

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.004

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.004>

## 雷公藤甲素通过抑制TLR4基因对糖尿病肾病足细胞的保护作用

李乔, 张博

(中国中医科学院广安门医院南区内分泌科, 北京 102618)

**[摘要]** 目的: 研究雷公藤甲素对糖尿病肾病足细胞的保护作用及作用机制。方法: 体外培养永生小鼠肾小球足细胞, 以高糖刺激足细胞诱导足细胞损伤, 雷公藤甲素进行干预, 采用qRT-PCR技术和蛋白质印迹法检测雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞中Toll样小体4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达水平的影响, 采用慢病毒感染过表达TLR4, qRT-PCR和蛋白质印迹法检测感染效果, 噻唑蓝比色法(MTT)检测各组足细胞增殖能力, 流式细胞仪检测各组足细胞凋亡情况; 酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组足细胞培养上清液中IL-6和TNF- $\alpha$ 的含量。结果: qRT-PCR和蛋白质印迹法检测结果显示雷公藤甲素下调高糖诱导的足细胞中TLR4的表达; MTT结果显示雷公藤甲素增加高糖诱导的足细胞的增殖活力; 流式细胞术检测结果显示雷公藤甲素抑制高糖诱导的足细胞凋亡; ELISA检测结果显示雷公藤甲素抑制高糖诱导的足细胞分泌IL-6和TNF- $\alpha$ ; 过表达TLR4逆转雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞保护作用。结论: 雷公藤甲素能够通过抑制TLR4对糖尿病肾病足细胞起保护作用。

**[关键词]** 雷公藤甲素; Toll样小体4; 糖尿病肾病; 足细胞

## Protective effect of triptolide on podocytes of diabetic nephropathy by inhibiting TLR4 gene

LI Qiao, ZHANG Bo

(Department of Endocrine, South District of Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the protective effect and mechanism of triptolide on diabetic nephropathy podocytes. **Methods:** The immortalized glomerular podocytes of mice were cultured in vitro, and stimulating podocytes to induce podocyte injury with high glucose. Triptolide was intervened by real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and Western blotting. The effect of triptolide on the expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) in podocytes induced by high glucose were detected by qRT-PCR and Western blotting. The overexpressed TLR4 were infected by lentivirus, and the infection effect was detected by qRT-PCR and Western blotting. The proliferation of podocytes in each group was detected by MTT. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of podocytes in each group. The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the culture supernatant of podocytes of each group were detected by ELISA. **Results:** qRT-PCR and Western blotting showed that triptolide down-regulated the expression of

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-20

通信作者 (Corresponding author): 张博, Email: hepg29@sina.com

TLR4 in podocytes induced by high glucose; MTT results showed that triptolide increased the proliferation of podocytes induced by high glucose; the results of cytometry showed that triptolide inhibited the apoptosis of podocytes induced by high glucose; ELISA results showed that triptolide inhibited the secretion of IL-6 and TNF- $\alpha$  by podocytes induced by high glucose; overexpression of TLR4 reversed the protective effect of triptolide on high glucose-induced podocytes. **Conclusion:** Triptolide can protect the podocytes of diabetic nephropathy by inhibiting TLR4.

**Keywords** triptolide; Toll-like receptor 4; diabetic nephropathy; podocyte

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种常见的糖尿病慢性并发症,目前是终末期肾病的第二大原因,可造成肾严重损伤<sup>[1]</sup>。足细胞是一种终末分化的内脏肾小球上皮细胞,在维持肾小球滤过屏障的结构和功能完整性方面起重要作用。糖尿病肾病的早期病理变化主要包括足细胞损伤、脱离和凋亡<sup>[2-3]</sup>。目前临床上糖尿病肾病患者的治疗选择非常有限,主要包括严格控制血糖,低蛋白饮食,使用血管紧张素II型(AT1)受体拮抗剂,血管紧张素II转换酶抑制剂以及其他药物<sup>[4]</sup>。缺乏有效的治疗药物保护细胞免于凋亡。雷公藤甲素(triptolide)是从卫矛科植物雷公藤中提取的有效活性单体,具有抗炎、抗氧化和免疫抑制等作用<sup>[5]</sup>。目前雷公藤甲素在糖尿病肾病中研究已成为广大学者的研究热点<sup>[6]</sup>,然而糖尿病肾病足细胞保护作用及其作用机制鲜见报道。糖尿病肾病的发病机制涉及很多方面,包括糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、炎症介质释放等<sup>[7]</sup>。Toll样受体4(Toll-like receptor, TLR4)是在天然免疫过程中发挥重要作用的一类蛋白质分子,目前关于TLR4在糖尿病肾病中的功能逐渐被发掘<sup>[8]</sup>。最近有研究<sup>[9]</sup>显示:雷公藤甲素对TLR4介导的糖尿病性心肌病心肌纤维化自身免疫和炎症反应起保护作用,提示雷公藤甲素可能具有调节TLR4的功能。因此本实验以高糖诱导足细胞模拟糖尿病肾病体外模型,探讨雷公藤甲素对糖尿病肾病足细胞的保护作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

