

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.003>

## 基于 TGF- $\beta$ 1/AKT 信号通路的西格列汀对人肾小管上皮细胞转化的干预及机制

张玫<sup>1</sup>, 李进冬<sup>1</sup>, 凌亚<sup>2</sup>

(1. 泰州市人民医院药学部, 江苏 泰州 225300; 2. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006)

**[摘要]** 目的: 观察西格列汀(sitagliptin, SIT)对高糖诱导的肾小管上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的干预效应及对AKT信号通路的影响, 探讨西格列汀防治早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的作用机制。方法: 将体外培养的人肾小管上皮细胞(HK-2)分为正常组(NG, 5.56 mmol/L葡萄糖)、高糖组(HG, 60 mmol/L葡萄糖)、西格列汀组(SIT组, 60 mmol/L葡萄糖+1, 5, 10  $\mu$ mol/L西格列汀)、TGF- $\beta$ 1抑制剂组(60 mmol/L葡萄糖+5  $\mu$ mol/L SB-431542)。MTT法检测细胞活力; ELISA法检测细胞中TGF- $\beta$ 1蛋白分泌; 蛋白质印迹法检测细胞中Akt蛋白磷酸化水平及EMT指标蛋白质变化。结果: 高糖提高了肾小管上皮细胞的活力, 促进TGF- $\beta$ 1蛋白分泌, 激活AKT蛋白磷酸化, 降低细胞中上皮表型蛋白质E-cadherin的表达, 并增加间质表型蛋白质 $\alpha$ -SMA的表达。西格列汀显著降低HK-2细胞的活力, 降低高糖环境下TGF- $\beta$ 1蛋白分泌, 降低AKT蛋白磷酸化水平, 改善E-cadherin表达的减少及 $\alpha$ -SMA表达的增加。结论: 西格列汀可以改善高糖诱导的HK-2细胞上皮-间充质转分化, 此效应可能与抑制TGF- $\beta$ 1/AKT信号通路有关。

**[关键词]** 高糖; 肾小管上皮细胞; 西格列汀; 上皮-间充质转化; TGF- $\beta$ 1/AKT信号通路

## Intervention and mechanism of sitagliptin based on TGF- $\beta$ 1/AKT signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of human renal tubular epithelial cells

ZHANG Mei<sup>1</sup>, LI Jindong<sup>1</sup>, LING Ya<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Taizhou People's Hospital, Taizhou Jiangsu 225300; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou Jiangsu 215006, China)

**Abstract** **Objective:** This investigation is to observe the effects of sitagliptin (SIT) on epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human renal tubular epithelial cells (HK-2) under high glucose involving AKT signaling pathway, and elucidate the possible mechanism of SIT in the prevention and treatment of early diabetic nephropathy.

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-13

通信作者 (Corresponding author): 李进冬, Email: ljd140520@126.com

基金项目 (Foundation item): 泰州市人民医院科研基金 (ZL201831); 江苏省药学会-天晴医院药学基金项目 (Q2019105)。This work was supported by Research Foundation of Taizhou People's Hospital (ZL201831) and Jiangsu Pharmaceutical Association-Tianqing Hospital Pharmacy Project Foundation (Q2019105), China.

**Methods:** Human renal tubular epithelial cells were randomly divided into normal group (NG, 5.56 mmol/L glucose), high glucose group (HG, 60 mmol/L glucose) and sitagliptin group (SIT, 60 mmol/L glucose +1, 5, 10  $\mu$ mol/L sitagliptin), TGF- $\beta$ 1 inhibitor group (60 mmol/L glucose +5  $\mu$ mol/L SB-431542). Cell viability was determined by MTT assay. The secretion of TGF- $\beta$ 1 was detected by ELISA. Western blot analysis was used to monitor the phosphorylated AKT and EMT indicator proteins. **Results:** Under high glucose, the viability of renal tubular cells was increased. Meanwhile, increased secretion of TGF- $\beta$ 1, up-regulated phosphorylated AKT, down-regulated E-cadherin as well as up-regulated  $\alpha$ -SMA were observed. However, in the presence of sitagliptin, the viability of renal tubular cells was reduced. Accordingly, TGF- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -SMA were down-regulated, AKT was inactivated, while E-cadherin was up-regulated. **Conclusion:** Sitagliptin improves the epithelial-mesenchymal transition of HK-2 cells under high glucose, which may be closely associated with the inhibition of TGF- $\beta$ 1/AKT signaling pathway.

