

核因子 E2 相关因子 2 在糖尿病肾病中的研究进展

Advances in the study of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy

沈倩¹, 王利², 赵鼎^{3*}

SHEN Qian¹, WANG Li², ZHAO Ding^{3*}

(1. 盐城师范学院药学院, 江苏 盐城 224002; 2. 上海中医药大学附属普陀医院肾内科, 上海 200062; 3. 南京中医药大学附属盐城市中医院, 江苏 盐城 224000)

摘要: 随着我国糖尿病的高发病率, 糖尿病肾病(DN)已成为危害公众健康的重要原因。DN发病机制复杂, 目前研究的氧化应激、炎症、纤维化、糖脂代谢紊乱、线粒体功能及遗传因素等均与DN的发生发展有关, 而对DN的治疗尚缺乏有效药物。转录因子核因子E2相关因子2(Nrf2)是细胞内重要的抗氧化分子, 其介导的多种信号通路参与DN的进展, 本文综述了Nrf2在DN发病机制中的研究及激活Nrf2途径的相关中药在DN中的治疗, 以期防治DN提供新的理论依据和方向。

关键词: 核因子E2相关因子2; 糖尿病肾病; 发病机制; 治疗

Key words: Nuclear factor erythroid 2-related factor; diabetic nephropathy; pathogenesis; therapy

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

糖尿病是世界性公共卫生问题, 据国际糖尿病联盟发布的2017年统计数据显示, 全球有4.25亿糖尿病患者, 预计到2045年将达到7亿。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的重要慢性微血管并发症, 临床表现为蛋白尿、肾小球滤过率下降及肾功能减退等^[1]。随着糖尿病发病率的升高, 糖尿病肾病的患病率也呈逐年上升趋势, 且成为终末期肾病的主要原因, 严重影响患者的生活质量并增加社会的医疗负担。

目前DN的治疗方法主要包括控制血糖、血压、血脂水平, 肾素-血管紧张素抑制剂的使用及生活方式的改变等, 但疗效却不甚满意, 因此寻求新的有效治疗方法对防治DN显得迫在眉睫。然而DN的发病机制复杂, 对其研究仍在不断进展中, 氧化应激作为重要的发病机制之一始终处于核心地位。转录因子核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为机体抗氧化应激过程的关键分子, 近年来研究发现其在延缓DN进展中起着重要作用^[2], 因此本文就Nrf2在糖尿病肾

病中的研究作一综述。

1 Nrf2 概述

1.1 Nrf2 结构

Nrf2是CNC(cap'n'collar)家族中转录活性最强的转录因子, 具有碱性亮氨酸拉链结构(basic leucine zipper, bZIP), 含有7个高度保守的Nrf2-ECH(Neh)同源结构域, 即Neh1~Neh7^[3]。Neh1包含基本的CNC-bZIP结构, 可促进Nrf2向细胞核内转移, 并与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合, 进而促进下游靶基因的转录。Neh2是一个高度保守的结构域, 可参与胞浆中泛素-蛋白酶体介导的Nrf2降解, 并能促使Nrf2与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合, 从而调控Nrf2活性。Neh3-Neh5是Nrf2的反式激活结构域, Neh3通过与染色质重构蛋白6作用来激活Nrf2, Neh4和Neh5通过与其它转录共激活因子结合启动Nrf2靶基因的转录。Neh6可与二聚体 β 转导子重复包含蛋白结合从而负调控Nrf2的转录活性。Neh7通过与视黄酸受体 α 结合, 抑制Nrf2下游靶基因的表达。

1.2 Nrf2 的分子调控机制

生理情况下, 位于细胞质中的Keap1通过其

收稿日期: 2019-05-29; 修回日期: 2020-01-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473480); 上海市医学重点专科建设项目(ZK2015A18)。

* 通信作者, E-mail: 810983348@qq.com.

