

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.007

西格列汀通过增加肾组织中 SOCS 1 和 Podocalyxin 的表达 改善糖尿病肾病大鼠肾功能 *

姜观书¹ 庞雁^{1Δ} 吴群英² 崔伟伟¹ 曾志兰¹

(1 南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中医药研究院)药学部 江苏 南京 210000;

2 江阴市人民医院妇科 江苏 江阴 214400)

摘要 目的:探讨西格列汀对糖尿病肾病大鼠肾功能及肾组织中细胞因子信号传导负调控因子 1(Suppressors of cytokine signaling, SOCS 1)和足细胞特异蛋白抗体(Podocalyxin)表达的影响。**方法:**将大鼠随机分为 4 组:对照组,模型组,西格列汀组和贝那普利组。模型组、西格列汀组和贝那普利组采用腹腔注射链脲佐菌素建立模型,对照组给予腹腔注射等量生理盐水。造模成功后,西格列汀组(n=8)和贝那普利组(n=8)分别灌胃给予 7 mg/kg/d 的西格列汀和贝那普利。模型组(n=8)和对照组(n=10)均给予等体积的蒸馏水灌胃,连续 8 周。检测并对比各组大鼠代谢相关指标,肾组织纤维化程度指标,肾组织中炎症因子水平以及 Podocalyxin、SOCS 1 和结蛋白(Desmin)表达。**结果:**干预 8 周后,与对照组对比,模型组空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、24 h 尿蛋白排泄率、肌酐、体重、肾组织转化生长因子-β1(Transforming growth factor, TGF-β1)、白介素(Interleukin, IL)-6、IL-1 β、SOCS 1 和 Desmin 水平均显著增加,IV 型胶原蛋白(Collagen-IV, C-IV)、纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)、层粘连蛋白(Laminin, LN)和 Podocalyxin 水平显著降低($P < 0.05$);与模型组对比,西格列汀组和厄贝沙坦组空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、24 h 尿蛋白排泄率、肌酐、体重、肾组织 TGF-β1、IL-6、IL-1 β 和 Desmin 水平均显著降低,Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白表达增加($P < 0.05$)。但厄贝沙坦组与西格列汀组以上各指标对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**西格列汀可能通过增加 Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白表达,降低肾组织中炎症因子和 Desmin 蛋白表达,进而改善糖尿病肾病大鼠肾纤维化和肾功能。

关键词:西格列汀;细胞因子信号传导负调控因子 1;Podocalyxin;糖尿病肾病;肾功能**中图分类号:**R-33;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)18-3434-05

Sitagliptin Improves Renal Function of Diabetic Nephropathy Rats by Increasing the Expression of SOCS 1 and Podocalyxin in the Renal Tissue*

JIANG Guan-shu¹, PANG Yan^{1Δ}, WU Qun-ying², CUI Wei-wei¹, ZENG Zhi-lan¹

(1 Pharmaceutical Department, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine (Jiangsu Academy of Traditional Chinese Medicine), Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Gynecology Department, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu, 214400, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of sitagliptin on renal function and the expression of suppressors of cytokine signaling (SOCS 1) and podocalyxin in diabetic nephropathy rats. **Methods:** The rats were randomly divided into four groups: control group, model group, cigliptin group and benazepril group. The model group, siggliptin group and benazepril group were injected intraperitoneally with streptozotocin to establish the model, while the control group was injected intraperitoneally with the same volume of normal saline. After the model was established successfully, 7 mg / kg / d of cigliptin and benazepril were given by gavage respectively in the cigliptin group (n=8) and benazepril group (n=8). Model group (n=8) and control group (n=10) were given the same amount of distilled water by gavage for 8 weeks. The metabolism related indexes, renal fibrosis index, the level of inflammatory factors in renal tissue and the expression levels of podocalyxin, SOCS1 and Desmin protein were detected and compared. **Results:** After 8 weeks of intervention, compared with the control group, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, total cholesterol, 24 h urinary protein excretion rate, creatinine, body weight, transforming growth factor-β1(TGF-β1), interleukin(IL)-6, IL-1 β, SOCS 1 and Desmin were significantly increased, while collagen-IV (C-IV), fibronectin (FN), laminin (LN) and podocalyxin were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, total cholesterol, 24-h urinary protein excretion rate, creatinine, body weight, TGF-β1, IL-6, IL-1 β and desmin levels were significantly decreased, while the expression of podocalyxin and SOCS 1 protein was significantly increased ($P < 0.05$). However, there was no significant difference between irbesartan group and sitagliptin group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Sitagliptin can improve the renal fibrosis and renal function in

