·论著·

基于转录组学探讨四氢姜黄素改善2型糖尿病小鼠肾损伤的作用机制

马军羽[1],张春梅[2],姜杨[1],李梦瑶[1],毕晓艳[1],牙甫礼[1]
(大理大学公共卫生学院 1.营养与食品卫生学教研室;2.实验教学中心,云南 大理 671000)

摘要 目的 研究膳食补充四氢姜黄素(THC)改善2型糖尿病(T2DM)肾损伤的效应,并基于转录组测序技术(RNA-seq)探讨其作用机制。**方法** 将C57BL/6J小鼠随机分为对照组、模型组(T2DM组)、T2DM+THC组。采用高脂饲料+注射链脲佐菌素(STZ)方法建立T2DM小鼠模型,监测各组小鼠体重及空腹血糖。用HE染色分析小鼠肾脏病理变化,油红O染色分析小鼠肾脏脂质沉积情况,通过转录组测序分析肾组织有差异表达的基因。**结果** 实验12周后,与对照组比较,T2DM组小鼠空腹血糖升高($P<0.001$),肾小管空泡变性、肾小球变大、上皮细胞紊乱,肾脏脂质沉积增多($P<0.001$),THC可改善上述情况($P<0.001$)。转录组测序分析结果显示,对照组和T2DM组、T2DM组和T2DM+THC组小鼠基因表达水平有显著差异;GO和KEGG通路富集分析结果提示,细胞周期(凋亡)、P53信号通路及PPAR信号通路等可能在THC保护T2DM肾损伤和脂质沉积中发挥重要作用;THC干预可能主要上调T2DM小鼠肾组织*Cd36*、*Lpl*、*Pparg*(*PPARγ*)和*Plin4*基因,下调*Ccnb1*、*Ccnb2*、*Cdk1*、*Bub1*和*Cdc25c*基因,且上调的4个基因编码的蛋白存在相互作用关系,下调的5个基因编码的蛋白存在相互作用关系。**结论** 膳食补充THC可改善T2DM小鼠空腹血糖,减轻肾损伤和脂质沉积,其机制可能与减少细胞凋亡、抑制P53信号通路及激活PPARγ信号通路有关。

关键词 四氢姜黄素;肾损伤;转录组学;2型糖尿病
中图分类号 R151.4 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)06-0493-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250606.1519.020
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.003

Mechanism of tetrahydrocurcumin in improving kidney injury in mice with type 2 diabetes mellitus based on transcriptomics

MA Junyu[1], ZHANG Chunmei[2], JIANG Yang[1], LI Mengyao[1], BI Xiaoyan[1], YA Fuli[1]
(1. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Dali University, Dali 671000, China; 2. Department of Laboratory Teaching Center, School of Public Health, Dali University, Dali 671000, China)

Abstract Objective To investigate how dietary supplementation with tetrahydrocurcumin (THC) improves kidney injury in type 2 diabetic mellitus (T2DM) and its mechanism of action using transcriptome sequencing (RNA-seq). **Methods** C57BL/6J mice were randomly assigned to the control, T2DM, and T2DM+THC groups. After a high-fat meal and streptozotocin injection, the body weights and fasting blood glucose levels of each mouse with T2DM were measured. Hematoxylin and eosin staining, Oil red O staining, and RNA-seq were performed to examine kidney pathology, lipid deposition, and differentially expressed genes, respectively, in the mice. **Results** Mice in T2DM group exhibited significantly higher fasting blood glucose levels ($P<0.001$), renal tubule degeneration, glomeruli enlargement, disordered epithelial cells, and increased kidney lipid deposition after 12 weeks compared with those of the control group. THC administration alleviated all these conditions ($P<0.001$). RNA-seq analysis revealed significant gene expression variations among the control, T2DM, and T2DM+THC groups. THC may protect against T2DM-induced kidney injury and lipid deposition by regulating the cell cycle (apoptosis), P53 signaling pathway, and PPARγ signaling pathway, as indicated by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. In mice with T2DM, THC intervention may upregulate the expression of *Cd36*, *Lpl*, *PPARγ*, and *Plin4* genes in renal tissues, while downregulating *Ccnb1*, *Ccnb2*, *Cdk1*, *Bub1*, and *Cdc25c* gene expressions. The proteins encoded by the four upregulated genes interact, as do those encoded by the five downregulated genes. **Conclusion** THC administration improves fasting blood glucose levels, reduces renal damage, and decreases fat deposition in mice with T2DM. The processes may involve decreasing apoptosis, blocking the P53 signaling pathway, and activating the PPARγ signaling pathway.