**Keywords** high glucose; renal tubular epithelial cells; sitagliptin; epithelial-mesenchymal transition; TGF- $\beta$ 1/AKT signaling pathway

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的并发症之一,近年来的发病率呈逐年上升趋势,已成为引起糖尿病患者死亡的主要原因,其发病及病因机制复杂,涉及血流动力学、糖代谢、遗传、氧化应激等多个方面的因素<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明:高血糖是引起糖尿病肾病发生及发展的关键因素,但作用机制尚不清楚。研究<sup>[3]</sup>表明:肾小管间充质损伤是糖尿病引发的DN中的重要环节,肾小管上皮-间充质转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肾小管间充质纤维化发生的关键环节。研究<sup>[4]</sup>表明:在DN病情进展过程中,转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)过度激活PI3K/Akt信号通路,介导肾小管EMT进程,备受研究者关注。西格列汀是一种新型口服的二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,是一类新的基于肠促胰岛素的抗糖尿病药物,可通过抑制DPP-4活性、减少胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的失活,有效提高内源性GLP-1水平、抑制胰高血糖素的分泌,从而降低糖尿病患者的血糖,控制并降低糖尿病患者微血管并发症的发病率<sup>[5]</sup>。DPP-4抑制剂不仅能通过降低血糖水平阻断高血糖对糖尿病患者肾的损伤作用,还具有GLP-1依赖性肾脏保护作用,因此西格列汀在DN治疗中意义重大<sup>[6]</sup>。

本研究将通过体外实验探讨高糖环境下人肾小管上皮细胞(HK-2)中TGF- $\beta$ 1/AKT信号途径介导的EMT进程中指标蛋白质的表达情况,并采用西格列汀进行干预,分析该信号通路因子及EMT的变化,探讨西格列汀改善DN进程的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞、仪器、试剂

细胞:HK-2购自上海复祥生物科技有限公司(来源于ATCC, CRL-2190)。

仪器:恒温CO<sub>2</sub>培养箱购自美国Thermo Scientific公司;酶标仪购自美国BioTek公司;高速离心机购自美国Sigma公司;倒置显微镜购自日本Olympus公司;立式压力蒸汽灭菌器购自上海博讯实业有限公司医疗设备厂;半干转印系统购自美国Bio-Rad公司;双红外激光成像系统购自美国Odyssey公司。

试剂:DMEM培养基购自美国Invitrogen Gibco公司(REF31600-034);西格列汀购自美国SANTA公司(SC-364620);TGF- $\beta$ 1抑制剂SB-431542购自美国Sigma公司(S4317-5MG);兔抗 $\alpha$ -SMA单克隆抗体(货号:1184-1)、兔抗E-Cadherin单克隆抗体(货号:5409-1)购自英国Abcam公司;Akt抗体购自万类生物公司(货号:WL0003b), $\beta$ -actin抗体购自美国Bioworld公司(货号:AP0060);荧光二抗购自美国奥德赛公司(批号:C40721-02);PMSF(编号:ST506)、青霉素-链霉素溶液(100 $\times$ ,编号:C0222)、BCA蛋白质浓度测定试剂盒(编号:P0010)、一抗稀释液(编号:P0023A)、二抗稀释液(编号:P0023D)、RAPI裂解液(编号:P0013B)均购自于碧云天生物技术研究所。

