

葡萄籽原花青素对db/db小鼠肾组织脂质沉积的影响

杜春阳 姚 芳 任韞卓 吴海江 吴 明 韩伟霞 段惠军 史永红*

(河北医科大学病理系, 石家庄 050017)

摘要 该文观察了葡萄籽原花青素(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)对db/db小鼠肾组织脂质沉积的影响。16只雄性db/db小鼠随机分为糖尿病肾病模型组(db/db, $n=8$)和葡萄籽原花青素治疗组(db/db+GSPE, $n=8$); 16只雄性db/m小鼠随机分为正常对照组(db/m, $n=8$)和葡萄籽原花青素治疗对照组(db/m+GSPE, $n=8$)。治疗8周后, 血尿半自动生化仪检测小鼠空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、总甘油三酯(total triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及尿白蛋白(urinary albumin excretion, UAE)的变化; Western blot及Real-time PCR检测固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)及脂酰辅酶A氧化酶1(acyl-coenzyme oxidase 1, ACOX1)蛋白及mRNA的表达水平; 电镜及油红O染色观察小鼠肾组织脂滴形成情况。结果显示, GSPE干预能够降低db/db小鼠FBG、BUN、Scr、TG、TC及UAE的水平, 抑制肾小管上皮细胞内的脂滴形成及脂肪酸合成, 同时促进脂肪酸的 β 氧化。GSPE能抑制db/db小鼠肾组织脂质沉积, 主要通过抑制脂肪酸合成及增加脂肪酸 β 氧化实现的。

关键词 葡萄籽原花青素; db/db; 脂质沉积; 肾脏; β 氧化

Effect of Grape Seed Proanthocyanidin Extract on Renal Lipid Deposition in db/db Mice

Du Chunyang, Yao Fang, Ren Yunzhuo, Wu Haijiang, Wu Ming, Han Weixia, Duan Huijun, Shi Yonghong*

(Department of Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract The purpose of this study is to investigate the role of the grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) on renal lipid deposition in db/db mice. Sixteen male db/db mice were randomly divided into two groups: diabetic nephropathy group (db/db, $n=8$) and grape seed proanthocyanidin extract treatment group (db/db+GSPE, $n=8$). Sixteen male non-diabetic littermate db/m mice were also randomly divided into two groups: control group (db/m, $n=8$) and grape seed proanthocyanidin extract treatment control group (db/m+GSPE, $n=8$). Eight weeks after treatment, fasting blood-glucose (FBG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), total triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and urinary albumin excretion (UAE) were detected by semi-automatic biochemical analyzer. Expression of sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1), fatty

收稿日期: 2016-10-23 接受日期: 2017-01-11

河北省卫生厅重点科技研究计划(批准号: 20150628)和2015年度河北医科大学大学生创新实验项目(批准号: USIP201567A)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0311-86261039, E-mail: yonghongshi@163.com

Received: October 23, 2016 Accepted: January 11, 2017

This work was supported by the Health Department of Hebei Province (Grant No.20150628) and the 2015 College Student Innovation Experimental Project of Hebei Medical University (Grant No.USIP201567A)

*Corresponding author. Tel: +86-311-86261039, E-mail: yonghongshi@163.com

网络出版时间: 2017-02-23 19:42:58

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170223.1942.014.html>

acid synthase (FASN), acetyl-CoA carboxylase (ACC), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) and acyl-coenzyme oxidase 1 (ACOX1) in kidney tissues were detected by Western blot and Real-time PCR. Lipid droplets formation in renal tissues were observed by Oil Red O staining and transmission electron microscopy. Compared with db/m mice, the levels of FBG, BUN, Scr, TG, TC and UAE were significantly increased in db/db group, while db/db mice treatment with GSPE exhibited a remarkable decrease on these parameters. The results of the transmission electron microscopy and Oil Red O staining revealed that GSPE prevents lipid droplets formation in the tubular cells of diabetic db/db mice. In addition, up-regulation of SREBP-1, FASN and ACC and down-regulation of PPAR α , CPT1 and ACOX1 induced by diabetes were markedly prevented by treatment with GSPE ($P<0.05$, $P<0.01$). These findings indicated that GSPE inhibited renal lipid deposition in db/db mice through inhibition of fatty acid synthesis and promotion of fatty acid β oxidation.