永生小鼠肾小球足细胞购自美国ATCC细胞库;雷公藤甲素(纯度>99%)购自上海融禾医药科技发展有限公司;RPMI 1640培养基购自美国Hyclone公司;胰蛋白酶、胎牛血清购自杭州四季青公司;MTT试剂、二甲亚砜购自美国Sigma公司;TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司;反转录

试剂盒、SYBR Prime Ex Taq试剂盒购自大连宝生物生物工程有限公司;蛋白质印迹法检测所需试剂购自上海碧云天生物技术研究;TLR4抗体、GAPDH抗体、二抗购自美国Cell Signaling公司;AnnexinV-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自广州贝博生物科技有限公司;IL-6, TNF- $\alpha$  ELISA检测试剂盒购自美国R&D公司。

### 1.2 细胞培养

肾小球足细胞培养在含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中,放置到CO<sub>2</sub>体积分数为5% 37 °C培养箱中培养,待足细胞分化成熟后进行后续实验。

足细胞分组如下:含5.3 mmol/L葡萄糖的RPMI-1640培养基培养48 h为Control组;含30 mmol/L葡萄糖的RPMI-1640培养基培养48 h为HG组;含30 mmol/L葡萄糖和8 ng/mL雷公藤甲素的RPMI-1640培养基培养48 h为HG+TP组;足细胞感染TLR4过表达对照后以含30 mmol/L葡萄糖和8 ng/mL雷公藤甲素的RPMI-1640培养基培养48 h为HG+TP+NC组;足细胞感染TLR4过表达载体质粒后以含30 mmol/L葡萄糖和8 ng/mL雷公藤甲素的RPMI-1640培养基培养48 h为HG+TP+TLR4组。

### 1.3 qRT-PCR检测各组足细胞中TLR4基因mRNA的相对表达水平

收集干预48 h后各组足细胞,采用TRIzol试剂提取各组足细胞中总RNA,使用反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA,参照SYBR Prime Ex Taq试剂盒说明书进行qRT-PCR检测。TLR4正向引物5'-CAAGAACATAGATCTGAGCTTCAACCC-3',反向引物5'-GCTGTCCAATAGGGAAGCTTTCTAGAG-3'。 $\beta$ -actin正向引物5'-GGGAAATCGTGCGT-GACATTAAG-3',反向引物5'-TGTGTTGGCGTACAGG-TCTTTG-3'。反应程序设为:94 °C 5 min,共1个循环,94 °C 10 s,60 °C 30 s,72 °C 20 s,共40个循环。以 $\beta$ -actin为内参,采用2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>法计算各组足细

胞中TLR4基因mRNA相对表达水平。

#### 1.4 蛋白质印迹法检测各组足细胞中TLR4蛋白表达水平

干预48 h后足细胞, 使用细胞裂解液在冰上提取各组足细胞中总蛋白。采用BCA蛋白质浓度检测试剂盒测定蛋白质浓度, 将蛋白质与加样缓冲液混合, 沸水中加热使蛋白质变性。取等量变性蛋白质样品行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳。待蛋白质分离后转印至硝酸纤维素膜上, 在5%脱脂奶粉封阻1 h。加入1:1 000稀释的TLR4一抗, 4 ℃孵育过夜。PBST洗膜后加1:3 000稀释的二抗, 在室温下孵育1 h。PBST洗膜后使用ECL化学发光试剂进行显影, 在暗室中使用凝胶成像系统拍照, 以Image J软件分析各条带灰度值, 以GAPDH进行标定, 计算各组足细胞中TLR4蛋白相对表达水平。