* 基金项目:江苏省妇幼保健协会科研课题立项(FYX201808)

作者简介:姜观书(1982-),男,本科,主管药师,研究方向:药学、内分泌药物,电话:13805162077, E-mail: jgs13805162077@163.com

Δ 通讯作者:庞雁(1987-),女,本科,主管药师,研究方向:药学,电话:13951836791, E-mail: 164544591@qq.com

(收稿日期:2020-04-06 接受日期:2020-04-30)

diabetic nephropathy rats by increasing the expression of podocalyxin and SOCS1 protein, reducing the expression of inflammatory factors and Desmin protein in renal tissue.

Key words: Sitagliptin; SOCS 1; Podocalyxin; Diabetic nephropathy; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)18-3434-05

前言

西格列汀是近年来用于治疗糖尿病肾病的药物之一,临床和动物实验显示其可以明显降低糖尿病肾病患者和糖尿病肾病大鼠模型尿蛋白排泄率,改善肾脏功能^[1,2],但相关机制目前仍不明确,可能与改善肾组织血流动力学^[3],保护肾小管损伤^[4],抑制肾系膜细胞增生^[5],降低炎症因子水平^[6]等有关。炎症反应在糖尿病肾病的发生和发展中发挥重要作用,研究显示 SOCS 1 可以通过降低肾组织细胞中炎症因子水平发挥抑制炎症反应的作用,尤其是当其在肾组织细胞中大量表达时^[7,8]。Podocalyxin 是足突顶端质膜中的唾液酸蛋白,是构成足突顶端质膜的主要组成成分,主要功能是维持足细胞滤过屏障和正常结构的完整^[9]。本研究旨在通过检测大鼠代谢相关指标、肾组织纤维化程度指标,肾组织中炎症因子水平以及肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达,探讨西格列汀对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及可能作用机制,以期西格列汀用于临床治疗糖尿病肾病提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料和试剂

链脲佐菌素购自上海研谨生物科技有限公司;贝那普利购自北京诺华制药有限公司;西格列汀,购自北京诺华制药有限公司;西格列汀购自美国默沙东药厂(Merck Sharp & Dohme Ltd.);体重秤购自上海玉研科学仪器有限公司;全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司;酶联免疫吸附剂测定(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司;TGF- β 1、IL-1 β 、免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)G-异硫氰酸荧光素(Fluorescein isothiocyanate, FITC)和 IL-6 抗体购自美国 Abcam 公司;Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;强效蛋白裂解液和二奎啉甲酸法(Bicinchoninic acid, BCA)蛋白浓度检测试剂盒购自美国赛默飞世尔科技;PVDF 膜购自伯乐生命科学(上海)有限公司;酶标仪购自南京德铁实验设备有限公司;光学显微镜购自上海无陌光学仪器厂。

1.2 实验动物及分组

40 只雄性 SD 大鼠由南京中医药大学实验动物中心提供,体重 180 g~200 g,适应性饲养 1 w 后,不禁水,禁食 12 h,随机选取 10 只大鼠作为对照组,余下 30 只大鼠均给予腹腔注射 0.5%,50 mg/kg 的链脲佐菌素^[10],对照组给予腹腔注射等量的生理盐水。3 d 后检测血糖,血糖水平 ≥ 16.7 mmol/L,尿糖强阳性,尿量 $>1.5 \times$ 原尿量,尿微量白蛋白阳性即表示糖尿病肾病模型建立成功^[11]。模型建立过程中,6 只大鼠死亡,3 w 后将建立模型的 24 只大鼠随机分为模型组、西格列汀组(7 mg/kg/d)和贝那普利组(7 mg/kg/d),每组各 8 只。模型组和对

