·论著·

毛蕊花糖苷在糖尿病肾病中的保护作用及机制

王冬燕，郭兆安，唐静楠，刘慧，苏珊珊
（山东中医药大学附属医院肾内科，济南 250011）

摘要 目的 探讨毛蕊花糖苷对糖尿病肾病（DN）大鼠模型和高糖诱导肾小球系膜细胞（GMC）损伤的影响及其对沉默信息调解因子（SIRT1）/核因子红系相关因子2（Nrf2）信号通路的作用。**方法** 体外高糖诱导GMC，分为正常糖组、高糖组、高糖+毛蕊花糖苷组、高糖+毛蕊花糖苷+hsa62 组，检测各组纤维化、氧化应激反应，SIRT1和Nrf2蛋白表达，观察线粒体结构。通过腹腔注射链脲佐菌素建立DN大鼠模型，分为正常组、模型组和毛蕊花糖苷治疗组。观察各组大鼠病理变化，检测血糖变化、肾功能指标，SIRT1和Nrf2蛋白表达。**结果** 与正常组相比，模型组大鼠空腹血糖、血肌酐、血尿素氮及24 h尿蛋白水平显著升高（$P < 0.01$），GMC纤维化和氧化应激反应增加，线粒体结构损伤。毛蕊花糖苷治疗显著降低模型组大鼠的空腹血糖、血肌酐、血尿素氮及24 h尿蛋白水平（$P < 0.01$），减轻纤维化和氧化应激反应，改善线粒体损伤。体外实验结果显示，高糖处理诱导GMC的纤维化和氧化应激反应增加，毛蕊花糖苷处理后损伤减轻，且SIRT1抑制剂阻断了毛蕊花糖苷的保护作用。Western blotting结果显示，毛蕊花糖苷治疗上调了模型组大鼠肾组织和GMC中SIRT1和Nrf2蛋白的表达（$P < 0.01$）。**结论** 毛蕊花糖苷通过激活SIRT1/Nrf2信号通路减轻了DN大鼠GMC的纤维化和氧化应激反应，改善了肾脏功能，具有潜在的DN治疗价值。

关键词 毛蕊花糖苷；糖尿病肾病；肾小球系膜细胞
中图分类号 R587.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）09-0769-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1558.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.001

Protective effect and mechanism of acteoside in diabetic nephropathy

WANG Dongyan，GUO Zhaoan，TANG Jingnan，LIU Hui，SU Shanshan
（Department of Nephrology，Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan 250011，China）

Abstract Objective To investigate the effects of acteoside in a rat model on of diabetic nephropathy（DN）and high-glucose-induced glomerular mesangial cells（GMCs），focusing on the role of acteoside in the silent information regulator 1（SIRT1）/ nuclear factor erythroid 2-related factor 2（Nrf2）signaling pathway. **Methods** GMCs were cultured under normal glucose conditions or stimulated with high glucose. Fibrosis，oxidative stress，SIRT1 and Nrf2 protein expression，and mitochondrial structure were assessed in four groups：normal glucose，high glucose，high glucose+acteoside，and high glucose +acteoside+SIRT1 inhibitor（hsa62）. DN was induced in rats via intraperitoneal streptozotocin injection，and animals were divided into control，model，and acteoside-treated groups. Pathological kidney changes，blood glucose changes，renal function indices，and protein expression of SIRT1 and Nrf2 were evaluated. **Results** Compared with controls，DN model rats showed significantly elevated fasting blood glucose，serum creatinine，blood urea nitrogen，and 24-h urinary protein levels of rats in the model group were significantly increased（$P < 0.01$）. GMCs exhibited increased fibrosis，oxidative stress，and mitochondrial damage. Acteoside treatment significantly improved all measured parameters（$P < 0.01$）；and mitigated mitochondrial injury. In vitro，acteoside reduced high-glucose-induced fibrosis and oxidative stress in GMCs，effects that were reversed by SIRT1 inhibition. Western blotting confirmed upregulation of SIRT1 and Nrf2 expression in both treated rat kidney tissues and GMCs（$P < 0.01$）. **Conclusion** Acteoside alleviates glomerular fibrosis and oxidative stress in DN by activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway，suggesting its potential therapeutic agent for DN.