#### 1.5 MTT 法检测足细胞活力

将对数生长期的足细胞以 $1 \times 10^4$ 个接种于96孔板中, 于37 ℃培养箱孵育24 h。按照上述1.2方法分组并处理细胞, 48 h后向每孔细胞中加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液20  $\mu$ L, 置37 ℃培养箱中继续孵育4 h, 取出细胞培养板, 除去上清培养液, 再向各孔细胞中加入二甲基亚砷100  $\mu$ L, 振荡溶解15 min, 使用全自动酶标仪测定450 nm波长处细胞光密度值(OD值)。计算各组足细胞存活率, 存活率=实验组OD值/对照组OD值 $\times 100\%$ 。

#### 1.6 流式细胞仪检测各组足细胞凋亡情况

处理48 h后各组足细胞以胰蛋白酶进行消化, 离心收集细胞, 以PBS洗涤2次, 加入适量Binding Buffer重悬细胞, 调整细胞密度至 $1 \times 10^5$ 个/mL, 依次向细胞中加入Annexin V-FITC染色液和PI染液各5  $\mu$ L, 避光孵育20 min, 立即上流式细胞仪检测, 检测结果使用Cell Quest Pro软件分析各组足细胞凋亡率。

#### 1.7 ELISA检测各组足细胞培养上清中IL-6和TNF- $\alpha$ 含量

各组肾足细胞干预48 h后, 分别收集细胞培养上清液, 分别使用IL-6和TNF- $\alpha$  ELISA检测试剂盒按照试剂盒说明书测定上清液中IL-6和TNF- $\alpha$ 的含量。

#### 1.8 统计学处理

使用SPSS 21.0统计学软件对数据进行分析, 实验数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用单因素

方差分析多组间差异, 采用SNK-*q*检验分析两组间差异。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞中TLR4表达的影响

qRT-PCR和蛋白质印迹法检测结果显示: 与Control组比, HG组中足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达均明显上调( $P < 0.05$ ); 与HG组比, HG+TP组中足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达均明显下调( $P < 0.05$ , 表1, 图1)。

表1 雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of triptolide on TLR4 mRNA and protein expression in podocytes induced by high glucose ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TLR4 mRNA	TLR4 蛋白
Control组	1.00 $\pm$ 0.10	0.03 $\pm$ 0.01
HG组	3.11 $\pm$ 0.35*	0.42 $\pm$ 0.04*
HG+TP组	1.91 $\pm$ 0.20 <sup>§</sup>	0.17 $\pm$ 0.02 <sup>§</sup>
F	58.437	167.286
P	<0.001	<0.001

与Control组比, \* $P < 0.05$ ; 与HG组比, <sup>§</sup> $P < 0.05$

Compared with the Control group, \* $P < 0.05$ ; Compared with the HG group, <sup>§</sup> $P < 0.05$ .

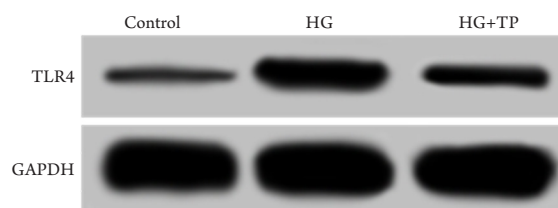


图1 蛋白质印迹法检测各组足细胞中TLR4蛋白表达情况  
Figure 1 TLR4 protein expression in podocytes of each group detected by Western blotting

### 2.2 过表达TLR4的效率验证

qRT-PCR和蛋白质印迹法检测结果显示: 与HG组比, HG+TP组中足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达均明显下调( $P < 0.05$ ); 与HG+TP组比, HG+TP+TLR4组足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达均明显上调( $P < 0.05$ ); 与HG+TP组比, HG+TP+NC组足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达无明显改变( $P > 0.05$ , 图2, 表2)。

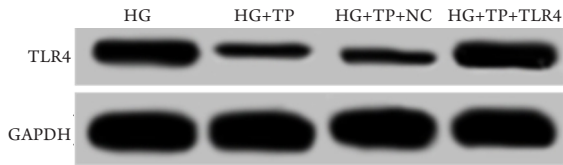


图2 蛋白质印迹法检测足细胞中TLR4蛋白表达水平  
Figure 2 TLR4 protein expression in podocytes detected by Western blotting

表2 过表达TLR4对足细胞中TLR4 mRNA和蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of overexpression of TLR4 on TLR4 mRNA and protein expression in podocytes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TLR4 mRNA	TLR4 蛋白
HG组	1.00 ± 0.09	0.42 ± 0.04
HG+TP组	0.63 ± 0.06*	0.17 ± 0.02*
HG+TP+NC组	0.61 ± 0.06	0.18 ± 0.02
HG+TP+TLR4组	1.52 ± 0.16 <sup>§</sup>	0.47 ± 0.05 <sup>§</sup>
F	53.301	60.571
P	<0.001	<0.001

与HG组比, \*P<0.05; 与HG+TP组比, <sup>§</sup>P<0.05。

Compared with the HG group, \*P<0.05; compared with the HG+TP group, <sup>§</sup>P<0.05.