Kelch 重复结构域与 Nrf2 的 Neh2 结构域结合,将 Nrf2 定位于细胞质中,抑制其向细胞核内的转移,并介导 Nrf2 的泛素化降解,从而抑制 Nrf2 的活性。当细胞内发生氧化应激时,Keap1 构象发生改变,与 Nrf2 解离,游离的 Nrf2 进入细胞核,在核内不断蓄积激活下游靶基因的转录,同时 Keap1 构象改变失去了对 Nrf2 的降解作用,使 Nrf2 处于活化状态。因此 Keap1 是 Nrf2 的负调控蛋白。

除 Keap1 外,细胞中还有多种蛋白激酶和蛋白分子,在氧化应激发生时被激活,不依赖于 Keap1 直接与 Nrf2 作用,使其发生磷酸化和构象改变,进而入核发挥转录活性。目前研究这些蛋白激酶主要包括蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、酪氨酸蛋白激酶 (Fyn)、酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白-1 (Casein kinase 2 interacting protein-1, CKIP-1)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (sirtuin1, SIRT1) 等^[4]。不同的磷酸化位点对 Nrf2 有不同的效应,如 PKC 可使 Nrf2 上的 Ser40 发生磷酸化,从而激活 Nrf2 入核发挥转录活性;Fyn 可使 Nrf2 上的 Tyr568 发生磷酸化,促使 Nrf2 出核从而抑制 Nrf2 活性^[5]。

此外,研究表明 micro RNA (miRNA) 与长链非编码 RNA (lncRNA) 也参与 Nrf2 活性的调控,如在肾小管上皮细胞中,miR-29 可通过抑制 Keap1 mRNA 表达,促进 Nrf2 泛素化而保护小管细胞^[6];MIAT 作为 lncRNA 的代表,可通过维持细胞内 Nrf2 活化的稳定性而减少高糖诱导的肾小管上皮细胞的损伤^[7]。总之,Nrf2 的活性主要受 Keap1 和蛋白激酶的调控,miRNA 和 lncRNA 对 Nrf2 的调控研究相对较少,尤其是 lncRNA 如何调控 Nrf2,还有待进一步研究。

2 Nrf2 在糖尿病肾病发病机制中的研究

DN 发病机制主要与氧化应激及相关炎症和纤维化、脂质代谢紊乱、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)、线粒体功能障碍、遗传因素等有关。Nrf2 作为重要的转录因子,通过多种途径参与 DN 的发生发展。

2.1 Nrf2 与氧化应激及相关炎症和纤维化

氧化应激、炎症及纤维化是 DN 的重要发病机制,三者之间有密切联系,Nrf2 作为重要的抗氧化酶,可通过多种途径参与机体抗氧化反应。首先,

Jiang 等^[8]在 DN 患者的肾组织中观察到活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 增加及 Nrf2 水平升高。其次,在体内动物研究中,发现链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 1 型 DN 小鼠, Nrf2 (-/-) 比 Nrf2 (+/+) 小鼠有更高的 ROS 水平、DNA 损害和更严重的肾脏病理损害;进一步发现激活 SIRT1,从而激活 Nrf2 抗氧化通路,可减轻肾脏内氧化应激、炎症和纤维化水平。在 2 型 DN 小鼠中, Song 等^[9]通过下调 miR-27a,直接减少 miR-27a 与 Nrf2 的结合,促进 Nrf2 的活化,进而抑制 db/db 小鼠肾组织内氧化应激和炎症反应。在体外研究中,发现激活 Nrf2/ARE 通路可减少细胞内 ROS 水平、抑制肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素等炎症因子和纤维连接蛋白、IV 型胶原蛋白等纤维化蛋白的表达,从而改善高糖诱导的小管细胞、系膜细胞和内皮细胞损伤^[10],进一步发现 Nrf2/ARE 的激活受 SIRT1、CKIP-1 及 Fyn 的调控。可见,Nrf2 在 DN 氧化应激、炎症及纤维化中研究广泛,多种途径均可通过调控 Nrf2 发挥作用,也说明 Nrf2 在 DN 中的重要性。

