【基础研究】

# 瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤的影响

杨 莉，黄 娇，彭 媛，母立峰，刘 福*
（川北医学院附属医院药剂科，四川南充 637000）

**摘要：目的** 探讨瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤的影响及分子机制。**方法** 将条件永生型小鼠足细胞分为对照组（5.5 mmol/L 葡萄糖）、高糖组（30 mmol/L 葡萄糖）、实验 1 组（30 mmol/L 葡萄糖＋ 0.25 μmol/L 瑞格列奈）、实验 2 组（30 mmol/L 葡萄糖＋ 0.50 μmol/L 瑞格列奈）及实验 3 组（30 mmol/L 葡萄糖＋ 1.00 μmol/L 瑞格列奈）。采用细胞计数法、流式细胞术分别检测细胞活力和凋亡。试剂盒检测细胞中丙二醛（malondialdehyde，MDA）、转化生长因子 β1（transforming growth factor β1，TGF-β1）水平。采用实时荧光 PCR 和蛋白免疫印迹检测钠 - 葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）表达。将 SGLT2 过表达质粒转染足细胞，经高糖和瑞格列奈干预后，检测上述指标变化。**结果** 与对照组比较，高糖组足细胞存活率、Ki67 蛋白表达降低，凋亡率、MDA 和 TGF-β1 水平、SGLT2 表达升高（$P < 0.05$）。与高糖组和实验 1 组比较，实验 2 组和实验 3 组足细胞存活率和 Ki67 蛋白表达升高，凋亡率、MDA 和 TGF-β1 水平、SGLT2 表达降低（$P < 0.05$）。与实验 2 组比较，实验 3 组足细胞存活率和 Ki67 蛋白表达升高，凋亡率、MDA 和 TGF-β1 水平、SGLT2 表达降低（$P < 0.05$）。过表达 SGLT2 部分逆转瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用（$P < 0.05$）。**结论** 瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤具有保护作用，可能与下调 SGLT2 表达有关。

**关键词：**瑞格列奈；高糖；足细胞；钠-葡萄糖耦联转运体 2
**中图分类号：**R587.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0694-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.008



# Effects of repaglinide on podocyte injury induced by high glucose

YANG Li, HUANG Jiao, PENG Yuan, MU Lifeng, LIU Fu*
(*Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To explore the effects and molecular mechanism of repaglinide on podocyte injury induced by high glucose. ***Methods*** Podocytes from conditionally immortal mice were divided into control group (5.5 mmol/L glucose), high glucose group (30 mmol/L glucose), experimental group 1 (30 mmol/L glucose＋0.25 μmoL/L repaglinide), experimental group 2 (30 mmol/L glucose＋0.50 μmoL/L repaglinide) and experimental group 3 (30 mmol/L glucose＋1.00 μmoL/L repaglinide). Cell viability and apoptosis were detected by cell counting kit and flow cytometry. The levels of malondialdehyde (MDA) and transforming growth factor β1 (TGF-β1) in cells were detected by the kit. Real-time fluorescence PCR and western blot were used to detect the expression of sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2). SGLT2 overexpression plasmid was transfected into podocyte cells, and the changes of the above indicators were detected after intervention with high glucose and repaglinide. ***Results*** Compared with the control group, podocyte survival rate and expression of Ki67 protein in the high glucose group were decreased, apoptosis rate, MDA, TGF-β1 levels and expression of SGLT2 were increased ($P<0.05$). Compared with the high glucose group and experimental group 1, podocyte survival rate and expression of Ki67 protein in the experimental group 2 and 3 were increased, and the apoptosis rate, MDA, TGF-β1

收稿日期：2021-06-04；修回日期：2022-05-09
作者简介：杨莉，初级药师，研究方向：医院药事管理。
通信作者：刘福，主任药师，研究方向：医院药事管理。
基金项目：中国药学会科技开发中心项目（CMEI2020KPYJ00112）

levels and expression of SGLT2 were decreased ($P<0.05$). Compared with the experimental group 2, the podocyte survival rate and expression of Ki67 protein in the experimental group 3 were increased, and the apoptosis rate, MDA, TGF-β1 levels and expression of SGLT2 were decreased ($P<0.05$). Overexpressing SGLT2 partially reversed the protective effects of repaglinide on podocyte injury induced by high glucose ($P<0.05$). ***Conclusion*** Repaglinide has a protective effect on podocyte injury induced by high glucose, which may be related to down-regulation of expression of SGLT2.