### 1.2 方法

药液配制:西格列汀用DMSO配成50 mmol/L母液,-20 $^{\circ}$ C保存。临用前用DMEM高糖稀释成

1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$ 。

HK-2细胞培养：用含10%新生牛血清、 $1 \times 10^5$  U/L青霉素、100 mg/L链霉素、3.7 mg/L  $\text{NaHCO}_3$ 的DMEM培养液，于37  $^\circ\text{C}$ ，5%  $\text{CO}_2$ 条件下培养，每2~3 d传代1次。

分组与给药：HK-2细胞以适当密度接种，分为正常组(NG, 5.56 mmol/L葡萄糖)、甘露醇组(MA, 5.56 mmol/L葡萄糖+54.44 mmol/L甘露醇)、高糖组(HG, 60 mmol/L葡萄糖)、溶剂组(5.56 mmol/L葡萄糖+0.1% DMSO)、西格列汀组(SIT组, 60 mmol/L葡萄糖+1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$ 西格列汀)和TGF- $\beta$ 1抑制剂组(60 mmol/L葡萄糖+5  $\mu\text{mol/L}$  SB-431542组)。

### 1.3 观察指标

HK-2细胞活力：用DMEM培养基制成 $4 \times 10^7$ /L细胞悬液，接种于96孔培养板，培养24 h弃上清，加入无血清DMEM培养基，同步化12 h后，在DMEM的基础上给予不同浓度的西格列汀，培养72 h后，每孔加入MTT溶液20  $\mu\text{L}$ ，于37  $^\circ\text{C}$ ，5%  $\text{CO}_2$ ，培养箱中孵育4 h后，用酶标仪在波长490 nm处测定各孔光密度值(OD)，实验重复3次。

TGF- $\beta$ 1蛋白分泌水平：用DMEM培养基制成 $1 \times 10^6$ /L细胞悬液，接种于12孔培养板，同步化12 h后，分别加入处理因素的培养基2 mL，培养72 h后，收集上清，12 000 r/min离心15 min以沉淀碎片。TGF- $\beta$ 1 ELISA检测试剂盒说明书测定其中

TGF- $\beta$ 1蛋白质浓度。在450 nm波长测各孔的吸光度值，在回归方程上计算出对应的样品浓度。

Akt蛋白磷酸化及EMT指标蛋白质表达水平：HK-2细胞按各处理因素处理72 h后，提取细胞总蛋白，BCA蛋白质定量试剂盒测定蛋白质浓度。取55  $\mu\text{g}$ 蛋白质上样量，经8%的SDS-PAGE电泳，将凝胶上的蛋白质转移至NC膜，室温封闭1 h，加抗p-AKT, t-AKT, E-cadherin,  $\alpha$ -SMA抗体(1:1 000)，4  $^\circ\text{C}$ 过夜，PBST(5 min/3次)洗涤后，孵荧光二抗(1:1 000)，室温1 h，Odyssey仪器拍照，Image J软件分析条带灰度值。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，两组间比较采用 $t$ 检验，多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)，若数据不符合方差齐性，则采用Dunnett's T3检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HK-2 细胞活力

MTT结果显示：HG培养HK-2 48, 72 h细胞活力显著高于NG( $P < 0.01$ )，提示高糖能够能够使HK-2细胞增殖；1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$ 西格列汀在48, 72 h时均能抑制HK-2的增殖( $P < 0.05$ )。甘露醇、0.1%DMSO对HK-2的生长没有显著影响( $P > 0.05$ ，图1)。