### 2.3 过表达TLR4对雷公藤甲素处理的高糖诱导的足细胞增殖活力的影响

MTT实验检测结果显示: 与HG组比, HG+TP组中足细胞增殖活力明显升高(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+TLR4组足细胞增殖活力明显降低(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+NC组足细胞增殖活力无明显改变(P>0.05, 表3)。

### 2.4 过表达 TLR4 对雷公藤甲素处理的高糖诱导的足细胞凋亡的影响

流式细胞仪检测结果显示: 与HG组比, HG+TP组中足细胞凋亡率明显降低(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+TLR4组足细胞凋亡率明显升高(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+NC组足细胞凋亡率无明显改变(P>0.05, 表3, 图3)。

### 2.5 过表达 TLR4 对雷公藤甲素处理的高糖诱导的足细胞分泌 IL-6 和 TNF-α 的影响

ELISA检测结果显示: 与HG组比, HG+TP组中足细胞分泌IL-6和TNF-α的量明显降低(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+TLR4组足细胞分泌IL-6和TNF-α的量明显升高(P<0.05); 与HG+TP组比, HG+TP+NC组足细胞分泌IL-6和TNF-α的量无明显改变(P>0.05, 表4)。

表3 各组足细胞存活率与凋亡率比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of proliferation and apoptotic rate of podocytes in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	存活率/%	凋亡率/%
HG组	38.69 ± 4.02	16.18 ± 2.24
HG+TP组	52.37 ± 5.16*	6.65 ± 1.02*
HG+TP+NC组	52.79 ± 5.61	6.58 ± 0.96
HG+TP+TLR4组	34.55 ± 4.01 <sup>§</sup>	17.14 ± 2.11 <sup>§</sup>
F	16.041	35.468
P	0.001	<0.001

与HG组比, \*P<0.05; 与HG+TP组比, <sup>§</sup>P<0.05。

Compared with the HG group, \*P<0.05; compared with the HG+TP group, <sup>§</sup>P<0.05.

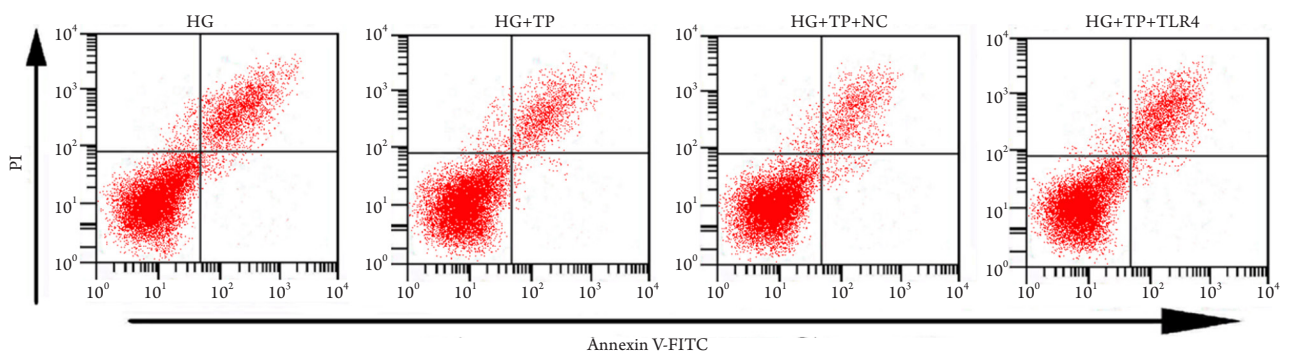


图3 流式细胞仪检测各组足细胞凋亡率  
Figure 3 Apoptosis rate of podocytes in each group detected by flow cytometry



表4 各组足细胞培养上清中IL-6和TNF- $\alpha$ 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in podocyte culture supernatants of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )
HG组	354.28 $\pm$ 14.12	9.77 $\pm$ 1.21
HG+TP组	241.06 $\pm$ 12.17*	5.14 $\pm$ 0.78*
HG+TP+NC组	245.61 $\pm$ 11.82	5.22 $\pm$ 0.77 <sup>§</sup>
HG+TP+TLR4组	360.26 $\pm$ 16.24 <sup>§</sup>	10.27 $\pm$ 1.32 <sup>§</sup>
F	69.297	21.375
P	<0.001	<0.001

与HG组比, \*P<0.05; 与HG+TP组比, <sup>§</sup>P<0.05。

Compared with the HG group, \*P<0.05; Compared with the HG+TP group, <sup>§</sup>P<0.05.