Keywords tetrahydrocurcumin; renal injury; transcriptomics; type 2 diabetes mellitus

基金项目: 国家自然科学基金(82260638)
作者简介: 马军羽(1999-),女,硕士研究生.
通信作者: 牙甫礼,E-mail:yafuli@yeah.net
收稿日期: 2025-01-02
网络出版时间: 2025-06-09 11:44:08

2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）主要是由于胰岛素产生不足和（或）胰岛素受体不敏感，致使葡萄糖无法进入细胞[1]。糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是T2DM最常见的并发症之一，严重威胁患者的健康[2]。营养干预在防治T2DM的发生发展中具有重要作用[3-4]。姜黄素（curcumin，CUR）可通过抑制炎症和糖尿病肾损伤，预防DN恶化[5-7]。四氢姜黄素（tetrahydrocurcumin，THC）是CUR在体内代谢过程中产生的最为活跃和主要的代谢产物，比CUR具有更高的生物利用度、稳定性及生理活性[8]。本研究探讨了THC对T2DM小鼠体重、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、肾组织病理改变和脂质沉积的影响，并利用转录组测序技术筛选出具有显著差异调控的关键信号通路以及差异表达基因，从营养膳食的角度为THC改善T2DM小鼠肾损伤的效应及其可能的分子机制提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　主要试剂及仪器：THC（上海麦克林生化科技股份有限公司）；链脲佐菌素（streptozotocin，STZ，北京索莱宝科技有限公司）；油红O染液、HE染液（武汉赛维尔生物科技有限公司）。血糖仪（安稳+，三诺生物传感股份有限公司）。

1.1.2　实验动物：7周龄雄性 C57BL/6J小鼠30只，体重（20 ± 2.5）g，购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司，饲养于大理大学SPF级实验动物房内，明暗12 h交替，温度22~24 ℃，相对湿度40%~70%，小鼠可自由饮食水。实验动物使用许可证号：SYXK[滇]2018-0002。本研究获得大理大学动物伦理委员会批准。

1.2　方法

1.2.1　T2DM小鼠模型建立及分组：小鼠适应性饲养1周后，随机分为对照组、T2DM组和T2DM+THC组，每组10只。对照组给予普通饲料（含10% fat kcal%），其余2组均给予高脂饲料（含45% fat kcal%）。喂养8周后，禁食（不禁水）12 h，T2DM组、T2DM+THC组小鼠每周腹腔注射1次STZ（STZ溶于0.1 mol/L的柠檬酸钠缓冲溶液，pH4.5，80 mg/kg），对照组小鼠腹腔注射等量的柠檬酸钠缓冲溶液。连续注射4周，其间对照组给予普通饲料喂养，T2DM组给予高脂饲料喂养，T2DM+THC组在造模的4周期间给予添加了THC的高脂饲料（800 mg/kg饲料）。在造模的第9~12周，每周监测小鼠的体重及FBG。FBG检测方法如下：隔夜禁食（不禁水）12 h后，取小鼠尾静脉血，用血糖仪检测FBG，FBG值≥11.1 mmol/L定义为T2DM。

1.2.2　肾组织HE染色：造模12 周后，处死小鼠并取与转录组测序相同编号的小鼠肾组织制作石蜡切片，脱蜡脱水后，用苏木素染液染色3~5 min，梯度乙醇脱水，用伊红染液染色5 min。 用无水乙醇脱水15 min，二甲苯脱蜡10 min，中性树胶封片，光学显微镜下采集图像并分析。

1.2.3　肾组织油红O染色：取与转录组测序相同编号的小鼠肾组织制作冰冻切片，室温静置10 min，浸入油红O工作液浸染8~10 min，浸入60%异丙醇分化3~5 s，用纯水浸洗10 s，浸入苏木素染液，对细胞核进行染色，水洗后晾干，封片，光学显微镜下拍照，采用Image-Pro Plus 6.0软件量化脂滴阳性面积。

1.2.4　肾脏转录组测序及分析：每组取3只小鼠的肾组织，用TRIzol法提取RNA。采用Illumina Hiseq测序平台对样本进行高通量测序（由武汉赛维尔生物科技有限公司完成）。利用hisat2 v2.0.5软件将测序数据与参考基因组mus_musculus_GRCm39_release106进行比对注释，使用DESeq2 v1.20.0软件，以$|\log_2 FC| \geq 1$与$P < 0.05$为显著差异表达的阈值，筛选出差异基因，根据结果进一步进行基因本体（gene ontology，GO）与京都基因和基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。

1.2.5　双向调控基因筛选及蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建：在Gene Cards数据库（https://www.genecards.org/）输入“type 2 diabetes mellitus”关键词，搜索相关基因，与筛选出的双向调控基因取交集，导入STRING数据库（https://www.cn.string-db. org/），以minimum required interaction score>0.4为条件，将结果导入Cytoscape软件构建PPI网络。

