

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.03.007

• 实验研究 •

白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响*

刘庆春¹ 张 峰²

南阳医学高等专科学校¹基础医学部,²教务处,河南南阳 473000

摘要 **目的** 研究白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响。**方法** 高糖高脂饲料喂养健康 SD 大鼠 8 周后,用链脲佐菌素 45 mg/kg 腹腔注射造模。将 40 只成模大鼠随机分为模型组、白藜芦醇低剂量组、白藜芦醇中剂量组、白藜芦醇高剂量组,每组 10 只。白藜芦醇低、中、高剂量组分别给予 10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg 白藜芦醇灌胃治疗,正常组和模型组则给予等容量蒸馏水。连续灌胃 4 周后,以 HE 染色观察肾脏组织形态学改变,并比较各组大鼠血糖、血清胆固醇、甘油三酯、尿素氮和肌酐水平。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和白介素-6(interleukin-6,IL-6)水平;荧光定量 PCR 法检测肾组织两面神激酶 2(Janus kinase 2,JAK2)、信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、细胞因子信号抑制物 1(suppressor of cytokine signaling 1,SOCS1)、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 水平;Western blot 法检测肾组织磷酸化两面神激酶 2(phosphorylated Janus kinase 2,p-JAK2)、磷酸化信号传导与转录激活因子 3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3,p-STAT3)、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达。**结果** 经白藜芦醇治疗后,白藜芦醇各剂量组肾脏病理损伤减轻。与正常组比较,模型组大鼠血糖、血清胆固醇、甘油三酯、尿素氮、肌酐均升高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇中、高剂量组大鼠血糖、血清胆固醇、甘油三酯、尿素氮和肌酐均降低(P 均 <0.05)。白藜芦醇各剂量组大鼠血清 ICAM-1 和 IL-6 均较模型组显著降低(P 均 <0.05),且白藜芦醇中、高剂量组大鼠血清 ICAM-1 和 IL-6 显著低于低剂量组(P 均 <0.05)。白藜芦醇各剂量组肾组织 JAK2 和 STAT3 的 mRNA 水平无明显变化($P>0.05$),而 p-JAK2 和 p-STAT3 的蛋白表达均较模型组下降(P 均 <0.05);ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 水平和蛋白表达均较模型组降低(P 均 <0.05),而 SOCS1 的 mRNA 水平和蛋白表达均较模型组升高(P 均 <0.05)。**结论** 白藜芦醇能减轻糖尿病肾病大鼠的肾脏损害,控制其血糖、血脂,降低血清尿素氮和肌酐水平,其机制可能与抑制 JAK/STAT 信号通路有关。

关键词 白藜芦醇;糖尿病肾病;大鼠;JAK/STAT 信号通路

中图分类号 R285.5 **文献标志码** A

Effects of Resveratrol on JAK/STAT Signaling Pathway in Diabetic Nephropathy Rats

LIU Qingchun¹, ZHANG Feng²

¹Basic Medical Department, ²Academic Affairs Office, Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

Abstract **Objective** To study the effect of resveratrol on JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy rats. **Methods** After feeding healthy SD rats with high sugar and high fat feed for 8 weeks, streptozotocin 45 mg/kg was intraperitoneally injected to create a model. The model rats were randomly divided into the model group, low dose resveratrol group, medium dose resveratrol group, and high dose resveratrol group, with 10 rats in each group. The low, medium, and high dose groups of resveratrol were given 10 mg/kg, 20 mg/kg, and 40 mg/kg of resveratrol, respectively. The normal group and model group were given equal volume distilled water by gavage. After continuous gavage for 4 weeks, HE staining was used to observe the morphological changes in renal tis-