**Key words:** repaglinide; high glucose; podocyte; sodium-glucose linked transporter 2

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是一种常见的、复杂的慢性肾脏疾病，是严重终末期肾病发生的主要原因[1]。足细胞附着于肾小球基底膜外侧，是肾小球滤过屏障的关键组分。研究显示，足细胞损伤是早期 DN 发展的关键因素，其在 DN 患者肾小球硬化、滤过率下降、持续蛋白尿发生过程中具有重要作用[2]。瑞格列奈是一类新型的非磺酰脲类短效口服降糖药，通过阻断三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）依赖性钾通道和激活钙通道触发胰岛素分泌，进而降低血糖水平，尤其餐后血糖水平，现已广泛用于 2 型糖尿病的治疗[3-4]。近年研究显示，瑞格列奈与阿托伐他汀或舒洛地特的联合使用可提高 DN 患者的肾小球过滤率，降低尿蛋白排泄率和血清中炎症因子水平，改善 DN 患者的肾功能[5-6]，但其作用机制尚未明确。本研究以条件永生型小鼠足细胞为研究对象，观察不同浓度瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤的影响，探讨其潜在的分子作用机制，以期为基于足细胞的 DN 治疗提供一定思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞和主要试剂

条件永生型小鼠足细胞购于中国典型培养物保藏中心；胎牛血清、青链霉素双抗溶液购于美国 Hyclone 公司；γ 干扰素购于美国 Sigma 公司；瑞格列奈（100 mg/ 支，100753-201303）购于中国食品药品检定研究院；兔抗鼠钠 - 葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）抗体、兔抗鼠 Ki67 抗体、兔抗鼠半胱氨酸蛋白酶 3（caspase-3）抗体、兔抗鼠磷酸甘油醛脱氢酶（glyceraldehyde phosphate dehydrogenase，GAPDH）抗体购于上海艾博抗公司；细胞计数试剂盒（cell counting kit-8，CCK-8）购于日本同仁生物化学研究所；膜联蛋白Ⅴ - 异硫氰酸荧光素（annexin Ⅴ - FITC）凋亡检测试剂盒购于上海碧云天生化研究所；小鼠转化生长因子 β1（transforming growth factor β1，TGF-β1）检测试剂盒、小鼠丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒购于南京森贝伽生物科技有限公司。

### 1.2 细胞培养和分组

预先将足细胞接种到 RPMI-1640 培养液（含 10% 胎牛血清、1% 青链霉素双抗、10 U/ml γ 干扰素）中并于 33 ℃、5% 二氧化碳的细胞培养箱中增殖。随后将增殖的足细胞接种到不含 γ 干扰素的 RPMI-1640 培养液置于 37 ℃、5% 二氧化碳培养箱中继续培养 10 ～ 14 d，待分化为成熟足细胞时进行后续实验。对照组：5.5 mmol/L 葡萄糖；高糖组：30 mmol/L 葡萄糖；实验 1 组：瑞格列奈 0.25 μmol/L ＋ 30 mmol/L 葡萄糖；实验 2 组：瑞格列奈 0.50 μmol/L ＋ 30 mmol/L 葡萄糖；实验 3 组：瑞格列奈 1.00 μmol/L ＋ 30 mmol/L 葡萄糖；实验 3 组＋ pcDNA3.1 组：足细胞转染 pcDNA3.1 后培养于含 30 mmol/L 葡萄糖、1.00 μmol/L 瑞格列奈的培养液中；实验 3 组＋ pcDNA3.1-SGLT2 组：足细胞转染 pcDNA3.1-SGLT2 后培养于含 30 mmol/L 葡萄糖、1.00 μmol/L 瑞格列奈的培养液中。

