

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.002

❖ 基础研究 ❖

# 银杏内酯 B 调控 miR-155-5p 对高糖诱导肾小管上皮细胞凋亡的影响

秦美灵<sup>1</sup>, 吴春丽<sup>1</sup>, 陈延玲<sup>2</sup>, 廉波<sup>1</sup>, 尚海玉<sup>3</sup>, 韩英<sup>1</sup>

(济南市中西医结合医院, 1. 内分泌科; 2. 治未病中心; 3. 财务科, 山东 济南 271100)

**【摘要】目的:** 探讨银杏内酯 B (GB) 对高糖 (HG) 诱导的肾小管上皮细胞凋亡及炎症因子的影响及其可能作用机制。**方法:** 采用 HG 诱导人肾小管上皮细胞 HK-2 建立细胞损伤模型, 不同剂量的 GB 处理 HK-2 细胞, 并将 anti-miR-NC、anti-miR-155-5p 分别转染至 HK-2 细胞后加入 25 mmol/L 葡萄糖处理 24 h, 将 miR-NC、miR-155-5p mimics 分别转染至 HK-2 细胞后加入 100 μmol/L GB 与 25 mmol/L 葡萄糖共同处理 24 h; 采用流式细胞术检测细胞凋亡率; ELISA 法检测炎症因子 IL-6、TNF-α 的水平; RT-qPCR 法检测 miR-155-5p 的表达量; Western blot 检测 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、B 淋巴细胞瘤 (Bcl-2) 蛋白表达水平。**结果:** GB 处理后, 高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡率、IL-6、TNF-α 水平、miR-155-5p 表达量和 Bax 蛋白表达水平均降低 ( $P < 0.05$ ), Bcl-2 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性; 转染 anti-miR-155-5p 后, 高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡率、IL-6、TNF-α 水平、miR-155-5p 表达量和 Bax 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), Bcl-2 蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ ); 转染 miR-155-5p mimics 可减弱 GB 对 HG 诱导的 HK-2 细胞凋亡及炎症因子表达的影响。**结论:** GB 可通过抑制细胞凋亡及炎症因子表达来减轻 HG 诱导的肾小管上皮细胞损伤, 其作用机制可能与抑制 miR-155-5p 表达有关。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 人肾小管上皮细胞; 银杏内酯 B; miR-155-5p; 细胞凋亡; 炎症

**【中图分类号】** R587.2; R692.9 **【文献标志码】** A

## Effect of ginkgolide B on renal tubular epithelial cell apoptosis induced by high glucose by regulating miR-155-5p

QIN Mei-ling<sup>1</sup>, WU Chun-li<sup>1</sup>, CHEN Yan-ling<sup>2</sup>, LIAN Bo<sup>1</sup>, SHANG Hai-yu<sup>3</sup>, HAN Ying<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Treatment and Prevention Center; 3. Department of Finance, Jinan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Jinan 271100, Shandong, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the effect of ginkgolide B (GB) on renal tubular epithelial cell apoptosis and inflammatory factors induced by high glucose (HG) and its possible mechanism. **Methods:** Human renal tubular epithelial cells HK-2 were induced by HG to establish a cell injury model. HK-2 cells were treated with different doses of GB, and anti-miR-NC and anti-miR-155-5p were transfected into HK-2 cells, respectively, and then treated with 25 mmol/L glucose for 24 h, miR-NC and miR-155-5p mimics were transfected into HK-2 cells and treated with 100 μmol/L GB and 25 mmol/L glucose for 24 h. Flow cytometry was used to detect the rate of apoptosis, ELISA was used to detect the levels of IL-6 and TNF-α, qRT-PCR was used to detect the expression of miR-155-5p, the expressions of Bcl-2 associated X protein (Bax) and B lymphoblastoma (Bcl-2) were detected by Western blot. **Results:** After GB treatment, the apoptosis rate, IL-6, TNF-α, miR-155-5p expression and Bax protein expression level of HK-2 cells induced by high glucose were decreased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of Bcl-2 protein was increased ( $P < 0.05$ ) in a dose-dependent manner. After transfection with anti-miR-155-5p, the apoptosis rate, IL-6, TNF-α, miR-155-5p expression and Bax protein expression level of HK-2 cells induced by high glucose were decreased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of Bcl-2 protein was increased ( $P < 0.05$ ). Transfection of miR-155-5p mimics could attenuate the effect of ginkgolide B on HK-2 cell apoptosis and the expression of inflammatory factors induced by HG. **Conclusion:** GB can alleviate HG-induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting apoptosis and expression of inflammatory factors, the mechanism of which may be related to inhibiting the expression of miR-155-5p.