* 2020 年度河南省高等职业学校青年骨干教师培养计划项目(No. 2020GZGG035);南阳市 2021 年科技发展计划项目(No. KJGG120)

sue, and the levels of blood glucose, serum cholesterol, triglyceride, urea nitrogen and creatinine in each group of rats were compared. The serum levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA levels of Janus kinase 2 (JAK2), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1), ICAM-1 and IL-6 in renal tissue were detected by fluorescence quantitative PCR. The protein expression of phosphorylated Janus kinase 2 (p-JAK2), phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3), SOCS1, ICAM-1 and IL-6 in renal tissue were detected by Western blot. **Results** After treatment with resveratrol, renal pathological damage was reduced in each dose group of resveratrol. Compared with the normal group, the blood glucose, serum cholesterol, triglyceride, urea nitrogen and creatinine of rats in the model groups were all increased (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the blood glucose, serum cholesterol, triglyceride, urea nitrogen and creatinine of rats in the medium and high dose groups of resveratrol were all reduced (all $P < 0.05$). The serum levels of ICAM-1 and IL-6 in each dose group of resveratrol were significantly reduced compared to the model group (all $P < 0.05$), and the serum levels of ICAM-1 and IL-6 in the medium and high dose groups of resveratrol were significantly lower than those in the low dose group (all $P < 0.05$). The mRNA levels of JAK2 and STAT3 in renal tissue of each dose group of resveratrol showed no significant changes ($P > 0.05$), while the protein expression of p-JAK2 and p-STAT3 were decreased compared to the model group (all $P < 0.05$). The mRNA levels and protein expression of ICAM-1 and IL-6 in each dose group of resveratrol were all lower than those of the model group (all $P < 0.05$), while the mRNA levels and protein expression of SOCS1 were increased compared to the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Resveratrol could alleviate the renal damage of diabetic nephropathy rats, control the blood glucose and lipid, and reduce serum urea nitrogen and creatinine levels, and its mechanism may be related to the inhibition of JAK/STAT signaling pathway.

Key words resveratrol; diabetic nephropathy; rats; JAK/STAT signaling pathway

糖尿病肾病是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,也是糖尿病致死的主要原因。因此,控制和延缓糖尿病肾病的进展具有重要意义^[1-2]。中药在改善糖尿病肾病临床症状,延缓病情进展等方面显示出良好疗效^[3]。白藜芦醇是从治疗糖尿病的中药——虎杖中提取的活性成分,其功效显著且副作用小,临床应用广泛。近年来研究表明,白藜芦醇具有调节糖脂代谢、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗心血管疾病等多种药理学作用^[4]。研究发现,JAK/STAT 信号通路通过调控多种炎症因子的表达,参与糖尿病损伤的发生发展^[5];而白藜芦醇可通过抑制 JAK/STAT 信号通路活化,降低 IgE、IL-4、IL-13 等炎症介质的表达,减轻哮喘小鼠的气道炎症^[6];然而有关白藜芦醇是否通过 JAK/STAT 信号通路在糖尿病肾病的治疗中发挥作用,目前未见相关报道。基于此,本研究探讨白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

50 只健康 SD 大鼠,雄性,体质量 200~250 g,购自郑州大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK

(豫)2021-0009。

1.2 主要试剂

白藜芦醇(纯度>98%,上海同田生物);血糖、胆固醇、甘油三酯、尿素氮和肌酐测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);大鼠 ICAM-1 和 IL-6 的 ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);总 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒(大连宝生物工程有限公司);RIPA 裂解液、BCA 试剂盒、ECL 试剂盒(北京天根生化公司);JAK2 抗体、p-JAK2 抗体、STAT3 抗体、p-STAT3 抗体、SOCS1 抗体、ICAM-1 抗体和 IL-6 抗体、 β -actin 抗体、羊抗兔 IgG 二抗(天津三箭生物技术有限公司)。

1.3 主要仪器

全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗有限公司);石蜡冰冻切片机(浙江金华市益迪医疗设备厂);光学显微镜(日本尼康公司);酶标仪(北京普朗有限公司);荧光定量 PCR 仪(美国赛默飞世尔科技公司);蛋白质印迹转膜仪、电泳仪、凝胶成像分析仪(北京六一生物科技有限公司)等。

1.4 造模及干预方法

50 只健康雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,随机选取 10 只给予普通饲料,即为正常组,其余 40 只大鼠