### 1.3 CCK-8 法检测足细胞活力

取 $1\times10^4$ 足细胞接种至 96 孔板，按照上述分组处理 48 h 后向每孔内加入 10 μl 的 CCK-8 试剂，培养箱内孵育 4 h，酶标仪检测 450 nm 处各孔的光密度（optical density，OD）值。细胞存活率＝［($OD_{实验组}$－$OD_{空白组}$)/($OD_{对照组}$－$OD_{空白组}$)］×100%。

**1.4** 流式细胞术检测细胞凋亡

收集各组处理后的细胞，磷酸盐缓冲液洗涤两次，用结合缓冲液调整细胞浓度为 $1\times10^6$ 个 /ml。取 100 μl 细胞悬液，按照 annexin Ⅴ -FITC 凋亡检测试剂盒分别加入 5 μl 的 annexin Ⅴ -FITC、5 μl 的碘化丙啶（propidium iodide，PI），避光孵育 15 min，补加结合缓冲液至 500 μl。流式细胞仪分析细胞凋亡情况。

**1.5** 试剂盒检测足细胞 MDA 和 TGF-β1 水平

细胞按照上述分组处理后，收集细胞至离心管内，超生波破碎细胞，离心获得上清液后，按照 MDA、TGF-β1 测定试剂盒说明书检测 MDA 和 TGF-β1 水平。

**1.6** 实时荧光 PCR 检测足细胞 SGLT2 信使 RNA（messenger RNA，mRNA）表达水平

采用 TRIzol 试剂提取各组足细胞总 RNA。按照 cDNA 合成试剂盒说明书进行逆转录反应。合成 SGLT2 mRNA 及内参 GAPDH 引物。SGLT2 上游 5'-CTCCGGAGCTGTATTCATCCA-3'，下游 5'-AGCCCTCCTGTCACCGTGTA-3'；GAPDH 上游 5'-TGACTTCAACAGCGACACCCA-3'，下游 5'-CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA-3' 以 cDNA 为模板，采用 SYBR Green Master Mix 进行实时荧光 PCR 检测。SGLT2 mRNA 表达水平用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示。

**1.7** 蛋白免疫印迹检测 SGLT2、Ki67 和 caspase-3 蛋白表达水平

用 RIPA 裂解缓冲液从各组细胞中提取总蛋白，使用二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）检测试剂盒进行定量。随后用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白并转移到聚偏二氟乙烯膜上。用 5% 脱脂牛奶室温封闭膜 1 h；后用稀释的一抗溶液室温孵育膜 2 h；洗膜后，用辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育膜 1 h。加入化学发光显色试剂，室温避光孵育 15 min。采用凝胶成像系统曝光，分析目的条带灰度值。

**1.8** 统计学分析

每组独立重复 3 次，实验数据以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 SPSS20.0 进行统计分析，用 $t$ 检验进行两组间比较；用单因素方差分析进行多组比较，进一步两组比较采用 SNK-$q$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 瑞格列奈对高糖处理的足细胞活性及凋亡的影响

与对照组比较，高糖组足细胞存活率、Ki67 蛋白表达显著降低，凋亡率、caspase-3 蛋白表达显著升高（$P<0.05$）；与高糖组比较，实验 1 组上述指标无显著变化。与高糖组和实验 1 组比较，实验 2 组、实验 3 组足细胞存活率、Ki67 蛋白表达显著升高，凋亡率、caspase-3 蛋白表达显著降低（$P<0.05$）；与实验 2 组比较，实验 3 组足细胞存活率、Ki67 蛋白表达显著升高，凋亡率、caspase-3 蛋白表达显著降低（$P<0.05$）。见图 1 和表 1。

**表 1 瑞格列奈对高糖处理的足细胞活性及凋亡的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

**Table 1 Effects of repaglinide on the activity and apoptosis of podocyte induced by high glucose（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

