大黄素靶向 ILK 基因抑制糖尿病肾病足细胞上皮间质转化*

张丽敏，李琳，张芳，田领，侯淑芬，李鸿燕

河北大学附属医院，河北 保定 071000

摘要：目的：观察大黄素对高糖诱导的糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）足细胞上皮间质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）的影响，并从整合素连接激酶（integrin－linked kinase，ILK）基因表达探讨相关调控机制。方法：将足细胞分为对照组（5 mmol·L^{-1}葡萄糖＋转染 pc DNA3.1－ILK－NC）、模型组（30 mmol·L^{-1}葡萄糖＋转染 pc DNA3.1－ILK－NC）、大黄素组（30 mmol·L^{-1}葡萄糖＋30 mg·L^{-1}大黄素＋转染 pc DNA3.1－ILK－NC）及 ILK 过表达组（30 mmol·L^{-1}葡萄糖＋30 mg·L^{-1} 大黄素＋转染 pc DNA3.1－ILK）。采用 qRT－PCR 法检测足细胞 *ILK* mRNA 表达水平，流式细胞术检测细胞凋亡情况，免疫荧光法和 Western blot 法检测足细胞 α－SMA、E－cadherin、Desmin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平。结果：与对照组比较，模型组足细胞分化比例和凋亡率升高（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞分化比例和凋亡率降低（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞分化比例和凋亡率升高（$P<0.05$）。与对照组比较，模型组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平升高（$P<0.05$）。与对照组比较，模型组足细胞 α－SMA、Desmin 蛋白表达水平升高，E－cadherin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞 α－SMA、Desmin 蛋白表达水平降低，E－cadherin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞 α－SMA、Desmin 蛋白表达水平升高，E－cadherin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。结论：大黄素可抑制 DN 足细胞 EMT，其机制可能与靶向调控 *ILK* 基因表达有关。

关键词：大黄素；糖尿病肾病；足细胞；上皮间质转化；ILK
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.317
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)09－1995－08

Emodin Targets ILK Gene Inhibiting Podocyte Epithelial Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy

ZHANG Limin，LI Lin，ZHANG Fang，TIAN Ling，HOU Shufen，LI Hongyan

The Affiliated Hospital to Hebei University，Baoding Hebei China 071000

Abstract：Objective：To observe the effect of emodin on epithelial－mesenchymal transition（EMT）in podocytes in diabetic nephropathy（DN）induced by high glucose，and to explore the regulatory mechanism from the expression of integrin－linked kinase（ILK）gene. Methods：Podocytes were divided into control group（5 mmol·L^{-1} glucose transfected with pc DNA3.1－ILK－NC），model group（30 mmol·L^{-1} glucose was transfected with pc DNA3.1－ILK－NC），emodin group（30 mmol·L^{-1} glucose 30 mg·L^{-1} emodin transfected pc DNA3.1－ILK－NC）and ILK overexpression group（30 mmol·L^{-1} glucose 30 mg·L^{-1} emodin transfected with pc DNA3.1－ILK）. The expression levels of *ILK* mRNA in podocytes were detected by qRT－PCR，apoptosis by flow cytometry，and α－SMA，E－cadherin，Desmin，Nephrin and Synaptopodin proteins in podocytes were detected by immunofluorescence and Western blot. Results：Compared with the control group，the podocyte differentiation ratio and apoptosis rate of the model group increased（$P<0.05$），the podocyte differentiation ratio and apoptosis rate of the emodin group decreased（$P<0.05$），and the podocyte differentiation

* **基金项目**：2022 年保定市科技计划自筹经费项目（2241ZF304）

ratio and apoptosis rate of the ILK overexpression group were increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression levels of *ILK* genes and proteins in podocytes in the model group were increased ($P<0.05$), the expression levels of *ILK* genes and proteins in podocytes in the emodin group were decreased ($P<0.05$), and the expression levels of *ILK* genes and proteins in podocytes in the emodin group were increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression levels of podocytes in the model group were increased α－SMA and Desmin, and the expression levels of E－cadherin, Nephrin and Synaptopodin proteins decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the expression levels of podocytes α－SMA and Desmin proteins in the emodin group were decreased, and the expression levels of E－cadherin, Nephrin, The expression level of synaptopodin protein was increased ($P<0.05$). Compared with the emodin group, the expression levels of podocytes in the overexpression group were increased α－SMA and Desmin, and the expression levels of E－cadherin, Nephrin and Synaptopodin proteins decreased ($P<0.05$). Conclusion: Emodin can inhibit EMT in DN podocytes, and its mechanism may be related to the targeted regulation of ILK gene expression.

