

木犀草素通过调节细胞凋亡和炎症发挥对内毒素性所致急性肾损伤的保护作用

肖 辉, 韩 星, 金洪杰, 刘 潇

国药东风总医院 (湖北十堰 442000)

【摘要】目的 探讨木犀草素对急性肾损伤的保护作用。**方法** 通过脂多糖 (LPS) 构建小鼠内毒素性所致的急性肾损伤模型, 使用木犀草素对肾损伤小鼠进行治疗; 给小鼠尾静脉注射 miR-30c-5p antagomir 以敲低 miR-30c-5p 的表达。动物分组如下: 正常对照组、LPS 组、木犀草素治疗组 (LPS+Lu 组)、木犀草素治疗的阴性对照组 (LPS+DMSO 组)、miR-30c-5p 表达敲低组 (antagomir 30c-5p 组)、miR-30c-5p 表达敲低对照组 (antagomir NC 组)。采用自动化学分析仪测定小鼠血清肌酐和尿素氮水平, 通过 HE 染色观察肾组织病理损伤。采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清胱抑素 C (Cys-C)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-4 水平, 通过 TUNEL 染色和 Western blot 检测细胞凋亡。**结果** 与正常对照组相比, LPS 组小鼠急性肾损伤病理情况严重, 血清肌酐、尿素氮和 Cys-C、促炎因子 IL-6、TNF- α 、促凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 而抗炎因子 IL-4、抗凋亡因子 Bcl-2、miR-30c-5p 水平显著下降 ($P < 0.05$)。与 LPS 组相比, LPS+Lu 组肾损伤病理情况减轻, 血清肌酐、尿素氮和 Cys-C、IL-6、TNF- α 、Bax 的表达水平显著降低, 而 IL-4、Bcl-2、miR-30c-5p 水平显著上升 ($P < 0.05$)。与 antagomir NC 组小鼠相比, antagomir 30c-5p 组小鼠促炎因子水平及细胞凋亡率显著上升 ($P < 0.05$)。**结论** 木犀草素通过上调 miR-30c-5p 表达抑制炎症和细胞凋亡从而保护急性肾损伤小鼠。

【关键词】 木犀草素; 急性肾损伤; 内毒素性; 细胞凋亡; 炎症; 保护

Protective effects of luteolin on endotoxin-induced acute kidney injury by modulating apoptosis and inflammation

Hui XIAO, Xing HAN, Hong-Jie JIN, Xiao LIU

Dongfeng General Hospital of Sinopharm, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiao LIU, Email: noniteysl40@21cn.com

【Abstract】Objective To explore the protective effect of luteolin on acute kidney injury. **Methods** Mice with endotoxin-induced acute kidney injury model were constructed by lipopolysaccharide (LPS). Kidney-injured mice were treated with luteolin and given tail vein injection of miR-30c-5p antagomir to knock down the expression of miR-30c-5p. Animals were grouped as follows: normal control group, LPS group, lignocaine treated group (LPS+Lu group), negative control group for lignocaine treatment (LPS+DMSO group), miR-30c-5p expression

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307006

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2019CDB22)

通信作者: 刘潇, 主治医师, Email: noniteysl40@21cn.com

knockdown group (antagomir 30c-5p group) and miR-30c-5p expression knockdown control group (antagomir NC group). Serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were measured in mice by taking automated chemical analyzer, and renal histopathological damage was observed by HE staining. Serum Cystatin C (Cys-C), inflammatory factors tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 and IL-4 levels were measured in mice using ELISA kits, and apoptosis was detected by TUNEL staining and Western blot. **Results** Compared with the normal control group, acute kidney injury pathology was more severe in the LPS group, with significantly higher expression levels of SCr, BUN and serum Cys-C, pro-inflammatory factor IL-6, TNF- α , and pro-apoptotic factor Bax protein expression level, and expression levels of anti-inflammatory factor IL-4, anti-apoptotic factor Bcl-2, and miR-30c-5p expression levels were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the pathology of kidney injury was reduced in the LPS+Lu group, and the expression levels of SCr, BUN and Cys-C, IL-6, TNF- α , and Bax were significantly reduced, while the levels of IL-4, Bcl-2, and miR-30c-5p were significantly increased ($P<0.05$). Compared with mice in the antagomir NC group, antagomir 30c-5p group mice owned more severe inflammation and apoptosis ($P<0.05$). **Conclusion** Luteolin protected mice with acute kidney injury by upregulating miR-30c-5p expression to inhibit inflammation and apoptosis.