给予高糖高脂饲料喂养 8 周。禁食、不禁水 12 h 后给予高糖高脂饲料喂养的大鼠一次性腹腔注射 45 mg/kg 链脲佐菌素,造模 72 h 后测定血糖,血糖 ≥ 16.7 mmol/L 即造模成功。将成模大鼠随机分为模型组、白藜芦醇低剂量组(10 mg/kg)、白藜芦醇中剂量组(20 mg/kg)、白藜芦醇高剂量组(40 mg/kg),每组 10 只。白藜芦醇各剂量组按照相应剂量灌胃给药治疗,正常组和模型组通过灌胃器吸取等容量蒸馏水灌胃,每日 1 次;连续干预 4 周后,于尾静脉取血,并取肾脏标本备用。

1.5 检测指标及方法

肾组织形态学观察:取部分大鼠肾脏组织,用 10%多聚甲醛固定 1 周,梯度酒精水化,石蜡常规包埋、干燥后切片,切片厚度为 4 μ m,烘片后经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化、苏木精-伊红染色、梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,于光学显微镜下观察肾脏组织的形态学变化。

表 1 引物序列

基因名称	正向	反向
JAK2	5'-AGATTCCGCAGGTTCATTCA-3'	5'-TTCCACCGTTTCCAGTTATT-3'
STAT3	5'-AACTGAGTGAGCGTGGGTGA-3'	5'-AGGACAGGCGGACAGAACAT-3'
SOCS1	5'-GAGCATTCGTGTGCACTTCC-3'	5'-TAGTCACGGAGTACCGGGTT-3'
ICAM-1	5'-ACTTTTCAGCTCCCATCC-3'	5'-AAGCGTCGTTTGTGATCC-3'
IL-6	5'-GAGTTCCGTTTCTACCTG-3'	5'-AGGAGAGCATTGGAAGTTG-3'
β -actin	5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3'	5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3'

Western blot 检测肾组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达:取大鼠肾脏组织,加入 RIPA 裂解液,于冰上研磨匀浆,以 12000 r/min 离心 10 min,取部分上清,以 BCA 法定量蛋白。取蛋白用 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,并转移至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,4℃摇床孵育一抗过夜,室温孵育二抗 1 h,洗涤后用 ECL 检测液显色,于凝胶成像系统中曝光并采集图片,使用 Quantity One 软件对目的蛋白灰度值进行分析,并计算目的蛋白灰度值与内参蛋白(β -actin)灰度值比值。比较各组肾脏组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

血糖、血脂和肾功能测定:各组大鼠血液标本静置 1 h 后,以 3000 r/min、离心 15 min,取血清,按照试剂盒要求,采用全自动生化分析仪检测各组大鼠血糖、胆固醇、甘油三酯、尿素氮和肌酐等生化指标。

血清 ICAM-1 和 IL-6 水平测定:按照 ELISA 试剂盒说明书的操作步骤,检测血清 ICAM-1 和 IL-6 水平。

荧光定量 PCR 检测肾组织 JAK2、STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 水平:取冻存的肾脏组织,倒入液氮,研碎,加入 Trizol 裂解,按照 RNA 提取试剂盒的要求提取大鼠肾脏总 RNA,用凝胶电泳检测总 RNA 的完整性,而 RNA 的浓度用 A260/A280 进行定量。按照反转录试剂盒要求合成 cDNA。使用荧光定量 PCR 仪检测肾组织 JAK2、STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 水平,扩增条件为:预变性 95℃ 10 min,1 个循环;扩增 95℃ 15 s,60℃ 15 s,72℃ 30 s,40 个循环,引物序列见表 1。结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行分析。

2.1 动物一般情况和肾脏形态学改变

正常组大鼠精神状态良好,毛发有光泽,反应敏捷,饮食和尿量正常。其他各组大鼠则出现不同程度的精神差,毛发晦暗,进食多,饮水多,尿液增多。与模型组相比,白藜芦醇各剂量组大鼠反应变得灵敏,毛发也稍有光泽,进食量、饮水量和尿液量均减少。

如图 1 所示,正常组大鼠肾脏组织结构整齐,肾小球、肾小管形态正常。与正常组相比,模型组肾小球体积变小,出现明显的核固缩,肾小管管腔变大,肾小管上皮细胞空泡变性。与模型组相比,随着白藜芦醇剂量的增加,肾小球体积增大,核固缩减轻,肾小管上皮细胞轻度变性,肾小管管腔趋于正常。其中白藜芦醇高剂量组的肾小球与肾小管形态接近正常。

