, 100, 200  $\mu$ mol/L ferulic acid), and the proliferation of SV40 MES 13 cells in each group was observed by MTT method. The levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in cell supernatant were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of NLRP3, IL-1 $\beta$ , LC3-II/I and p62 proteins in SV40 MES 13 cells were detected by Western blot. **Results:** ①The proliferative activity of SV40 MES 13 cells was significantly higher in the HG group compared to the control group ( $P < 0.01$ ), while the proliferative activity of SV40 MES 13 cells was decreased to different degrees in the FA group compared to the HG group ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ). ②Compared to the control group, the levels of TNF- $\alpha$ , MCP-1 and IL-1 $\beta$  were increased significantly in the cell supernatant of HG group ( $P < 0.01$ ). Compared with the HG group, the levels of TNF- $\alpha$ , MCP-1 and IL-1 $\beta$  were decreased significantly in the FA group ( $P < 0.01$ ). ③Compared with the control group, LC3-II/I protein expression was decreased in the HG group, while the levels of p62, NLRP3 and IL-1 $\beta$  protein were increased significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with the HG group, the expression of LC3-II/I protein was elevated significantly ( $P < 0.05$ ) in the FA group, while the levels of p62, NLRP3 and IL-1 $\beta$  protein in the FA group were decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** FA can inhibit the abnormal proliferation of SV40 MES 13 cells induced by high glucose. FA can protect glomerular mesangial cells by inhibiting inflammation and increasing the level of autophagy.

**【KEY WORDS】** Ferulic acid; glomerular mesangial cells; inflammation; autophagy

\*【基金项目】浙江省自然科学基金资助项目 (LY16H280013)

【收稿日期】 2022-03-22 【修回日期】 2022-08-01

<sup>△</sup>【通讯作者】 E-mail: qiminyou@163.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的常见并发症,一度占据终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患病人数的40%左右,严重降低人类生活质量及正常寿命<sup>[1]</sup>。在DN的病程中,炎症反应是导致DN发生发展的关键因素<sup>[2, 3]</sup>。促炎因子如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等的大量分泌可使DN条件下的肾损伤进一步恶化与加重<sup>[4]</sup>。此外,持续的高血糖可致肾血流动力学发生异常改变,并引起代谢紊乱诱发肾损伤<sup>[5]</sup>,而通过应激方式介导发生的细胞自噬被认为是一种适应性和防御性的机制,在维持细胞稳态方面具有重要意义<sup>[6, 7]</sup>。众多研究表明,炎症和自噬均与DN有着密不可分的联系。目前,临床对于DN的治疗主要是针对异常升高的血糖和血压,但大多治疗预后不理想,这些治疗方法只能延缓DN的发展进程而不能阻止它的进一步恶化<sup>[8]</sup>。因此迫切需要开发DN的新型治疗策略。阿魏酸(Ferulic acid, FA)广泛存在于当归、川芎、酸枣仁等中药材中,具有镇静、增加冠脉血流量、改善心肌缺血、抗血小板聚集、抗炎等功效<sup>[9, 10]</sup>。近年来有文献报道,阿魏酸对糖尿病并发症、胰岛素抵抗具有治疗作用<sup>[8]</sup>。本研究小组前期的研究表明阿魏酸对糖尿病大鼠肾病有良好的干预作用<sup>[11]</sup>,但FA对高糖诱导的系膜细胞炎症反应和自噬的影响尚不清楚。本实验以高糖诱导小鼠肾小球系膜细胞(SV40 MES 13)建立糖尿病肾损伤细胞模型,通过观察FA对细胞增殖情况及炎症、自噬相关蛋白的表达水平的影响,探讨FA对DN的干预作用及其机制,为DN的临床治疗提供新思路。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

小鼠肾小球系膜细胞(SV40 MES 13)购自中国科学院上海生命科学研究院。

### 1.2 试 剂

阿魏酸(FA, HPLC  $\geq$  98%),西安开来生物工程有限公司;胎牛血清,杭州四季青生物工程材料有限公司;DMEM低糖培养液,浙江森瑞生物科技有限公司;二甲基亚砜(DMSO)、四甲基偶氮唑盐(MTT)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(增强型)均购自上海碧云天生物技术有限公司;ELISA检测试剂盒,美国R&D公司;LC3抗体,美国CST公司;p62、NLRP3、IL-1 $\beta$ 抗体、GAPDH(内参)均购自英国Abcam