Key words: emodin; diabetic nephropathy; podocyte; epithelial mesenchymal transition; ILK

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是导致 1 型和 2 型糖尿病患者死亡,以及终末期肾病患者肾功能衰竭的主要原因[1-2]。随着公众饮食结构改变与体力活动减少,DN 发病率呈现上升趋势[3]。因此,探索更为高效的 DN 治疗方法对于疾病控制和患者康复具有重要意义。在 DN 的早期阶段,患者肾小球滤过率和尿白蛋白排泄率升高,系膜扩张,进而形成硬化结节。病情进一步发展,受损的肾小球数量增加,肾小球滤过率明显降低[4-5]。多项研究显示,足细胞与 DN 关系密切[6-7]。足细胞附着于肾小球基底膜外侧,与血管内皮细胞和肾小球基底膜共同构成肾小球的血液滤过屏障[8]。DN 可导致足细胞出现肥大、增生、上皮间质转化(epithelial－mesenchymal transition, EMT)、脱落、凋亡等多种异常改变[9]。EMT 是导致 DN 患者足细胞功能障碍和蛋白尿形成的潜在机制[10]。EMT 可提高足细胞的运动性,破坏其三维结构,从而损害肾小球的滤过屏障功能[11]。DN 患者与动物的尿液中存在大量活足细胞,提示 EMT 可能通过降低足细胞的黏附能力,导致足细胞的异常脱落与丢失[12]。

大黄具有清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经等功效,临床可用于治疗热盛所致的口渴、消渴等症状,同时可改善胰岛素抵抗和血脂代谢异常,对糖尿病及其并发症的治疗具有辅助作用[13-14]。大黄素是蓼科大黄属植物根茎中的主要活性成分,近年来在中医药治疗糖尿病的研究中备受关注[15]。研究显示,大黄素可通过抑制 EMT,减轻小鼠肺纤维化和大鼠肾纤维化的病理损伤[16-17]。整合素连接激酶(integrin－linked kinase, ILK)在跨膜受体整合素与肌动蛋白细胞骨架的连接中发挥关键作用,能够影响细胞可塑性、EMT 及细胞迁移等多种依赖于细胞黏附的过程[18]。本研究旨在通过体外细胞实验,探讨大黄素通过靶向调控 *ILK* 基因,影响高糖诱导的 DN 足细胞 EMT 的具体机制。

1　材料

1.1　细胞　小鼠原代肾足细胞购自杭州杰西摩生物科技有限公司,货号:JCM－PAM1124。

1.2　试剂　大黄素(美国 Sigma 公司,货号:E7881);RPMI－1640 培养基、胎牛血清、链霉素/青霉素、葡萄糖(美国 ThermoFisher Scientific 公司,货号:11875119、16140063、15070063、15023021);Triton X－100(北京达科为生物技术有限公司,货号:MD12－603);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号:P0012);ILK 抗体、α－平滑肌肌动蛋白(α－smooth muscle actin, α－SMA)抗体、E－钙黏蛋白(E－cadherin)抗体、Desmin 抗体、Nephrin 抗体、Synaptopodin 抗体(英国 Abcam 公司,货号:ab76468、ab7817、ab231303、ab32362、ab235903、ab224491);其他试剂均为市售分析纯。

1.3　仪器　Forma Steri－Cycle i160 CR CO_2 培养箱、Megafuge™ 8 小型台式系列离心机、Attune™ NxT 流式细胞仪(美国 ThermoFisher Scientific 公司);Leica DM4 M 光学显微镜(德国 Leica 公司);ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);CKX53 倒置荧光显微镜(日本 Olympus 公司);Mini－PROTEAN Tetra 电泳槽(伯乐生命医学产品上海有限公司);eBlot™ L1 快速湿转仪(南京金斯瑞生物科技有限公司);接触式无损定量成像仪(上海易孛特光电技术有限公司)。

2　方法

2.1　细胞分组与造模　使用含 10% 胎牛血清、100 g·L^{-1} 链霉素/青霉素双抗的 RPMI－1640 培养基，于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。将足细胞分为对照组（培养基中添加 5 mmol·L^{-1} 葡萄糖，细胞转染 pc DNA3.1－ILK－NC）、模型组（培养基中添加 30 mmol·L^{-1} 葡萄糖，细胞转染 pc DNA3.1－ILK－NC）、大黄素组（培养基中添加 30 mmol·L^{-1} 葡萄糖、30 mg·L^{-1} 大黄素，细胞转染 pc DNA3.1－ILK－NC）及 ILK 过表达组（培养基中添加 30 mmol·L^{-1} 葡萄糖、30 mg·L^{-1} 大黄素，细胞转染 pc DNA3.1－ILK），各组细胞转染空载体或 ILK 过表达载体，慢病毒载体由伊莱博生物科技（上海）有限公司完成。

2.2　细胞形态观察　将各组细胞接种至 6 孔板，密度为 1×10^6 mL^{-1}，于 37 ℃、5% CO_2 环境中培养 14 d，置于光学显微镜下观察细胞形态，并计算各组细胞分化比例。