2.2 血糖、血脂水平比较

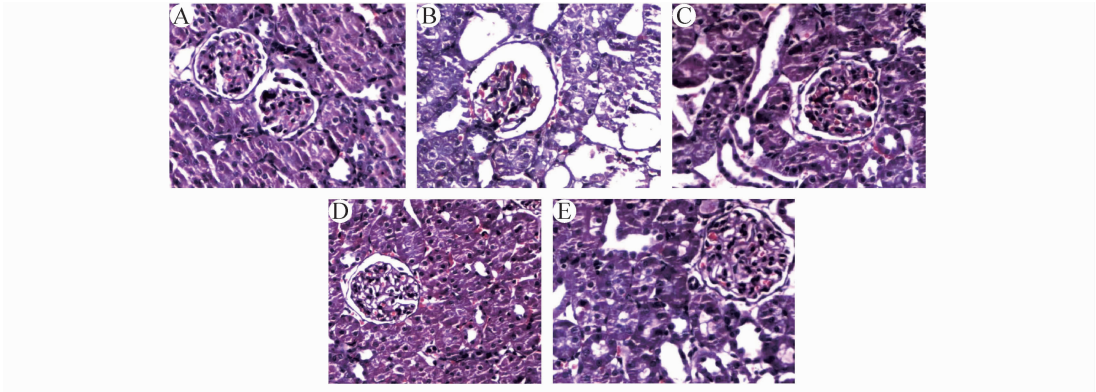
与正常组相比,模型组大鼠血糖、血清胆固醇和甘油三酯明显增高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇中、高剂量组大鼠血糖、胆固醇和甘油三酯均降低(P 均 <0.05);白藜芦醇低剂量组胆固醇和甘油三酯差异无统计学意义($P>0.05$)。与白藜芦醇低剂量

组相比,白藜芦醇中、高剂量组大鼠血糖、胆固醇和甘油三酯均降低(P 均 <0.05)。见表2。

2.3 肾功能指标比较

与正常组相比,模型组大鼠血清尿素氮和肌酐水平

明显增高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇各剂量组大鼠血清尿素氮和肌酐水平明显降低(P 均 <0.05)。与白藜芦醇低剂量组相比,白藜芦醇中、高剂量组的血清尿素氮和肌酐水平均降低(P 均 <0.05)。见表3。



A: 正常组; B: 模型组; C: 白藜芦醇低剂量组; D: 白藜芦醇中剂量组; E: 白藜芦醇高剂量组。

图1 各组大鼠肾组织病理学改变(HE染色, $\times 400$)

表2 各组大鼠血糖、血清胆固醇和甘油三酯比较($n=10$, mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	血糖	胆固醇	甘油三酯
正常组	5.26 $\pm$ 0.61	2.89 $\pm$ 0.46	1.16 $\pm$ 0.20
模型组	19.54 $\pm$ 2.07 Δ	9.23 $\pm$ 1.12 Δ	4.87 $\pm$ 0.54 Δ
白藜芦醇低剂量组	15.69 $\pm$ 1.68 $\square$	8.92 $\pm$ 0.84	4.50 $\pm$ 0.49
白藜芦醇中剂量组	12.27 $\pm$ 1.31 $\square\#$	7.21 $\pm$ 0.80 $\square\#$	3.13 $\pm$ 0.42 $\square\#$
白藜芦醇高剂量组	9.68 $\pm$ 0.94 $\square\#$	6.05 $\pm$ 0.69 $\square\#$	2.07 $\pm$ 0.36 $\square\#$

与正常组比较 $\Delta P<0.05$;与模型组比较 $\square P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较 $\# P<0.05$ 。

2.4 血清 ICAM-1 和 IL-6 水平比较

与正常组相比,模型组大鼠血清 ICAM-1 和 IL-6 水平明显增高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇各剂量组大鼠血清 ICAM-1 和 IL-6 水平均降低(P 均 <0.05)。与白藜芦醇低剂量组相比,白藜芦醇中、高剂量组的 ICAM-1 和 IL-6 水平均降低(P 均 <0.05)。见表4。