2.2 Nrf2 与脂质代谢紊乱

糖尿病状态下肾组织中糖代谢活跃,葡萄糖可经过一系列反应形成晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs),是造成肾脏损伤的重要病理因素。实验研究发现,糖尿病模型肾小球内有大量的脂质沉积,并与肾小球的病理损害程度相关,而特异性降脂治疗能逆转 DN 进展,因此脂质代谢紊乱也是 DN 的重要发病机制之一。在 STZ 诱导的 DN 小鼠中发现,上调 Nrf2 可明显抑制 AGEs 生成和 AGEs 受体表达,从而改善 DN 小鼠的糖毒性损伤。同时, Cheng 等^[11]发现非诺贝特 (一种有效的降脂药) 改善 1 型和 2 型 DN 小鼠肾损伤是通过 PI3K/Akt/GSK-3 β /Fyn 介导的 Nrf2 途径的激活来实现的。在棕榈酸酯 (palmitate, PA) 诱导的系膜细胞脂毒性研究中发现,激活 Nrf2 可抑制 PA 诱导的内质网应激及凋亡基因的表达,从而减轻 PA 诱导的系膜细胞脂毒性损伤^[12]。

2.3 Nrf2 与 RAS

RAS 是一个调节钠平衡、体液平衡和动脉血压的激素系统,所有的 RAS 成分在肾内均有表达:包括肾素、血管紧张素原 (angiotensinogen, Agt)、血管紧张素 1-7 受体 (MasR)、血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)、血管紧张素转换酶 2 (Ace2)。其中 Agt 主要在近端肾小管上皮细胞中表达,并经肾素转化为非活性 Agt I,再经 ACE 转化为活性 Agt II。在 DN 发病过程中,无论是早期还是

晚期都有一系列血管活性物质参与,而肾内 RAS 的异常活跃,引起肾小球血流动力学紊乱,导致肾小球内高压、高滤过、高灌注,进一步引起肾小球损害和蛋白尿发生,促进 DN 的发展。Zhao 等^[13]在研究 Nrf2 对 RAS 基因表达的影响中,采用高糖诱导近端肾小管损伤模型,用 siRNA 或 Nrf2 抑制剂抑制 Nrf2 表达后,发现 Agt、ACE 基因转录减少,而 Ace2、MasR 基因表达则增加。说明 Nrf2 刺激肾脏内 RAS 基因的表达,从而调控肾内 RAS 及血流动力学,由此推测 Nrf2 抑制剂有可能作为 RAS 抑制剂,改善肾小管纤维化和肾小管萎缩。

2.4 Nrf2 与线粒体功能障碍

线粒体是一种重要的细胞器,存在于大多数真核细胞中,是细胞氧化磷酸化发生的主要场所,通过三羧酸循环合成腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),为细胞提供能量,维持细胞的正常功能。肾脏细胞内含有丰富的线粒体,线粒体是产生 ROS 的主要部位,而 ROS 是导致肾脏损害的重要因素,因此线粒体功能障碍在 DN 的发病中越来越受到重视。目前在肾脏中有关 Nrf2 与线粒体功能的研究相对较少,主要集中在在线粒体自噬方面。Sun 等^[14]在 db/db 小鼠模型和高糖诱导的肾小球内皮细胞中,发现线粒体自噬缺乏,线粒体 ROS 生成增加、膜电位下降以及 PINK、parkin 蛋白表达减少,通过促进 Nrf2 核转录,激活 Nrf2/ARE 途径,可以增加 PINK、parkin 蛋白的表达,逆转线粒体功能。在 db/db 小鼠肾小管和高糖诱导的肾小管细胞中,也发现线粒体自噬缺乏及线粒体功能障碍,使用 mitoQ(一种靶向线粒体的抗氧化剂)处理后,增加了 Nrf2 的转录活性及 PINK、parkin 蛋白的表达,减少小管细胞的凋亡;进一步用 Nrf2 siRNA 干预后阻断了 mitoQ 对线粒体自噬和小管损害的保护作用。说明 Nrf2 在线粒体自噬和线粒体功能方面起重要作用。