2.3　qRT－PCR 法检测足细胞 *ILK* mRNA 表达水平　采用 TRIzol 试剂提取总 RNA，反转录成 cDNA。使用 1 μg cDNA 模板、上下游引物各 0.5 μg 及 SYBR Premix Ex Taq Ⅱ试剂盒（无菌无核酸酶水 14 μL、5×RT Buffer 4 μL、Enzyme mix 1 μL、Primer mix 1 μL）配制 PCR 反应体系，反应条件：95 ℃预变性 3 min，95 ℃ 15 s，60 ℃ 60 s，循环 45 次。引物序列见表 1，以 *β－actin* 作为内参基因，采用 $2^{-\triangle\triangle CT}$ 法计算 *ILK* mRNA 的相对表达水平。

表 1　引物序列

基因名称	引物序列（5′－3′）
ILK	F：CCTGGATCACTCCACAGTCC
	R：ATGATCGTCCCCCTGGTTGA
β－actin	F：TGGCACCCAGCACAATGAA
	R：CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA

2.4　流式细胞术检测足细胞凋亡情况　采用胰酶消化各组细胞，室温 2 000 r·min^{-1} 离心 5 min，加入 1 mL 1×PBS 洗涤 1 次，收集细胞沉淀。加入 500 μL Binding Buffer，调整细胞密度为 1×10^6 mL^{-1}，加入 5 μL Annexin V－FITC 和 5 μL PI 染液，避光反应 30 min，流式细胞仪上机检测。

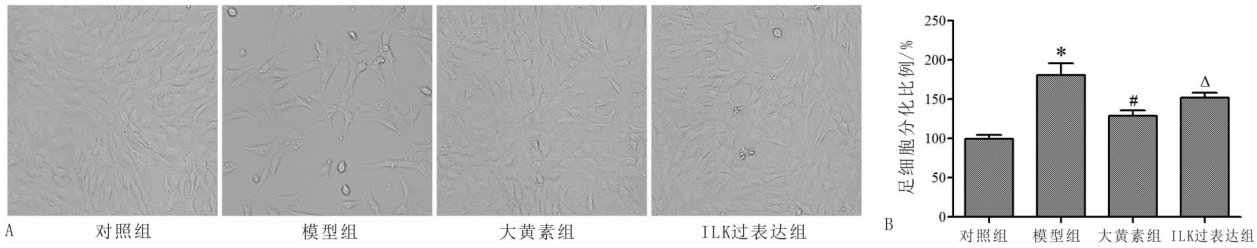
2.5　免疫荧光法检测足细胞 EMT、足细胞功能相关蛋白表达水平　调整各组细胞密度为 2×10^5 mL^{-1}，滴加至 6 孔板中的细胞爬片上，每片滴加 500 μL，待细胞充分贴壁后每孔加入 2 mL 培养基，培养 24 h。弃去上清液，加入 4% 多聚甲醛固定 20 min，1×PBS 洗涤 3 次；加入 0.2% Triton X－100 通透 10 min，1×PBS 洗涤 3 次；加入含 5% 牛血清白蛋白的封闭液，37 ℃封闭 30 min。随后加入 α－SMA、E－cadherin、Desmin、Nephrin、Synaptopodin 抗体（1∶100），4 ℃孵育过夜；加入对应的二抗（1∶500），室温避光孵育 1 h；加入 DAPI，避光孵育 10 min，清洗后取出爬片，加入适量抗荧光淬灭剂后封片，使用倒置荧光显微镜观察并拍照。

2.6　Western blot 法检测足细胞 ILK、EMT、足细胞功能相关蛋白表达水平　各组细胞加入适量预冷的裂解液，充分混匀后置于冰上裂解 30 min，4 ℃、10 000 r·min^{-1} 离心 10 min，收集上清，使用 BCA 试剂盒测定细胞上清总蛋白浓度，加入上样缓冲液调整样品蛋白浓度，置于 100 ℃水浴中加热 10 min。90 V 电泳 30 min 后，120 V 电泳 1 h；分离凝胶，使用聚偏二氟乙烯膜湿转法转膜，电流 300 mA；5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。封闭液稀释 ILK、α－SMA、E－cadherin、Desmin、Nephrin、Synaptopodin 抗体（1∶500），4 ℃孵育过夜；洗膜 3 次后加入对应的二抗（1∶5 000），室温孵育 2 h；洗膜 3 次，加入 5 mL ECL 化学发光液，避光反应 5 min，定量成像仪下观察并拍照。

2.7　统计学方法　采用 SPSS 22.0 软件分析数据，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。若数据符合正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *t* 检验；若数据不符合正态分布，采用非参数检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　大黄素对 DN 足细胞分化的影响　对照组足细胞呈铺展状，具树突状外观；模型组足细胞形态细长，分布较为稀疏；大黄素组与 ILK 过表达组足细胞形态较模型组有所改善。与对照组比较，模型组足细胞分化比例升高（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞分化比例降低（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞分化比例升高（$P<0.05$），见图 1。