Keywords grape seed proanthocyanidin extract; db/db; lipid accumulation; renal; β oxidation

糖尿病肾病是糖尿病导致的全身微血管并发症的肾脏表现,持续发展可致终末期肾功能衰竭(end-stage renal failure, ESRD)^[1]。最新研究发现,肾脏自身脂代谢紊乱所致的脂质异位沉积是糖尿病肾损伤发生的独立危险因素^[2]。糖尿病发生时,肾组织中脂肪含量明显增加,主要与脂肪酸的合成异常增加及 β 氧化功能受损密切相关^[3]。固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)及其下游基因乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是脂质代谢的重要转录因子,可调控脂肪酸的合成^[4]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)及脂酰辅酶A氧化酶1(acyl-coenzyme oxidase 1, ACOX1)是脂肪酸线粒体 β 氧化和利用的关键靶点^[5]。

葡萄籽原花青素(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)是来自于葡萄籽中的一类多酚化合物,通过清除氧自由基来降低机体的氧化应激水平^[6]。此外,原花青素能够通过降低2型糖尿病小鼠血浆中总甘油三酯(total triglycerides, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)含量来改善血脂紊乱,调控脂质代谢平衡^[7]。但花青素对糖尿病状态下肾组织的脂质异位沉积是否具有调节作用还未见报道。因此,本研究应用GSPE干预Leptin受体点突变诱导人类2型糖尿病动物模型db/db小鼠,观察GSPE对糖尿病肾组织脂质沉积的影响,为糖尿病肾病的治疗寻求有效的药物提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性6周龄C57BL/ks db/db小鼠(16只)及C57BL/ks db/m对照小鼠(16只)购自南京大学模式动物研究所。葡萄籽原花青素购自于大连美仑生物科技有限公司。小鼠抗CPT-1单克隆抗体、兔抗ACOX1单克隆抗体及兔抗SREBP-1和 β -actin多克隆抗体购自美国Abcam公司。兔抗FASN和ACC多克隆抗体购自美国Cell Signal公司。兔抗PPAR α 多克隆抗体购自美国Signalway公司。Real-time PCR试剂购自美国Promega公司。油红O购自美国Sigma公司。甘油三酯(TG)检测试剂盒购自浙江东瓯生物工程有限公司。胆固醇(TC)检测试剂盒购自上海荣盛生物技术有限公司。血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血糖(fasting blood-glucose, FBG)及24 h尿白蛋白(urinary albumin excretion, UAE)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及取材 16只雄性C57BL/ks db/db小鼠按照空腹体重编号,随机抽取8只做为糖尿病肾病模型组(db/db group, db/db)、余下8只为葡萄籽原花青素治疗组(grape seed proanthocyanidin extract treatment group, db/db+GSPE); 16只C57BL/ks db/m小鼠按照相同的方法随机抽取8只作为对照组(db/m),余下8只为葡萄籽原花青素治疗对照组(grape seed proanthocyanidin extract treatment control group, db/m+GSPE)。db/db+GSPE组和db/m+GSPE组给予5 mg/kg/d葡萄籽原花青素灌胃,持续8周,对照组和模型组给予相同体积生理盐水。每2周测1次血糖及

体重,同时监测各组小鼠的进食和饮水情况。小鼠15周龄时收集24 h尿标本,称重后股动脉取血,离心分离血清;处死小鼠,切取双侧肾脏,部分肾组织置于4%的戊二醛固定液中固定,用于电镜检测;部分肾组织经液氮速冻后保存于-80℃冰箱,用于冰冻切片制作及蛋白和RNA的提取。

1.2.2 血尿生化指标检测 各组小鼠的空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)及尿白蛋白(UAE)的测定按照说明书将工作液和样本100:1的比例混合后,采用雷杜RT-9600半自动生化分析仪进行测定。

1.2.3 油红O染色 取出-80℃冰箱内肾组织标本,冰冻切片机制作厚约8 μm冰冻切片,钙-甲醛固定液固定20 min,蒸馏水充分洗涤,油红O染色15 min,50%乙醇分化液中分化,蒸馏水冲洗,淡苏木素染色3 min,水洗变蓝后,甘油明胶封片。

1.2.4 透射电镜观察肾组织超微结构 1 mm³肾组织标本经4%戊二醛溶液固定后,脱水、渗透、包埋,制作50~70 nm的超薄切片,透射电镜下观察肾组织超微结构改变。

1.2.5 Western blot检测 加入组织蛋白裂解液,研磨,4℃、12 000 r/min离心20 min,Lowry法测定上清液蛋白浓度。经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳后电转移至PVDF膜。脱脂奶粉封闭2 h,分别加入SREBP-1、FASN、ACC、PPARα、ACOX1、CPT1及β-actin抗体,4℃过夜,洗膜后加辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠或兔抗体(1:4 000稀释),37℃孵育2 h。洗膜后加ECL试剂,ODYSSEY远红外双色荧光成像系统显影(LICOR GeneCompany, USA)。用美国UVP公司LabWorks 4.5分析系统软件对条带进行定量分析。