【Keywords】 Luteolin; Acute kidney injury; Endotoxicity; Apoptosis; Inflammation; Protection

急性肾损伤是败血症的常见合并症，与危重患者死亡率增加相关^[1-2]。脓毒症相关肾损伤患者的标准治疗包括快速使用抗菌药物和通过充分的液体复苏或使用血管加压药来避免低血压，然而由于目前的治疗存在局限性，开发旨在安全有效控制脓毒症相关急性肾损伤的新型药物将为预防严重疾病提供更有希望的治疗方法。在脓毒症期间，病原体相关分子模式被释放到血液循环中^[3]，其中，脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是一种由革兰阴性菌产生的内毒素。这种炎症介质通过与 Toll 样受体相互作用刺激许多不同类型的细胞，包括肾小管上皮细胞和免疫细胞，从而诱导氧化应激、炎症和细胞死亡^[4]。木犀草素是一种次级代谢产物，广泛存在于许多植物中，金银花、菊花、荆芥、红枣等中药材中含有丰富的木犀草素^[5]，具有抗炎、抗氧化和抗癌活性^[6-8]，且具有肾脏保护作用^[9-12]。微小核糖核酸 (miRNA) 是一种长度约为 22~26 个核苷酸的非编码 RNA，通过与一个或多个下游基因的 3' 非编码区结合，调控靶基因的表达，参与多种病理生理过程和疾病^[13-15]。有研究^[16]报道过表达 miR-30c-5p 可以显著增加人肾小管上皮细胞 (HK-2 细胞) 的凋亡，从而抑制肾结石的形成；Ge 等^[17]的研究观察到，

与脓毒症非急性肾损伤患者相比，脓毒症引起的急性肾损伤患者的 miR-30c-5p 显著降低。本研究旨在探究木犀草素对 LPS 诱导的内毒素性所致急性肾损伤的保护作用及初步机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

CX23 型显微镜和 AU400 型自动化学分析仪购自日本 Olympus 公司；T100 型 qRT-PCR 仪和 Trans-Blot SD 半干式电泳转移池购自美国 Bio-Rad 公司。

木犀草素 (批号: HY-N0162)、LPS (批号: HY-D1056)、TUNEL 凋亡检测试剂盒 (批号: HY-K1078) 购自 MedChem Express；戊巴比妥钠 (批号: P3761)、蛋白酶抑制剂混合物 (批号: P8465) 购自 Sigma-Aldrich；胱抑素 C (Cys-C) ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号: E-EL-M3024)；肿瘤坏死因子 (TNF)- α ELISA 试剂盒 (批号: MTA00B)、白细胞介素 (IL)-6 (批号: M6000B)、IL-4 (批号: M4000B) 购自 R&D Systems；TRIzol 试剂 (批号: 15596018)、BCA 蛋白质测定试剂 (批号: 23225) 购自 Thermo Fisher；Mir-X miRTM First-

Strand Synthesis 试剂盒(美国 TaKaRa 公司,批号:638314); SYBR Green(美国 Bio-Rad 公司,批号:1708891); RIPA 缓冲液(批号: CW2334)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2,批号: ab32124)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax,批号: ab182733)、GAPDH(批号: ab8245)购自 Cambridge。

1.2 动物

健康 C57BL/6 小鼠,雄性,体重 20~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号: SCXK(京)2016-0006,动物质量合格证号: 110011201108401228,所有程序均经国药东风总医院伦理委员会批准(院科伦审: AEWC-1908274)。将小鼠置于控制温度和湿度的无病原体条件下,小鼠自由进食和饮水,适应 1 周。

1.3 方法

1.3.1 动物分组、建模及给药

将 24 只小鼠分为 4 组,每组 6 只^[18]: 正常对照组: 连续 3 d 口服生理盐水(10 mL·kg⁻¹),第 3 天单次腹腔注射生理盐水,注射量为 10 mL·kg⁻¹; 模型组(LPS 组): 连续 3 d 口服生理盐水(10 mL·kg⁻¹),第 3 天单次腹腔注射 LPS(25 mg·kg⁻¹); 木犀草素治疗组(LPS+Lu 组): 连续 3 d 口服木犀草素(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹),第 3 天单次腹腔注射 LPS(25 mg·kg⁻¹); 木犀草素治疗的阴性对照组(LPS+DMSO 组): 连续 3 d 口服与木犀草素等量的 DMSO,第 3 天单次腹腔注射 LPS(25 mg·kg⁻¹)。

再取 12 只小鼠用 miRNA antagomir 对 miRNA 进行干预,分为 2 组,每组 6 只^[19], miR-30c-5p 表达敲低对照组(antagomir NC 组): 口服木犀草素前 48 h,尾静脉注射 50 nmol·L⁻¹ antagomir NC,随后连续 3 d 口服木犀草素(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹),第 3 天单次腹腔注射 LPS(25 mg·kg⁻¹); miR-30c-5p 表达敲低组(antagomir 30c-5p 组): 口服木犀草素前 48 h,尾静脉注射 50 nmol·L⁻¹ miR-30c-5p antagomir,随后连续 3 d 口服木犀草素(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹),第 3 天单次腹腔注射 LPS(25 mg·kg⁻¹)。