Keywords acteoside；diabetic nephropathy；glomerular mesangial cell

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病微血管常见的并发症[1]。临床表现为持续性蛋白尿及肾小球滤过率进行性下降[2]。肾小球系膜细胞（glomerular mesangial cell，GMC）分泌的炎性细胞因子，是造成纤维化和肾小球功能丧失的主要原因[3]。因此，抑制炎性细胞因子的过度分泌可能是治疗DN的靶点之一。

基金项目：山东省自然科学基金（ZR2022LZY005）
作者简介：王冬燕（1972-），女，主任医师，博士.
通信作者：苏珊珊，E-mail：13969060713@163.com
收稿日期：2024-08-13
网络出版时间：2025-09-15 18:42:18

地黄在治疗2型糖尿病及并发症方面疗效显著。毛蕊花糖苷是地黄中主要的水溶性苯乙醇苷类化合物，有抗肿瘤、抗炎等作用[4]。研究[5]提示毛蕊花糖苷能通过调节Th22细胞的免疫状态，抑制GMC分泌炎性细胞因子，改善IgA肾病患者的肾脏损伤。沉默信息调解因子（silent information regulator 1，SIRT1）参与细胞的多种生理过程，可通过抗氧化应激等途径抑制DN肾脏纤维化[6]。激活SIRT1能够促进核因子红系相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）核易位，减轻氧化应激损伤[7]。本研究旨在探讨毛蕊花糖苷对DN大鼠模型及高糖诱导的GMC损伤的影响，为临床治疗DN提供新靶点和理论依据。

1　材料与方法

1.1　材料

毛蕊花糖苷、SIRT1抑制剂hsa62和链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）购自美国MCE公司，大鼠GMC完全培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司，尿蛋白定量测试盒购自南京建成生物工程研究所有限公司，RIPA裂解液、苏木素-伊红（hematoxylin-eosin staining，HE）染色试剂盒、Masson三色染色试剂盒和免疫荧光检测活性氧（reactive oxygen species，ROS）检测试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司，鬼笔环肽（Phalloidin）、F-肌动蛋白染色试剂盒购自上海翌圣生物科技股份有限公司；β-actin多克隆抗体、SOD-1 多克隆抗体、HO-1 多克隆抗体、SIRT1 多克隆抗体、Nrf2 单克隆抗体、Ⅳ型胶原单克隆抗体、纤连蛋白（fibronectin，FN）单克隆抗体和二抗multi-rAb HRP-goat anti-rabbit（RGAR001）HRP-conjugated affinipure goat anti-mouse购自武汉三鹰生物科技有限公司，SCG-W3000 化学发光成像仪购自武汉赛维尔生物科技有限公司；DM2500 荧光显微镜购自上海徕卡显微系统有限公司；Heracell Vios 250i CR CO_2培养箱购自美国赛默飞世尔科技有限公司。

1.2　动物模型及分组

将雄性Sprague-Dawley（SD）大鼠（上海斯莱克实验动物有限责任公司）随机分为正常组（n = 5）和糖尿病组（n = 10），通过腹腔内注射STZ（60 mg/kg）建立DN大鼠模型，空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）>16.7 mmol/L的大鼠被认为造模成功。随机分为模型组（n = 5）和毛蕊花糖苷治疗组（n = 5），毛蕊花糖苷治疗组使用灭菌注射用水配置毛蕊花糖苷[2 mg/（kg·d）]腹腔注射，持续8周[8]。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.3　动物样本收集

毛蕊花糖苷处理8周后处死大鼠，处死前收集大鼠24 h尿液。从下腔静脉采集血液后13 000 r/min离心15 min收集大鼠血清。分离肾脏，将左肾储存于-80 ℃备用，右肾固定于4 %多聚甲醛中用于后续实验。

1.4　细胞培养和处理

将GMC置于37 ℃、5% CO_2的条件下用含有10%胎牛血清的正常葡萄糖DMEM培养。将扩增的细胞分为正常糖组（5.6 mmol/L）、高糖组（30 mmol/L）、高糖（30 mmol/L）+毛蕊花糖苷（1 mmol/L）组、高糖（30 mmol/L）+毛蕊花糖苷（1 mmol/L）+hsa62（1.3 mmol/L[9]）组，培养 24 h后收取细胞样本用于后续研究。

1.5　Western blotting

利用RIPA提取总蛋白，4 ℃下12 000 r/min离心20 min，收集上清液，GMC裂解物或肾组织裂解物使用BCA试剂盒定量。统一调整为20 μg 上样量在SDS-PAGE变性凝胶中电泳，电泳结束后湿法转移至PVDF膜上。用5%脱脂牛奶封闭膜1 h，并与相应的一抗在4 ℃下孵育过夜，最后将膜与HRP偶联的二抗在室温下孵育1 h，采用化学发光仪检测信号。采用ImageJ软件分析条带的灰度值，实验重复3次。

1.6　免疫荧光检测ROS和F-肌动蛋白

ROS和F-肌动蛋白的检测根据试剂盒说明书，于细胞玻片上培养细胞，用PBS洗涤 3 次后，在4 %多聚甲醛中固定（10 min），使用 0.5 % Triton X-100透膜（20 min），用血清封闭盖玻片（30 min）。一抗4 ℃孵育过夜，二抗孵育 1 h，最后使用抗荧光淬灭封片剂封片，用荧光显微镜观察。