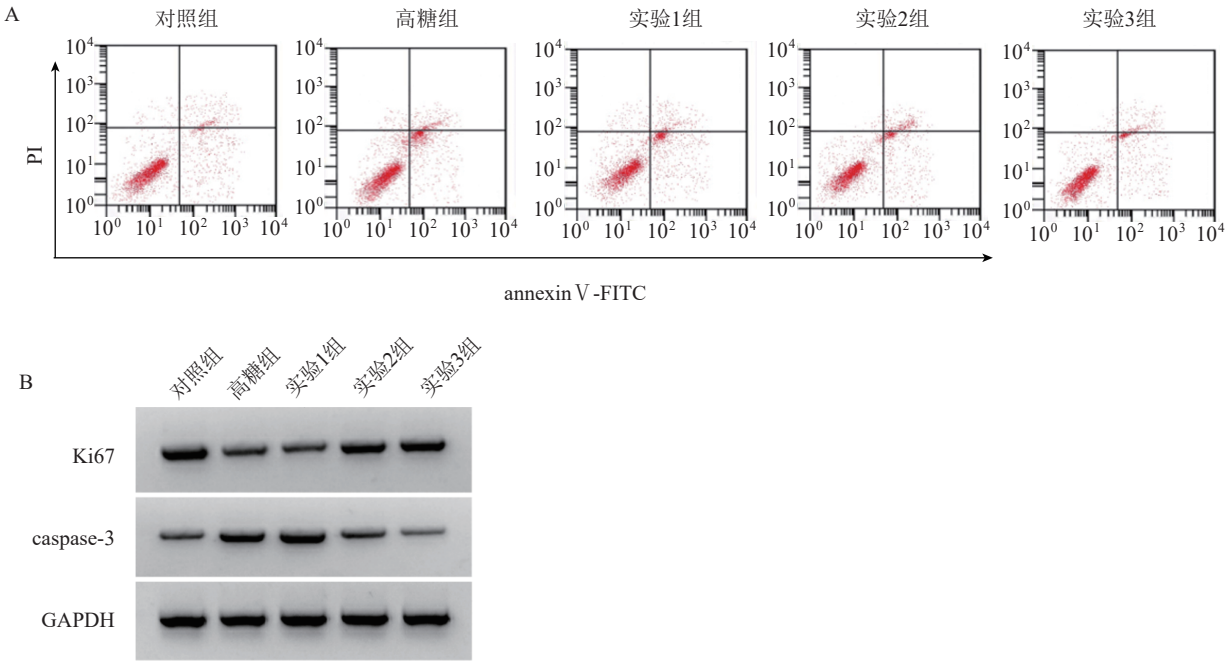
| 组别 | 细胞存活率/% | 凋亡率/% | Ki67 | caspase-3 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 100.02±5.68 | 8.08±1.08 | 0.71±0.03 | 0.11±0.01 |
| 高糖组 | 50.63±3.16* | 23.94±2.71* | 0.20±0.01* | 0.65±0.02* |
| 实验 1 组 | 50.80±3.16 | 23.63±2.71 | 0.20±0.01 | 0.65±0.02 |
| 实验 2 组 | 66.37±4.25#▲ | 17.85±2.22#▲ | 0.34±0.01#▲ | 0.43±0.01#▲ |
| 实验 3 组 | 85.00±5.31#▲△ | 12.81±1.45#▲△ | 0.56±0.02#▲△ | 0.22±0.02#▲△ |

注：与对照组相比，*$P<0.05$；与高糖组相比，#$P<0.05$；与实验 1 组相比，▲$P<0.05$；与实验 2 组相比，△$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$; *vs* the high glucose group, #$P<0.05$; *vs* the experimental group 1, ▲$P<0.05$; *vs* the experimental group 2, △$P<0.05$