2.5 Nrf2 与遗传易感性

近年来,遗传因素在 DN 的发病中倍受关注,临床中发现并非所有的糖尿病患者都会发生肾脏损害,遗传因素决定了机体对内环境紊乱有不同的反应,即在 DN 易感性方面有重要作用。目前对遗传易感性研究较多的是基因多态性。近期,吉林大学第二医院肾脏病研究组发现^[15],在中国东北地区的汉族人群中存在 Nrf2 基因变异,包括 rs2364723、rs10497511、rs1962142、rs6726395,并证实了其与糖尿病并发症有关。此外,在人类糖尿病肾脏中也观察到 Nrf2 信号失调。因此 Nrf2 基因变异对糖尿病

病人是否发展为 DN 可能起重要作用,但这方面的研究目前仍较欠缺,还有待进一步探索。

3 中药及其有效成分激活 Nrf2 在糖尿病肾病治疗中的研究

在 DN 的治疗中,除一般性治疗(控制血糖、饮食、运动及服用 Agt II 受体阻断剂)外,还有很多关于 Nrf2 激活剂的基础及临床研究,如萝卜硫素、白藜芦醇、锌、泛素蛋白酶体抑制剂等,其中研究最多的是甲基巴多索隆(bardoxolone methyl, BM),并进入 II 期临床试验^[16]。在试验过程中, BM 能有效地改善肾小球滤过率,但却因严重的心血管事件而被迫终止。中药及其有效成分在 DN 的治疗研究已久,并具有可观的应用前景。

3.1 姜黄素

姜黄素是 Nrf2 激活剂在 DN 研究中最多的中药成分。作为姜黄根茎的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗癌、降低血脂、血糖的作用,尤其是抗氧化作用。Bo Hwan 等^[17]在 2 型 DN 模型大鼠中观察到,姜黄素可以通过上调 Nrf2 信号通路,有效改善蛋白尿、肾小球病理改变、尿丙二醛(Malonaldehyde, MDA)及超氧化物歧化酶水平,抑制氧化应激,保护肾小球。在体外研究中发现,姜黄素可抑制肾小管上皮细胞上皮-间质转分化,并与 Nrf2 蛋白的上调有关;用 siRNA 敲减 Nrf2 基因后姜黄素的抗纤维化作用减弱,说明姜黄素通过上调 Nrf2 发挥抗纤维化作用,从而保护小管细胞。Yang 等^[18]在 2 型 DN 患者中,给予姜黄素 500 mg/d 口服,治疗 15~30 天,结果发现姜黄素可明显减少尿微量白蛋白、血浆 MDA 水平,增加血淋巴细胞中 Nrf2 通路相关蛋白醌氧化还原酶(NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO-1)及其它抗氧化酶水平,并能减少血浆脂多糖含量、抑制淋巴细胞中相关炎症蛋白的表达,从而减缓 DN 的进展。由此可见,姜黄素通过激活 Nrf2 途径延缓 DN 的发展已有了一定的基础和临床研究,有望进一步进入临床试验阶段,并成为治疗 DN 的新药。

3.2 虎杖苷

虎杖苷是中药虎杖的主要活性成分,也称为白藜芦醇苷,药理研究具有抗炎、抗氧化等多种药理活性,临床上已被用于预防卒中、缺血/再灌注损伤及充血性心力衰竭等,在 DN 的治疗中也多有研究。Gong 等^[19]发现虎杖苷通过促进 Nrf2/ARE 抗氧化通路,抑制肾小球系膜细胞纤维化,进而改善 DN 大

鼠肾功能,进一步研究发现,Nrf2 的激活受 CKIP-1 的调控,即虎杖苷通过激活 CKIP-1-Nrf2-ARE 通路延缓糖尿病肾纤维化。此外虎杖苷还可通过 Sirt1 途径激活 Nrf2/ARE 通路,减轻肾小球系膜细胞氧化应激损伤,进一步发现虎杖苷可减少 AGEs 受体,从而增加 Sirt1 蛋白的表达和活性,并促进 Nrf2 靶基因的转录,最终抑制氧化应激损伤。因此,虎杖苷可能通过多种途径发挥抗氧化、抗炎作用,而 Nrf2 有可能是其作用的关键因子。