LPS 注射后 24 h,用过量的戊巴比妥钠(800 mg·kg⁻¹)处死小鼠,收集肾组织和血液用于进一步分析。

1.3.2 组织病理学和生化分析

取小鼠肾组织,用 4% 甲醛固定 6 h,石蜡包

埋后,将肺部组织切成 5 μm 厚的切片。然后用苏木精/伊红染色,在光学显微镜下检查切片。

收集血样,离心分离小鼠血清样本,采用自动化学分析仪分析血清肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)水平。血清 Cys-C 水平采用小鼠 Cys-C ELISA 试剂盒,根据生产商说明进行分析。

1.3.3 ELISA 检测炎症因子

使用无抗凝剂管收集全血样品,4℃条件下 1 000×g 离心 10 min 获取血清,收集细胞培养上清液并在 4℃条件下 1 000×g 离心 5 min,样本皆储存于 -80℃ 备用。TNF-α、IL-6、IL-4 水平采用 ELISA 试剂盒进行测定。

1.3.4 TUNEL 染色检测细胞凋亡

将石蜡切片,常规脱蜡后,根据 TUNEL 凋亡检测试剂盒说明进行操作,DAB 显色,每张玻片在 5~10 个区域内计算每个高倍区的 TUNEL 阳性细胞数量。

1.3.5 qRT-PCR 检测 miR-30c-5P 的表达

使用 TRIzol 试剂从肾组织中提取总 RNA,并用 Mir-X miRTM First-Strand Synthesis 试剂盒逆转录成 cDNA。根据制造商的说明,使用 SYBR Green 在 qRT-PCR 仪上检测 miRNAs 的表达^[20]。数据通过 U6 归一化并采用 2^{-ΔΔCt} 分析方法进行计算。引物序列如下: miR-30c-5p: 正向 5'-GCCCGTGTAACATCCTACACT-3',反向 5'-AGTGCAGGTCGAGGTATT-3'; U6: 正向 5'-GCTCGCTTCGGCAGCACAT-3',反向 5'-ATGGAACGCTTCACGAAT-3'。

1.3.6 Western Blot 检测凋亡相关蛋白的表达

收集小鼠肾组织,肾组织在含有 1% 蛋白酶抑制剂混合物、1% EDTA 溶液的 RIPA 缓冲液中裂解^[21]。孵育后离心(16 100×g, 10 min),收集上清液。通过 SDS 凝胶电泳分离样品并在半干式电泳转移池中电转移到聚偏二氟乙烯膜上。用 5% 脱脂奶粉溶解在含有 0.1% 吐温-20(TBST)的 Tris 缓冲盐水中,在室温下封闭膜 1 h。然后将膜与一抗在 4℃ 的摇动培养箱中孵育过夜,用 TBST 洗涤 3 次(每次 10 min),并在室温下与在封闭溶液中稀释的过氧化物酶结合的二抗孵育 1 h。洗涤后,显影、定影后观察结果。一抗稀释度如下: Bcl-2(1:1 000)、Bax(1:1 000)、GAPDH(1:1 000),蛋白印记图像用 ImageJ2x V2.1.4.7 软件分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 所有数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验呈正态分布, 均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采取独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后检验采用多重比较的 Tukey 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 木犀草素对内毒素性所致急性肾损伤小鼠具保护作用

与正常对照组相比, LPS 组小鼠 SCr、BUN 和 Cys-C 的表达水平显著提高; 而木犀草素治疗组则较 LPS 组 SCr、BUN 和 Cys-C 的表达水平显著下降 ($P < 0.05$)。 HE 染色结果显示: 与正常对照组相比, LPS 组小鼠肾小管上皮细胞脱落, 刷状缘和肾上皮细胞减少, 而木犀草素则显著改善肾组织病理损伤现象。见图 1 和图 2。

2.2 木犀草素抑制内毒素性所致急性肾损伤小鼠炎症

内毒素可通过增加免疫细胞中大量炎症介质的分泌来触发炎症激活^[3]。与正常对照组相比, LPS 组小鼠血清促炎因子 IL-6、TNF- α 水平显著升高, 抗炎因子 IL-4 水平显著下降, 而木犀草素能显著降低急性肾损伤小鼠模型中促炎因子的水平, 提高抗炎因子的水平 ($P < 0.05$)。见图 3。