1.7　生化指标和形态分析

血尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白按照说明书进行检测，采用Masson和HE染色进行石蜡切片染色，通过 Image-Pro Plus 6.0 计算阳性蓝色纤维染色面积。

1.8　统计学分析

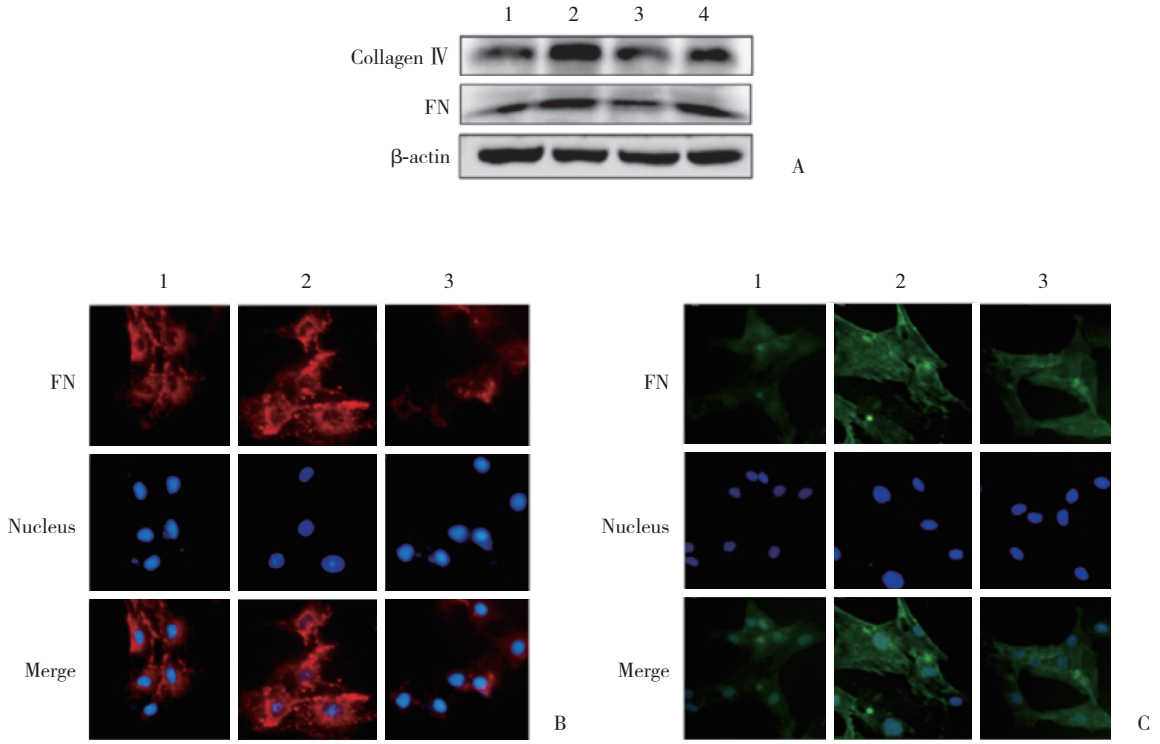
采用GraphPad Prism 9.0软件进行分析，数据以$\bar{x} \pm s$表示，多组比较采用单因素方差分析。$P <$ 0.05

为差异有统计学意义。所有实验至少独立进行3次。

2　结果

2.1　毛蕊花糖苷减轻高糖诱导的GMC纤维化和肥大

Western blotting结果显示（图1A），与正常糖组（0.40 ± 0.06，0.39 ± 0.08）相比，高糖组Ⅳ型胶原（1.55 ± 0.12）和FN（0.88 ± 0.02）的表达升高（*P*均<0.01）；与高糖组相比，高糖+毛蕊花糖苷组Ⅳ型胶原（0.68 ± 0.09）和FN（0.48 ± 0.08）的表达降低（*P*均<0.01）；与高糖+毛蕊花糖苷组相比，高糖+毛蕊花糖苷+hsa62组Ⅳ型胶原（1.40 ± 0.30）和FN（1.14 ± 0.04）的表达升高（*P*均<0.01）。针对FN的免疫荧光染色结果显示，高糖组FN荧光强度高于正常组，而高糖+毛蕊花糖苷组荧光强度较高糖组有所下降（图1B）。使用细胞骨架F-肌动蛋白分子进行荧光染色，与正常组相比，高糖组F-肌动蛋白荧光信号增强；与高糖组相比较，高糖+毛蕊花糖苷组F-肌动蛋白荧光信号减弱（图1C）。



A，Western blotting；B，representative image of FN（× 100）；C，representative image of F-actin fluorescence staining of the cytoskeleton（× 100）. 1，normal glucose group；2，high glucose group；3，high glucose+acteoside group；4，high glucose+acteoside+hsa62 group.