**【Key words】** Diabetes nephropathy; Human renal tubular epithelial cells; Ginkgolide B; miR-155-5p; Apoptosis; Inflammation

肾小管上皮细胞损伤与糖尿病肾病密切相关, 长期的高糖刺激可引发过量活性氧产生, 诱导肾细

基金项目: 山东省济南市科技计划项目 (202134066)

作者简介: 秦美灵 (1984 -), 硕士, 主治医师。E-mail: lyhqml@163.com

通讯作者: 韩英。E-mail: lwtvyxz@163.com

胞氧化应激和炎症反应,促进肾小管上皮细胞凋亡,导致肾小管损伤<sup>[1-4]</sup>。银杏内酯 B (ginkgolide B, GB)是从银杏叶中提取的活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用<sup>[5]</sup>。GB 对糖尿病肾病具有保护作用,可降低糖尿病肾病小鼠的高血糖、血清总胆固醇和甘油三酯浓度,减少尿白蛋白排泄,改善肾脏损伤,是糖尿病肾病的有效治疗选择<sup>[6]</sup>;但其作用机制尚不明确。微小 RNA (microRNA, miRNA)属于短链非编码 RNA 分子,可通过靶向调控靶基因表达而参与多种生理病理过程。miR-155-5p 是一种与炎症反应有关的 miRNA,在糖尿病肾病中表达上调,可能与患者的疾病分期或糖尿病肾病的发病机制有关,是糖尿病肾病诊断和治疗的重要靶点<sup>[7]</sup>。本研究通过高糖 (high glucose, HG) 诱导肾小管上皮细胞损伤模型,拟探讨 GB 能否通过调控 miR-155-5p 抑制 HG 诱导的肾小管上皮细胞凋亡及炎症反应。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

上海诗丹德提供 GB (纯度  $\geq 98\%$ );上海通派生物提供人肾小管上皮细胞 HK-2;美国 Thermo Fisher 提供 Trizol 试剂;美国 Invitrogen 提供 Lipofectamine2000;北京天根生化提供反转录、SYBR Green 试剂盒;广州锐博生物提供 anti-miR-NC、anti-miR-155-5p、miR-NC、miR-155-5p mimics;北京索莱宝提供凋亡检测试剂盒;上海酶联生物提供 IL-6、TNF- $\alpha$  检测试剂盒;美国 Abcam 提供兔抗人 Bcl-2 相关 X 蛋白 (BCL2-associated X protein, Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 抗体;美国 CST 提供内参 GAPDH 抗体、山羊抗兔 IgG 二抗。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养、分组与转染 将 HK-2 细胞在 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养 24 h<sup>[8]</sup>,取对数生长期细胞记为 HG 组。加入含有浓度为 5.5 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养 24 h,记为 NG 组。HG + 低剂量 GB 组 (HG + GB-L 组, 25  $\mu$ mol/L GB<sup>[9]</sup>与 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养 24 h)、HG + 中剂量 GB 组 (HG + GB-M 组, 50  $\mu$ mol/L GB 与 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养 24 h)、HG + 高剂量 GB 组 (HG + GB-H 组, 100  $\mu$ mol/L GB 与 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养 24 h)、HG + anti-miR-NC 组 (转染 anti-miR-NC 后用 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基处理 24 h)、HG + anti-miR-155-5p 组 (转染 anti-miR-155-5p 后用 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基处理 24 h)、HG +

GB + miR-NC 组 (转染 miR-NC 后用 100  $\mu$ mol/L GB 与 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基共同处理 24 h)、HG + GB + miR-155-5p 组 (转染 miR-155-5p mimics 后用 100  $\mu$ mol/L GB 与 25 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基共同处理 24 h)。

1.2.2 流式细胞术检测细胞凋亡率 将 1.2.1 中各组 HK-2 细胞离心取上清,按照凋亡检测试剂盒说明书检测凋亡情况。

1.2.3 ELISA 法检测炎症因子水平 将 1.2.1 中各组 HK-2 细胞取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书检测 IL-6、TNF- $\alpha$  的水平。