**2.2** 瑞格列奈对高糖处理足细胞 MDA、TGF-β1 的影响

与对照组比较，高糖组足细胞 MDA 和 TGF-β1 含量显著升高（$P<0.05$）；与高糖组比较，实验 1 组上述指标无显著变化。与高糖组、实验 1 组比较，实验 2 组、实验 3 组足细胞 MDA 和 TGF-β1 含量显著降低（$P<0.05$）。与实验 2 组比较，实验 3 组足细胞 MDA 和 TGF-β1 含量显著降低（$P<0.05$）。见




A：足细胞凋亡；B：Ki67、caspase-3 蛋白表达

A: podocytes apoptosi; B: expression of Ki67 and caspase-3 proteins

**图 1 瑞格列奈对高糖处理足细胞凋亡及 Ki67、caspase-3 蛋白表达的影响**

**Figure 1 Effects of repaglinide on apoptosis and expression of Ki67 and caspase-3 proteins in podocyte induced by high glucose**

表 2。

**表 2 瑞格列奈对高糖处理足细胞 MDA、TGF-β1 的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

**Table 2 Effects of repaglinide on MDA and TGF-β1 in podocyte induced by high glucose（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

| 组别 | MDA/nmol·ml$^{-1}$ | TGF-β1/μg·L$^{-1}$ |
|---|---|---|
| 对照组 | 8.83±0.99 | 100.82±9.66 |
| 高糖组 | 27.60±2.36* | 443.40±21.10* |
| 实验 1 组 | 27.50±2.30 | 422.18±19.67 |
| 实验 2 组 | 20.49±2.19$^{\#▲}$ | 302.12±16.44$^{\#▲}$ |
| 实验 3 组 | 15.08±1.27$^{\#▲△}$ | 223.78±15.02$^{\#▲△}$ |

注：与对照组相比，*$P<0.05$；与高糖组相比，$^{\#}P<0.05$；与实验 1 组相比，$^{▲}P<0.05$；与实验 2 组相比，$^{△}P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$; *vs* the high glucose group, $^{\#}P<0.05$; *vs* the experimental group 1, $^{▲}P<0.05$; *vs* the experimental group 2, $^{△}P<0.05$

**2.3** 瑞格列奈对高糖处理足细胞中 SGLT2 的影响

与对照组比较，高糖组足细胞 SGLT2 mRNA 和 SGLT2 蛋白表达显著升高（$P<0.05$）；与高糖组比较，实验 1 组 SGLT2 表达无显著变化。与高糖组、实验 1 组比较，实验 2 组、实验 3 组足细胞 SGLT2 mRNA 和 SGLT2 蛋白表达显著降低（$P<0.05$）。与实验 2 组比较，实验 3 组足细胞 SGLT2 mRNA 和 SGLT2 蛋白表达显著降低（$P<0.05$）。见图 2 和表 3。

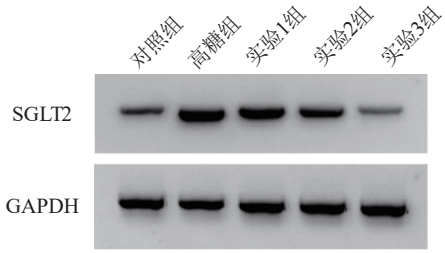



**图 2 SGLT2 蛋白的表达**

**Figure 2 Expression of SGLT2 protein**

**2.4** SGLT2 可逆转瑞格列奈对高糖处理足细胞的活性及凋亡的作用

与实验 3 组＋ pcDNA3.1 组比较，实验 3 组＋

**表 3 瑞格列奈对高糖处理足细胞中 SGLT2 的影响**
**（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

**Table 3 Effects of repaglinide on SGLT2 in podocyte induced by high glucose（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

| 组别 | SGLT2 mRNA | SGLT2蛋白 |
|---|---|---|
| 对照组 | 0.97±0.03 | 0.18±0.01 |
| 高糖组 | 2.65±0.09* | 0.67±0.02* |
| 实验 1 组 | 2.66±0.09 | 0.66±0.03 |
| 实验 2 组 | 1.96±0.07#▲ | 0.34±0.02#▲ |
| 实验 3 组 | 1.22±0.06#▲△ | 0.19±0.01#▲△ |