公司。

### 1.3 MTT 法检测细胞增殖情况

1.3.1 细胞培养与分组 将细胞株从液氮中取出复苏,接种于含10%胎牛血清的DMEM低糖培养液(葡萄糖浓度5.6 mmol/L)中,置37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>孵箱中培养,2~3 d消化传代1次,取5~7代对数生长期细胞用于后续实验。取96孔板接种处于对数生长期的细胞( $5 \times 10^4$  cells/well),常规培养24 h,待细胞贴壁生长至70%后更换为不含胎牛血清的培养液同步化培养24 h。随后弃上清液,并按照以下随机分组给予相应刺激:正常组(Control),5.6 mmol/L低糖完全培养基培养;甘露醇高渗对照组(Man),30 mmol/L高渗完全培养基培养;高糖组(HG),30 mmol/L高糖完全培养基培养;阿魏酸组(FA)(12.5、25、50、100、200  $\mu$ mol/L),含相应浓度阿魏酸的30 mmol/L高糖完全培养基培养。

1.3.2 MTT 检测 以上各组细胞于37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>培养箱中孵育48 h后,各孔加入20  $\mu$ l MTT(5 mg/ml),避光培养4 h。弃上清液,每孔加入150  $\mu$ l DMSO终止反应,震板10 min后,置于酶标仪测定570 nm处的吸光度值( $A_{570}$ ),根据计算所得细胞增殖抑制率确定最适药物干预浓度。

### 1.4 ELISA 法测定细胞上清液 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$ 含量

取对数生长期的系膜细胞,胰酶消化后吹打混匀,配成 $2.5 \times 10^7$  cells/L细胞悬液,以每孔 $5 \times 10^4$ 细胞总数接种于6孔板中(每孔2 ml),细胞经同步化处理后,随机分为3组:正常组(Control),以5.6 mmol/L低糖完全培养基培养;高糖组(HG),以30 mmol/L高糖完全培养基培养;阿魏酸组(FA, 50  $\mu$ mol/L),以含50  $\mu$ mol/L阿魏酸的30 mmol/L高糖完全培养基培养,各组均刺激48 h。收集各组细胞上清液,参照ELISA试剂盒说明书分别测定TNF- $\alpha$ 、MCP-1和IL-1 $\beta$ 含量。

### 1.5 Western blot 检测 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、LC3-II/I、p62 蛋白的表达

将细胞随机分为4组:正常组(Control),以5.6 mmol/L低糖完全培养基培养;甘露醇高渗对照组(Man),以30 mmol/L高渗完全培养基培养;高糖组(HG),以30 mmol/L高糖完全培养基培养;阿魏酸组(FA, 50  $\mu$ mol/L),以含50  $\mu$ mol/L阿魏酸的30 mmol/L高糖完全培养基培养,各组均刺激48 h。收集待检细胞,提取蛋白,BCA法蛋白定量,30%丙酮酰胺电泳分离,转膜,脱脂奶粉封闭后分别加入第一、二抗体孵育,Western ECL发光试剂显色后拍

照,用凝胶图像分析软件(Image J)分析不同条带的光密度值,计算目的蛋白相对表达量。

### 1.6 统计学处理

所有统计数据均以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。实验数据应用 GraphPad Prism 6.0 进行统计分析,并使用单因素方差分析(OneWay ANOVA),以及 Tukey 检验进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 FA 对 HG 诱导的 SV40 MES 13 细胞增殖的影响

MTT 实验结果显示,与 Control 组相比,Man 组细胞生存无显著差异( $P>0.05$ ),而 HG 组细胞增殖显著提升( $P<0.01$ ),表明高糖能显著促进系膜细胞增殖并可排除高渗环境的影响。与 HG 组相比,FA 12.5  $\mu\text{mol/L}$  组细胞增殖无显著性差异( $P>0.05$ ),FA 25  $\mu\text{mol/L}$  组增殖明显减少( $P<0.05$ ),而 FA 浓度为 50、100、200  $\mu\text{mol/L}$  时,细胞增殖显著降低( $P<0.01$ ),提示 FA 能使 HG 诱导的系膜细胞增殖受不同程度的抑制。同时,通过计算细胞增殖抑制率,最终确定以 50  $\mu\text{mol/L}$  FA 作为后续实验刺激条件(表 1)。