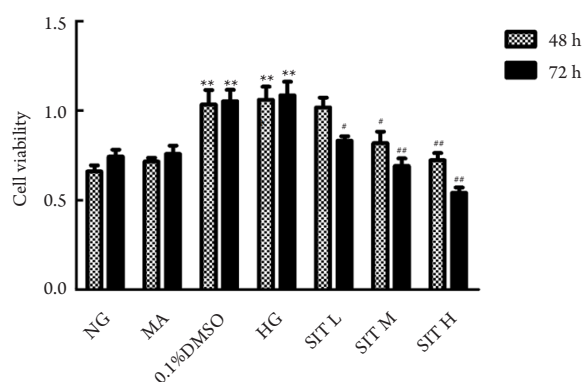


图1 西格列汀对HK-2细胞活力的影响

Figure 1 Effect of sitagliptin on the viability of HK-2 cells

NG, MA, 0.1%DMSO, HG, SIT L, SIT M, SIT H分别代表正常组(5.56 mmol/L葡萄糖)，甘露醇对照组(5.56 mmol/L葡萄糖+54.44 mmol/L甘露醇)，溶剂对照组(5.56 mmol/L葡萄糖+0.1% DMSO)，高糖组(60 mmol/L葡萄糖)，西格列汀低、中、高剂量组(1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$ 西格列汀)。 $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ 。与NG比较，\*\* $P < 0.01$ ；与HG比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

NG, MA, 0.1% DMSO, HG, SIT L, SIT M, SIT H represent normal group (5.56 mmol/L glucose), mannitol group (5.56 mmol/L glucose + 54.44 mmol/L mannitol), solvent group (5.56 mmol/L glucose + 0.1% DMSO), high glucose group (60 mmol/L glucose), low, medium and high dose of sitagliptin group (1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$  sitagliptin).  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ . Compared with the NG, \*\* $P < 0.01$ ; Compared with the HG, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

## 2.2 HK-2 细胞中 TGF- $\beta$ 1 蛋白分泌水平

ELISA结果显示:与NG比较,HG细胞中TGF- $\beta$ 1蛋白分泌显著( $P<0.01$ );与HG比较,1,5,10  $\mu\text{mol/L}$ 西格列汀处理能显著降低高糖诱导的TGF- $\beta$ 1蛋白分泌( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),TGF- $\beta$ 1抑制剂( $5 \mu\text{mol/L}$  SB-431542)处理能显著降低高糖诱导的TGF- $\beta$ 1蛋白分泌( $P<0.01$ ),表明西格列汀能够降低高糖诱导的HK-2中TGF- $\beta$ 1蛋白分泌(图2)。

## 2.3 HK-2 细胞中 Akt 蛋白磷酸化水平

蛋白质印迹法结果显示:与NG比较,HG中Akt蛋白磷酸化水平显著升高( $P<0.01$ );与HG比较,西格列汀中剂量组( $5 \mu\text{mol/L}$ )Akt蛋白磷酸化水平显著下降( $P<0.01$ );与HG比较,TGF- $\beta$ 1抑制剂组Akt蛋白磷酸化水平也下降( $P<0.01$ ,图3)。

## 2.4 HK-2 细胞中 EMT 指标性蛋白质表达水平

蛋白质印迹法结果显示:与NG比较,HG中E-cadherin蛋白表达显著下调( $P<0.01$ ), $\alpha$ -SMA蛋白表达显著上调( $P<0.01$ );与HG比较,西格列汀组( $5 \mu\text{mol/L}$ )E-cadherin蛋白表达上调( $P<0.05$ ), $\alpha$ -SMA蛋白表达下调( $P<0.05$ );与HG比较,TGF- $\beta$ 1抑制剂组E-cadherin蛋白表达上调( $P<0.01$ ), $\alpha$ -SMA蛋白表达下调( $P<0.01$ ,图4)。