注：与对照组相比，*$P<0.05$；与高糖组相比，#$P<0.05$；与实验 1 组相比，▲$P<0.05$；与实验 2 组相比，△$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$; *vs* the high glucose group, #$P<0.05$; *vs* the experimental group 1, ▲$P<0.05$; *vs* the experimental group 2, △$P<0.05$

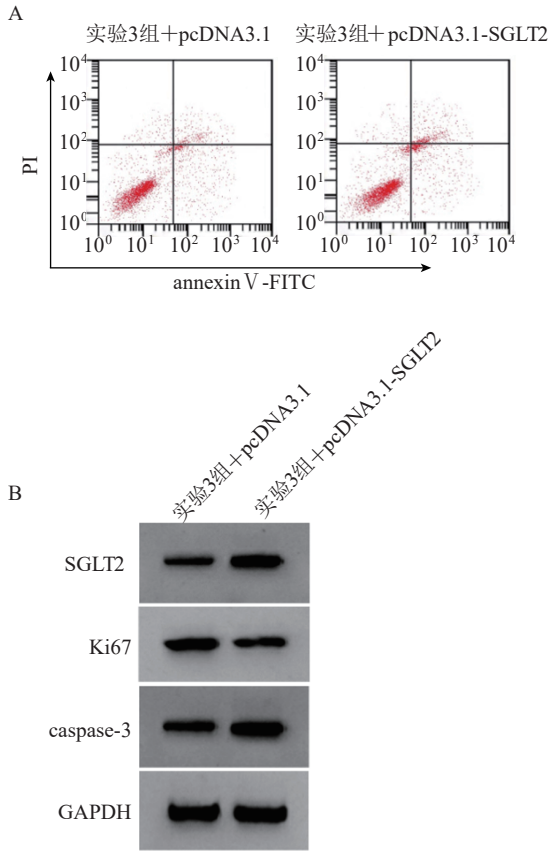
pcDNA3.1-SGLT2 组足细胞 SGLT2 表达显著升高，细胞存活率、Ki67 蛋白表达显著降低，凋亡率、caspase-3 蛋白表达显著升高（见图 3 和表 4）。

**2.5** SGLT2 逆转瑞格列奈对高糖处理足细胞 MDA、TGF-β1 的影响

与实验 3 组＋ pcDNA3.1 组比较，实验 3 组＋ pcDNA3.1-SGLT2 组足细胞 MDA［(15.08±1.48) nmol/ml *vs* (22.88±2.15) nmol/ml］和 TGF-β1 含量［(223.73±14.66) μg/L *vs* (355.96±17.27) μg/L］显著升高（$P<0.05$）。

## 3 讨论

足细胞损伤在 DN 进展中起着关键作用。多项临床研究证实，DN 患者的足细胞足突消失、足细胞损伤伴有肾小球滤过功能异常[7]。足细胞凋亡是 DN 最重要的致病性改变，可导致足细胞消失。本研究显示高糖刺激后足细胞存活率、增殖蛋白 Ki67 表达显著降低，细胞凋亡率、凋亡执行因子 caspase-3 蛋白表达显著升高，而使用 0.50、1.00 μmol/L 的瑞




A：足细胞凋亡；B：Ki67、caspase-3 蛋白表达

A: podocyte apoptosis; B: expression of Ki67 and caspase-3 proteins

**图 3 SGLT2 逆转瑞格列奈对高糖处理足细胞凋亡及 Ki67、caspase-3 蛋白表达影响的作用**

**Figure 3 The reverse effects of SGLT2 on the effects of repaglinide on the apoptosis of podocyte induced by high glucose and the expression of Ki67 and caspase-3 proteins**