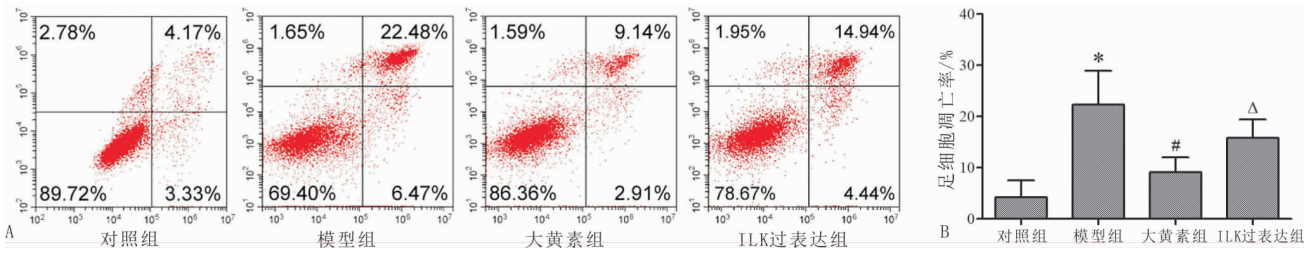


注：A：各组足细胞形态图；B：各组足细胞分化比例比较；与对照组比较，$*P<0.05$；与模型组比较，$\#P<0.05$；与大黄素组比较，$\Delta P<0.05$。

图 1　各组 DN 足细胞分化比例比较

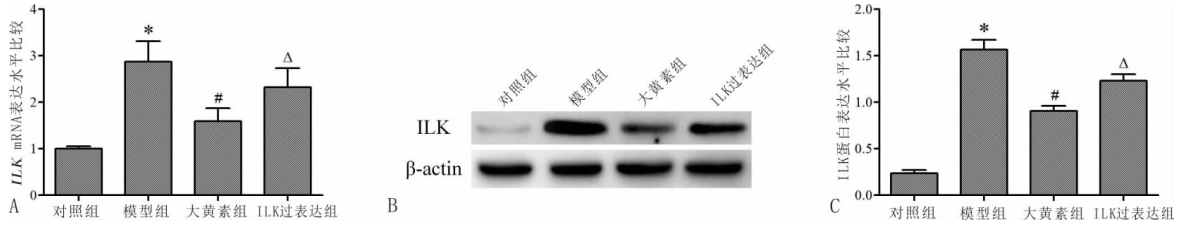
3.2　大黄素对 DN 足细胞凋亡的影响　与对照组比较，模型组足细胞凋亡率升高（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞凋亡率降低（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞凋亡率升高（$P<0.05$），见图 2。

3.3　大黄素对 DN 足细胞 ILK 表达的影响　qRT－PCR、Western blot 显示，与对照组比较，模型组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞 *ILK* 基因和蛋白表达水平升高（$P<0.05$），见图 3。



注：A：各组足细胞凋亡流式图；B：各组足细胞凋亡率比较；与对照组比较，$*P<0.05$；与模型组比较，$\#P<0.05$；与大黄素组比较，$\Delta P<0.05$。