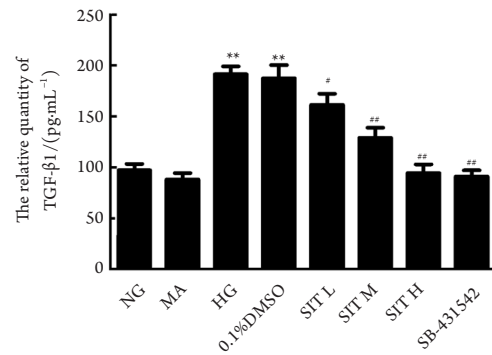


图2 西格列汀对高糖培养的HK-2细胞中TGF- $\beta$ 1蛋白分泌的影响

### Figure 2 Effect of sitagliptin on TGF- $\beta$ 1 protein secretion in HK-2 cells cultured in high glucose

NG, MA, 0.1%DMSO, HG, SIT L, SIT M, SIT H, SB-431542分别代表正常组(5.56 mmol/L葡萄糖),甘露醇对照组(5.56 mmol/L葡萄糖+54.44 mmol/L甘露醇),溶剂对照组(5.56 mmol/L葡萄糖+0.1% DMSO),高糖组(60 mmol/L葡萄糖),西格列汀低中高剂量组(1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$ 西格列汀),TGF- $\beta$ 1抑制剂组( $5 \mu\text{mol/L}$  SB-431542).  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ 。与NG比较,\*\* $P<0.01$ ;与HG比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

NG, MA, 0.1% DMSO, HG, SIT L, SIT M, SIT H, SB-431542 represent normal group (5.56 mmol/L glucose), mannitol group (5.56 mmol/L glucose+54.44 mmol/L mannitol), solvent group (5.56 mmol/L glucose + 0.1% DMSO), high glucose group (60 mmol/L glucose), low, medium and high dose of sitagliptin group (1, 5, 10  $\mu\text{mol/L}$  sitagliptin), TGF- $\beta$ 1 inhibitor group (5  $\mu\text{mol/L}$  SB-431542).  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ . Compared with the NG, \*\* $P<0.01$ ; Compared with the HG, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ .

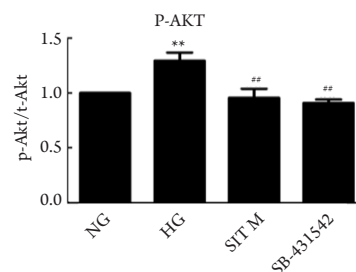
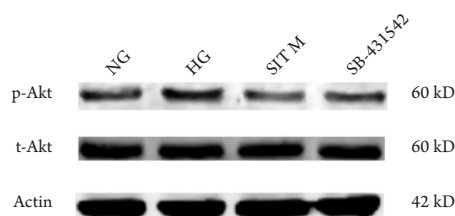


图3 西格列汀对HK-2细胞中Akt蛋白磷酸化的影响

### Figure 3 Effect of sitagliptin on Akt phosphorylation in HK-2 cells

NG, HG, SIT M, SB-431542分别代表正常组(5.56 mmol/L葡萄糖),高糖组(60 mmol/L葡萄糖),西格列汀中剂量组( $5 \mu\text{mol/L}$ 西格列汀),TGF- $\beta$ 1抑制剂组( $5 \mu\text{mol/L}$  SB-431542).  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ 。与NG比较,\*\* $P<0.01$ ;与HG比较,\*\* $P<0.01$ 。

NG, HG, SIT M, SB-431542 represent normal group (5.56 mmol/L glucose), high glucose group (60 mmol/L glucose), medium dose of sitagliptin group (5  $\mu\text{mol/L}$  sitagliptin), TGF- $\beta$ 1 inhibitor group (5  $\mu\text{mol/L}$  SB-431542).  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ . Compared with the NG, \*\* $P<0.01$ ; Compared with the HG, \*\* $P<0.01$ .