1.2.6 荧光实时定量PCR(Real-time PCR)检测mRNA表达变化 Trizol法提取总RNA,进行反转录。荧光实时定量PCR采用20 μL反应体系为10 μL SYBR Premix Ex Taq™ II(2×)、0.4 μL ROX Reference Dye(50×)、2 μL反转录产物、6 μL ddH₂O及上下游引物(终浓度为1 ng/mL)各0.8 μL。反应条件为:95℃ 30 s;95℃ 5 s,55℃ 30 s,72℃ 30 s,共40个循环。根据比较法计算基因表达相对量,采用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算基因表达的相对倍数变化。实验中用到的引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列如下。18S F: 5'-ACA CGG ACA GGA TTG ACA

GA-3', R-5'-GGA CAT CTA AGG GCA TCA CAG-3'; SREBP-1 F: 5'-GGA GCC ATG GAT TGC ACA TT-3', R-5'-AGG AGG GCT TCC AGA GAG GA-3'; FASN F: 5'-GGA GGT GGT GAT AGC CGG TAT-3', R-5'-TGG GTA ATC CAT AGA GCC CAG-3'; ACC F: 5'-AAT GAA CGT GCA ATC CGA TTT G-3', R: 5'-ACT CCA CAT TTG CGT AAT TGT TG-3'; PPARα F: 5'-TGA GGA AGC CGT TCT GTG AC-3', R: 5'-GCA AAT CCC TGC TCT CCT GT-3'; CPT1 F: 5'-GTG ACT GGT GGG AGG AAT AC-3', R: 5'-GAG CAT CTC CAT GGC GTA G-3'; ACOX1 F: 5'-CCT GAT TCA GCA AGG TAG GG-3', R: 5'-TCG CAG ACC CTG AAG AAA TC-3'。

1.2.7 统计学处理 实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件进行统计,组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GSPE对小鼠生理基本参数指标的影响

db/m小鼠活跃,反应敏捷,动作自如,生长状态良好。db/m+GSPE组小鼠与db/m小鼠的表现没有差别。db/db小鼠毛发蓬松,动作缓慢,反应迟钝,随着实验的进行,逐渐出现明显的多饮、多食、多尿的糖尿病典型症状。而db/db+GSPE干预组小鼠的各项表现均明显好于db/db小鼠。与db/m小鼠相比,db/db小鼠体重及肾重均显著增加,而GSPE干预后,db/db小鼠的体重及肾重有所下降,具有统计学意义(表1)。

2.2 GSPE对小鼠的血尿生化指标的影响

如图1所示,db/db小鼠的FBG、BUN、Scr、TG、TC及UAE均显著高于db/m小鼠,GSPE干预明显降低了db/db小鼠的FBG、BUN、Scr、TG、TC及UAE的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 GSPE对小鼠肾脏脂滴形成的影响

油红O染色结果显示,db/m小鼠肾组织中未见明显脂滴出现,而db/db小鼠近曲小管上皮细胞内出现大量红染颗粒状脂滴,部分区域肾小球内也可见红染的脂滴聚集,主要位于系膜区;与db/db小鼠比较,db/db+GSPE干预组小鼠脂滴数明显减少(图2)。电镜结果与油红O染色结果相一致(图3)。

2.4 GSPE对小鼠肾组织脂肪酸合成相关基因表达的影响

Western blot结果显示,与db/m小鼠相比,db/db

小鼠肾组织SREBP-1、FASN及ACC的蛋白呈现高水平的表达; GSPE干预明显抑制了SREBP-1、FASN及ACC的表达($P<0.01$, 图4A和图4B)。各组小鼠的mRNA表达趋势与蛋白表达趋势相一致($P<0.05$ 或