1.3　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析，用Graph-Pad Prism 9.4.1统计软件作图，实验数据以$\bar{x} \pm s$表示。组间比较采用单因素方差分析，差异显著后采用Tukey法进行组间的两两比较，$P < 0.05$为差异有

统计学意义。

2　结果

2.1　THC对小鼠体重和FBG的影响

T2DM造模结束后，与对照组小鼠相比，T2DM组小鼠出现多饮、多食、多尿，毛色晦暗，逐渐消瘦，体重下降明显；而T2DM+THC组小鼠较T2DM组体重下降缓慢，且在造模后第3、4周时体重有统计学差异（$P < 0.05$）。高脂饲养联合STZ诱导的T2DM组小鼠FBG逐渐增加，在造模后第3、4周，T2DM组小鼠FBG高于对照组小鼠（$P < 0.001$），THC干预后，T2DM+THC组小鼠FBG上升缓慢，且在干预第3、4周时FBG低于T2DM组小鼠（$P < 0.001$），说明膳食补充THC可改善T2DM小鼠的FBG水平。见表1。

2.2　THC对小鼠肾组织病理的影响

HE染色结果显示，对照组小鼠肾小球和肾小管结构清晰；T2DM组小鼠肾组织出现肾小管空泡变性、肾小球变大、上皮细胞排列紊乱；与T2DM组比较，THC组小鼠肾损伤有不同程度的改善。提示膳食补充THC可改善T2DM小鼠肾损伤。见图1。

2.3　THC对小鼠肾组织脂质沉积的影响

油红O染色结果显示，对照组小鼠肾组织内几乎无脂滴（1.00 ± 0.50），T2DM组小鼠肾组织内脂滴面积增加（25.39 ± 1.73，$P < 0.001$），T2DM+THC组小鼠肾组织内脂滴面积则较T2DM组减少（2.16 ± 0.63，$P < 0.001$）。提示膳食补充THC可显著改善T2DM小鼠肾组织脂质沉积。 见图2。