**表 4 SGLT2 逆转瑞格列奈对高糖处理足细胞细胞活性及凋亡影响的作用（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

**Table 4 The reverse effects of SGLT2 on the effects of repaglinide on the activity and apoptosis of podocyte induced by high glucose（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

| 组别 | SGLT2 | 细胞存活率/% | 凋亡率/% | Ki67 | caspase-3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 实验 3 组＋ pcDNA3.1 | 0.18±0.01 | 85.05±5.45 | 12.85±1.47 | 0.56±0.02 | 0.22±0.02 |
| 实验 3 组＋ pcDNA3.1-SGLT2 | 0.46±0.02* | 57.20±3.52* | 19.65±2.17* | 0.28±0.01* | 0.45±0.02* |

注：与实验 3 组＋ pcDNA3.1 相比，*$P<0.05$

Note: *vs* the experimental group 3 ＋ pcDNA3.1 group, *$P<0.05$

格列奈干预可提高足细胞存活能力以及 Ki67 表达水平，降低高糖诱导的足细胞凋亡率。TGF-β1 细胞因子超家族与细胞的生长、分化、炎症和细胞凋亡有关。研究显示，高糖刺激可诱导足细胞发生上皮间充质转化，失去上皮细胞特性，导致形态学结构改变，影响肾小球的滤过功能[8-9]。DN 患者中 TGF-β1 表达增加，TGF-β1 及其下游信号通路的激活可促进高糖诱导的足细胞损伤[10-11]。高糖刺激还可促进足细胞活性氧的过量生成，增强脂质过氧化反应，导致氧化终产物 MDA 积聚[12]。此外，有研究指出糖尿病早期患者血清中 TGF-β1 和 MDA 明显升高，随着糖尿病向 DN 进展，TGF-β1 和 MDA 水平呈递增趋势，并与尿微量蛋白含量呈正相关[13]。本研究显示，0.50、1.00 μmol/L 的瑞格列奈作用高糖诱导的足细胞后，细胞中 MDA 含量、TGF-β1 水平显著降低。上述研究结果提示一定浓度的瑞格列奈能够减轻高糖诱导的足细胞损伤和凋亡。

SGLT2 是参与肾脏葡萄糖再吸收的主要共转运蛋白，其在近端肾小管中过表达，该基因的突变与肾性糖尿病的发生有关[14]。研究显示，在链球菌素诱导高血糖小鼠中敲减 SGLT2 可降低肾小球滤过率和缓解高血糖情况[15]。在 2 型糖尿病小鼠中，使用 SGLT2 抑制剂可降低血糖水平，改善蛋白尿，抑制系膜扩张、肾小球肥大、炎症和氧化应激反应[16-17]。本研究检测高糖诱导后足细胞中 SGLT2 表达，结果显示高糖可促进足细胞中 SGLT2 的表达，而 0.50、1.00 μmol/L 的瑞格列奈干预可降低高糖刺激对足细胞中 SGLT2 表达的促进作用。提示 SGLT2 表达下调可能与瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用有关。本研究通过转染 pcDNA3.1-SGLT2 上调 SGLT2 表达显示，过表达 SGLT2 能够逆转瑞格列奈对高糖诱导的足细胞损伤和凋亡的影响，进一步说明了瑞格列奈通过下调 SGLT2 可减轻高糖诱导的足细胞损伤。但对于 SGLT2 上游的微小 RNA 具体的调控作用，及体内的动物试验仍需要我们进一步深入探究，或是我们今后工作的方向之一。

## 4 结论

本研究证实了一定浓度的瑞格列奈可抑制高糖诱导的足细胞损伤和凋亡，对细胞损伤具有保护作用，其机制与下调 SGLT2 表达有关，为瑞格列奈用于 DN 的临床治疗提供了一定理论依据。

## 参考文献：


[1] Rodríguez E, Arias-Cabrales C, Pascual J. Diabetes mellitus: a single cardiorenal syndrome umbrella[J]. Clin Kidney J, 2019, 13(1): 14-16.

[2] Tung CW, Hsu YC, Shih YH, *et al*. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy[J]. Nephrology, 2018, 23(Suppl 4): 32-37.

[3] 秦宁宁. 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(7): 167-168.