**Tab. 1** Effects of different concentrations of ferulic acid on proliferation of SV40 MES 13 cells induced by high glucose( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Group	Absorbance	Inhibition rate(%)
Control	0.64±0.03	-
Man	0.72±0.07	-
HG	0.86±0.04**	-
12.5	0.81±0.04	5.61±3.97
25	0.76±0.04#	10.90±6.07
50	0.64±0.02##	24.99±2.86
100	0.66±0.05##	22.90±5.79
200	0.67±0.09##	22.39±10.09

\*\* $P<0.01$  vs control; # $P<0.05$ , ## $P<0.01$  vs HG

### 2.2 FA 对 HG 诱导的 SV40 MES 13 细胞 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$ 水平的影响

ELISA 结果显示,与 Control 组相比,HG 组细胞上清液 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$  含量显著增加( $P<0.01$ );与 HG 组比较,FA 组 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$  蛋白的水平均显著降低( $P<0.01$ ),提示 FA 能抑制 HG 诱导的肾小球系膜细胞中 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-1 $\beta$  的分泌(表 2)。

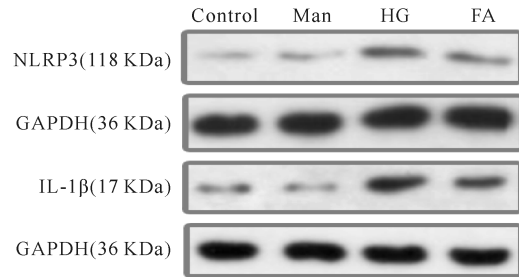
**Tab. 2** Levels of TNF- $\alpha$ , MCP-1 and IL-1 $\beta$  in the supernatant of SV40 MES-13 cells in each group( $\text{ng/ml}, \bar{x} \pm s, n=3$ )

Group	TNF- $\alpha$	MCP-1	IL-1 $\beta$
Control	56.2±5.7	98.7±13.5	13.7±1.3
HG	146.4±11.4**	200.7±12.6**	75.6±2.6**
FA	75.1±7.9##	120.9±10.3##	26.7±1.9##

\*\* $P<0.01$  vs control; ## $P<0.01$  vs HG

### 2.3 FA 对 HG 诱导的 SV40 MES 13 细胞 NLRP3、IL-1 $\beta$ 炎症因子的影响

Western blot 结果显示,与 Control 组比较,Man 组细胞内 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  表达水平均无显著性差异( $P>0.05$ ),HG 组细胞内 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的表达水平均显著上升( $P<0.01$ );与 HG 组比较,FA 组中细胞的 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  蛋白含量均显著下降( $P<0.01$ ),由此可知,FA 可逆转 HG 诱导的系膜细胞 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的表达水平(图 1,表 3)。



**Fig. 1** Effects of ferulic acid on the expressions of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in SV40 MES 13 cells induced by high glucose

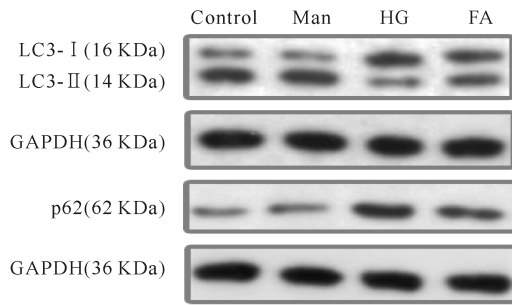
**Tab. 3** Effects of ferulic acid on the expressions of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in SV40 MES 13 cells induced by high glucose (% Control,  $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Group	NLRP3	IL-1 $\beta$
Control	100.00±4.02	100.00±14.07
Man	81.38±2.88	102.23±10.51
HG	301.60±7.86**	419.42±8.10**
FA	186.44±10.83##	256.25±11.33##

\*\* $P<0.01$  vs control; ## $P<0.01$  vs HG

### 2.4 FA 对 HG 诱导的 SV40 MES 13 细胞 LC3-II/I、p62 自噬因子的影响

Western blot 结果显示,与 Control 组相比,Man 组细胞内 LC3-II/I 和 p62 表达水平均无显著性差异( $P>0.05$ ),HG 组细胞内 LC3-II/I 的比值显著降低( $P<0.01$ ),p62 表达量显著升高( $P<0.01$ );与 HG 组比较,FA 组细胞内 LC3-II/I 表达显著上升( $P<0.05$ ),p62 表达水平显著降低( $P<0.01$ ),表明 FA 能提高 HG 诱导的系膜细胞 LC3-II/I 的表达水平,并抑制 p62 蛋白的表达(图 2,表 4)。