3.3 黄连素

黄连素是从植物黄连、黄柏中提取的生物碱,具有多种药理活性,如抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化作用等。研究表明,黄连素可通过减少转化生长因子- β 表达,抑制细胞外基质沉积,改善糖尿病小鼠的肾功能,抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖。而近年来有关黄连素对肾小管细胞的保护作用受到格外关注,研究表明,黄连素通过抑制内质网应激和线粒体应激,保护肾小管细胞免于缺血/再灌注损伤,并能通过多种途径抑制氧化应激和纤维化。Zhang 等^[20]发现黄连素通过激活 Nrf2 途径改善 DN 小鼠的肾小管纤维化及高糖诱导的上皮-间质转分化,进一步用 siRNA 沉默 Nrf2 基因后,黄连素对 Nrf2 靶基因 NQO1 表达的诱导作用减弱,说明 Nrf2 是黄连素的作用靶点之一。此外,研究表明黄连素还可通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 途径抑制肾小管细胞炎症和纤维化。

目前研究的其它一些中药及中药成分,包括鸡血藤、杜仲、丹参酚酸 A、三七皂苷、五味子素、黄芪甲苷等,均可通过激活 Nrf2 途径,抑制细胞氧化应激、炎症等反应,延缓 DN 的进展。虽然这些研究尚未进入临床试验阶段,但就目前研究进展来看具有十分可观的前景。

4 总 结

Nrf2 作为细胞氧化应激反应中的关键分子,除维持细胞氧化还原平衡外,还参与细胞抗炎症、纤维化反应,改善糖脂代谢紊乱、RAS、线粒体功能,并与遗传易感性有关,目前已成为 DN 的研究热点之一。在 DN 的治疗方面,针对 Nrf2 通路已进行了基础及临床试验,但结果并不理想,而中药及中药成分则显示出明显的优越性,但仍需进行大量实验及临床验证以排除其严重的副作用,以期为 DN 的预防和治疗提供新的方法和思路。

参考文献:

- [1] HANEDA M, UTSUNOMIYA K, KOYA D, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(2): 242-6.
- [2] MA T, ZHENG Z, GUO H, et al. 4-O-methylhonokiol ameliorates type 2 diabetes-induced nephropathy in mice likely by activation of AMPK-mediated fatty acid oxidation and Nrf2-mediated anti-oxidative stress [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 370: 93-105.
- [3] KEUM YS, CHOI BY. Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway [J]. Molecules, 2014, 19(7): 10074-89.
- [4] 王朝阳, 荆黎. 核转录因子 E2 相关因子 2 和 Keap1 的分子结构和功能及其信号通路调控分子机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(5): 598-604.
- [5] KASPAR JW, JAISWAL AK. Tyrosine phosphorylation controls nuclear export of Fyn, allowing Nrf2 activation of cytoprotective gene expression [J]. FASEB J, 2011, 25(3): 1076-87.
- [6] ZHOU L, XU DY, SHA WG, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF-kappaB/microR-29/Keap1 signal pathway [J]. J Transl Med, 2015, 13: 352.
- [7] ZHOU L, XU DY, SHA WG, et al. Long non-coding MIAT mediates high glucose-induced renal tubular epithelial injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(4): 726-32.
- [8] JIANG T, HUANG ZP, LIN YF, et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2010, 59(4): 850-60.
- [9] SONG J, ZHANG HX, SUN YN, et al. Omentin-1 protects renal function of mice with type 2 diabetic nephropathy via regulating miR-27a-Nrf2/Keap1 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 440-6.
- [10] CHENG D, GAO L, SU S, et al. Moringa isothiocyanate activates Nrf2: potential role in diabetic nephropathy [J]. AAPS J, 2019, 21(2): 31.
- [11] CHENG YL, ZHANG JJ, GUO WY, et al. Up-regulation of Nrf2 is involved in FGF21-mediated fenofibrate protection against type 1 diabetic nephropathy [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 93: 94-109.
- [12] KIM D, KIM HJ, CHA SH, et al. Protective effects of broussonetia kazinoki siebold fruit extract against palmitate-induced lipotoxicity in mesangial cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 4509403.
- [13] ZHAO S, GHOSH A, LO CS, et al. Nrf2 deficiency upregulates intrarenal angiotensin-converting enzyme-2 and angiotensin 1-7 receptor expression and attenuates hypertension and nephropathy in diabetic mice [J]. Endocrinology, 2018, 159(2): 836-52.
- [14] SUN J, ZHU H, WANG X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy [J]. J Endocrinol, 2019, JOE-18-0578.
- [15] XU X, SUN J, CHANG X, et al. Genetic variants of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 associated with the complications in Han descents with type 2 diabetes mellitus of Northeast China [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(11): 2078-88.