### 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的主要并发症之一, 是全球终末期肾病的主要原因, 具有较高的致死率<sup>[10]</sup>。目前研究<sup>[11]</sup>显示: 糖尿病肾病的病因和发病机制涉及多种因素, 如遗传、血流动力学、高血糖造成的代谢异常和慢性炎症因子等。最近观察到肾小球足细胞的功能异常是糖尿病肾小球损伤发展过程中最早发生的事件之一。糖尿病肾病患者在早期阶段经常观察到足细胞丢失和损伤, 这可能是导致肾脏病变发展的重要原因<sup>[12-13]</sup>。足细胞位于过滤屏障的外层, 足细胞的损伤参与糖尿病肾病的炎症过程。雷公藤甲素具有抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、抗肿瘤等多种生物活性。研究<sup>[14-15]</sup>发现: 雷公藤甲素在延缓糖尿病肾病进展中发挥重要作用, 然而关于其潜在的作用机制目前尚不完全清楚。因此本实验以高糖诱导肾小球足细胞构建糖尿病肾病足细胞模型, 探讨雷公藤甲素对糖尿病肾病足细胞保护作用的机制, 以期对糖尿病肾病的治疗提供新的研究方向。

以往研究<sup>[16-17]</sup>发现雷公藤甲素能够减轻糖尿病肾病的一系列指标, 如改善蛋白尿, 减少巨噬细胞浸润及肾中相关炎症因子的表达等。本实验结果发现: 雷公藤甲素能够增加高糖诱导的足细胞增殖活力, 降低高糖诱导的足细胞凋亡, 减少炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的分泌。总之, 这些结果说明雷公藤甲素通过增加足细胞增殖活力, 抑制足细胞凋亡, 抑制炎症反应来保护糖尿病肾病中的足细胞。这与雷公藤甲素对糖尿病肾病足细胞具有保护作用的研究<sup>[18-19]</sup>相符。此外本实验发

现: 高糖诱导的足细胞中TLR4的表达水平显著上调, 而施加雷公藤甲素后TLR4的表达水平明显下调。Yang等<sup>[20-21]</sup>证明了敲低血管生成素样蛋白2(angiotensin-like protein 2, ANGPTL2)表达可通过抑制TLR4的表达来改善糖尿病肾病, 该过程与降低炎症细胞因子(IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ )的表达有关。Ren等<sup>[22]</sup>也发现抑制TLR4信号的激活能够抑制嘌呤霉素氨基核苷诱导的足细胞损伤。TLR4信号通路在糖尿病肾病中发挥重要作用, Li等<sup>[23]</sup>研究发现: 冬凌草甲素通过抑制TLR4/p38-MAPK和TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路来预防糖尿病肾病的炎症反应; Zhu等<sup>[24]</sup>发现: 小檗碱通过抑制TLR4通路改善糖尿病肾病; Sierra-Mondragon等<sup>[25]</sup>研究表明全反式维甲酸改善糖尿病肾病发病过程中TLR4介导的炎症反应。结合以上研究结果表明雷公藤甲素可能通过调节TLR4的表达发挥保护糖尿病肾病足细胞的功能。为验证该推断, 本实验通过慢病毒感染在雷公藤甲素干预的高糖诱导的足细胞中过表达TLR4, 结果发现: 过表达TLR4后足细胞增殖活力下降, 细胞凋亡增加, 炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 含量增多, 提示过表达TLR4能够逆转雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞保护作用。以上数据表明雷公藤甲素保护糖尿病肾病引起的炎症反应是通过抑制TLR4的表达实现的。

综上, 本研究发现雷公藤甲素下调高糖诱导的足细胞中TLR4的表达, 过表达TLR4能够逆转雷公藤甲素对高糖诱导的足细胞保护作用。提示雷公藤甲素通过抑制TLR4的表达, 减少炎症反应对糖尿病肾病足细胞起保护作用。