图 2　各组 DN 足细胞凋亡率比较

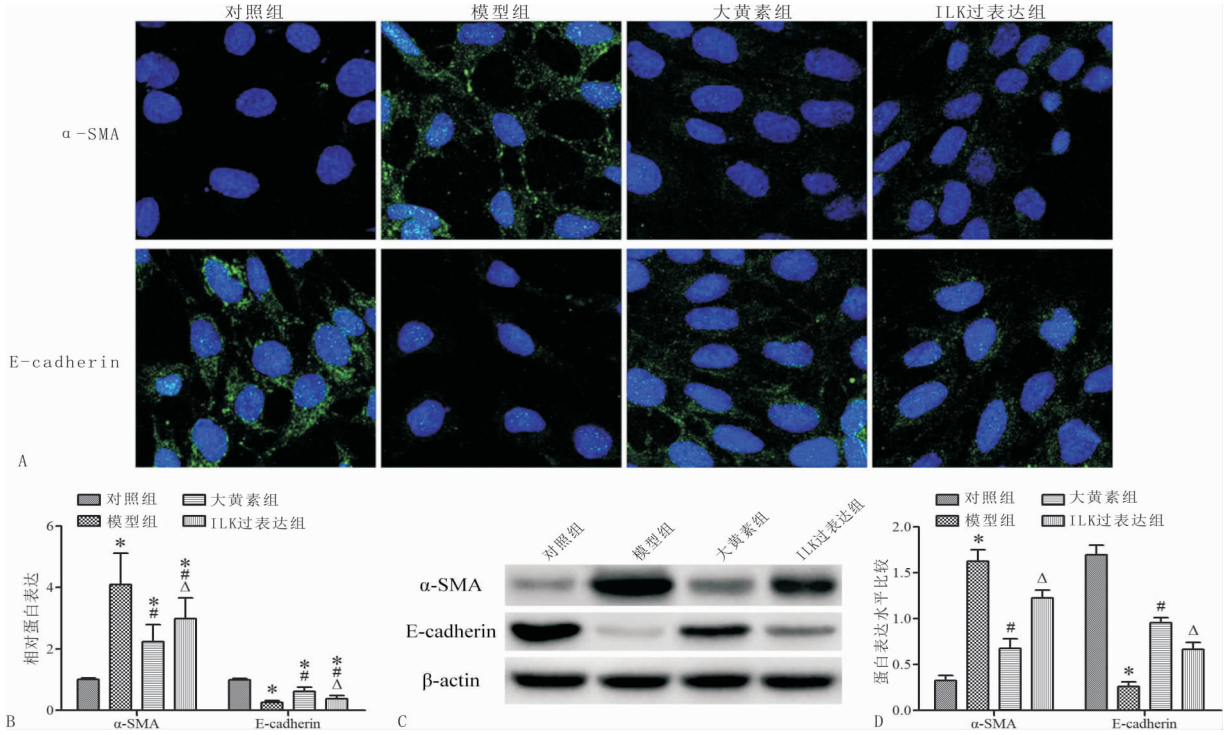


注：A：各组足细胞 *ILK* mRNA 水平比较；B：ILK 蛋白条带图；C：Western blot 检测 ILK 蛋白表达水平；与对照组比较，$*P<0.05$；与模型组比较，$\#P<0.05$；与大黄素组比较，$\Delta P<0.05$。

图 3　各组 DN 足细胞 ILK 蛋白和基因表达水平比较

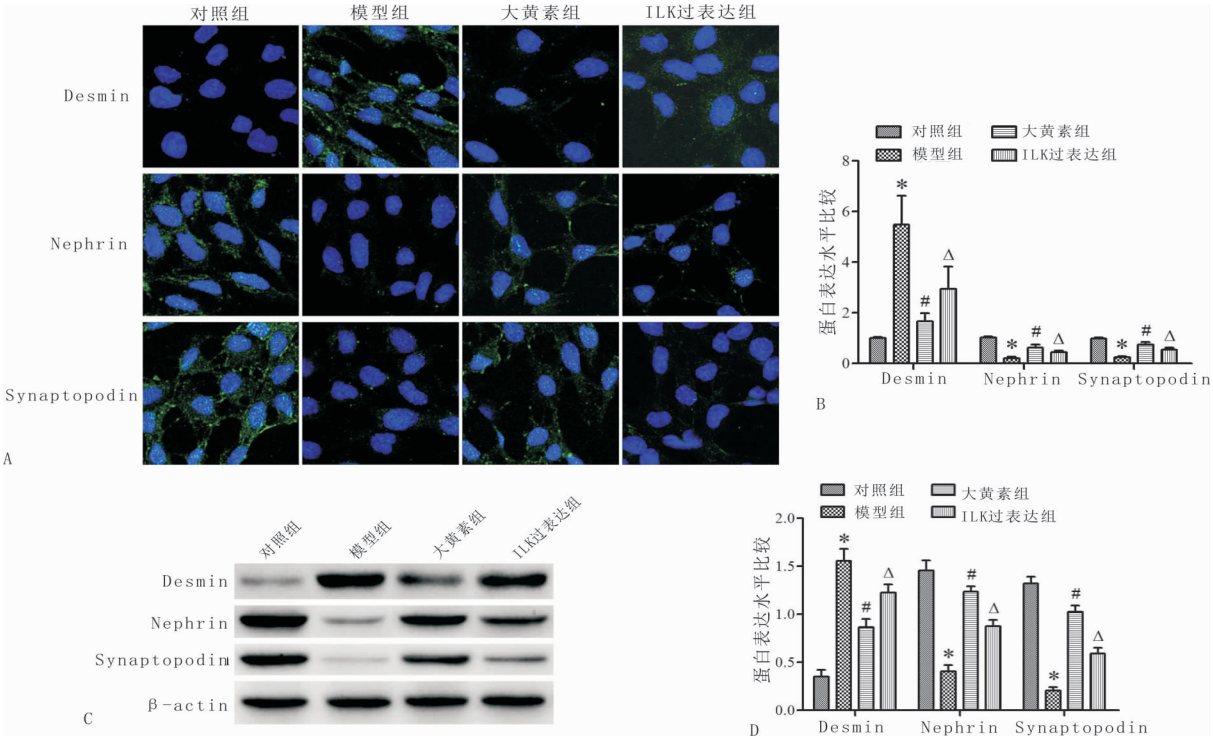
3.4　大黄素对 DN 足细胞 EMT 相关蛋白表达的影响　免疫荧光与 Western blot 显示，与对照组比较，模型组足细胞 α－SMA 蛋白表达水平升高，E－cadherin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞 α－SMA 蛋白表达水平降低，E－cadherin 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞 α－SMA 蛋白表达水平升高，E－cadherin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$），见图 4。

3.5　大黄素对 DN 足细胞功能相关蛋白表达的影响　免疫荧光、Western blot 显示，与对照组比较，模型组足细胞 Desmin 蛋白表达水平升高，Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，大黄素组足细胞 Desmin 蛋白表达水平降低，Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与大黄素组比较，ILK 过表达组足细胞 Desmin 蛋白表达水平升高，Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平降低（$P<0.05$），见图 5。