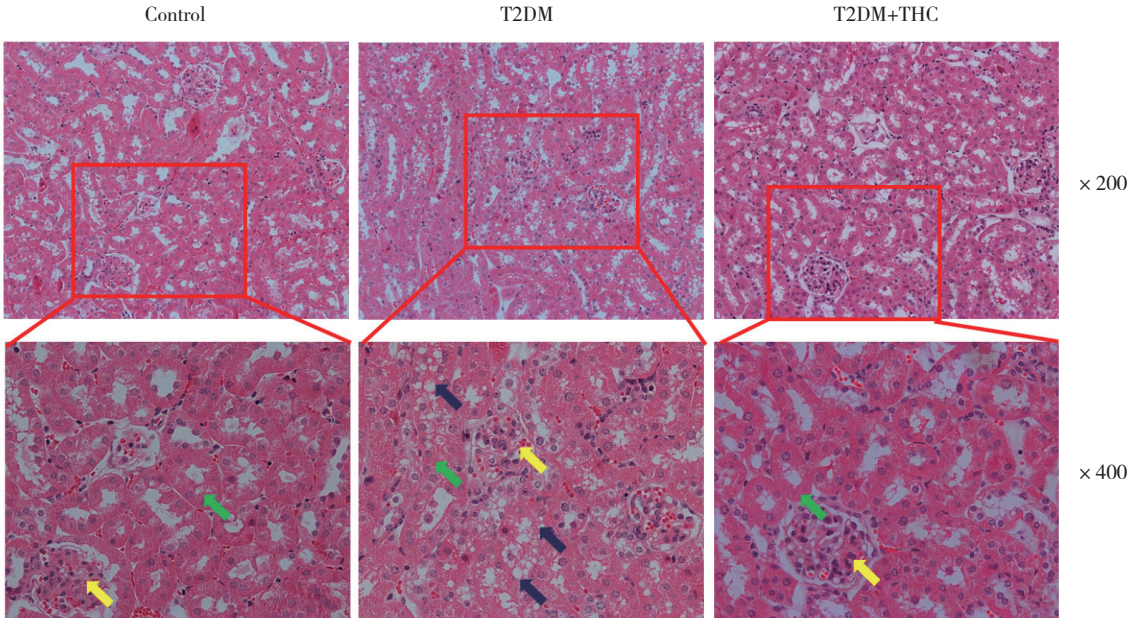
2.4　小鼠肾脏转录组学分析结果

表1　THC对T2DM小鼠体重和FBG的影响

Tab.1　Effects of THC on body weight and FBG in T2DM mice

Time (week)	Body weight (g)			FBG (mmol/L)		
	Control group	T2DM group	T2DM+THC group	Control group	T2DM group	T2DM+THC group
0	23.02 ± 0.23	26.17 ± 0.47	26.10 ± 0.27	6.61 ± 0.35	5.51 ± 0.23	5.97 ± 0.48
1	23.26 ± 0.25	25.29 ± 0.39[1)]	26.42 ± 0.29	6.96 ± 0.38	5.51 ± 0.22	6.11 ± 0.57
2	22.65 ± 0.18	24.77 ± 0.53[1)]	25.34 ± 0.30	7.50 ± 0.80	8.15 ± 0.88	6.03 ± 0.33
3	23.25 ± 0.22	23.83 ± 0.47[2)]	25.02 ± 0.24[3)]	5.91 ± 0.40	11.85 ± 1.74[1)]	7.96 ± 0.65[4)]
4	23.76 ± 0.26	23.64 ± 0.50	24.82 ± 0.22[3)]	6.44 ± 0.36	24.19 ± 2.12[1)]	17.55 ± 1.24[4)]

1) $P < 0.001$, 2) $P < 0.01$ vs. control group; 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.001$ vs. T2DM group. FBG, fasting blood glucose.



Glomerulus (yellow arrow), renal tubular epithelial cells (green arrows), vacuum (blue arrow). $n = 3$.

图1　THC对T2DM小鼠肾组织病理变化的影响

Fig.1　Effect of THC on renal pathological changes of mice

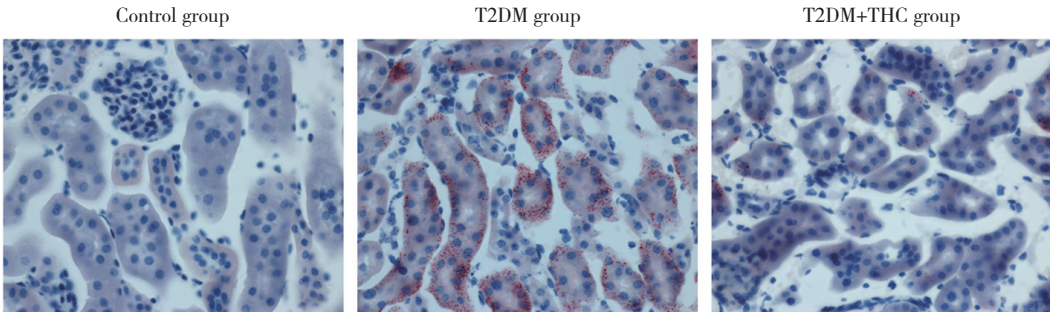
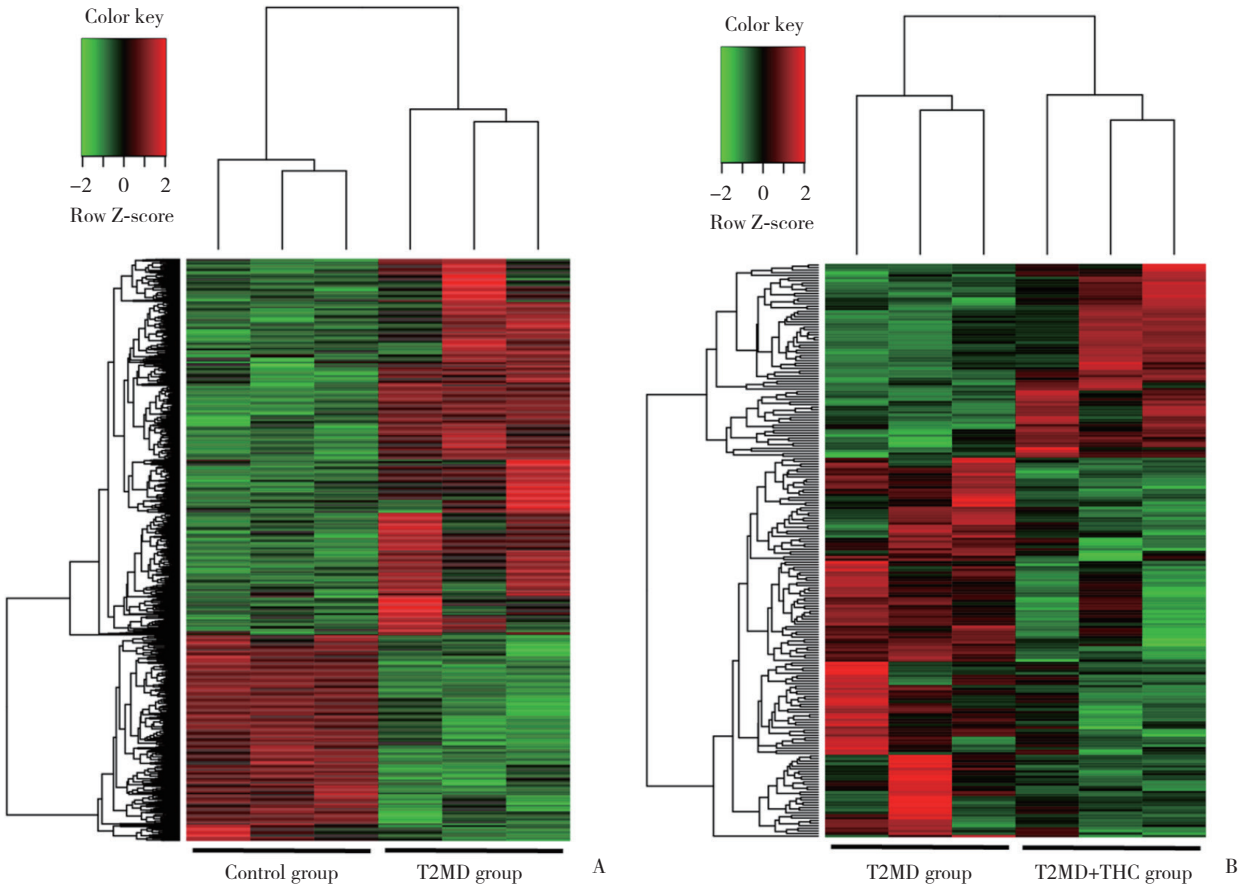