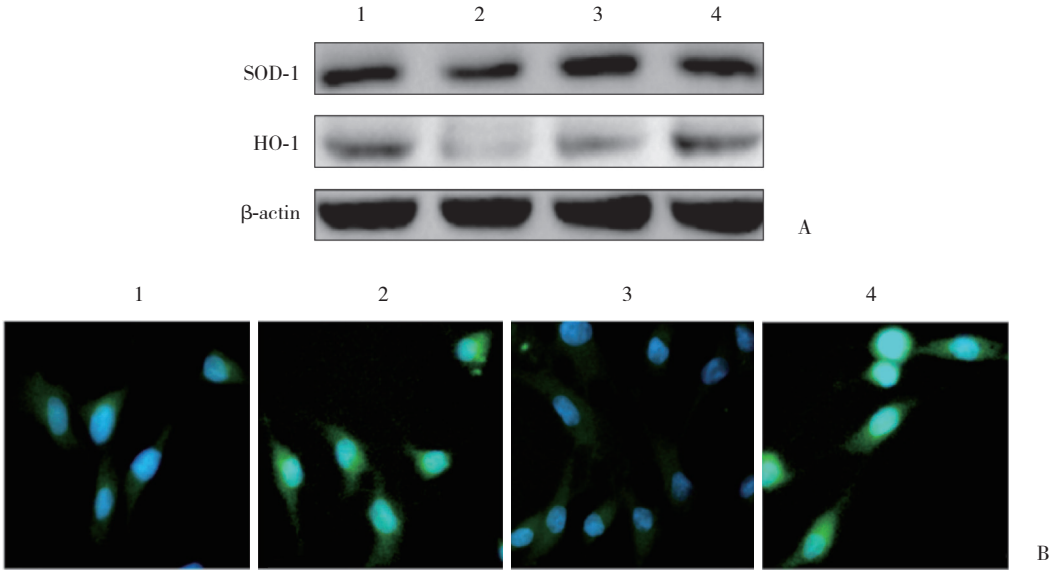
图1　高糖处理GMC 24 h后检测纤维化指标及细胞肥大情况

Fig.1　Fibrotic index and cell hypertrophy measured at 24 h

2.2　毛蕊花糖苷在高糖诱导GMC损伤中发挥抗氧化应激作用

Western blotting结果显示（图2A），高糖刺激24 h后，与正常糖组（0.27 ± 0.03，0.37 ± 0.13）相比，高糖组SOD1（0.12 ± 0.03）和HO-1（0.11 ± 0.02）表达水平受到抑制（*P*均<0.05）；与高糖组相比，高糖+毛蕊花糖苷组SOD1（0.35 ± 0.08）和HO-1（0.27 ± 0.08）表达水平升高（*P*均<0.05）；与高糖联合毛蕊花糖苷组相比，高糖+毛蕊花糖苷+hsa62组SOD1（0.19 ± 0.02）和HO-1（0.15 ± 0.03）表达水平显著降低（*P*均<0.05）。DCFH-DA染色结果显示（图2B），与正常糖组（1.00 ± 0.00）相比，高糖组的ROS水平（1.62 ± 0.13）升高（*P* < 0.01）；与高糖组相比，高糖+毛蕊花糖苷组的ROS水平（0.82 ± 0.16）降低（*P* < 0.001）；与高糖+毛蕊花糖苷组相比，高糖+毛蕊花糖苷+hsa62组ROS水平（1.79 ± 0.17）显著升高（*P* < 0.001）。

2.3　毛蕊花糖苷通过激活SIRT1/Nrf2信号通路对高糖损伤的GMC发挥保护作用



A, Western blotting; B, reactive oxygen species fluorescence staining image (× 10). 1, normal glucose group; 2, high glucose group; 3, high glucose+acteoside group; 4, high glucose+acteoside+hsa62 group.

图2　高糖处理GMC 24 h后检测细胞抗氧化酶指标和ROS表达水平

Fig.2　Cellular antioxidant enzyme indices and levels of ROS 24 h after treatment of glomerular mesangial cells with high glucose

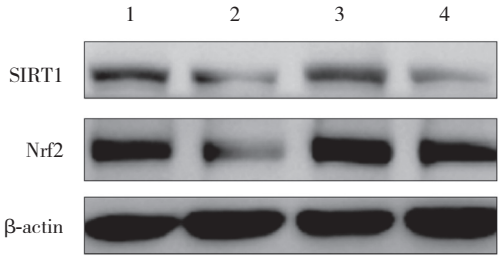
Western blotting结果显示(图3),与正常糖组(0.48 ± 0.07,0.90 ± 0.11)相比,高糖组的SIRT1(0.16 ± 0.02)、Nrf2(0.26 ± 0.09)表达水平降低(P均<0.01);与高糖组相比,高糖+毛蕊花糖苷组的SIRT1(0.40 ± 0.06)、Nrf2(1.33 ± 0.30)表达水平升高(P均<0.01);与高糖+毛蕊花糖苷组相比,高糖+毛蕊花糖苷+hsa62组SIRT1(0.18 ± 0.03)、Nrf2(0.88 ± 0.06)表达水平显著降低(P均<0.05)。