注：A：α－SMA、E－cadherin 免疫荧光染色图；B：免疫荧光检测 α－SMA、E－cadherin 表达水平；C：α－SMA、E－cadherin 蛋白条带图；D：Western blot 检测 α－SMA、E－cadherin 蛋白表达水平；与对照组比较，$*P<0.05$；与模型组比较，$\#P<0.05$；与大黄素组比较，$\Delta P<0.05$。

图 4　各组 DN 足细胞 α－SMA、E－cadherin 蛋白表达水平比较



注：A：Desmin、Nephrin、Synaptopodin 免疫荧光染色图；B：免疫荧光检测 Desmin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平；C：Desmin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白条带图；D：Western blot 检测 Desmin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平；与对照组比较，$*P<0.05$；与模型组比较，$\#P<0.05$；与大黄素组比较，$\Delta P<0.05$。

图 5　各组 DN 足细胞 Desmin、Nephrin、Synaptopodin 蛋白表达水平比较

3.6　大黄素靶向调控 *ILK* 基因表达抑制高糖诱导的 DN 足细胞 EMT 的具体机制　本研究发现，大黄素可改善高糖诱导的 DN 足细胞形态，减少细胞凋亡，抑制 ILK、α－SMA、Desmin 表达，促进 E－cadherin、Nephrin、Synaptopodin 表达。此外，过表达 ILK 可逆转大黄素对高糖诱导的 DN 足细胞形态、凋亡率、EMT、足细胞功能相关蛋白表达的影响。由此推测，大黄素可能通过靶向调控 *ILK* 基因表达，从而抑制高糖诱导的 DN 足细胞 EMT，见图 6。

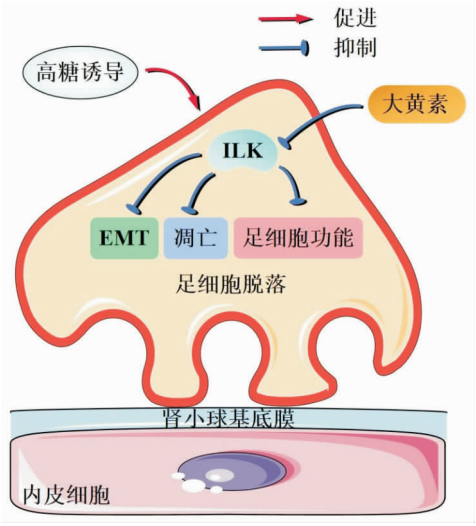


图 6　大黄素靶向调控 *ILK* 基因表达抑制高糖诱导的 DN 足细胞 EMT 机制图

4　讨论

糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病，其全球发病率仍在持续上升。世界卫生组织的统计数据显示，2019 年糖尿病致死人数超过 150 万例[19]。DN 是其严重的并发症之一，晚期患者常需依赖透析或肾脏移植治疗，且伴有肾脏疾病的糖尿病患者其全因死亡率与心血管死亡风险显著增加[20]。目前，DN 的确切发病机制尚未完全明晰，治疗手段亦相对有限[21]，因此深入探究其发病机制对于开发新型治疗药物至关重要。

尿白蛋白排泄率升高通常是糖尿病肾脏损害的首要临床指标，而足细胞丢失是蛋白尿形成的关键驱动因素[22－23]。足细胞的自我更新能力有限，其结构和功能的维持需要依靠肌动蛋白细胞骨架与细胞外基质的调节[24]。足细胞损伤与细胞功能、形态变化关系密切[25]，在 DN 的早期阶段，可观察到足细胞裂隙膜相关分子 Nephrin 表达下调、足突增宽以及与邻近结构分子蛋白结合紊乱等足细胞功能异常现象[26]。高血糖是引发 DN 足细胞损伤的决定因素。研究表明，高血糖可通过改变细胞外基质成分、激活转化生长因子 β1 信号传导、重塑肌动蛋白细胞骨架、下调 α3β1 整合素表达等多途径改变足细胞表型[27－29]。EMT 是上皮细胞获得间质特性的过程，其特征为部分特异性上皮细胞标志物表达异常[30]。足细胞发生 EMT 的特征为足突蛋白、Synaptopodin、CD2 相关蛋白、上皮标记物 E－cadherin 等特异性标记物表达降低，波形蛋白、α－SMA、Ⅰ型胶原蛋白、Ⅳ型胶原蛋白、纤维连接蛋白等间充质标记物表达升高[31]。研究显示，足细胞可在高糖、转化生长因子－β、阿霉素、同型半胱氨酸等刺激下发生 EMT，导致足细胞脱离或功能受损，最终引发肾小球滤过功能障碍[32]。DN 患者肾小球中 Nephrin 和紧密连接蛋白的表达显著降低[33]。本研究中，高糖培养的足细胞形态发生变化，细胞凋亡水平明显升高，模型组细胞骨架蛋白 α－SMA 和 Desmin 表达水平明显升高，而 E－cadherin、Nephrin、足细胞分化标志物 Synaptopodin 表达水平下降，提示高糖诱导的足细胞发生 EMT 和异常分化现象。