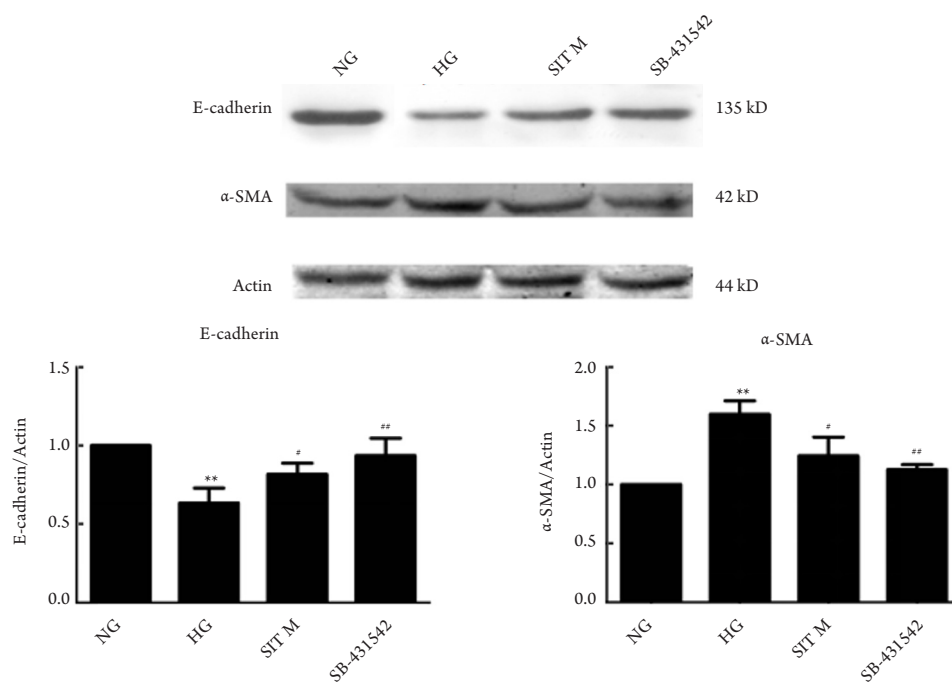


图4 西格列汀对HK-2细胞中EMT指标性蛋白质的影响

Figure 4 Effect of sitagliptin on EMT index protein in HK-2 cells

NG, HG, SIT M, SB-431542分别代表正常组(5.56 mmol/L葡萄糖), 高糖组(60 mmol/L葡萄糖), 西格列汀中剂量组(5  $\mu$ mol/L西格列汀), TGF- $\beta$ 1抑制剂组(5  $\mu$ mol/L SB-431542)。 $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ 。与NG比较, \*\* $P<0.01$ ; 与HG比较, # $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

NG, HG, SIT M, SB-431542 represent normal group (5.56 mmol/L glucose), high glucose group (60 mmol/L glucose), medium dose of sitagliptin group (5  $\mu$ mol/L sitagliptin), TGF- $\beta$ 1 inhibitor group (5  $\mu$ mol/L SB-431542).  $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ . Compared with the NG, \*\* $P<0.01$ ; Compared with the HG, # $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ .

### 3 讨论

肾小管EMT是DN进展到终末期肾病的主要病理特征, 钙黏素(Cadherin)在不同的组织中分布, E-cadherin主要集中在上皮细胞, 广泛参与细胞间的连接, 可维持正常上皮细胞的完整, 而异常表达的E-cadherin与上皮-间充质的转化有直接联系<sup>[7]</sup>。 $\alpha$ -SMA是肌纤维成熟细胞表达的一个特征蛋白质, 近些年研究<sup>[8-9]</sup>显示: 病理状态下的肾小球壁层内皮细胞、上皮细胞、肾小管间充质细胞、系膜细胞可转化为肌纤维细胞而使 $\alpha$ -SMA表达, 肾组织中 $\alpha$ -SMA表达的高低可直接反应纤维化的程度。有研究<sup>[10]</sup>指出: DN中可通过降低 $\alpha$ -SMA, 升高E-cadherin的表达抑制肾小管间充质的纤维化。目前已发现多种因子及信号通路参与EMT的调控。TGF- $\beta$ 1作为促纤维化的核心因子, 尤其通过非Smad途径中的Akt信号通路调节EMT, 研究<sup>[11]</sup>发现: Akt的激活是TGF- $\beta$ 1诱导EMT的关键环节。高血糖被认为是DN肾纤维化发生发展

的始动因素, 可诱发肾小管EMT。二肽基肽酶4(DPP-IV)抑制剂作为一类新型的糖尿病治疗药物, 最近的研究发现西格列汀能够减轻糖尿病动物模型中的肾损伤和减少尿蛋白排泄<sup>[12]</sup>, 这种保护作用可能是独立于降糖的作用机制。