2.4　毛蕊花糖苷干预减轻高糖诱导的GMC线粒体损伤

透射电镜结果显示,高糖处理诱导了GMC的线粒体微观结果损伤,包括线粒体缩小和线粒体嵴消失,而毛蕊花糖苷处理改善了高糖诱导的线粒体形态变化,添加hsa62后毛蕊花糖苷的作用被逆转。见图4。

2.5　毛蕊花糖苷治疗改善DN大鼠的血糖及肾功能

给予DN大鼠持续 8周的毛蕊花糖苷治疗,结果显示,与正常组相比,模型组的空腹血糖、血肌酐、血尿素氮及24 h尿蛋白水平均显著升高;与模型组相比,毛蕊花糖苷治疗组的空腹血糖、血肌酐、血尿素氮及24 h尿蛋白水平均显著降低(P均< 0.01)。见表1。



1, normal glucose group; 2, high glucose group; 3, high glucose+acteoside group; 4, high glucose+acteoside+hsa62 group.

图3　高糖处理GMC 24 h后检测其SIRT1/Nrf2蛋白表达情况

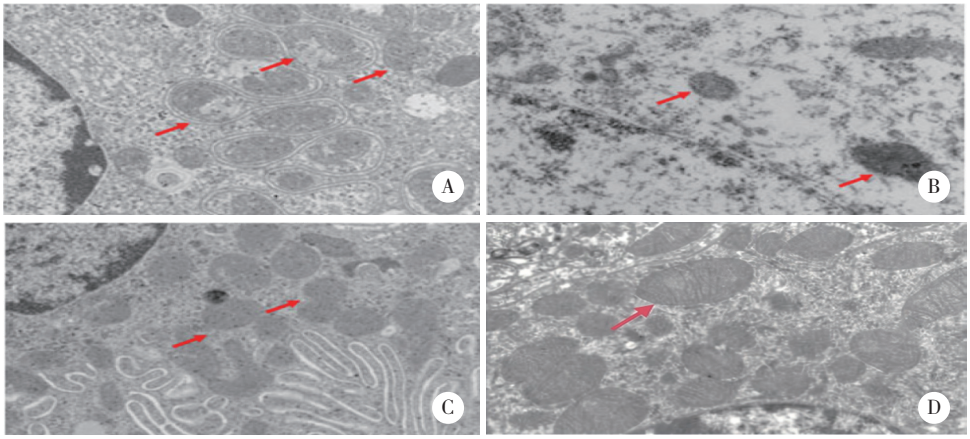
Fig.3　SIRT1/Nrf2 protein expression by glomerular mesangial cells treated with high-glucose for 24 h

2.6　毛蕊花糖苷治疗对DN大鼠的肾脏病理学影响

HE染色结果显示(图5A),正常组大鼠肾小球结构清晰,形态正常,而模型组可见肾小球肥大和系膜面积扩张,与模型组相比,毛蕊花糖苷治疗组的肾小球肥大和系膜面积扩张明显减轻。Masson染色结果显示(图5B),与正常组(1.00 ± 0.00)相比,模型组胶原纤维沉积(1.76 ± 0.09)增加;与模型组相比,毛蕊花糖苷治疗组胶原纤维沉积(1.42 ± 0.15)减弱(P < 0.01)。

2.7　毛蕊花糖苷治疗对DN大鼠组织SIRT1、Nrf2蛋白表达的影响

Western blotting结果显示(图6),与正常组(0.88 ± 0.10,0.95 ± 0.19)比较,模型组大鼠肾组织SIRT1(0.14 ± 0.04)和Nrf2(0.11 ± 0.02)表达明显降低(P均< 0.01);与模型组相比,毛蕊花糖苷治疗组大鼠肾组织SIRT1(0.39 ± 0.04)和Nrf2(0.52 ± 0.08)表达水平显著升高(P均< 0.01)。



A, normal glucose group; B, high glucose group; C, high glucose+acteoside group; D, high glucose+acteoside+hsa62 group. Red arrows indicate mitochondrial structures.