$P<0.01$, 图4C)。

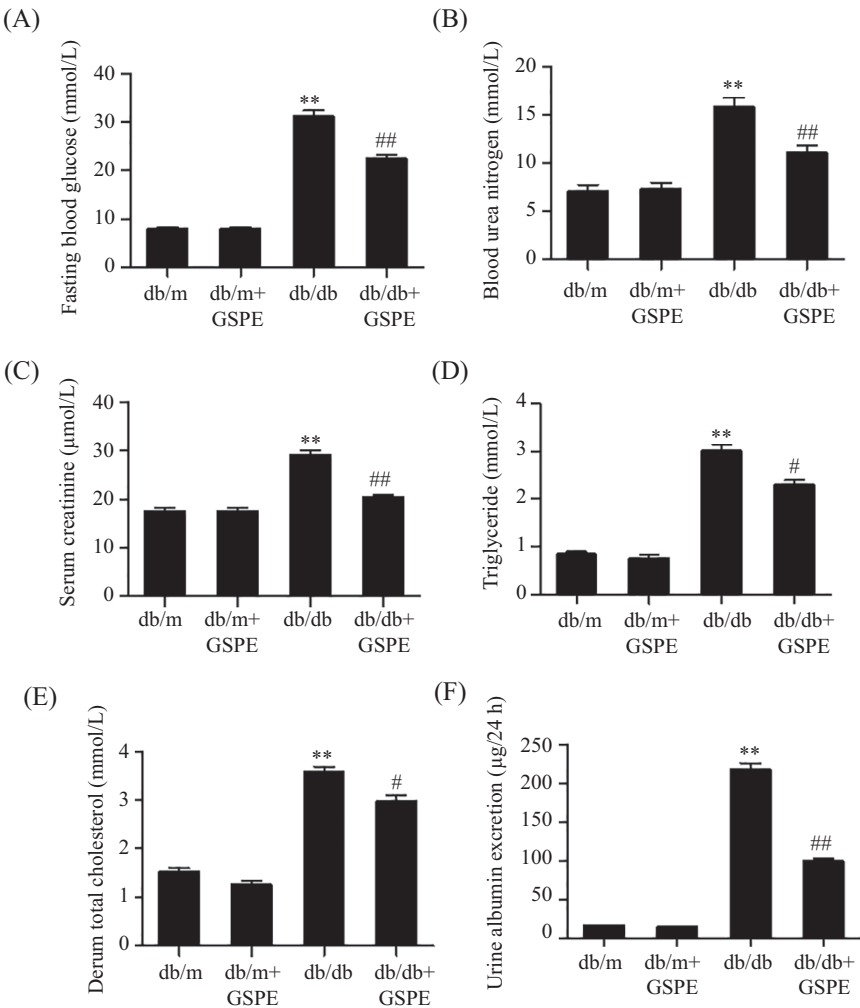
2.5 GSPE对小鼠肾组织脂肪酸β氧化相关基因表达的影响

Western blot结果显示, 与db/m小鼠相比, db/db

表1 各组小鼠生理基本参数指标的变化($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Changes of basic parameters in each group ($\bar{x}\pm s$)

基本参数 Parameters	对照小鼠 db/m mice	花青素治疗对照小鼠 db/m+GSPE mice	糖尿病小鼠 db/db mice	花青素治疗糖尿病小鼠 db/db+GSPE mice
Food intake (g/d)	3.40±0.13	3.46±0.13	5.01±0.20**	4.58±0.34 [#]
Water consumption (mL/d)	6.64±0.36	7.03±0.32	29.57±2.36**	25.59±3.89 [#]
Urinary fluid excretion (mL)	0.38±0.15	0.32±0.17	15.90±4.92**	5.74±2.04 ^{##}
Body weight (g)	27.30±0.93	27.10±1.13	53.50±2.81**	44.80±1.62 [#]
Kidney weight (g)	0.18±0.01	0.17±0.02	0.27±0.01**	0.20±0.02 [#]

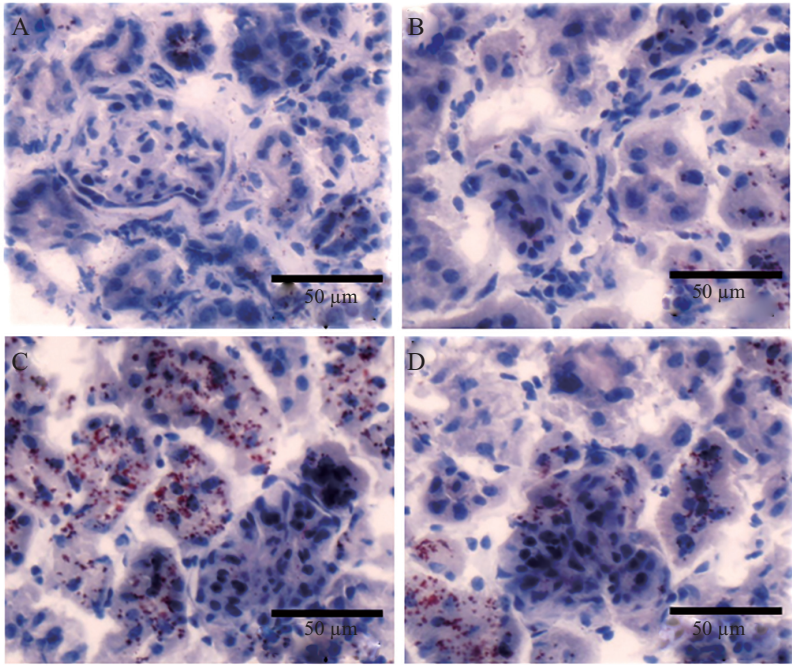
** $P<0.01$, 与db/m小鼠组相比; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$, 与db/db小鼠组相比。
** $P<0.01$ vs db/m mice group; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ vs db/db mice group.