2.5 肾组织 JAK2、STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 水平比较

与正常组相比,模型组大鼠肾组织 JAK2 和 STAT3 的 mRNA 表达量差异无统计学意义($P>0.05$),但 SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 表达明显升高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇各剂量组 JAK2 和 STAT3 的 mRNA 表达差异无统计学意义($P>0.05$),SOCS1 的 mRNA 表达明显升高($P<0.05$),ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 表达明显降低(P 均 <0.05),并呈现剂量依赖效应。见表5。

2.6 肾组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达比较

与正常组相比,模型组大鼠肾组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达明显升高(P 均 <0.05)。与模型组相比,白藜芦醇各剂量组

p-JAK2、p-STAT3、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达降低(P 均 <0.05),SOCS1 的蛋白表达随着白藜芦醇浓度的增加而升高($P<0.05$)。见图2和表6。

表3 各组大鼠血清尿素氮和肌酐水平比较($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	尿素氮(mmol/L)	肌酐(μ mol/L)
正常组	4.27 $\pm$ 0.39	51.12 $\pm$ 4.53
模型组	18.26 $\pm$ 1.34 Δ	174.05 $\pm$ 14.19 Δ
白藜芦醇低剂量组	14.13 $\pm$ 0.95 $\square$	141.46 $\pm$ 11.34 $\square$
白藜芦醇中剂量组	11.24 $\pm$ 0.83 $\square\#$	113.28 $\pm$ 8.6 $\square\#$
白藜芦醇高剂量组	8.62 $\pm$ 0.81 $\square\#$	95.47 $\pm$ 7.61 $\square\#$

与正常组比较 $\Delta P<0.05$;与模型组比较 $\square P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较 $\# P<0.05$ 。

表4 各组大鼠血清 ICAM-1 和 IL-6 水平比较($n=10$, pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

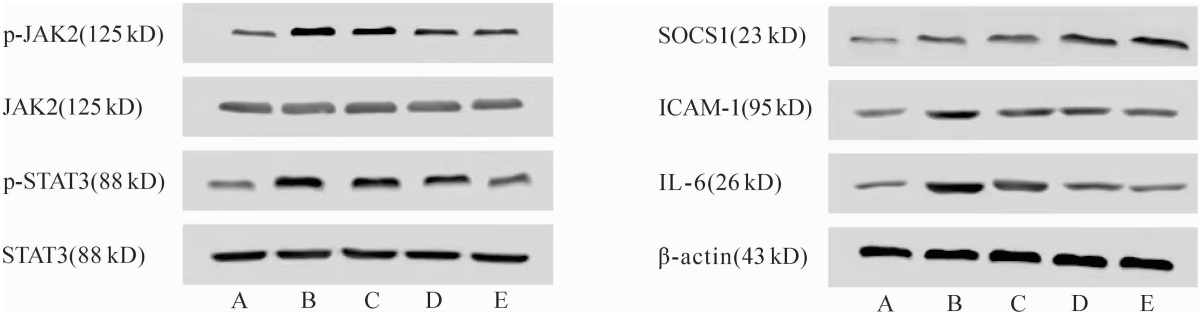
组别	ICAM-1	IL-6
正常组	0.75 $\pm$ 0.09	2.85 $\pm$ 0.42
模型组	16.21 $\pm$ 1.15 Δ	7.96 $\pm$ 0.84 Δ
白藜芦醇低剂量组	9.83 $\pm$ 0.87 $\square$	6.47 $\pm$ 0.41 $\square$
白藜芦醇中剂量组	7.28 $\pm$ 0.75 $\square\#$	5.21 $\pm$ 0.35 $\square\#$
白藜芦醇高剂量组	5.43 $\pm$ 0.62 $\square\#$	4.07 $\pm$ 0.39 $\square\#$

与正常组比较 $\Delta P<0.05$;与模型组比较 $\square P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较 $\# P<0.05$ 。