本实验中正常培养的HK-2细胞表型规则的细胞形态, 在高糖的刺激下形态接近肌成纤维细胞, 细胞增殖, TGF- $\beta$ 1蛋白显著分泌, 激活Akt磷酸化, 此时TGF- $\beta$ 1/Akt信号通路被高糖激活。高糖显著降低HK-2细胞中E-cadherin的表达以及其在细胞膜的分布, 且增加 $\alpha$ -SMA的蛋白表达。给予西格列汀处理后, 西格列汀不仅显著降低高糖诱导的HK-2细胞中TGF- $\beta$ 1蛋白分泌及Akt蛋白磷酸化水平, 并且逆转了高糖诱导的E-cadherin表达下调以及 $\alpha$ -SMA沉积, 说明西格列汀能够抑制高糖诱导的TGF- $\beta$ 1/Akt信号通路的激活, 从而延缓EMT进程。

综上所述, HK-2细胞在高糖刺激的情况下经历了EMT过程, DPP-4抑制剂西格列汀可以有效

保护或减缓这个过程, 这种保护作用可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/Akt 信号通路有关。

## 参考文献

- Giacco F, Du X, D'Agati VD, et al. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice[J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 291-299.
- Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, et al. Hyperglycemia causes cellular senescence via a SGLT2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Complicat*, 2014, 28(5): 604-611.
- Guo K, Lu J, Huang Y, et al. Protective role of PGC-1 in diabetic nephropathy is associated with the inhibition of ROS through mitochondrial dynamic remodeling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125176.
- Kattla JJ, Carew RM, Heljic M, et al. Protein Kinase B/Akt activity is involved in renal TGF- $\beta$ 1-driven epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(1): F215-F225.
- 黄涛, 秦洁. 二肽基肽酶4抑制剂对糖尿病肾病保护作用的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(6): 155-159.  
HUANG Tao, QIN Jie. Advances in research on the protective effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on diabetic nephropathy[J]. *Chinese Modern Doctor*, 2016, 54(6): 155-159.
- 孟艳秋, 张宇, 刘凤鑫, 等. 二肽基肽酶IV抑制剂的药理作用及其机制研究[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(2): 101-107.  
MENG Yanqiu, ZHANG Yu, LIU Fengxin, et al. Pharmacological action and mechanism of dipeptidyl peptidase IV inhibitor[J]. *Modern Medicine and Clinical*, 2013, 28(2): 101-107.
- Labernadie A, Kato T, Brugués A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion[J]. *Nature Cell Biol*, 2017, 19(3): 224-237.
- Chung Y, Fu E, Chin YT, et al. Role of Shh and TGF in cyclosporine-enhanced expression of collagen and  $\alpha$ -SMA by gingival fibroblast[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(1): 29-36.
- Zhao L, Zhao J, Wang X, et al. Serum response factor induces endothelial-mesenchymal transition in glomerular endothelial cells to aggravate proteinuria in diabetic nephropathy[J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(10): 711-718.
- Wang JY, Gao YB, Zhang N, et al. miR-21 overexpression enhances TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 392(1): 163-172.
- Cho HJ, Baek KE, Saika S, et al. Snail is required for transforming growth factor- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition by activating PI3 kinase/Akt signal pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(2): 337-343.
- Parlevliet ET, Wang Y, Geerling JJ, et al. GLP-1 receptor activation inhibits VLDL production and reverses hepatic steatosis by decreasing hepatic lipogenesis in high-fat-fed APOE\*3-Leiden mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49152.

本文引用: 张玫, 李进冬, 凌亚. 基于TGF- $\beta$ 1/AKT信号通路的西格列汀对人肾小管上皮细胞转化的干预及机制[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1087-1092. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.003

**Cite this article as:** ZHANG Mei, LI Jindong, LING Ya. Intervention and mechanism of sitagliptin based on TGF- $\beta$ 1/AKT signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of human renal tubular epithelial cells[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1087-1092. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.003