**Fig. 2** Effects of ferulic acid on the expression of LC3-II/I and p62 in SV40 MES 13 cells induced by high glucose

**Tab. 4** Effects of ferulic acid on the expressions of LC3-II/I and p62 in SV40 MES 13 cells induced by high glucose (% Control,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Group	LC3- II / I	p62
Control	100.00 $\pm$ 5.73	100.00 $\pm$ 9.66
Man	116.97 $\pm$ 11.38	100.58 $\pm$ 0.88
HG	11.50 $\pm$ 0.71**	244.83 $\pm$ 6.52**
FA	31.32 $\pm$ 2.40#	175.26 $\pm$ 7.55##

\*\* $P < 0.01$  vs control; # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs HG

### 3 讨论

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)已成为全球终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要病因<sup>[12]</sup>,但是其详细的发病机制以及具体的治疗方法在临床领域仍然缺乏足够的证据。本实验通过高糖刺激肾小球系膜细胞建立体外DN模型,旨在对DN的治疗提供更多依据。实验结果显示,HG组细胞TNF- $\alpha$ 、MCP-1、NLRP3和IL-1 $\beta$ 炎症蛋白明显增加,而自噬相关蛋白LC3-II/I的比值显著降低,p62表达量明显升高,提示了高糖刺激使得肾小球系膜细胞炎症反应增强,而自噬反应则受到抑制。并且Man组的上述指标与Control组无明显差异,可以排除高渗环境对肾小球系膜细胞的影响。

炎症作为DN发生发展的主要因素,在DN发展过程起着重要作用<sup>[8, 13]</sup>。MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1),又称趋化因子(CC-motif)配体2(CCL2),是CC趋化因子家族的成员,可在炎症过程中与其受体CCR2结合,激活调控细胞迁移的信号通路。MCP-1被认为是DN的生物标志物,其与肾小管损伤有关,且其水平随肾功能损害进展而升高<sup>[14]</sup>。除MCP-1外,炎症因子TNF- $\alpha$ 的合成与释放也可影响DN的进程。此外,当细胞受一定刺激信号时,经Toll样受体(TLR)的激活、pro-IL-18和pro-IL-1 $\beta$ 的转录与激活、NLRP3-ASC复合物的形成、Caspase-1的活化等步骤,炎性小体NLRP3被活化,并使IL-18、IL-1 $\beta$ 等炎性通路下游信号分子得

以成熟和释放<sup>[15]</sup>。在DN病程中,NLRP3和IL-1 $\beta$ 水平的异常增高能使炎症状态持续,并最终导致肾脏功能损伤<sup>[16]</sup>。本实验采用ELISA与免疫印迹等手段检测系膜细胞炎症水平的变化,结果显示HG能诱导TNF- $\alpha$ 、MCP-1、NLRP3及IL-1 $\beta$ 的表达,而FA具有显著降低上述蛋白表达的作用,进而抑制炎症,保护系膜细胞。

近年来,在DN研究领域,自噬(autophagy)机制同样吸引着人们的眼球<sup>[17]</sup>。自噬是机体内清除大分子物质及损伤细胞器等成分,最终实现细胞自我更新的独特机制。值得注意的是,机体内细胞所处的环境状态并非一成不变,当外来的有害理化因素刺激细胞时,自噬机制将引发细胞自噬的诱导激活,发挥细胞保护功能。LC3-II是一类自噬体结构蛋白,其生成过程与磷脂酰乙醇胺和Atg8同源物LC3的水解物LC3-I的耦联密切相关<sup>[18]</sup>,在形成自噬体及自噬体膜的扩大与伸长中扮演者重要角色。因此LC3-II/LC3-I的比值大小可作为评判细胞自噬活动活跃与否的依据。此外,p62(又称SQSTM1蛋白)作为一类重要的自噬相关蛋白,其含量的异常增多在一定程度上反映细胞内自噬水平的抑制。Zhang等人证实DN小鼠肾组织存在自噬缺陷,增强肾细胞的自噬可能改善DN的疾病状态<sup>[19]</sup>。在本实验中,根据Western blot检测结果显示,与HG组相比,FA的干预可使细胞内LC3-II/I比值明显上升,p62蛋白水平显著下降,表明FA能增强HG诱导的系膜细胞的自噬水平。

有文献报道,自噬可以减弱机体过度的免疫-炎症反应,并可能在NLRP3炎症小体信号通路中发挥调节作用。在DN状态下,自噬功能受损导致体内炎症反应失调,最终加剧肾损伤<sup>[20]</sup>。本实验从细胞水平证明阿魏酸可恢复DN状态下的自噬水平,并抑制过度的炎症反应,这可能是阿魏酸发挥肝脏保护作用的重要靶点,其主要机制值得深入研究。