1.2.4 RT-qPCR 检测 miR-155-5p 的表达水平 将 1.2.1 中各组 HK-2 细胞用 Trizol 试剂盒提取总 RNA,并用逆转录试剂盒得到 cDNA,随后进行 qRT-PCR,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-155-5p 相对表达水平。

1.2.5 Western blot 检测 Bax、Bcl-2 蛋白表达量 将 1.2.1 中各组 HK-2 细胞破碎后提取总蛋白,用 BCA 试剂盒进行浓度定量,按步骤将蛋白 SDS-PAGE 电泳、转膜,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,在 4  $^{\circ}$ C 下加入一抗 Bcl-2、Bax、(1:1 000) 和 GAPDH 过夜孵育,清洗,在 4  $^{\circ}$ C 下加入二抗 (1:3 000),孵育 2 h。用 ECL 发光显影,观察拍照,各条带灰度值用 Image J 软件处理分析。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GB 对 HG 诱导的 HK-2 细胞凋亡情况比较

与 NG 组比较, HG 组细胞凋亡率、Bax 蛋白水平升高, Bcl-2 蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与 HG 组比较, GB 不同剂量组细胞凋亡率、Bax 水平降低, Bcl-2 升高, 且呈剂量依赖性 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

### 2.2 GB 对 HG 诱导的 HK-2 细胞炎症因子比较

与 NG 组比较, HG 组细胞培养上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  的水平升高 ( $P < 0.05$ ); 而 GB 不同剂量组细胞培养上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低 ( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性。见图 2。

### 2.3 GB 对 HG 诱导的 HK-2 细胞中 miR-155-5p 表达的影响

与 NG 组比较, HG 组 HK-2 细胞中 miR-155-5p 的表达量升高 ( $P < 0.05$ ), 而 GB 不同剂量组 HK-2

细胞中 miR-155-5p 表达降低 ( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性。见图 3。