### 参考文献

1. Yuan C M, Nee R, Ceckowski K A, et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(2): 257-262.
2. Dai H, Liu Q, Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy[J]. J Diabet Res, 2017, 2017(1): 1-10.
3. Li J, Zhao Q, Zhang L, et al. High glucose induced podocyte apoptosis through Sp1-bax pathway[J]. J Biomater Tiss Eng, 2017, 7(3): 248-256.
4. Wang Y, Wang C, Zhang X, et al. Common drugs for stabilization of renal function in the progression of diabetic nephropathy and their relations with hypertension therapy[J]. Curr Diabetes Rev, 2018,

- 14(2):149-161.
5. 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14):2655-2658.  
CUI Jin, CHEN Xiao, SU Jiaca. New progress in pharmacological research of triptolide[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 42(14): 2655-2658.
  6. 安增梅, 董兴刚, 过源, 等. 雷公藤甲素对糖尿病肾病大鼠尿微量白蛋白排泄的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(1): 27-29.  
AN Zengmei, DONG Xinggang, GUO Yuan, et al. Effects of triptolide on urinary albumin excretion in rats with diabetic nephropathy[J]. Journal of Nanchang University. Medical Sciences, 2017, 57(1): 27-29.
  7. Huang L, Khardori R. Pathogenesis of diabetic nephropathy[M]// Managing Diabetic Nephropathies in Clinical Practice, 2017.
  8. Li J, Bao L, Zha D, et al. Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 55: 9-19.
  9. Guo X, Xue M, Li C J, et al. Protective effects of triptolide on TLR4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193: 333-344.
  10. Sharaf UED, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review[J]. J Adv Res, 2017, 8(4): 363-373.
  11. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management[J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11(1): 7-11.
  12. Imasawa T, Obre E, Bellance N, et al. High glucose repatterns human podocyte energy metabolism during differentiation and diabetic nephropathy[J]. FASEB J, 2017, 31(1): 294-307.
  13. Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy[J]. J Investig Med, 2017, 65(8): 1093-1101.
  14. Fei H, Mei X, Chang Y, et al. Triptolide suppresses glomerular mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy is associated with inhibition of PDK1/Akt/mTOR pathway[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(10): 1266-1275.
  15. 范鸿儒, 杨继红, 王萌, 等. 雷公藤甲素延缓糖尿病肾病进展的实验研究[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3):377-382.  
FAN Hongru, YANG Jihong, WANG Meng, et al. Experimental study on the effect of triptolide on delaying the progression of diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2018, 21(3): 377-382.
  16. Guo H, Pan C, Chang B, et al. Triptolide improves diabetic nephropathy by regulating Th cell balance and macrophage infiltration in rat models of diabetic nephropathy[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(6): 389-398.
  17. Chen SR, Dai Y, Zhao J, et al. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 104.
  18. 赵小丽, 刘丽秋. 雷公藤甲素对高糖刺激足细胞synaptopodin和desmin表达影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(2): 134-137.  
ZHAO Xiaoli, LIU Liqiu. Effect of triptolide on the expression of synaptopodin and desmin in high glucose-stimulated podocytes[J]. Journal of Qingdao University Medical College, 2015, 51(2): 134-137.
  19. 刘丽秋, 王珂, 韩润鸿, 等. 雷公藤甲素对PAN致足细胞损伤中自噬作用的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(12): 1056-1058.  
LIU Liqiu, WANG Ke, HAN Runhong, et al. Effects of triptolide on autophagy in PAN-induced podocyte injury[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2015, 16(12): 1056-1058.
  20. Yang S, Zhang J, Wang S, et al. Knockdown of angiotensin-like protein 2 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(2): 685-696.
  21. Yang S, Zhang J, Wang S, et al. SOCS2 overexpression alleviates diabetic nephropathy in rats by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91185-91198.
  22. Ren H, Hu X, Liu Y, et al. Salvia przewalskii extract of total phenolic acids inhibit TLR4 signaling activation in podocyte injury induced by puromycin aminonucleoside in vitro[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 273-279.
  23. Li J, Bao L, Zha D, et al. Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 55: 9-19.
  24. Zhu L, Han J, Yuan R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Biol Res, 2018, 51(1): 9-20.
  25. Sierra-Mondragón E, Molina-Jijón E, Namorado-Tónix C, et al. Data on nephroprotective effect of all-trans retinoic acid in early diabetic nephropathy[J]. Data Brief, 2018, 20: 784-789.

本文引用: 李乔, 张博. 雷公藤甲素通过抑制TLR4基因对糖尿病肾病足细胞的保护作用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 831-836. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.004

**Cite this article as:** LI Qiao, Zhang Bo. Protective effect of triptolide on podocytes of diabetic nephropathy by inhibiting *TLR4* gene[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(4): 831-836. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.004