2.3 木犀草素减弱内毒素性所致急性肾损伤小鼠细胞凋亡

细胞凋亡也是导致内毒素诱导的肾脏损伤病理生理学的一部分^[4]。TUNEL 染色结果显示, 与正常对照组相比, 注射 LPS 的小鼠肾脏凋亡细胞数量显著上升, 而木犀草素使得凋亡细胞数量降低。此外, 在 LPS 处理后, 肾组织促凋亡因子 Bax 蛋白表达水平显著上升, 抗凋亡因子 Bcl-2 蛋白表达水平显著下降, 木犀草素的治疗则逆转了以上现象 ($P < 0.05$)。见图 4 和图 5。

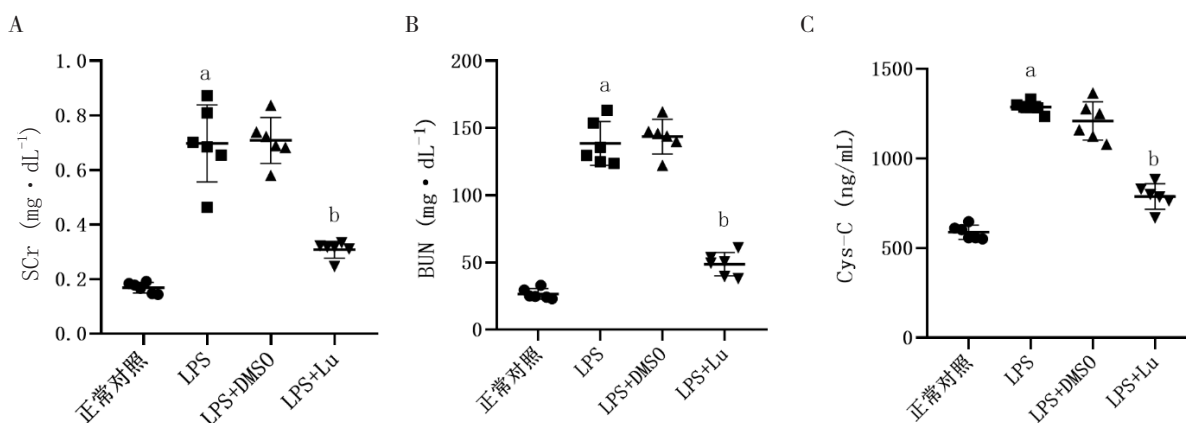


图1 小鼠血清SCr (A)、BUN (B) 和Cys-C (C) 水平 (n=6)

Figure 1. Serum SCr (A), BUN (B) and Cys-C (C) levels in mice (n=6)

注: 与正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与LPS及LPS+DMSO组相比, ^b $P < 0.05$

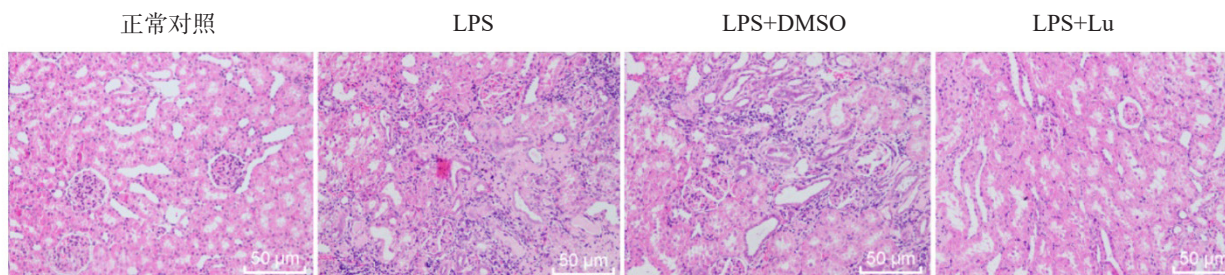


图2 小鼠肾组织形态图 (HE, 200 ×)

Figure 2. Histomorphology of the kidney in mice (HE, 200 ×)