图2　THC对各组小鼠肾组织脂质沉积的影响 油红O染色×400

Fig.2　Effect of THC on renal lipid deposition in mice　Oil red O staining×400

2.4.1　差异表达基因层次聚类分析：对各组测序数据进行对比分析，以$|\log_2 FC| \geq 1$且$P < 0.05$筛选出具有统计学意义的差异表达基因，差异表达基因的层次聚类分析结果显示，对照组与T2DM组比较、T2DM组与T2DM+THC组比较，在转录组表达水平上有显著差异（红色为上调基因，绿色为下调基因）。见图3。

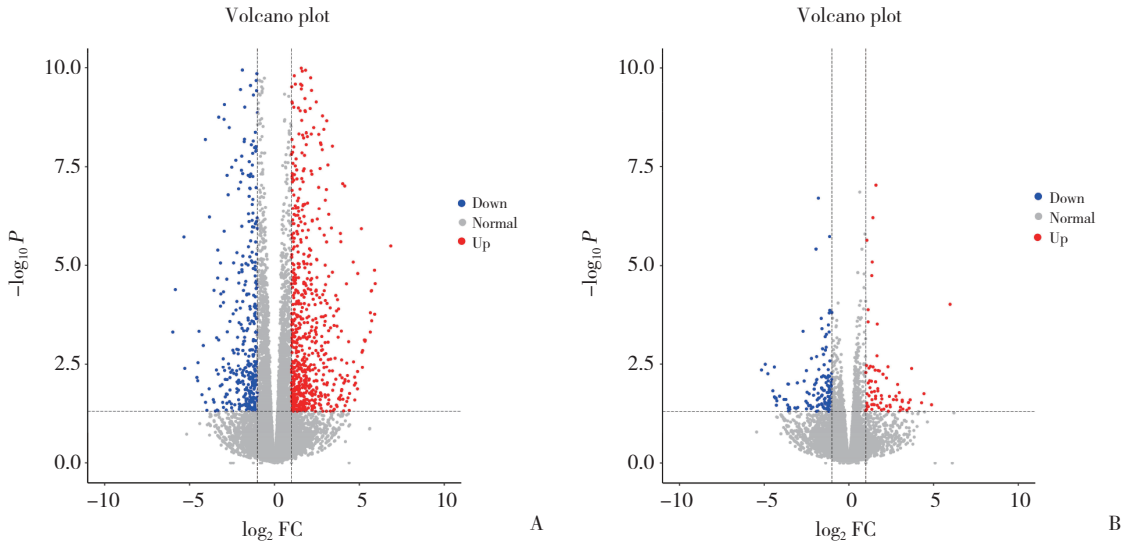
2.4.2　差异表达基因分析：火山图结果显示，与对照组比较，T2DM组共有1 191个差异表达基因，其中包括770个上调基因和421个下调基因；与T2DM组比较，T2DM+THC组共有222个差异表达基因，其中包括75个上调基因和147个下调基因。见图4。



A，gene-level clustering analysis between control and T2DM groups；B，gene-level clustering analysis between T2DM and T2DM+THC groups. Each row represents the expression of each gene in different samples and each column represents the expression of all genes in each sample.

图3　差异表达基因的层次聚类分析

Fig.3　Hierarchical clustering analysis of differentially expressed genes



A, volcano plot of differentially expressed genes in the control and T2DM groups; B, volcano map of differentially expressed genes in the T2DM and T2DM+THC groups.