大黄素为虎杖、掌叶大黄等中药的活性成分之一，具有抗癌、抗菌等多种生物学功能，可通过调控多条信号通路抑制 EMT[34－35]。研究显示，大黄素可通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白信号通路诱导足细胞自噬，从而减轻高糖诱导的足细胞凋亡[36]。大黄素通过调节血管平滑肌细胞增生相关 c－MYC/miR－182－5p/ZEB2 轴，减轻肺纤维化和 EMT[16]。ILK 是一种丝氨酸－苏氨酸激酶，在整合素介导的跨膜信号传导中发挥重要作用，是调控 EMT 的重要靶点之一[37]。激活的 ILK 可促使下游蛋白激酶 B、糖原合成酶激酶 3β 磷酸化，进而抑制 β－连环蛋白磷酸化，导致细胞质内 β－连环蛋白浓度升高并转移至细胞核[38]。核内累积的β－连环蛋白可进一步与特定转录因子结合，增加 Snail 蛋白表达，从而介导 EMT 过程[39]。研究显示，高糖、转化生长因子 β1 等蛋白尿诱导因素能够促进小鼠足细胞 ILK 的表达[40]。本研究中，大黄素干预可改善高糖诱导的足细胞形态变化，降低细胞凋亡率及 α－SMA、Desmin 表达水平，同时升高 E－cadherin、Nephrin、Synaptopodin 表达水平。当同时过表

达 ILK 时,大黄素对高糖诱导足细胞的保护作用被削弱。

综上所述,大黄素可抑制 DN 足细胞 EMT,其机制可能与靶向调控 *ILK* 基因表达有关。DN 足细胞形态和功能损伤的潜在病理机制仍需进一步研究。

参考文献:

[1]TOMMERDAHL K L,SHAPIRO A L B,NEHUS E J,et al. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes:recent developments and updates[J]. Pediatr Nephrol,2022,37(1):79 - 93.

[2]KAZE A D,ZHUO M,KIM S C,et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular,kidney,and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease:a meta - analysis[J]. Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):47.

[3]CHEN S H,LIANG Y J. The role of lifestyle intervention,in addition to drugs,for diabetic kidney disease with sarcopenic obesity[J]. Life (Basel),2022,12(3):380.

[4]AKPINAR K,ASLAN D,FENKCI S M. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy[J]. J Bras Nefrol,2021,43(3):340 - 348.

[5]BOESEN E I,KAKALIJ R M. Autoimmune - mediated renal disease and hypertension[J]. Clin Sci (Lond),2021,135(17):2165 - 2196.

[6]BARUTTA F,BELLINI S,GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond),2022,136(7):493 - 520.

[7]JIANG A N,SONG A N,ZHANG C. Modes of podocyte death in diabetic kidney disease:an update[J]. J Nephrol,2022,35(6):1571 - 1584.

[8]NAYLOR R W,MORAIS M R P T,LENNON R. Complexities of the glomerular basement membrane[J]. Nat Rev Nephrol,2021,17(2):112 - 127.

[9]WU C H,SONG Y H,YU Y H,et al. Single - cell transcriptional landscape reveals the regulatory network and its heterogeneity of renal mitochondrial damages in diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci,2023,24(17):13502.

[10]SINGH A K,KOLLIGUNDLA L P,FRANCIS J,et al. Detrimental effects of hypoxia on glomerular podocytes[J]. J Physiol Biochem,2021,77(2):193 - 203.

[11]LIU D H,CHEN C,GE T,et al. Sericin suppresses high glucose - induced EMT in mouse podocytes via miR - 30a - 5p and its target Snai1[J]. Pak J Pharm Sci,2023,36(5):1457 - 1466.

[12]FENG J,BAO L,WANG X,et al. Low expression of HIV genes in podocytes accelerates the progression of diabetic kidney disease in mice[J]. Kidney Int,2021,99(4):914 - 925.

[13]陈倩倩,史红专,郭巧生,等. 不同变异类型药用大黄筛选及其产量和内在品质比较[J]. 中草药,2022,53(6):1862 - 1867.

[14]MARTORELL M,CASTRO N,VICTORIANO M,et al. An update of anthraquinone derivatives emodin,diacerein,and catenarin in diabetes[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:3313419.

[15]邱文超,郭雪梅,朱穆朗玛,等. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(4):157 - 162.

[16]YANG J,JIANG G D,NI K W,et al. Emodin inhibiting epithelial - mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through the c - MYC/miR - 182 - 5p/ZEB2 axis[J]. Phytother Res,2023,37(3):926 - 934.

[17]LIU W,GU R Z,LOU Y J,et al. Emodin - induced autophagic cell death hinders epithelial - mesenchymal transition via regulation of BMP - 7/TGF - β1 in renal fibrosis[J]. J Pharmacol Sci,2021,146(4):216 - 225.

[18]MCDONALD P C,DEDHAR S. New perspectives on the role of integrin - linked kinase (ILK) signaling in cancer metastasis[J]. Cancers (Basel),2022,14(13):3209.