A~F: 血尿半自动生化仪分别检测各组小鼠FBG(A)、BUN(B)、Scr(C)、TG(D)、TC(E)及UAE(F)的变化。 ** $P<0.01$, 与db/m小鼠组相比; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$, 与db/db小鼠组相比。

A-F: FBG (A)、BUN (B)、Scr (C)、TG (D)、TC (E) and UAE (F) were detected by semi-automatic biochemical analyzer. ** $P<0.01$ vs db/m mice group; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ vs db/db mice group.

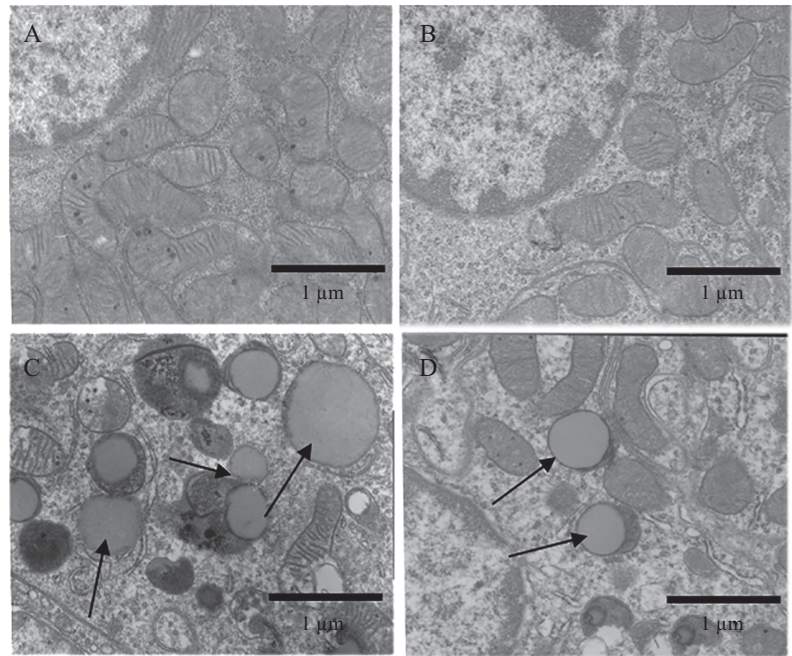
图1 各组小鼠生化指标的变化
Fig.1 Changes of metabolic parameters in each group



A: 对照小鼠; B: 花青素治疗对照小鼠; C: 糖尿病小鼠; D: 花青素治疗糖尿病小鼠。
A: db/m mice; B: db/m+GSPE mice; C: db/db mice; D: db/db+GSPE mice.

图2 油红O染色观察各组小鼠肾组织脂滴形成

Fig.2 Lipid droplets formation in renal tissues was detected by Oil red O staining



A: 对照小鼠; B: 花青素治疗对照小鼠; C: 糖尿病小鼠; D: 花青素治疗糖尿病小鼠。箭头表示脂滴。
A: db/m mice; B: db/m+GSPE mice; C: db/db mice; D: db/db+GSPE mice. Arrow refers to lipid drops.