图4　差异表达基因的火山图

Fig.4　Volcano map of differentially expressed genes

2.4.3　差异表达基因的GO与KEGG富集分析：GO富集分析显示，差异表达基因主要分布于染色体分离、核分裂、脂肪酸代谢等过程。差异表达基因的KEGG通路富集分析显示，T2DM组较对照组下调的差异表达基因主要涉及PPAR信号通路、脂肪酸降解、视黄醇代谢、脂肪酸代谢等，上调的差异基因主要涉及细胞周期、P53信号通路、补体和凝血级联、吞噬细胞等。T2DM+THC组较T2DM组下调的差异基因涉及的通路主要有P53信号通路、细胞周期、运动蛋白、补体和凝血级联等，上调的差异基因涉及的通路主要有PPAR信号通路、视黄醇代谢、胆汁分泌、胰岛素信号通路等。综上筛选双向调控通路，提示细胞周期（凋亡）、P53信号通路及PPAR信号通路可能在THC改善T2DM肾损伤中发挥主要作用。

2.4.4　双向调控基因筛选：通过对差异表达基因的分析，筛选出同时满足T2DM组较对照组下调而T2DM+THC组较T2DM组上调的差异表达最为显著的基因共计4个（*Cd36*、*Lpl*、*Pparg*和*Plin4*），同时满足T2DM组较对照组上调而T2DM+THC组较T2DM组下调的差异表达最为显著的基因共计5个（*Ccnb1*、*Ccnb2*、*Cdk1*、*Bub1*和*Cdc25c*）。

2.4.5　差异表达基因相互作用分析：将上述9个差异表达基因导入STRING数据库获得PPI网络，并导入Cytoscape软件进行可视化分析。结果显示，Cd36、Lpl、Plin4与Pparg（PPARγ）之间有相互作用关系，均富集于PPAR信号通路；Ccnb1、Ccnb2、Cdk1、Bub1和Cdc25c之间有相互作用关系，均富集于细胞周期调控和P53信号通路。见图5。

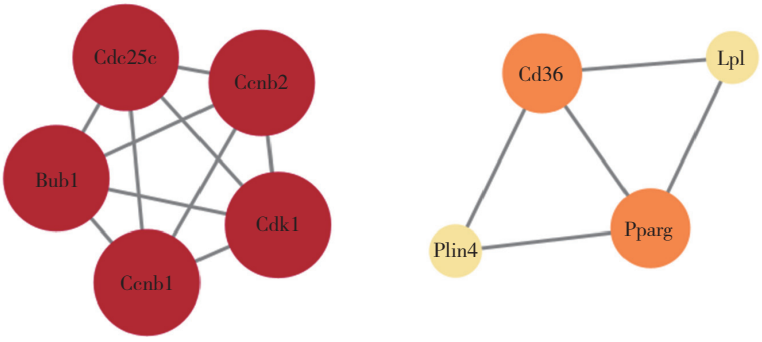


图5　PPI分析结果

Fig.5　PPI analysis results

3　讨论

DN是糖尿病常见的微血管并发症，是导致终末期肾脏疾病的主要原因[9]。营养干预被认为是预防和控制糖尿病及DN发生发展的重要途径之一。CUR的药理学应用由于其全身生物利用度差而受到限制，而THC作为植物多酚CUR的主要肠道代谢产物，比CUR具有更高的生物利用度和稳定性，因此THC在改善慢性代谢性疾病方面具有很大的潜力[10]。

本研究发现，THC可显著改善T2DM小鼠FBG、肾组织病理改变和肾脂质沉积，可能与改善细胞周期（凋亡）、下调P53信号通路及激活PPARγ信号通路有关。本研究通过对肾组织差异表达基因的KEGG通路富集分析，提示PPAR介导的信号通路富集最多，THC干预可上调T2DM小鼠PPAR信号通路。研究[9,11]证明，糖尿病导致的肾脏脂质沉积是引起DN和慢性肾损伤的重要机制。调控糖尿病肾脂质沉积的分子机制错综复杂，PPAR介导的信号通路在其中发挥关键作用，可调节脂肪的合成和脂质氧化等多种脂质代谢途径[12-14]。PPAR是核激素受体家族中的配体激活受体，目前共发现PPARα、PPAR δ和PPARγ 3种亚型，其中PPARγ的激活有利于减缓糖尿病的发生、发展，与其调控脂肪前体细胞的分化和脂肪氧化过程参与脂质代谢密切相关，因此PPARγ在T2DM等代谢性疾病及其并发症的防治中起关键作用[13-14]。本研究通过筛选相关差异表达基因发现，与对照组小鼠比较，T2DM组小鼠肾组织中*PPARγ*基因表达下调，而THC干预可拮抗上述改变，提示PPARγ及其介导的信号通路可能是THC改善T2DM肾损伤的重要机制，但其具体分子机制需要进一步验证。