[19]KHALTAEV N,AXELROD S. Global trends in diabetes - related mortality with regard to lifestyle modifications,risk factors,and affordable management:a preliminary analysis[J]. Chronic Dis Transl Med,2021,7(3):182 - 189.

[20]PENNO G,SOLINI A,ORSI E,et al. Insulin resistance,diabetic kidney disease,and all - cause mortality in individuals with type 2 diabetes:a prospective cohort study[J]. BMC Med,2021,19(1):66.

[21]NATESAN V,KIM S J. Diabetic nephropathy - a review of risk factors,progression,mechanism,and dietary management[J]. Biomol Ther (Seoul),2021,29(4):365 - 372.

[22]SUGAHARA M,PAK W L W,TANAKA T,et al. Update on diagnosis,pathophysiology,and management of diabetic kidney disease[J]. Nephrology (Carlton),2021,26(6):491 - 500.

[23]MO H Y,REN Q,SONG D Y,et al. CXCR4 induces podocyte injury and proteinuria by activating β - catenin signaling[J]. Theranostics,2022,12(2):767 - 781.

[24] SEVER S. Role of actin cytoskeleton in podocytes[J]. Pediatr Nephrol,2021,36(9):2607 - 2614.

[25] LOWEN J,GRONE E F,GROB - WEIBMANN M L,et al. Pathomorphological sequence of nephron loss in diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2021,321(5):F600 - F616.

[26] JIANG S,LUO M Y,BAI X,et al. Cellular crosstalk of glomerular endothelial cells and podocytes in diabetic kidney disease[J]. J Cell Commun Signal,2022,16(3):313 - 331.

[27] KE G B,CHEN X Q,LIAO R Y,et al. Receptor activator of NF - κB mediates podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int,2021,100(2):377 - 390.

[28] SONG S,SHI C L,BIAN Y W,et al. Sestrin2 remedies podocyte injury via orchestrating TSP - 1/TGF - β1/Smad3 axis in diabetic kidney disease[J]. Cell Death Dis,2022,13(7):663.

[29] NAKAMICHI R,HAYASHI K,ITOH H. Effects of high glucose and lipotoxicity on diabetic podocytes[J]. Nutrients,2021,13(1):241.

[30] JONCKHEERE S,ADAMS J,DE GROOTE D,et al. Epithelial - mesenchymal transition (EMT) as a therapeutic target[J]. Cells Tissues Organs,2022,211(2):157 - 182.

[31] HU Q D,WANG H L,LIU J,et al. Btg2 promotes focal segmental glomerulosclerosis via Smad3 - dependent podocyte - mesenchymal transition[J]. Adv Sci (Weinh),2023,10(32):e2304360.

[32] TAO M,ZHENG D N,LIANG X D,et al. Tripterygium glycoside suppresses epithelial - to - mesenchymal transition of diabetic kidney disease podocytes by targeting autophagy through the mTOR/Twist1 pathway[J]. Mol Med Rep,2021,24(2):592.

[33] WU T,DING L,ANDOH V,et al. The mechanism of hyperglycemia - induced renal cell injury in diabetic nephropathy disease: an update[J]. Life (Basel),2023,13(2):539.

[34] 王延海,张雷明,冯艳艳. 大黄素改善高糖条件中人肾小球血管内皮细胞炎症、氧化应激及凋亡作用的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(10):1422 - 1426.

[35] ZHENG Q,LI S,LI X,et al. Advances in the study of emodin: an update on pharmacological properties and mechanistic basis[J]. Chin Med,2021,16(1):102.

[36] LIU H,CHEN W D,HU Y L,et al. Emodin ameliorates high glucose - induced podocyte apoptosis via regulating AMPK/mTOR - mediated autophagy signaling pathway[J]. Chin J Integr Med,2023,29(9):801 - 808.

[37] GORSKA A,MAZUR A J. Integrin - linked kinase (ILK): the known vs. the unknown and perspectives[J]. Cell Mol Life Sci,2022,79(2):100.

[38] KILICASLAN S M S,INCESU Z. Effects of integrin - linked kinase on protein kinase b,glycogen synthase kinase - 3β, and β - catenin molecules in ovarian cancer cells[J]. Iran J Basic Med Sci,2021,24(11):1500 - 1508.

[39] OZMAN Z,OZBEK I B,SAHIN E,et al. Regulation of valproic acid induced EMT by AKT/GSK3β/β - catenin signaling pathway in triple negative breast cancer[J]. Mol Biol Rep,2021,48(2):1335 - 1343.

[40] LIU X J,HU X K,YANG H,et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med,2022,50(7):1739 - 1779.

收稿日期:2025 - 04 - 02

作者简介:张丽敏(1978 -),女,河北唐县人,医学硕士,副主任医师,研究方向:肾脏病学。

通信作者:李鸿燕(1978 -),女,河北保定人,医学硕士,副主任医师,研究方向:内分泌与代谢疾病。E - mail:1216794869@qq.com

编辑:刘凯歌