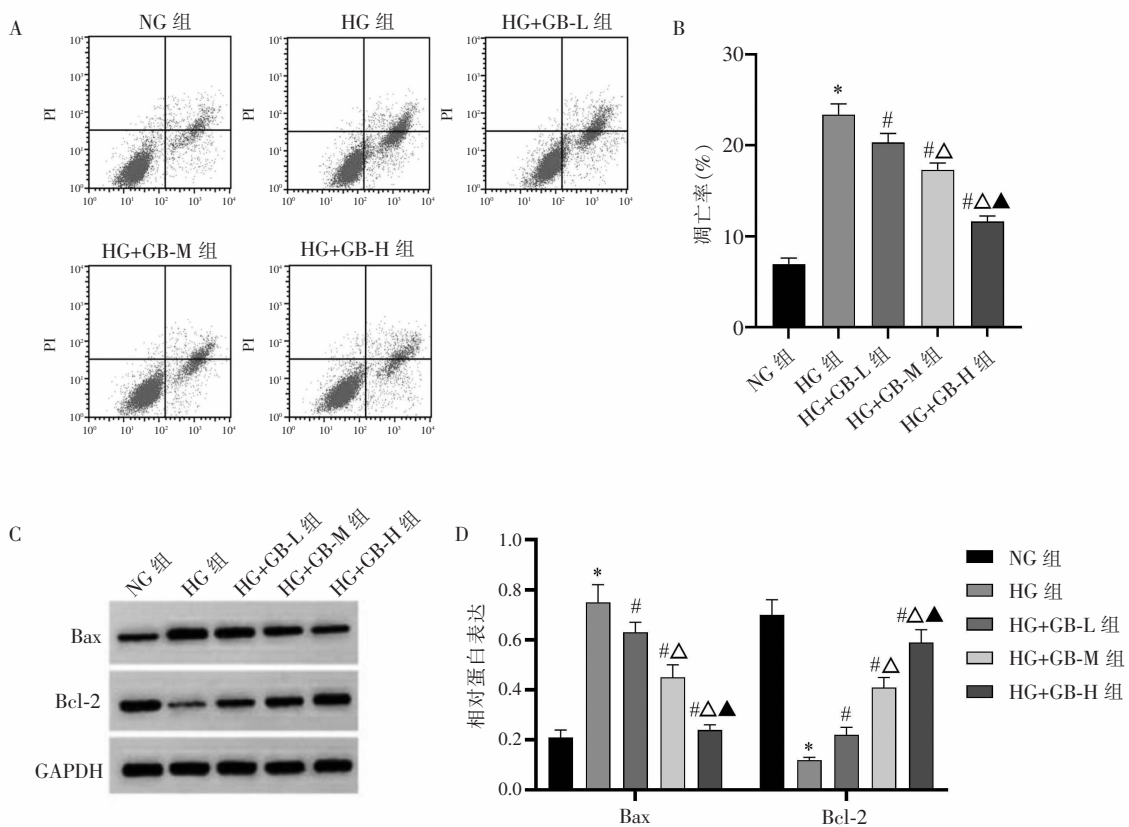


图 1 GB 对 HG 诱导的肾小管 HK-2 细胞凋亡的影响

A. 流式细胞术检测各组细胞凋亡情况; B. 各组细胞凋亡率比较; C. 凋亡相关蛋白表达条带图; D. 各组细胞中凋亡相关蛋白表达水平比较。\* $P < 0.05$ , 与 NG 组比较; # $P < 0.05$ , 与 HG 组比较; △ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-L 组比较; ▲ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-M 组比较。

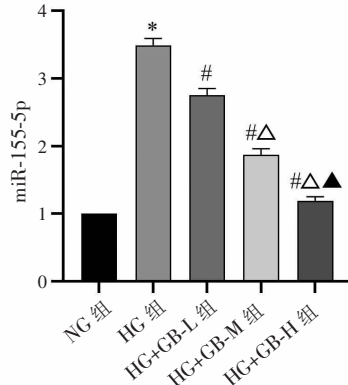
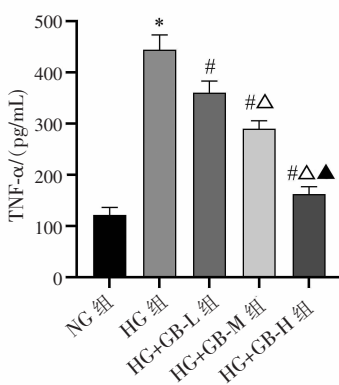
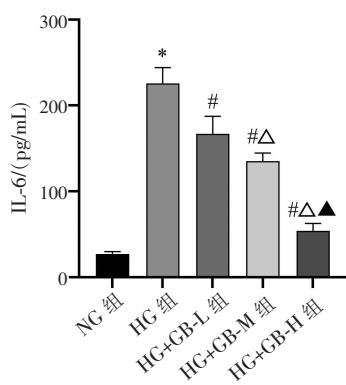


图 2 GB 对 HG 诱导的肾小管 HK-2 细胞中炎症因子水平的影响

\* $P < 0.05$ , 与 NG 组比较; # $P < 0.05$ , 与 HG 组比较; △ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-L 组比较; ▲ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-M 组比较。

图 3 GB 对 HG 诱导的肾小管 HK-2 细胞中 miR-155-5p 表达的影响

\* $P < 0.05$ , 与 NG 组比较; # $P < 0.05$ , 与 HG 组比较; △ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-L 组比较; ▲ $P < 0.05$ , 与 HG+GB-M 组比较。

#### 2.4 miR-155-5p 转染效率的检测

与 anti-miR-NC 组比较, anti-miR-155-5p 组 miR-155-5p 的表达量降低 ( $P < 0.05$ ); 与 miR-NC 组比较, miR-155-5p 组 miR-155-5p 的表达量升高 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

#### 2.5 抑制 miR-155-5p 对 HG 诱导的 HK-2 细胞凋亡、炎症因子的影响

与 HG + anti-miR-NC 组比较, HG + anti-miR-155-5p 组细胞凋亡率、Bax 蛋白水平和细胞培养上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低, Bcl-2 蛋白水平升高 ( $P < 0.05$ )。见图 5。

#### 2.6 过表达 miR-155-5p 对 GB 处理的 HG 诱导的 HK-2 细胞凋亡、炎症因子的影响

与 HG + GB + miR-NC 组比较, HG + GB + miR-155-5p 组细胞凋亡率和 Bax 蛋白水平升高 ( $P < 0.05$ ), Bcl-2 蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ ), IL-6、TNF- $\alpha$  的水平升高 ( $P < 0.05$ ), 表明过表达 miR-155-5p 可