本研究还发现，*Cd36*、*Lpl*和*Plin4*基因在T2DM组小鼠肾组织中表达下调，而THC干预可上调以上基因的表达，提示这些基因在THC保护糖尿病肾损伤中可能发挥重要作用。Cd36是一种脂肪酸转运蛋白，是清道夫受体家族的重要成员，在肾脏脂质和能量代谢重编程、细胞凋亡和肾脏纤维化等方面发挥重要作用[15]。在C57BL/6 J小鼠中，*Lpl*基因主要在细胞内表达，并局限于肾近端小管[16]。在DN小鼠中，肾脏*Lpl* mRNA表达降低与肾组织中甘油三酯水平增高密切相关[17]。Plin4属于PLIN 家族成员，具有1个11聚体重复序列，从而利于其靶向脂滴表面，能保护脂滴免受脂解，但其在糖尿病肾损伤中调控脂质代谢的分子机制仍不明确[18]。研究[19-21]发现，PPARγ可通过调控*Cd36*、*Lpl*和*Plin4*基因参与脂质代谢。本研究利用STRING数据库和Cytoscape软件构建的PPI网络图，发现PPARγ、CD36、Lpl和Plin4蛋白之间存在相互作用关系，但THC干预调控*PPARγ*、*Cd36*、*Lpl*和*Plin4*基因及其蛋白表达的具体机制仍需进一步深入探讨。

P53可调控DN中肾小管细胞自噬和肾纤维化[22-23]。本研究通过肾组织差异表达基因的KEGG通路富集分析发现，THC干预可下调糖尿病肾组织P53介导的信号通路，富集在P53信号通路的差异表达基因为*Ccnb1*、*Ccnb2*和*Cdk1*。此外，P53信号通路还参与调控肾小管细胞DNA损伤、细胞周期和细胞凋亡[24]。本研究发现，富集在细胞周期调控的基因为*Ccnb1*、*Ccnb2*、*Cdk1*、*Bub1*和*Cdc25c*，Ccnb1、Ccnb2、Cdk1、Bub1和Cdc25c蛋白之间存在PPI网络，主要参与调控细胞周期有丝分裂的G_2/M期。糖尿病可引起肾小管上皮细胞DNA损伤，导致细胞周期失调，进而激活P53信号通路，启动细胞增殖和分化，修复肾损伤，然而在糖尿病的长期病程中，P53信号通路的激活可导致肾小管上皮细胞凋亡和肾纤维化[25]。P53信号通路还参与调控高脂血症诱导的肾组织脂质代谢[26]，PPARγ通过调控P53信号通路参与败血症肾损伤[27]。

综上所述，本研究从营养膳食角度为THC防治糖尿病肾损伤提供了重要的理论基础。今后将进一步通过实验验证转录组测序分析结果的关键靶点及信号通路，更深入地阐明膳食补充THC改善T2DM肾损伤的分子机制。

参考文献：

[1] HAMEED I，MASOODI SR，MIR SA，et al. Type 2 diabetes mellitus：from a metabolic disorder to an inflammatory condition [J]. World J Diabetes，2015，6（4）：598-612. DOI：10.4239/wjd.v6.i4.598.

[2] DEMIR S，NAWROTH PP，HERZIG S，et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications [J]. Adv Sci（Weinh），2021，8（18）：e2100275. DOI：10.1002/advs.202100275.

[3] 叶健华，赵玉钏. 2型糖尿病缓解标准与治疗策略 [J]. 实用医学杂志，2023，39（14）：1729-1732. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2023.14.001.