图4　高糖处理GMC 24 h透射电镜观察线粒体结构　×8 000

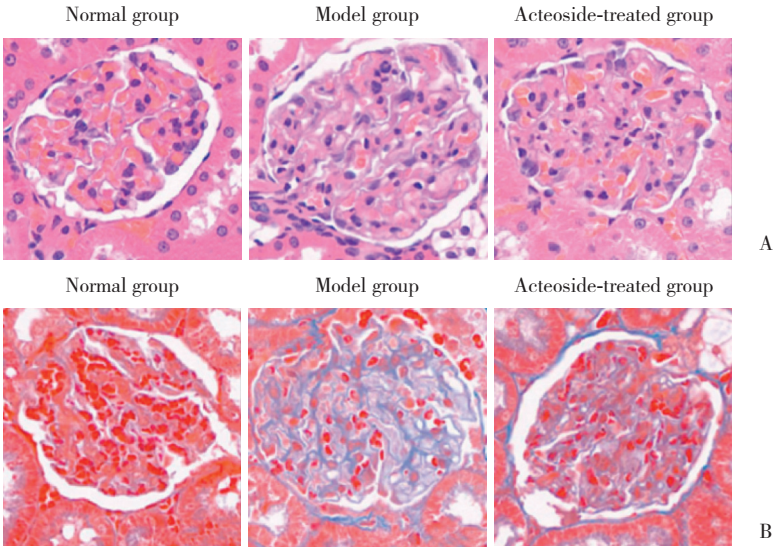
Fig.4　Transmission electron microscopy visualization of mitochondrial structure after treatment of GMC with high-glucose for 24 h　×8 000

表1　各组大鼠的血糖及肾功能指标变化

Tab.1　Changes in blood glucose and renal function indexes of rats in each group

Group	Fasting blood glucose (mmol/L)	Serum creatinine (μmol/L)	Blood urea nitrogen (mg/L)	24-hour urine protein (mg)
Normal	5.2 ± 0.7	16.5 ± 1.7	198.7 ± 9.2	7.8 ± 2.5
Model	30.5 ± 3.1[1)]	68.7 ± 5.5[1)]	615.4 ± 7.8[1)]	42.3 ± 4.9[1)]
Acteoside-treated	24.6 ± 2.8[1)]	50.8 ± 4.2[1)]	503.2 ± 6.4[1)]	30.5 ± 3.3[1)]

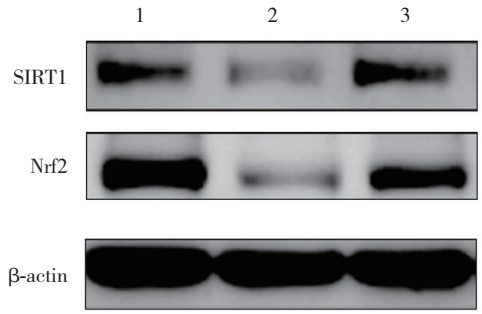
1) P < 0.01 vs. normal group.



A, HE stained sections; B, Masson trichrome stained sections.

图5　毛蕊花糖苷治疗后DN大鼠肾脏HE染色、Masson染色情况　×200

Fig.5　HE and Masson trichrome staining of kidney sections of rats with DN after treatment　×200



1, normal group; 2, model group; 3, acteoside-treated group.

图6　毛蕊花糖苷治疗后DN大鼠的肾脏SIRT1、Nrf2蛋白表达情况

Fig.6　SIRT1 and Nrf2 protein expression in kidney tissue of rats with DN after treatment

3　讨论

FN和Ⅳ型胶原是肾小球系膜基质的重要组成部分，也是导致肾小球纤维化和硬化的关键因素[10]。本研究中毛蕊花糖苷能够显著抑制DN大鼠肾脏和高糖诱导的GMC中FN和Ⅳ型胶原的积累。高糖诱导的GMC和心肌细胞往往出现F-肌动蛋白应激性升高，因此F-肌动蛋白被视为细胞肥大的标志[11]。本研究发现毛蕊花糖苷能够通过减少高糖诱导的F-肌动蛋白的形成抑制GMC肥大。氧化应激是DN中系膜基质积累和结构损伤的最常见原因，能够诱导生长因子和细胞因子的释放，从而导致系膜基质积累、GMC增殖，并最终诱发肾小球硬化和肾衰竭[12]。本研究结果显示，毛蕊花糖苷处理可显著抑制高糖诱导的GMC中ROS的过量产生，增加SOD1和HO-1表达。SOD-1是一种在肾皮层中高度表达的抗氧化酶，可以将超氧自由基转化为生成O_2和H_2O_2，以维持机体的氧化与抗氧化平衡[13]。HO-1是另外一种关键的抗氧化酶，主要催化血红素分解和代谢为胆绿素、亚铁和一氧化氮，并阻止血红素的氧化促进作用，发挥ROS的清除活性[14]。线粒体是细胞的能量代谢枢纽，肾脏正常生理活动高度依赖线粒体供能，而高浓度的ROS会损伤线粒体引发细胞死亡并导致DN的发生发展。本研究发现毛蕊花糖苷处理能够减轻高糖诱导的线粒体结构和功能损伤，这可能也是其发挥肾脏保护功能的重要环节之一。