减弱 GB 对 HG 诱导的 HK-2 细胞凋亡、炎症因子的影响。见图 6。

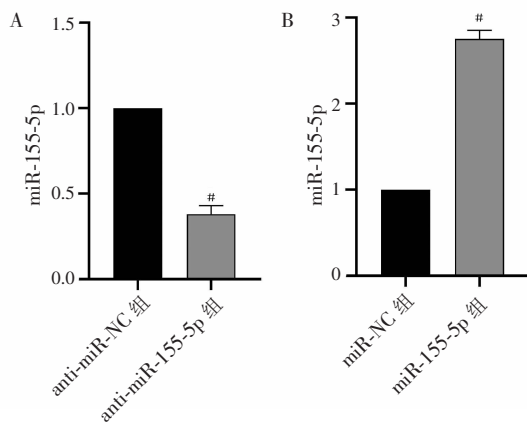


图 4 miR-155-5p 转染效率

A. 敲低 miR-155-5p 表达效率验证; B. 过表达 miR-155-5p 效率验证。\* $P < 0.05$ , 与 anti-miR-NC 组比较; # $P < 0.05$ , 与 miR-NC 组比较。

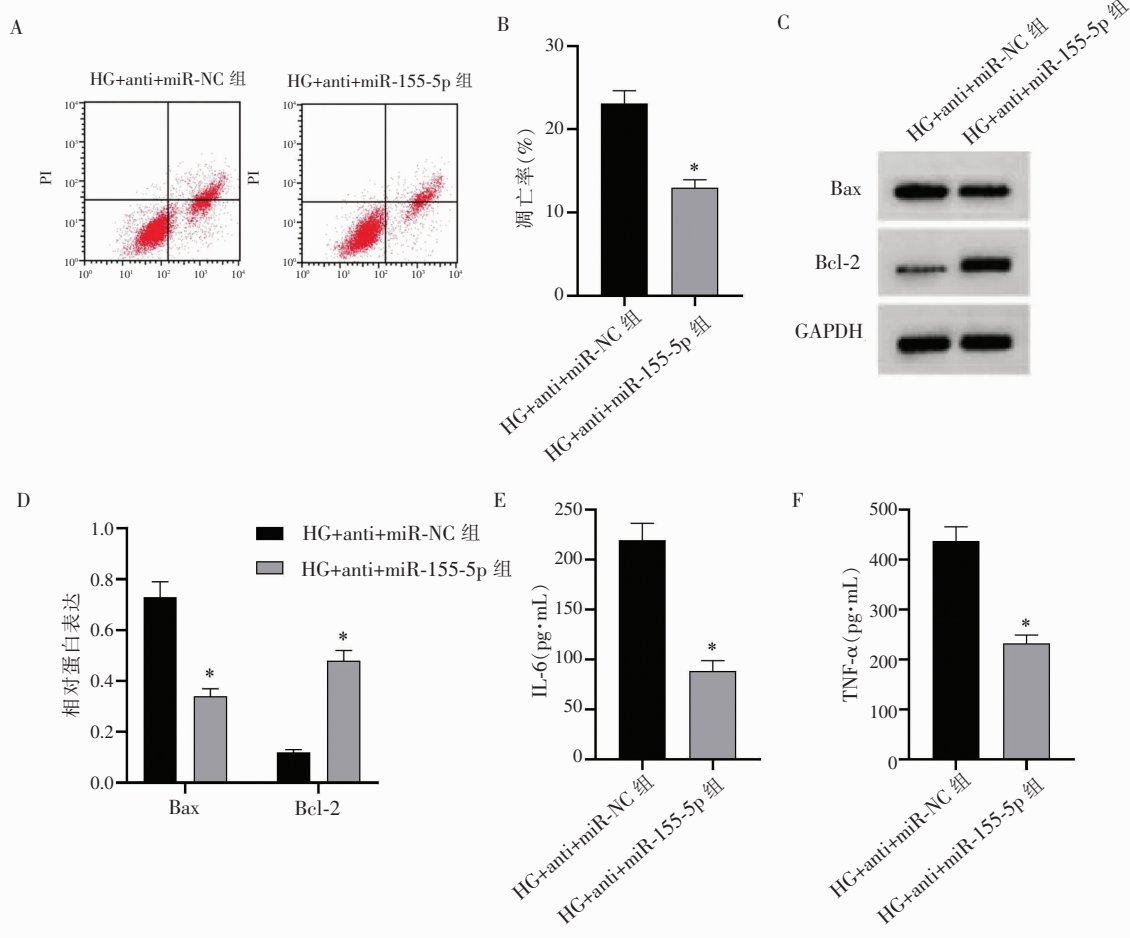


图 5 抑制 miR-155-5p 对 HG 诱导的肾小管 HK-2 细胞凋亡、炎症因子的影响

A. 流式细胞术检测抑制 miR-155-5p 表达后细胞凋亡情况; B. 抑制 miR-155-5p 表达后细胞凋亡率比较; C. 抑制 miR-155-5p 表达后细胞凋亡相关蛋白表达条带图; D. 抑制 miR-155-5p 表达后细胞凋亡相关蛋白表达比较; E-F. 抑制 miR-155-5p 表达后细胞培养上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平。\* $P < 0.05$ , 与 HG+anti-miR-NC 组比较。