表 5 各组大鼠肾组织 JAK2、STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的 mRNA 表达比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	JAK2	STAT3	SOCS1	ICAM-1	IL-6
正常组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	1.08±0.15	1.11±0.09	2.69±0.37 [△]	7.52±0.88 [△]	7.69±0.82 [△]
白藜芦醇低剂量组	1.16±0.08	1.14±0.13	4.78±0.63 [□]	4.65±0.59 [□]	5.31±0.77 [□]
白藜芦醇中剂量组	1.09±0.12	1.08±0.07	7.56±0.85 ^{□#}	3.54±0.52 ^{□#}	4.08±0.52 ^{□#}
白藜芦醇高剂量组	1.05±0.09	1.07±0.11	8.27±0.96 ^{□#}	2.89±0.37 ^{□#}	3.28±0.48 ^{□#}

与正常组比较[△] $P<0.05$;与模型组比较[□] $P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较[#] $P<0.05$ 。



A: 正常组; B: 模型组; C: 白藜芦醇低剂量组; D: 白藜芦醇中剂量组; E: 白藜芦醇高剂量组。

图 2 各组大鼠 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达

表 6 各组大鼠肾组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS1、ICAM-1 和 IL-6 的蛋白表达比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	p-JAK2	p-STAT3	SOCS1	ICAM-1	IL-6
正常组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	3.08±0.45 [△]	3.25±0.43 [△]	1.89±0.27 [△]	2.94±0.34 [△]	4.31±0.55 [△]
白藜芦醇低剂量组	2.46±0.32 [□]	2.39±0.28 [□]	2.57±0.31 [□]	2.11±0.28 [□]	2.98±0.30 [□]
白藜芦醇中剂量组	2.09±0.27 ^{□#}	2.27±0.33 [□]	2.95±0.28 ^{□#}	2.10±0.23 [□]	2.34±0.27 ^{□#}
白藜芦醇高剂量组	2.05±0.24 ^{□#}	2.02±0.26 ^{□#}	3.12±0.36 ^{□#}	2.01±0.31 [□]	2.25±0.28 ^{□#}

与正常组比较[△] $P<0.05$;与模型组比较[□] $P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一,其发病机制复杂,与糖脂代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激反应和炎症因子激活等有关^[7],目前还缺乏特效药物治疗。白藜芦醇是非黄酮类多酚化合物,广泛存在于虎杖、花生和葡萄等植物中。白藜芦醇能够抑制肾小管上皮细胞的氧化应激,减轻肾脏的炎症损伤,在糖尿病、血脂异常等病症的治疗中具有较好的效果^[8]。本研究中,白藜芦醇可明显降低糖尿病肾病大鼠血糖、血清胆固醇和甘油三酯等水平,提示白藜芦醇可以延缓糖尿病的发展。尿素氮和肌酐是反映肾功能的常用指标。本研究中,糖尿病肾病大鼠血清尿素氮和肌酐含量明显升高;且肾脏病理损伤明显,肾小球体积变小、出现明显的核固缩,肾小管管腔变大,肾小管上皮细胞空泡变性。经白藜芦醇治疗后,肾小球体积增大、核固缩减轻,肾小管管腔趋于正常,肾小管上皮细胞轻度变性,且白藜芦醇高剂量组的肾小球

与肾小管形态接近正常;提示白藜芦醇可明显减轻糖尿病肾病大鼠的肾脏损伤。

炎症反应在糖尿病肾病的发展过程中具有重要作用,糖尿病患者肾脏中最主要的炎症浸润细胞是单核/巨噬细胞,而促进单核/巨噬细胞进入肾脏的主要炎症因子是 ICAM-1。升高的 ICAM-1 可以促进糖尿病患者肾脏的炎症反应,引起肾脏损伤^[9]。进入肾脏的单核细胞可以活化为巨噬细胞,并分泌多种促炎因子,如 IL-6、单核细胞趋化因子、ICAM-1 等^[10]。因此,抑制 ICAM-1 和 IL-6 等炎症因子的表达可以延缓糖尿病肾病的发展。本研究发现,白藜芦醇可明显降低血清 ICAM-1 和 IL-6 水平,提示白藜芦醇可减轻糖尿病肾病大鼠的全身炎症反应。

JAK/STAT 信号通路可调控多种炎症因子的表达,参与糖尿病损伤的发生发展。糖尿病肾病大鼠的高血糖会刺激机体产生多种细胞因子并作用于 JAK2 受体,进而影响下游底物 STAT3,促进炎症的发生^[11]。IL-6 就是众多细胞因子之一。IL-6 可激活并