[4] 张承启，李易姿，吴琪俊，等.膳食多样化与代谢综合征关系的研

究进展[J].实用医学杂志,2022,38(15):1970-1974. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.15.022.
[5] SUN XJ,LIU Y,LI C,et al. Recent advances of curcumin in the prevention and treatment of renal fibrosis[J]. Biomed Res Int,2017,2017:2418671. DOI:10.1155/2017/2418671.
[6] DONATE-CORREA J,FERRI CM,SÁNCHEZ-QUINTANA F,et al. Inflammatory cytokines in diabetic kidney disease:pathophysiologic and therapeutic implications[J]. Front Med,2021,7:628289. DOI:10.3389/fmed.2020.628289.
[7] HOFHERR A,WILLIAMS J,GAN LM,et al. Targeting inflammation for the treatment of diabetic kidney disease:a five-compartment mechanistic model[J]. BMC Nephrol,2022,23(1):208. DOI:10.1186/s12882-022-02794-8.
[8] PANDEY A,CHATURVEDI M,MISHRA S,et al. Reductive metabolites of curcumin and their therapeutic effects[J]. Heliyon,2020,6(11):e05469. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e05469.
[9] TUTTLE KR,AGARWAL R,ALPERS CE,et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Kidney Int,2022,102(2):248-260. DOI:10.1016/j.kint.2022.05.012.
[10] ZHOU M,LI R,HUA H,et al. The role of tetrahydrocurcumin in disease prevention and treatment[J]. Food Funct,2024,15(13):6798-6824. DOI:10.1039/d3fo05739a.
[11] MŁYNARSKA E,BUŁAWSKA D,CZARNIK W,et al. Novel insights into diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci,2024,25(18):10222. DOI:10.3390/ijms251810222.
[12] WANG Y,LIU TT,WU Y,et al. Lipid homeostasis in diabetic kidney disease[J]. Int J Biol Sci,2024,20(10):3710-3724. DOI:10.7150/ijbs.95216.
[13] QIU Y,GAN M,WANG X,et al. The global perspective on peroxisome proliferator-activated receptor γ(PPARγ) in ectopic fat deposition:a review[J]. Int J Biol Macromol,2023,253(pt 5):127042. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.127042.
[14] CORRALES P,IZQUIERDO-LAHUERTA A,MEDINA-GÓMEZ G. Maintenance of kidney metabolic homeostasis by PPAR gamma[J]. Int J Mol Sci,2018,19(7):2063. DOI:10.3390/ijms19072063.
[15] YANG XC,OKAMURA DM,LU XF,et al. CD36 in chronic kidney disease:novel insights and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Nephrol,2017,13(12):769-781. DOI:10.1038/nrneph.2017.126.
[16] NYRÉN R,MAKOVEICHUK E,MALLA S,et al. Lipoprotein lipase in mouse kidney:effects of nutritional status and high-fat diet[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2019,316(3):F558-F571. DOI:10.1152/ajprenal.00474.2018.
[17] HERMAN-EDELSTEIN M,SCHERZER P,TOBAR A,et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy[J]. J Lipid Res,2014,55(3):561-572. DOI:10.1194/jlr.P040501.
[18] ČOPIČ A,ANTOINE-BALLY S,GIMÉNEZ-ANDRÉS M,et al. A giant amphipathic helix from a perilipin that is adapted for coating lipid droplets[J]. Nat Commun,2018,9(1):1332. DOI:10.1038/s41467-018-03717-8.
[19] LI L,SUN HM,CHEN JH,et al. Mitigation of non-alcoholic steatohepatitis via recombinant orosomucoid 2,an acute phase protein modulating the Erk1/2-PPARγ-Cd36 pathway[J]. Cell Rep,2023,42(7):112697. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112697.
[20] VAN EENIGE R,IN HET PANHUIS W,SCHÖNKE M,et al. Angiopoietin-like 4 governs diurnal lipoprotein lipase activity in brown adipose tissue[J]. Mol Metab,2022,60:101497. DOI:10.1016/j.molmet.2022.101497.
[21] DALEN KT,SCHOONJANS K,ULVEN SM,et al. Adipose tissue expression of the lipid droplet-associating proteins S3-12 and perilipin is controlled by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. Diabetes,2004,53(5):1243-1252. DOI:10.2337/diabetes.53.5.1243.
[22] MA ZW,LI L,LIVINGSTON MJ,et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest,2020,130(9):5011-5026. DOI:10.1172/JCI135536.
[23] HIGGINS SP,TANG Y,HIGGINS CE,et al. TGF-β1/p53 signaling in renal fibrogenesis[J]. Cell Signal,2018,43:1-10. DOI:10.1016/j.cellsig.2017.11.005.
[24] DAGHER PC. Apoptosis in ischemic renal injury:roles of GTP depletion and p53[J]. Kidney Int,2004,66(2):506-509. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.761_7.x.
[25] DENG WM,WEI XL,XIE ZW,et al. Inhibition of PLK3 attenuates tubular epithelial cell apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury by blocking the ATM/P53-mediated DNA damage response[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:4201287. DOI:10.1155/2022/4201287.
[26] LI JH,TANG YF,LU GP,et al. Elevation of p53 sensitizes obese kidney to adriamycin-induced aberrant lipid homeostasis via repressing HNF4α-mediated FGF21 sensitivity[J]. J Adv Res,2024:S2090-1232(24)00299-6. DOI:10.1016/j.jare.2024.07.014.
[27] CHEN CJ,QIU RZ,YANG J,et al. Lipoxin A4 restores septic renal function via blocking crosstalk between inflammation and premature senescence[J]. Front Immunol,2021,12:637753. DOI:10.3389/fimmu.2021.637753.

(编辑　王又冬)