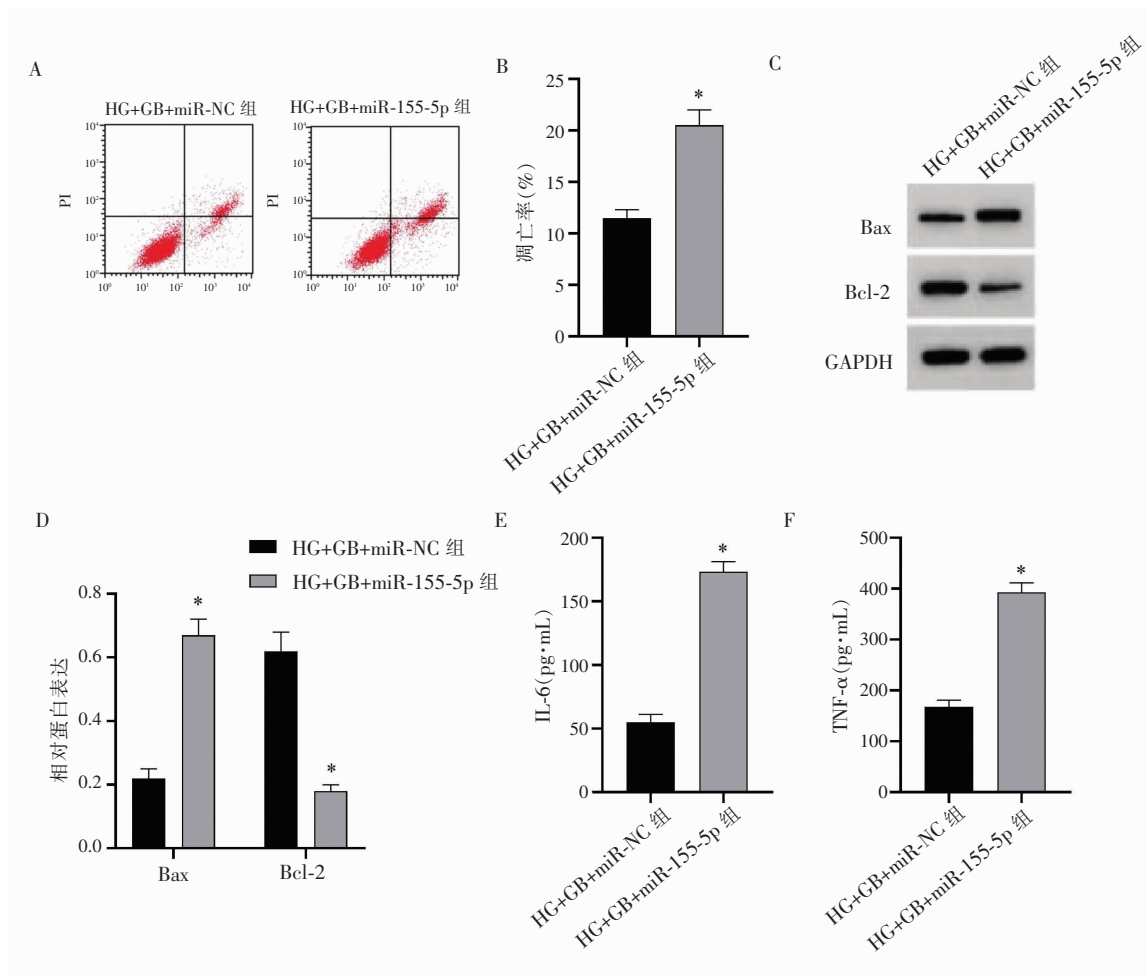


图 6 过表达 miR-155-5p 对 GB 处理的 HG 诱导的肾小管 HK-2 细胞凋亡、炎症因子的影响

A. 流式细胞术检测过表达 miR-155-5p 和 GB 处理后各组细胞凋亡情况;B. 过表达 miR-155-5p 和 GB 处理后各组细胞凋亡率比较;C. 过表达 miR-155-5p 和 GB 处理后各组细胞凋亡相关蛋白表达条带图;D. 过表达 miR-155-5p 和 GB 处理后各组细胞凋亡相关蛋白表达比较;E-F. 过表达 miR-155-5p 和 GB 处理后各组细胞培养上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平。\* $P < 0.05$ , 与 HG+GB+miR-NC 组比较。

### 3 讨论

高血糖诱发的肾小管细胞损伤在糖尿病肾病的发病机制中起关键作用<sup>[10]</sup>。此外,糖尿病肾病的发生发展与高血糖引起的炎症和细胞凋亡有关,调节炎症和细胞凋亡是减轻高糖诱导的肾细胞损伤的重要途径<sup>[11]</sup>。本研究中,HG 诱导的肾小管上皮细胞凋亡率升高,IL-6、TNF- $\alpha$  水平增加,且 Bax 蛋白水平升高,Bcl-2 蛋白水平降低,与既往的研究<sup>[12-13]</sup>结果一致,表明肾小管上皮细胞损伤模型构建成功。

GB 是一种植物来源的萜类化合物,是银杏叶提取物中的天然生物活性成分之一,具有抗血小板聚集、抗炎、抗氧化、清除自由基等多种药理活性<sup>[14-16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>以高糖培养的大鼠肾小管上皮细胞为对象,使用高效液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)对银杏叶提取物的生物活性成分进行分析发现,GB 是银杏叶提取物中对糖尿病肾病具有预防作用的潜在生物活性成分之一。本研究中,GB 能

抑制 HG 诱导的肾小管上皮细胞凋亡,并降低 HG 刺激下肾小管上皮细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平,表明 GB 可抑制 HG 诱导的肾小管上皮细胞炎症因子表达和细胞凋亡,对高糖诱导的肾小管上皮细胞发挥保护作用。