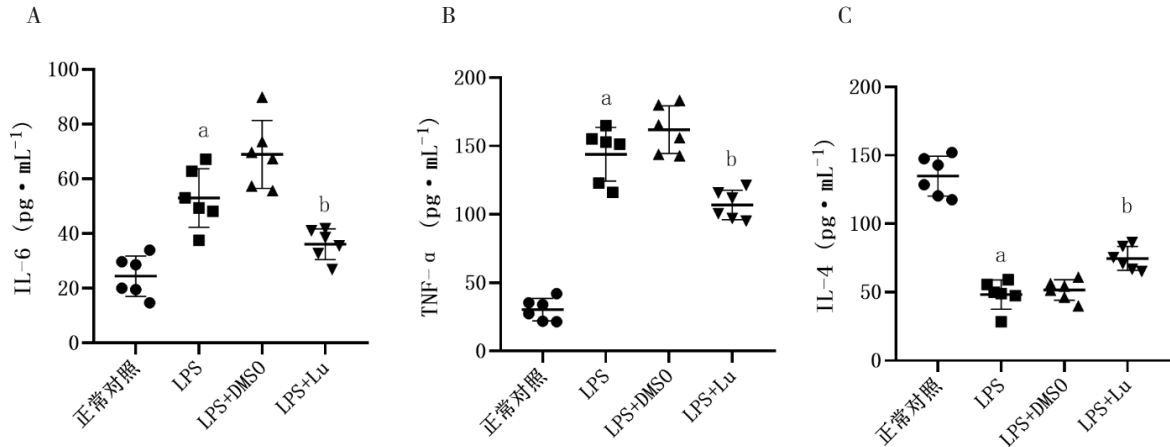


图3 小鼠血清炎症因子IL-6 (A)、TNF- α (B) 和IL-4 (C) 水平 ($n=6$)

Figure 3. Serum inflammatory factors IL-6 (A), TNF- α (B) and IL-4 (C) levels in mice ($n=6$)

注: 与正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与LPS及LPS+DMSO组相比, ^b $P < 0.05$

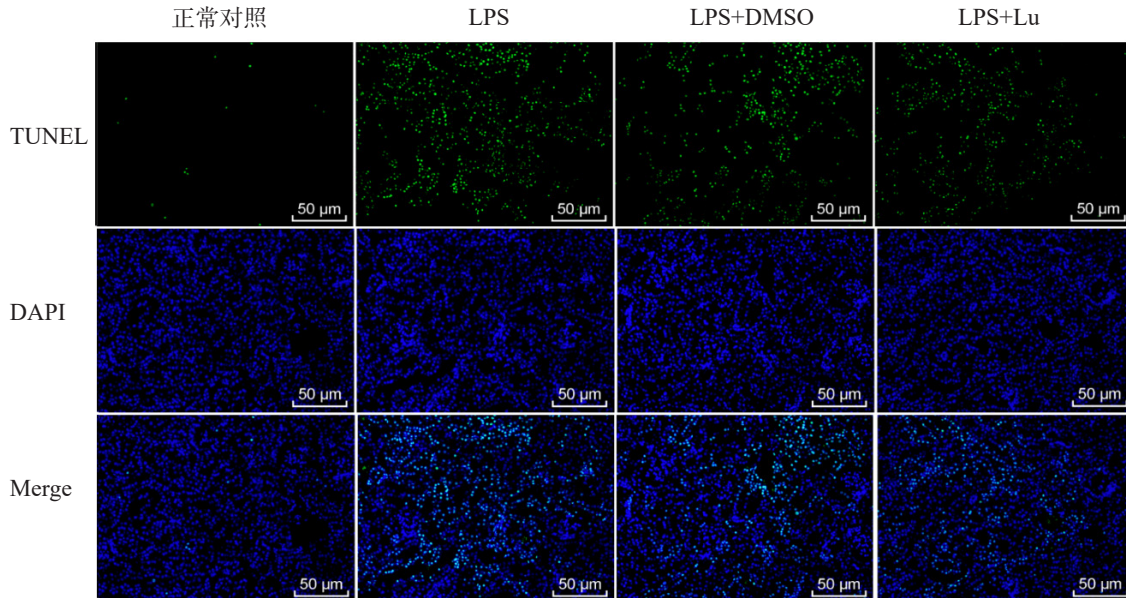


图4 小鼠肾组织的细胞凋亡图 (TUNEL, 200 \times)

Figure 4. Apoptosis of the kidney in mice (TUNEL, 200 \times)

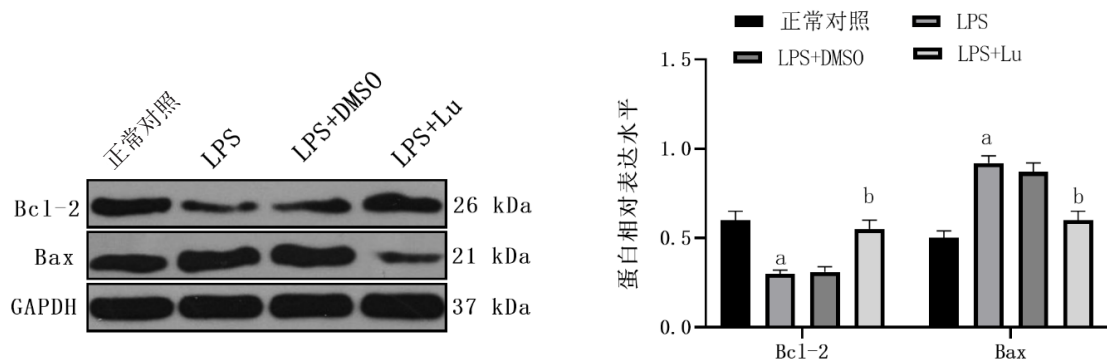


图5 凋亡相关因子Bax和Bcl-2表达水平 ($n=6$)