结合 JAK2,使其形成二聚体,继而磷酸化为 p-JAK2。p-JAK2 可激活下游的 STAT3,使之磷酸化为 p-STAT3,并发生基因的转录和表达,促进炎症因子如 IL-6 和 ICAM-1 等的产生,增多的炎症因子又激活 JAK/STAT 信号通路,形成恶性循环,导致炎症反应持续存在,加剧机体损伤。SOCS1 蛋白可结合到 JAK2 上,阻止 JAK2 的磷酸化,起负调控作用^[12]。

本研究发现,各组大鼠肾组织 JAK2 和 STAT3 的 mRNA 水平和蛋白表达差异无统计学意义,但是,与正常组相比,模型组大鼠 p-JAK2 和 p-STAT3 表达上调,说明糖尿病肾病大鼠的高血糖并没有刺激 JAK2 及 STAT3 的基因表达,而是磷酸化为 p-JAK2 和 p-STAT3,进而激活 STAT3 依赖的目的基因的转录和翻译,导致炎症的发生,从而促进糖尿病肾病的发展。本研究中,与正常组相比,模型组大鼠的肾组织 SOCS1 的 mRNA 水平和蛋白表达均明显上调,这可能是由于 JAK/STAT 信号通路的激活,造成 SOCS1 表达增多,但增多的 SOCS1 不足以抑制炎症因子的产生,因此模型组大鼠 IL-6 和 ICAM-1 的 mRNA 水平和蛋白表达均增高。经白藜芦醇治疗后,SOCS1 过表达进一步增多,才能够阻止 JAK/STAT 信号通路的激活,抑制炎症因子 IL-6 和 ICAM-1 的表达,阻止炎症反应的发生,以减轻糖尿病损伤。

综上所述,白藜芦醇可控制糖尿病肾病大鼠的血糖、血脂,降低血清尿素氮和肌酐水平,减轻肾脏的病理学损伤,改善糖尿病肾病大鼠的肾脏功能,其机制可能是通过提高 SOCS1 水平,抑制 JAK2 和 STAT3 的磷酸化,从而减轻糖尿病肾病大鼠的炎症反应。

参 考 文 献

- [1] Wang H, Yang Y, Wang S, et al. Polysaccharides of *Floccularia luteovirens* alleviate oxidative damage and inflammatory parameters of diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(4): 82.
- [2] 杨帆,曹晨,方敬,等. JAK-STAT 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(5): 1485-1491.

- [3] 王海燕,刘亚明,牛欣. 中药防治糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(7): 654-656.
- [4] Meng T, Xiao D, Muhammed A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol [J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 229.
- [5] Zhang X, Wang X, Sun L, et al. Tofacitinib reduces acute lung injury and improves survival in a rat model of sepsis by inhibiting the JAK-STAT/NF- κ B pathway [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2023, 20(1): 5.
- [6] 武莉莉,张敏,陈延伟,等. 白藜芦醇对哮喘模型鼠气道炎症及 JAK-STAT6 信号通路的影响[J]. *广东医学*, 2022, 43(6): 692-696.
- [7] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344-349.
- [8] 肖伟伟,奚悦. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1-Smad2/3 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(12): 3033-3038.
- [9] Mosaoa RM, Yaghmoor SS, Moselhy SS. Oxygen scavenging, anti-inflammatory, and antiglycation activity of pomegranate flavonoids (*Punica granum*) against streptozotocin toxicity induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(6): 16687-16693.
- [10] Al-Qabbaa SM, Qaboli SI, Alshammari TK, et al. Sitagliptin mitigates diabetic nephropathy in a rat model of streptozotocin-induced type 2 diabetes: possible role of PTP1B/JAK-STAT pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6532.
- [11] 王生化,何信用,郑思成,等. 益糖康调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12): 145-149.
- [12] Song M, Chen Y. Local anaesthetic procaine derivatives protect rat against diabetic nephropathy via inhibition of DPP-4, inflammation and oxidative stress [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(1): 26-37.

(收稿日期:2023-08-31)