研究[15]显示Nrf2激活能显著缓解氧化应激，降低纤维化相关蛋白，并且Nrf2的激活可以通过其抗氧化应激活性改善DN纤维化。本研究发现毛蕊花糖苷处理可以恢复高糖诱导的GMC和DN大鼠肾组织中SIRT1和Nrf2的表达。同时，使用SIRT1抑制剂hsa62阻断了毛蕊花糖苷恢复Nrf2表达及减轻氧化应激、GMC肥大等作用，这进一步说明了毛蕊花糖苷是通过SIRT1/Nrf2信号通路调控氧化应激和线粒体途径发挥保护作用。

综上所述，毛蕊花糖苷通过激活SIRT1/Nrf2介导的抗氧化应激途径，增加了SOD和HO-1的表达和活性，并减少了ROS的产生和线粒体损伤，同时还降低了FN和Ⅳ型胶原的表达，从而缓解了肾小球病理重构和纤维化进程。此外，毛蕊花糖苷治疗还能够降低DN大鼠血肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白水平，具有恢复DN大鼠肾脏功能的作用。本研究存在一定局限性，仅研究信号通路中SIRT1和Nrf2蛋白表达，尚未进一步检测该通路上游相关蛋白表达及蛋白修饰的影响，而且未设置药物浓度梯度，后续应继续观察不同剂量的毛蕊花糖苷在DN中的保护作用。

参考文献：

[1] 蒋玲玲，辛雨，李晓东. 糖尿病肾病患者心率变异性的变化及其与肾功能的相关性[J]. 中国医科大学学报，2020，49(5)：454-457. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2020.05.015.

[2] 张菊云，陈绵雄，华炳红，等. 毛兰素调节Slit2/Robo1信号通路对糖尿病肾病模型大鼠肾小球内皮细胞血管生成的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2024，38(3)：177-182. DOI：10.3867/j.issn.1000-3002.2024.03.003.

[3] 魏琳婷，葛蓬勃，马小琴，等. TRPC6参与内质网应激诱导的肾小球系膜细胞凋亡[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2023，44(6)：898-903. DOI：10.7652/jdyxb202306009.

[4] 王维刚，王芃，阳志强，等. 毛蕊花糖苷药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志，2020，47(12)：1078-1087. DOI：10.13220/j.cnki.jipr.2020.12.008.

[5] GAN L，LI XZ，ZHU MY，et al. Acteoside relieves mesangial cell injury by regulating Th22 cell chemotaxis and proliferation in IgA nephropathy[J]. Ren Fail，2018，40(1)：364-370. DOI：10.1080/0886022X.2018.1450762.

[6] HUANG KP，LI RM，WEI WT. Sirt1 activation prevents anti-Thy 1.1 mesangial proliferative glomerulonephritis in the rat through the Nrf2/ARE pathway[J]. Eur J Pharmacol，2018，832：138-144. DOI：10.1016/j.ejphar.2018.05.017.

[7] HUA QZ，REN L. The SIRT1/Nrf2 signaling pathway mediates the anti-pulmonary fibrosis effect of liquiritigenin[J]. Chin Med，2024，19(1)：12. DOI：10.1186/s13020-024-00886-1.

[8] FAN Y，ZHANG K. Verbascoside inhibits the progression of atherosclerosis in high fat diet induced atherosclerosis rat model[J]. J Physiol Pharmacol，2021，72(3). DOI：10.26402/jpp.2021.3.03.

[9] CAI HY，WANG YY，ZHANG J，et al. Discovery of novel SIRT1/2 inhibitors with effective cytotoxicity against human leukemia cells[J]. J Chem Inf Model，2023，63(15)：4780-4790. DOI：10.1021/acs.jcim.3c00556.

（下转第780页）

成熟期基质矿化的影响研究较少。本研究探讨了miRNA调节*Runx2*在成骨细胞矿化中的作用。利用基因软件预测调控*Runx2*的miRNA，选取与*Runx2* mRNA结合能力最强的miR-372作为研究对象，通过Western blotting检测证实了miR-372对*Runx2*的负调控作用。通过ALP活性检测、矿化结节染色及半定量测定研究了miR-372调控*Runx2*对成骨细胞矿化的影响，结果显示，miR-372通过抑制*Runx2*表达明显降低ALP活性及矿化结节形成，在沉默*Runx2*后更为明显。本研究表明*Runx2*是成骨细胞矿化所必需的物质，miR-372通过下调*Runx2*抑制成骨细胞矿化。

*Runx2*在促进成骨中发挥重要的作用，可作为骨质疏松治疗的良好靶点。研究表明*Runx2*上调会加重创伤性关节炎中关节软骨的退变[12]，抑制*Runx2*的表达有利于软骨的恢复[13]。完善*Runx2*在骨细胞发育中的作用和调控机制，可以更全面地认识骨细胞系发育的生理过程及相关骨科疾病的致病机制，为药物研发和制定新的治疗方案提供思路和方法。

参考文献：

[1] CHEN HY，GHORI-JAVED FY，RASHID H，et al. Runx2 regulates endochondral ossification through control of chondrocyte proliferation and differentiation [J]. J Bone Miner Res，2014，29 (12)：2653-2665. DOI：10.1002/jbmr.2287.