Figure 5. Expression level of apoptosis related factors Bax and Bcl-2 ($n=6$)

注: 与正常对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与LPS及LPS+DMSO组相比, ^b $P < 0.05$

2.4 木犀草素通过上调miR-30c-5p表达抑制炎症和细胞凋亡保护急性肾损伤小鼠

与正常对照组相比，miR-30c-5p 表达水平在 LPS 组小鼠肾组织中显著下降，而木犀草素的治疗显著提升 miR-30c-5p 表达水平 ($P < 0.05$)。为进一步研究 miR-30c-5p 在内毒素性所致急性肾损伤中的作用，通过小鼠尾静脉注射 miR-30c-5p antagomir，并以注射 antagomir NC 作为阴性对照。结果表明：与 antagomir NC 组相比，antagomir 30c-5p 组小鼠肾组织中 miR-30c-5p 的表达水平显著下降 ($P < 0.05$)，转染成功。antagomir 30c-5p 组小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平显著升高，IL-4 水平显著降低 ($P < 0.05$)，细胞凋亡显著提升 ($P < 0.05$)。见图 6~8。

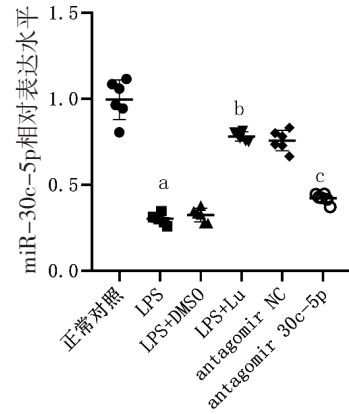


图6 血清miR-30c-5p表达水平 (n=6)
Figure 6. Expression level of serum miR-30c-5p (n=6)

注：与正常对照组相比，^a $P < 0.05$ ；与LPS及LPS+DMSO组相比，^b $P < 0.05$ ；与LPS+Lu及antagomir NC组相比，^c $P < 0.05$

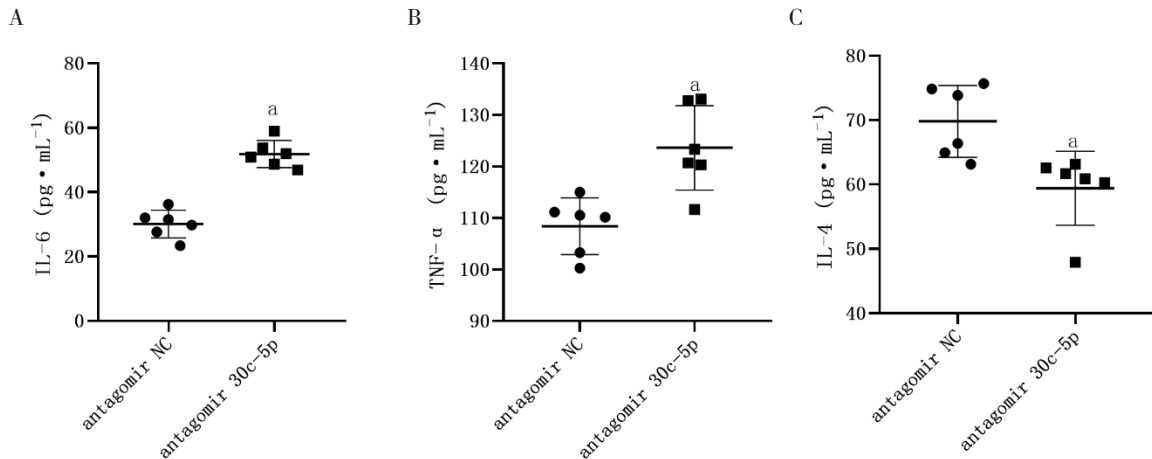


图7 进行miRNA干预后小鼠血清炎症因子IL-6 (A)、TNF- α (B) 和IL-4 (C) 水平 (n=6)
Figure 7. Serum inflammatory factors IL-6 (A), TNF- α (B) and IL-4 (C) levels in mice after miRNA intervention (n=6)