综上,本实验通过高糖诱导肾小球系膜细胞损伤,观察阿魏酸的保护作用。结果表明,阿魏酸能抑制高糖诱导肾小球系膜细胞增殖、降低TNF- $\alpha$ 、MCP-1、NLRP3、IL-1 $\beta$ 炎症因子及p62蛋白的水平,增强LC3-II/I蛋白表达,由此推测阿魏酸可能通过抑制炎症、提高肾脏自噬水平等机制发挥对肾脏的保护作用。目前,阿魏酸对于DN的作用已有报道,但阿魏酸对自噬影响的相关研究还较少,本实验发现阿魏酸可通过影响炎症和自噬水平来改善DN,为阿魏酸的研究与开发提供理论依据,以及为DN的临床治疗提供新的策略。

## 【参考文献】

- [1] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [2] Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [3] Liu X Q, Jiang L, Lei L, et al. Carnosine alleviates diabetic nephropathy by targeting GNMT, a key enzyme mediating renal inflammation and fibrosis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(23): 3175-3193.
- [4] Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5674-5682.
- [5] Sun L, Kanwar YS. Relevance of TNF- $\alpha$  in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 662-665.
- [6] She H, He Y, Zhao Y, et al. Release the autophagy brake on inflammation: The MAPK14/p38 $\alpha$ -ULK1 pedal [J]. *Autophagy*, 2018, 14(6): 1097-1098.
- [7] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.
- [8] Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, et al. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(5-6): 579-592.
- [9] Ghosh S, Basak P, Dutta S, et al. New insights into the ameliorative effects of ferulic acid in pathophysiological conditions [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 103: 41-55.
- [10] Ambothi K, Prasad N R, Balupillai A. Ferulic acid inhibits UVB-radiation induced photocarcinogenesis through modulating inflammatory and apoptotic signaling in Swiss albino mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 82: 72-78.
- [11] 王旭焘, 潘定一, 郭 玮, 等. 阿魏酸对糖尿病大鼠肾脏足细胞 nephrin、podocin 蛋白表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(6): 564-567.
- [12] 万金艳, 龙 宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [13] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 505-522.
- [14] Du Q, Fu YX, Shu AM, et al. Loganin alleviates macrophage infiltration and activation by inhibiting the MCP-1/CCR2 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 118808.
- [15] 郭亚净, 任 静, 刘 寒, 等. MCC950 对脑出血大鼠神经损伤的作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(1): 11-16.
- [16] Wu M, Han W, Song S, et al. NLRP3 deficiency ameliorates renal inflammation and fibrosis in diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 478: 115-125.
- [17] Yamahara K, Yamahara M, Kume S. Role of autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2017, 59(2): 50-57.
- [18] 吕栋辉, 安方玉, 颜春鲁, 等. 中风胶囊对脑缺血/再灌注损伤模型鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(1): 25-31.
- [19] Zhang P, Fang J, Zhang J, et al. Curcumin inhibited podocyte cell apoptosis and accelerated cell autophagy in diabetic nephropathy via regulating Beclin1/UVRAG/Bcl2 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 641-652.
- [20] Choi ME. Autophagy in kidney disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 297-322.

## (上接第 68 页)

- [20] Chen C, Zhou M, Ge Y, et al. SIRT1 and aging related signaling pathways [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187(4): 111215.
- [21] Johmura Y, Sun J, Kitagawa K, et al. SCF(Fbxo22)-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence [J]. *Nat Commun*, 2016, 12(7): 10574.
- [22] Zhou H, Du W, Li Y, et al. Effects of melatonin on fatty liver disease: The role of NR4A1/DNA-PKcs/p53 pathway, mitochondrial fission, and mitophagy [J]. *J Pineal Res*, 2018, 64(1): 12450.
- [23] Zhang Y, Yang X, Ge X, et al. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109(5): 726-733.
- [24] Kreis NN, Sanhaji M, Rieger MA, et al. p21Waf1/Cip1 deficiency causes multiple mitotic defects in tumor cells [J]. *Oncogene*, 2014, 33(50): 5716-5728.
- [25] Li C, Xie N, Li Y, et al. N-acetylcysteine ameliorates cisplatin-induced renal senescence and renal interstitial fibrosis through sirtuin1 activation and p53 deacetylation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130(1): 512-527.