[2] ST-JACQUES B，HAMMERSCHMIDT M，MCMAHON AP. Indian hedgehog signaling regulates the proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation [J]. Genes Dev，1999，13 (16)：2072-2086. DOI：10.1101/gad.13.16.2072.

[3] LONG FX，CHUNG UI，OHBA S，et al. Ihh signaling is directly required for osteoblast lineage in the endochondral skeleton [J]. Development，2004，131 (6)：1309-1318. DOI：10.1242/dev.01006.

[4] QIN X，JIANG Q，NAGANO K，et al. Runx2 is essential for the transdifferentiation of chondrocytes into osteoblasts [J]. PLoS Genet，2020，16 (11)：e1009169. DOI：10.1371/journal.pgen.1009169.

[5] TAJIK F，ALIAN F，YOUSEFI M，et al. microRNA-372 acts as a double-edged sword in human cancers [J]. Heliyon，2023，9 (5)：e15991. DOI：10.1016/j.heliyon.2023.e15991.

[6] TU HF，CHANG KW，LIN SC，et al. Aberrant miR-10b，miR-372，and miR-375 expression in cytobrush samples from patients with potentially malignant oral disorders [J]. J Dent Sci，2022，17 (2)：688-695. DOI：10.1016/j.jds.2021.07.010.

[7] MI J，WANG SS，LIU PP，et al. CUL4B upregulates runx2 to promote the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by epigenetically repressing miR-320c and miR-372/373-3p expression [J]. Front Cell Dev Biol，2022，10：921663. DOI：10.3389/fcell.2022.921663.

[8] ZHANG CY，ZHENG SG，WANG YX，et al. Novel RUNX2 mutations in Chinese cleidocranial dysplasia [J]. J Dent Res，2009，88 (9)：861-866. DOI：10.1177/0022034509342083.

[9] 周冰娜，郑文彬，胡静，等. RUNX2基因c.196C>T无义变异导致颅锁骨发育不全症一例 [J]. 中华医学遗传学杂志，2022，39 (5)：526-529. DOI：10.3760/cma.j.cn511374-20210119-00055.

[10] QIN X，JIANG Q，MIYAZAKI T，et al. Runx2 regulates cranial suture closure by inducing hedgehog，FGF，Wnt，and Pthlh signaling pathway gene expression in sutured mesenchymal cells [J]. Hum Mol Genet，2019，28 (6)：896-911. DOI：10.1093/hmg/ddy386.

[11] KOMORI T. Whole aspects of Runx2 functions in skeletal development [J]. Int J Mol Sci，2022，23 (10)：5776. DOI：10.3390/ijms23105776.

[12] CATHELINE SE，HOAK D，CHANG M，et al. Chondrocyte-specific RUNX2 overexpression accelerates post-traumatic osteoarthritis progression in adult mice [J]. J Bone Miner Res，2019，34 (9)：1676-1689. DOI：10.1002/jbmr.3737.

[13] HIRATA M，KUGIMIYA F，FUKAI A，et al. C/EBPβ and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2α as the inducer in chondrocytes [J]. Hum Mol Genet，2012，21 (5)：1111-1123. DOI：10.1093/hmg/ddr540.

（编辑　于　溪）

（上接第774页）

[10] FORBES JM，COOPER ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. Physiol Rev，2013，93 (1)：137-188. DOI：10.1152/physrev.00045.2011.

[11] WEI J，YAN T，LIANG YH. Targeting TRAF3IP2 alleviates high glucose-induced cardiomyocyte inflammation and apoptosis [J]. Drug Dev Res，2022，83 (1)：167-175. DOI：10.1002/ddr.21856.

[12] SHARMA D，BHATTACHARYA P，KALIA K，et al. Diabetic nephropathy：new insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets [J]. Diabetes Res Clin Pract，2017，128：91-108. DOI：10.1016/j.diabres.2017.04.010.

[13] ZHAO Y，HU XB，LIU YJ，et al. ROS signaling under metabolic stress：cross-talk between AMPK and AKT pathway [J]. Mol Cancer，2017，16 (1)：79. DOI：10.1186/s12943-017-0648-1.

[14] COSTA SILVA RCM，CORREA LHT. Heme oxygenase 1 in vertebrates：friend and foe [J]. Cell Biochem Biophys，2022，80 (1)：97-113. DOI：10.1007/s12013-021-01047-z.

[15] ZHENG HT，WHITMAN SA，WU W，et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. Diabetes，2011，60 (11)：3055-3066. DOI：10.2337/db11-0807.

（编辑　于　溪）