注：与antagomir NC组相比，^a $P < 0.05$

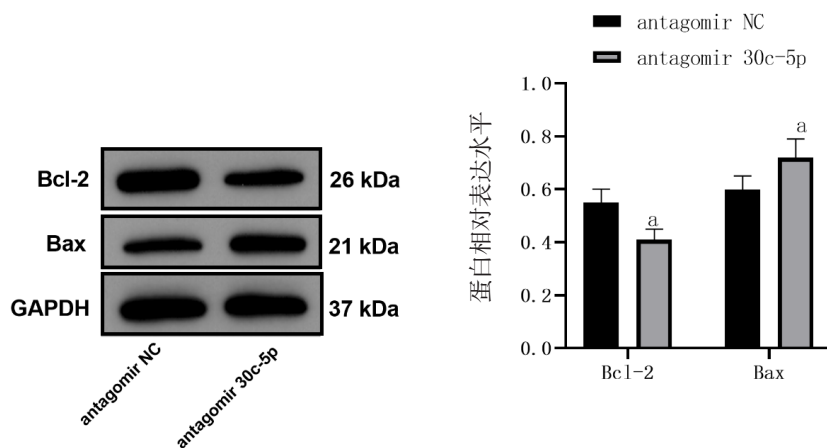


图8 进行miRNA干预后凋亡相关因子Bax和Bcl-2表达水平 (n=6)

Figure 8. Expression level of apoptosis related factors Bax and Bcl-2 after miRNA intervention (n=6)

注：与antagomir NC组相比，^a $P < 0.05$

3 讨论

本研究立足于木犀草素对肾损伤的保护作用,初步探究木犀草素介导 miRNA 对急性肾损伤小鼠炎症反应及细胞凋亡的机制。内毒素性导致的急性肾损伤与病情危重患者的不良结局密切相关^[1]。本研究结果表明木犀草素抑制了肾功能下降,表现为 SCr 和 BUN 水平降低,并且减轻肾小管扩张和刷状缘缺失等结构损伤。LPS 是一种众所周知的病原体相关分子模式,由革兰阴性菌产生。在细菌性脓毒症期间,这种炎症介质与表达在许多不同类型细胞(包括肾小管上皮细胞和免疫细胞)表面的 Toll 样受体相互作用,导致细胞因子的异常分泌^[3]。全身炎症介导脓毒症期间的器官功能障碍,过度炎症将导致肾损伤和肾功能恶化^[22]。本研究分析了血清炎症因子水平的变化,以评估木犀草素是否发挥抗炎作用。结果表明注射 LPS 后血清 TNF- α 、IL-6 水平显著上升,IL-4 水平显著下降,然而木犀草素抑制了 TNF- α 、IL-6 水平的上升,促进了 IL-4 水平的升高,表明木犀草素抑制了 LPS 诱导的炎症反应。miRNA 在脓毒症患者中失调,为脓毒症预后提供关键功能^[23],曾有研究^[17]报道 miR-30c-5p 在败血症诱导的急性肾损伤患者及脓毒症引起的急性肾损伤中显著下调。本研究发现 miR-30c-5p 在 LPS 诱导内毒素性导致的急性肾损伤模型中显著降低,这与他人的研究结果一致,而木犀草素提升了 miR-30c-5p 的表达水平由此实现对小鼠急性肾损伤的治疗作用。在受木犀草素治疗的小鼠体内敲低转染 miR-30c-5p 的表达具有促进体内血清促炎因子 IL-6、TNF- α 水平及细胞凋亡的潜在能力,这表明 miR-30c-5p 可能是木犀草素治疗急性肾损伤的新靶点。

细胞凋亡也有助于脓毒症相关肾损伤的病理生理学^[4]。肾小管上皮细胞暴露于 LPS 会导致严重的细胞凋亡^[24],给予泛半胱天冬酶抑制剂可减轻内毒素诱导的肾损伤中的细胞凋亡和损伤程度^[25]。本研究中,LPS 处理的小鼠表现出显著增加的 TUNEL 染色阳性细胞数量,Bax 蛋白水平以及降低的 Bcl-2 水平,而木犀草素明显减轻了 LPS 对肾脏带来的不利影响。miRNA 作用机制复杂,本研究仅停留在初步探索木犀草素影响 miR-30c-5p 由此对急性肾损伤有治疗作用,在未来的研究中,