糖尿病肾病患者肾脏组织中可见丰富的 miRNA 表达,且表达量可在一定程度上反映患者的病情,miRNA 与糖尿病肾病进展密切相关<sup>[18-19]</sup>。其中炎症相关的多功能基因 miR-155-5p 在糖尿病肾病患者肾组织、血清和尿液中均呈高表达<sup>[20-21]</sup>;其高表达与糖尿病肾病患者的严重程度有关<sup>[22]</sup>。此外,miR-155-5p 在糖尿病肾病肾小管损伤中发挥重要作用,其表达敲低可减轻 HG 诱导的肾小管上皮细胞损伤<sup>[23]</sup>。本研究中,HG 诱导的肾小管上皮细胞中 miR-155-5p 的表达量升高,抑制 miR-155-5p 表达可抑制 HG 诱导的肾小管上皮细胞凋亡,并可降低 IL-6、TNF- $\alpha$  水平;表明下调 miR-155-5p 表达可减轻 HG 诱导的肾小管上皮细胞损伤,与既往的研

究<sup>[23]</sup>结果一致。Guo 等<sup>[24]</sup>发现,在糖尿病肾病大鼠模型和 HG 诱导的大鼠肾小管上皮细胞中 miR-155-5p 表达增加,二氢杨梅素可通过下调 miR-155-5p 的表达来抑制糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化和 HG 诱导的肾小管上皮细胞纤维化,提示 miR-155-5p 可能为糖尿病肾病诊断和治疗的重要靶点。本研究中,GB 可降低 HG 诱导的肾小管上皮细胞中 miR-155-5p 的表达量,过表达 miR-155-5p 可减弱 GB 对 HG 诱导的肾小管上皮细胞损伤的改善作用,提示 GB 可能通过抑制 miR-155-5p 的表达来减轻 HG 诱导的肾小管上皮细胞损伤。

综上,GB 可通过抑制细胞凋亡及炎症因子表达来减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤,其作用机制可能与抑制 miR-155-5p 的表达有关。

#### 参考文献

[1] Hsu YC, Chang PJ, Tung CW, *et al.* De-glycyrrhizinated licorice extract attenuates high glucose-stimulated renal tubular epithelial-mesenchymal transition via suppressing the Notch2 signaling pathway[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 125.