图3 电镜下观察各组小鼠肾组织脂滴形成

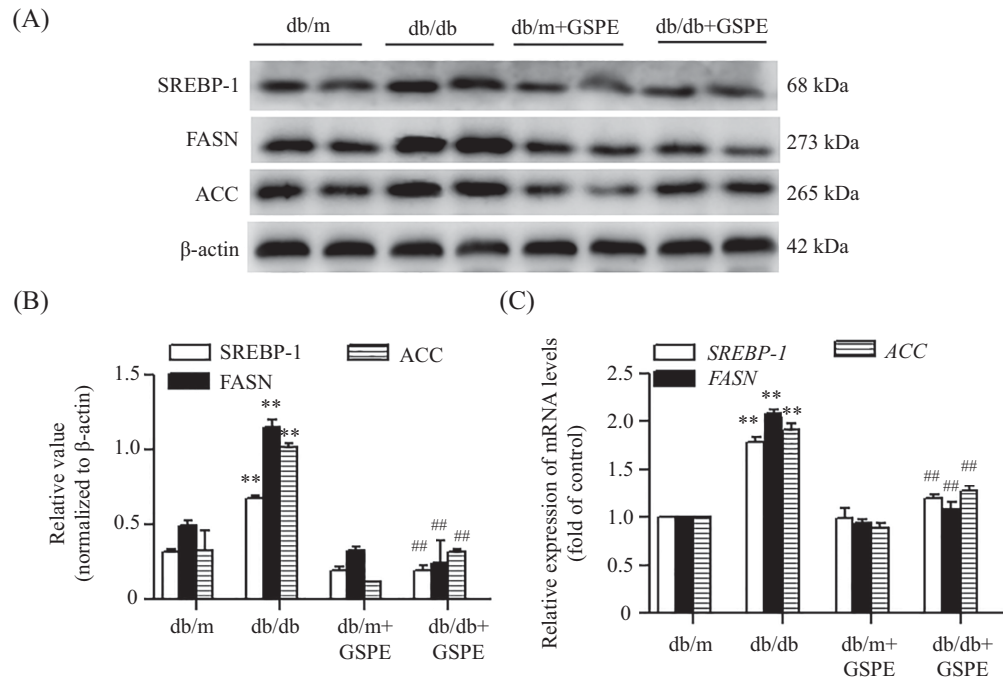
Fig.3 Lipid droplets formation in renal tissues was detected by transmission electron microscopy

小鼠肾组织PPAR α 、CPT1及ACOX1的蛋白表达呈现显著下降的趋势; GSPE干预明显增加了PPAR α 、CPT1及ACOX1的表达($P<0.01$, 图5A和图5B)。各组小鼠的mRNA表达趋势与蛋白表达趋势相一致

($P<0.05$ 或 $P<0.01$, 图5C)。

3 讨论

糖尿病肾病是一个由高血糖启动的、多因素共

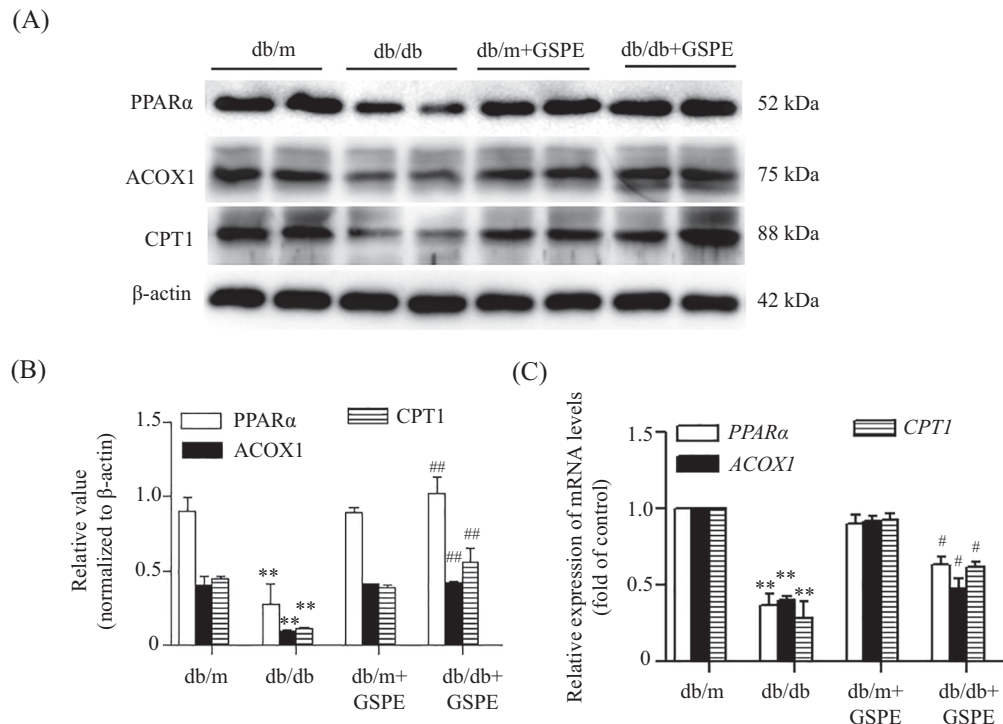


A、B: Western blot检测SREBP-1、FASN和ACC蛋白表达情况; C: Real-time PCR检测SREBP-1、FASN和ACC mRNA表达情况。** $P<0.01$, 与db/m小鼠组相比; ## $P<0.01$, 与db/db小鼠组相比。

A,B: the protein expression levels of SREBP-1, FASN and ACC were analyzed by Western blot. C: the mRNA expression levels of SREBP-1, FASN and ACC were analyzed by Real-time PCR. ** $P<0.01$ vs db/m mice group; ## $P<0.01$ vs db/db mice group.