将深入木犀草素介导 miRNA 治疗急性肾损伤的机制。

参考文献

- 1 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- 2 杨春艳. 急诊危重患者急性肾损伤发生的 Logistic 回归分析[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(8): 71-74. [Yang CY. Logistic regression analysis of occurrence of acute kidney injury in emergency critically ill patients[J]. *China Medical Engineering*, 2022, 30(8): 71-74.] DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2022.08.015.
- 3 Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- 4 Koçkara A, Kayataş M. Renal cell apoptosis and new treatment options in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(2): 291-294. DOI: 10.3109/0886022X.2012.744040.
- 5 杨朋, 钱军, 陈文飞, 等. 木犀草素对人非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及自噬的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(8): 2667-2671. [Yang P, Qian J, Chen WF, et al. Effects of luteolin on apoptosis and autophagy of human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2022, 44(8): 2667-2671.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.08.045.
- 6 Sung J, Lee J. Anti-inflammatory activity of butein and luteolin through suppression of NF κ B activation and induction of heme oxygenase-1[J]. *J Med Food*, 2015, 18(5): 557-564. DOI: 10.1089/jmf.2014.3262.
- 7 Choi JS, Islam MN, Ali MY, et al. The effects of C-glycosylation of luteolin on its antioxidant, anti-Alzheimer's disease, anti-diabetic, and anti-inflammatory activities[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(10): 1354-1363. DOI: 10.1007/s12272-014-0351-3.
- 8 Seelinger G, Merfort I, Wölflle U, et al. Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin[J]. *Molecules*, 2008, 13(10): 2628-2651. DOI: 10.3390/molecules13102628.
- 9 Xu Y, Zhang J, Liu J, et al. Luteolin attenuate the

- D-galactose-induced renal damage by attenuation of oxidative stress and inflammation[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(11): 1078–1082. DOI: 10.1080/14786419.2014.981181.
- 10 Yao Y, Yang J, Wang D, et al. The aqueous extract of *lycopodium lucidum* ameliorates streptozotocin-induced diabetic renal damage via inhibiting TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(13): 1160–1167. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.06.004.
- 11 谭敦. 木犀草素防治无机汞诱导的肾损伤效果观察 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2016.
- 12 谭敦. 木犀草素对鹌鹑机体影响及其缓解无机汞致肝肾损伤作用 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2020.
- 13 Fabris L, Ceder Y, Chinnaiyan AM, et al. The potential of microRNAs as prostate cancer biomarkers[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2): 312–322. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.054.
- 14 Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202–1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
- 15 王立, 胡春秀, 姜忠于, 等. 埃克替尼介导 FXR 受体通过下调 miR-21 水平抑制非小细胞肺癌细胞增殖及侵袭能力机制分析 [J]. *中国药师*, 2022, 25(7): 1133–1137. [Wang L, Hu CX, Jiang ZY, et al. Mechanism of icotinib-mediated FXR receptor inhibiting the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells by down-regulating the level of miR-21[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(7): 1133–1137.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.07.001.
- 16 Wang X, Zhang Y, Han S, et al. Overexpression of miR-30c-5p reduces cellular cytotoxicity and inhibits the formation of kidney stones through ATG5[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2): 375–384. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4440.
- 17 Ge QM, Huang CM, Zhu XY, et al. Differentially expressed miRNAs in sepsis-induced acute kidney injury target oxidative stress and mitochondrial dysfunction pathways[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e173292. DOI: 10.1371/journal.pone.0173292.
- 18 Xin SB, Yan H, Ma J, et al. Protective effects of luteolin on lipopolysaccharide-induced acute renal injury in mice[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5173–5180. DOI: 10.12659/msm.898177.
- 19 Campbell A, Morris G, Heller JP, et al. Antagomir-mediated suppression of microRNA-134 reduces kainic acid-induced seizures in immature mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 340. DOI: 10.1038/s41598-020-79350-7.
- 20 Li X, Yao L, Zeng X, et al. miR-30c-5p Alleviated pyroptosis during sepsis-induced acute kidney injury via targeting TXNIP[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 217–228. DOI: 10.1007/s10753-020-01323-9.
- 21 Wang Z, Wu J, Hu Z, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5454210. DOI: 10.1155/2020/5454210.
- 22 Chen J, Shetty S, Zhang P, et al. Aspirin-triggered resolvins D1 down-regulates inflammatory responses and protects against endotoxin-induced acute kidney injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 277(2): 118–123. DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.017.
- 23 Giza DE, Fuentes-Mattei E, Bullock MD, et al. Cellular and viral microRNAs in sepsis: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(12): 1906–1918. DOI: 10.1038/cdd.2016.94.
- 24 He J, Zhang B, Gan H. CIDEC is involved in lps-induced inflammation and apoptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1912–1921. DOI: 10.1007/s10753-018-0834-3.
- 25 Guo R, Wang Y, Minto AW, et al. Acute renal failure in endotoxemia is dependent on caspase activation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12): 3093–3102. DOI: 10.1097/01.ASN.0000145530.73247.F5.

收稿日期: 2022 年 09 月 22 日 修回日期: 2023 年 03 月 16 日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