(下转第 557 页)

观察。

综上所述,据患者临床表现结合基因检测结果(SNP 位点 rs2583016, GCAGGAGGC [A/G] CCGCG),此患者可确诊为 MODY6。值得注意的是,在先证者家族中血糖正常者(图 3D)也检测到同样的基因突变,可继续追踪其血糖水平。临床上糖尿病合并其它脏器疾病者不少,但合并甲状腺疾病患者少,对此类患者应考虑 MODY6 可能,若条件允许宜行相关基因检测进一步明确诊断。

参考文献:

- [1] THANABALASINGHAM G, OWEN KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY) [J]. *BMJ*, 2011, 343:d6044.
- [2] VAXILLAIRE M, FROGUEL P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3):254-64.
- [3] FAJANS SS, BELL GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8):1878-84.
- [4] BONNEFOND A, PHILIPPE J, DURAND EA, et al. Whole-Exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e37423.
- [5] NAYA FJ, STELLRECHT CM, TSAI MJ. Tissue-specific Regulation of the Insulin Gene by a Novel Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor [J]. *Genes Dev*, 1995, 9(8):1009-19.
- [6] GU C, STEIN GH, PAN N, et al. Pancreatic beta cells require NeuroD to achieve and maintain functional maturity [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(4):298-310.
- [7] MALECKI MT, JHALA US, ANTONELLIS A, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Genet*, 1999, 23(3):323-28.
- [8] KRISTINSSON SY, THOROLFSDOTTIR ET, TALSETH B, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1 alpha and a novel mutation in NeuroD1 [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(11):2098-103.
- [9] LIU LM, FURUTA H, MINAMI A, et al. A novel mutation, Ser159Pro in the NeuroD1/BETA2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 303(1/2):115-20.
- [10] RUBIO-CABEZAS O, MINTON JA, KANTOR I, et al. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities [J]. *Diabetes*, 2010, 59(9):2326-31.
- [11] SZOPA M, LUDWIG-GALEZOWSKA AH, RADKOWSKI P, et al. A family with the Arg103Pro mutation in the NEUROD1 gene detected by next-generation sequencing-Clinical characteristics of mutation carriers [J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(2):75-9.
- [12] HORIKAWA Y, ENYA M, MABE H, et al. NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(2):236-42.
- [13] 邓明群, 王晓晶, 肖新华, 等. 新的神经分化因子 1 基因突变导致青少年的成人起病型糖尿病 6 型的临床及分子遗传研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1):53-7.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 553 页)

- [16] WENPENG CUI, XU MIN, XIAOHONG XU, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:3797802.
- [17] BO HWAN KIM, EUN SOO LEE, RAN CHOI, et al. Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3):664-73.
- [18] YANG H, XU W, ZHOU Z, et al. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(6):360-7.
- [19] GONG W, LI J, CHEN Z, et al. Polydatin promotes Nrf2-ARE anti-oxidative pathway through activating CKIP-1 to resist HG-induced up-regulation of FN and ICAM-1 in GMCs and diabetic mice kidneys [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106:393-405.
- [20] ZHANG X, HE H, LIANG D, et al. Protective effects of berberine on renal injury in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):E1327.

(本文编辑:蒋湘莲)