图4 GSPE对糖尿病db/db小鼠肾组织脂肪合成相关因子表达的影响

Fig.4 Effect of GSPE on the expression of gene related with fatty acid synthesis in the renal tissues of db/db mice



A、B: Western blot检测PPARα、ACOX1和CPT1蛋白表达情况; C: Real-time PCR检测PPARα、ACOX1和CPT1 mRNA表达情况。** $P<0.01$, 与db/m小鼠组相比; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 与db/db小鼠组相比。

A,B: the protein expression levels of PPARα, ACOX1 and CPT1 were analyzed by Western blot. C: The mRNA expression levels of PPARα, ACOX1 and CPT1 were analyzed by Real-time PCR. ** $P<0.01$ vs db/m mice group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs db/db mice group.

图5 GSPE对糖尿病db/db小鼠肾组织脂肪β氧化相关因子表达的影响

Fig.5 Effect of GSPE on the expression of gene related with fatty acid β oxidation in the renal tissues of db/db mice

同参与的渐进性的肾脏损伤过程,其发病机制非常复杂,一直是肾脏病学领域的研究重点。过去十年的研究发现,肾脏自身的脂质代谢异常造成的脂质肾组织异位沉积在糖尿病肾病发生发展过程中发挥了重要作用^[8]。用基因学或药学方法干预糖尿病动物模型体内脂质生成基因的表达,如固醇调节因子结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)及过氧化物酶增殖活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR),可改善糖尿病引起的肾脏损伤,说明脂质代谢紊乱在糖尿病肾病发病过程中发挥了不可替代的作用^[9-10]。因此,探究有效的治疗靶点来抑制肾组织的异常的脂质沉积,将成为糖尿病肾病防治的关键点。

目前,全球范围内糖尿病尤其是2型糖尿病的发病率在逐年递增。由于2型糖尿病伴有明显的肥胖和胰岛素抵抗,出现脂质代谢紊乱的几率非常高。大量研究表明,脂质代谢紊乱是2型糖尿病出现肾脏损伤的重要病理基础^[11]。db/db小鼠是由于Leptin受体点突变导致小鼠出现典型的自发性糖尿病症状,从出生4周龄开始即出现明显的肥胖、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱和高血糖等代谢异常综合征,第8~12周时症状最为明显。与此同时,db/db小鼠还逐渐出现包括肾脏在内的多个器官的糖尿病并发症,与人类的糖尿病肾病极其相似^[12]。因此,在本实验中,我们采用了db/db小鼠为实验对象来观察葡萄籽原花青素对糖尿病肾组织脂质沉积的影响。

GSPE是葡萄籽生物活性的重要成分之一,主要由儿茶素、表儿茶素及其没食子酸酯通过C4-C6或者C4-C8共价键相连组成的多聚体。GSPE分子结构中具有多个电子构成的羟基部分,因此具有较强的抗氧化能力,是目前发现的最强效的氧自由基清除剂和脂质过氧化抑制剂^[6]。随着研究的深入,GSPE对于人类疾病潜在的保护和治疗作用引起了科学界的广泛关注。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠模型中,花青素明显地改善了肾脏的高氧化应激状态,通过减少活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)及抑制肾小球炎症细胞浸润延缓了肾脏疾病的进展^[13]。Takikawa等^[14]用富含花青素的山桑子提取物饲喂2型糖尿病模型KK-Ay小鼠发现,通过饮食摄取到的花青素可以有效地改善小鼠的高血糖及胰岛素抵抗。在本研究中,我们应用GSPE干预db/db小鼠,小鼠的体重和肾重明显减轻,

多食、多饮、多尿的糖尿病症状也显著改善。我们进一步检测了小鼠的血尿标本发现,GSPE能够显著降低db/db小鼠的FBG、BUN、Scr、TG和TC,减少尿蛋白的排泄,提示GSPE对糖尿病肾病的临床症状及生化指标有一定的改善作用。