[4] 李婉妮. 降糖舒片联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3696-3699.

[5] 范伟东. 瑞格列奈联合阿托伐他汀治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(11): 1291-1293.

[6] 赵宏巧, 赵巧飞, 焦月江, 等. 舒洛地特联合瑞格列奈治疗糖尿病肾病的疗效及对血清炎性因子水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(7): 898-900.

[7] Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy[J]. J Investig Med, 2017, 65(8): 1093-1101.

[8] Ling L, Chen L, Zhang C, *et al*. High glucose induces podocyte epithelial-to-mesenchymal transition by demethylation-mediated enhancement of MMP9 expression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5642-5651.

[9] Wu X, Gao Y, Xu L, *et al*. Exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells trigger the epithelial-mesenchymal transition and dysfunction of podocytes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9371-9381.

[10] Li G, Li Y, Liu S, *et al*. Gremlin aggravates hyperglycemia-induced podocyte injury by a TGFβ/Smad dependent signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(9): 2101-2113.

[11] 赵敬, 王颖超, 赵宗江, 等. 糖肾平通过TGF-β1-Smad2/3-ILK信号通路干预高糖＋LPS诱导足细胞上皮间质转分化的分子机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 392-396.

[12] Chen Y, Liu Q, Shan Z, *et al*. The protective effect and mechanism of catalpol on high glucose-induced podocyte

injury[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 244-254.

[13] 孟涛. 早期糖尿病肾病患者尿微量蛋白与血清MDA、TGF-β1的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(4): 399-400.

[14] Norton L, Shannon CE, Fourcaudot M, *et al*. Sodium-glucose co-transporter(SGLT) and glucose transporter(GLUT) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9): 1322-1326.

[15] Vallon V, Rose M, Gerasimova M, *et al*. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(2): F156-F167.

[16] Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents[J]. Drugs Context, 2014, 3(1): 212264-212274.

[17] Tahara A, Takasu T, Yokono M, *et al*. Antidiabetic and antiobesity effects of SGLT2 inhibitor ipragliflozin in type 2 diabetic mice fed sugar solution[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818(1): 545-553.

(编辑：史琦琪)



## 本刊“医药专论”专题预告

近年来，恶性肿瘤的发病率居高不下，各类抗肿瘤新药的研发成为热点。肿瘤类器官是一种新型肿瘤研究模型，中国医药工业研究总院药理评价研究中心**王娟**老师组织撰写的**肿瘤类器官与免疫细胞共培养模型研究进展**一文介绍了肿瘤类器官与免疫细胞共培养的研究进展，以及可能的作用机制；**肿瘤类器官的研究进展**一文简要介绍了肿瘤类器官的定义、优势及其研究进展；胰腺是人体重要消化及内分泌器官，胰腺癌患者预后通常较差，其治疗药物的研发亟待突破，**胰腺类器官研究进展**一文综述了胰腺类器官的建立以及其与胰腺、β细胞及糖尿病的研究，为临床新药应用及研发提供参考。表观遗传学是近年抗肿瘤药物研发的热门靶点，由中国医药工业研究总院药物临床研究中心**倪娜**老师撰稿的**表观遗传学抗肿瘤药物的临床研究进展**一文通过对表观遗传学抗肿瘤药物在不同治疗领域的临床研究进展、联合治疗及其在耐药机制方面的作用进行综述，为后续研究及该类药物的临床应用提供依据及参考；tepotinib是选择性间质上皮细胞转化因子酪氨酸激酶抑制剂，被用于实体肿瘤的治疗，**间质上皮细胞转化因子抑制剂tepotinib的临床研究进展**一文综述了tepotinib在NSCLC、肝癌及NSCLC伴脑转移等疾病治疗中的临床研究进展。

敬请关注本刊近期发表的由中国医药工业研究总院药理评价研究中心**王娟**老师及中国医药工业研究总院药物临床研究中心**倪娜**老师组织撰稿的**抗肿瘤药物研发基础及临床研究进展**专题。