[2] Wang YN, Zhao SL, Su YY, *et al.* Astragaloside IV attenuates high glucose-induced EMT by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad pathway in renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(6): BSR20190987.

[3] 张惠娜,谷巍,王菲. 麝香酮减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制研究[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(9): 1-5, 16.

[4] Zeng J, Bao X. Tanshinone IIA attenuates high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in HK-2 cells through VDR/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2021, 59(4): 259-270.

[5] 李娜,王黎,伏建峰. 银杏内酯 B 缓解急性缺氧所致大脑损伤保护机制的研究进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(3): 234-237.

[6] Chen J, Ou Z, Gao T, *et al.* Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156: 113953.

[7] Wang G, Wu B, Zhang B, *et al.* LncRNA CTBP1-AS2 alleviates high glucose-induced oxidative stress, ECM accumulation, and inflammation in diabetic nephropathy via miR-155-5p/FOXO1 axis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 532(2): 308-314.

[8] 宋丹,杜少斐,彭佳欣,等. LncRNA SNHG7 调控 miR-10a-5p 影响高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(11): 978-982.

[9] 蔡卫斌,杨中汉,李朝阳,等. 银杏内酯 B 对谷氨酸诱导脑皮质神经元凋亡及 Ca<sup>2+</sup> 超载的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(4): 652-656.

[10] Chen H, Jin G. Downregulation of Salusin- $\beta$  protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6155-6165.

[11] 薛静,鱼艳丽,程小宁. 蒲公英提取物通过 miR-31 抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤和炎症反应的作用研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(6): 522-525.

[12] 邹美娜,贾懿勃,郑宗基,等. 微 RNA-324-3p 对高糖条件下人肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 126-131.

[13] 成涛,王桂林,张秀容,等. 秦皮乙素调控 miR-486-5p 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(19): 83-87.

[14] Luo T, Hao YN, Lin DD, *et al.* Ginkgolide B improved postoperative cognitive dysfunction by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation in the hippocampus of mice [J]. *BMC Anesthesiology*, 2022, 22(1): 229.

[15] 蒲卫星,赵军波,尹晓玲. 银杏内酯 B 对高血压青光眼大鼠视网膜缺血损伤的研究 [J]. *中医学报*, 2021, 36(8): 1739-1743.

[16] 柴丽娜,杜蕊,张艳艳,等. 银杏内酯 B 对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30(7): 1169-1173.

[17] Li Y, Li YJ, Li Z, *et al.* Screening for potential bioactive components in Ginkgo biloba extract by the rat renal tubular epithelial cell extraction and LC-MS/MS [J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2015, 18(5): 514-523.

[18] Kaur P, Kotru S, Singh S, *et al.* miRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms [J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2022, 78(1): 19-37.

[19] Wang J, Wang G, Liang Y, *et al.* Expression profiling and clinical significance of plasma microRNAs in diabetic nephropathy [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 2019: 5204394.

[20] Huang Y, Liu Y, Li L, *et al.* Involvement of inflammation-related miR-155 and miR-146a in diabetic nephropathy: implications for glomerular endothelial injury [J]. *BMC Nephrology*, 2014, 15: 142.

[21] Beltrami C, Simpson K, Jesky M, *et al.* Association of elevated urinary miR-126, miR-155, and miR-29b with diabetic kidney disease [J]. *The American Journal of Pathology*, 2018, 188(9): 1982-1992.

[22] Bai X, Luo Q, Tan K, *et al.* Diagnostic value of VDBP and miR-155-5p in diabetic nephropathy and the correlation with urinary microalbumin [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(5): 86.

[23] Wang Y, Zheng ZJ, Jia YJ, *et al.* Role of p53/miR-155-5p/sirt1 loop in renal tubular injury of diabetic kidney disease [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2018, 16(1): 1-9.

[24] Guo L, Tan K, Luo Q, *et al.* Dihydromyricetin promotes autophagy and attenuates renal interstitial fibrosis by regulating miR-155-5p/Pten signaling in diabetic nephropathy [J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2020, 20(3): 372-380.

(收稿日期: 2023-06-16

修回日期: 2023-09-02)