研究发现,花青素除了具有很强的清除氧自由基的功效之外,还具有改善脂质代谢紊乱维持体内脂代谢平衡的作用。GSPE通过抑制肝脏SREBP-1的表达来缓解大鼠高脂饮食所致的高脂血症及脂肪肝^[6]。在动脉粥样硬化模型中,花青素通过过氧化物酶增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)-肝X受体 α (liver X activated receptor α , LXR α)信号通路上调三磷酸腺苷结合区转运蛋白A1(ATP-binding cassette transporter 1, ABCA1)的表达,将沉积在血管壁内的甘油三酯及胆固醇转运至外周组织,延缓了动脉粥样硬化疾病的发展^[15]。在本实验中,糖尿病组db/db小鼠近曲小管上皮细胞内出现明显的脂滴沉积,脂肪酸合成相关因子SREBP-1、FASN及ACC的蛋白及mRNA表达水平显著升高,而脂肪酸 β 氧化过程的关键酶PPAR α 、CPT1及ACOX1的蛋白及mRNA表达水平减低;GSPE干预后近曲小管上皮细胞内脂滴数明显减少,SREBP-1、FASN及ACC的表达减低,PPAR α 、CPT1及ACOX1的表达升高,提示GSPE可能是通过对脂肪酸的合成及分解两个途径的调节来改善糖尿病小鼠肾组织的异常脂质沉积。

综上所述,我们的研究表明,GSPE能够改善2型糖尿病模型db/db小鼠的肾组织脂质沉积,可能是通过抑制脂肪酸的合成及增加脂肪酸的氧化分解实现的。

参考文献 (References)

- 1 Ros Ruiz S. Diabetic nephropathy: Changes after diabetes surgery? *Nutr Hosp* 2013; 28 Suppl 2: 57-65.
- 2 Kiss E, Kranzlin B, Wagenblat K, Bonrouhi M, Thierry J, Grone E, *et al*. Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: Prevention by liver X receptors. *Am J Pathol* 2013; 182(3): 727-41.
- 3 Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, Pelletier CC, Kalbacher E, Fouque D, *et al*. Ectopic lipid accumulation: A potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie* 2013; 95(11): 1971-9.
- 4 Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(9): 2502-9.
- 5 Zhan M, Brooks C, Liu F, Sun L, Dong Z. Mitochondrial

- dynamics: Regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2013; 83(4): 568-81.
- 6 Quesada H, del Bas JM, Pajuelo D, Diaz S, Fernandez-Larrea J, Pinent M, *et al.* Grape seed proanthocyanidins correct dyslipidemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver. *Int J Obes* 2009; 33(9): 1007-12.
- 7 Lee YA, Cho EJ, Yokozawa T. Effects of proanthocyanidin preparations on hyperlipidemia and other biomarkers in mouse model of type 2 diabetes. *J Agric Food Chem* 2008; 56(17): 7781-9.
- 8 Stadler K, Goldberg IJ, Susztak K. The evolving understanding of the contribution of lipid metabolism to diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2015; 15(7): 40.
- 9 Wang H, Zhu L, Hao J, Duan H, Liu S, Zhao S, *et al.* Co-regulation of SREBP-1 and mTOR ameliorates lipid accumulation in kidney of diabetic mice. *Exp Cell Res* 2015; 336(1): 76-84.
- 10 Oka S, Yoshihara E, Bizen-Abe A, Liu W, Watanabe M, Yodoi J, *et al.* Thioredoxin binding protein-2/thioredoxin-interacting protein is a critical regulator of insulin secretion and peroxisome proliferator-activated receptor function. *Endocrinology* 2009; 150(3): 1225-34.
- 11 Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, Levi M, Gaftor U. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res* 2014; 55(3): 561-72.
- 12 Do OH, Low JT, Gaisano HY, Thorn P. The secretory deficit in islets from db/db mice is mainly due to a loss of responding beta cells. *Diabetologia* 2014; 57(7): 1400-9.
- 13 Wang C, Pan Y, Zhang QY, Wang FM, Kong LD. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. *PLoS One* 2012; 7(6): e38285.
- 14 Takikawa M, Inoue S, Horio F, Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr* 2010; 140(3): 527-33.
- 15 Xia M, Hou M, Zhu H, Ma J, Tang Z, Wang Q, *et al.* Anthocyanins induce cholesterol efflux from mouse peritoneal macrophages: the role of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -liver X receptor α -ABCA1 pathway. *J Biol Chem* 2005; 280(44): 36792-801.