照组均给予等量的蒸馏水灌胃,连续 8 w。

1.3 方法

1.3.1 各组大鼠代谢相关指标 各组大鼠干预 8 w 后,结束实验前 12 h 禁食,不禁水,称重后,麻醉各组大鼠后,抽取其腹主动脉血,空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇的检测采用全自动生化分析仪,糖化血红蛋白的检测采用亲和色谱微柱法,肌酐的检测采用苦味酸法检测;24 h 尿蛋白排泄率:各组大鼠干预 8 w 后,结束实验前 12 h 禁食,不禁水,将大鼠置于清洁的饲养笼内,通过收集各组大鼠 24 h 尿液,3000 r/min,20 min 离心取上清,保存至 -80 °C 进行检测,采用 ELISA 试剂盒进行检测,之后对大鼠体重进行测量。

1.3.2 各组大鼠肾组织纤维化程度指标 采用免疫组化法和 IPP 5.0 软件进行图像分析系统检测各组大鼠肾组织中 C-IV、FN 以及 LN,治疗 8 w 后,随机处死各组大鼠中 3 只,取肾,去包膜,将部分肾脏置于 10%甲醛固定液中,取皮质,脱水,包埋,切为 4 μ m 厚度的切片,苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,光镜下观察分析,阳性表达表现为棕黄色或棕褐色颗粒,IPP 5.0 软件进行图像分析系统进行分析,结果以积分光密度(Integrated optical density, IOD)值表示,IOD 值越高表示阳性表达率越高。

1.3.3 各组大鼠肾组织炎症因子表达 采用免疫组织化学法和 IPP 5.0 软件进行图像分析系统检测各组 TGF- β 1、IL-1 β 和 IL-6 的水平,各组大鼠干预 8 w 后,随机处死各组大鼠中 3 只,取肾,去包膜,将部分肾脏置于 10%甲醛固定液中,取皮质,脱水,包埋,切为 4 μ m 厚度的切片,HE 染色,脱腊,磷酸缓冲盐溶液(Phosphate buffer saline, PBS)冲洗 3 次,每次 5 min,抗原修复 1 min 30 s,放置室温;再次进行 PBS 冲洗(3 次,每次 5 min),加一抗 TGF- β 1、IL-1 β 和 IL-6,均为 1:100,4 °C 条件下孵育 12 h,阴性对照组使用 PBS 缓冲液替代一抗;再次进行 PBS 冲洗(3 次,每次 5 min)后,加二抗 IgG-FITC(1:200),37 °C、避光孵育 40 min;避光, PBS 冲洗(3 次,每次 10 min);擦干,4 °C、避光条件下保存。阳性表达表示为绿色荧光色采用 IPP 5.0 软件进行图像分析系统分析并计算面积密度值。

1.3.4 各组大鼠肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达 采用蛋白质印迹法(western blot)检测各组大鼠肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达,治疗 8 w 后,处死各组大鼠中剩余的 4 只,取肾,去包膜,冰上裂解,提取总蛋白,BCA 测定总蛋白浓度。电泳,转膜,室温条件下封闭 2 h,加一抗 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin,均为 1:400,4 °C 条件下孵育 12 h, PBS 冲洗(3 次,每次 5 min),加入二抗(1:5000),室温条件下孵育 2 h, PBS 冲洗(3 次,每次 5 min),加入显色液,使用蒸馏水漂洗。应用 IPP 5.0 软件进行图像分析系统对条带图进行扫描和分析,计算 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 的相对表达量。

1.4 统计学方法

本实验中所有数据均采用 SPSS 20.0 进行统计, 计量资料(代谢相关指标、肾组织纤维化程度指标、肾组织中炎症因子水平和肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达水平)表示为 $\bar{x} \pm s$, 组间比较采用 t 检验或单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

西格列汀组、贝那普利组和模型组大鼠造模后均出现典型的多食、多饮、多尿、体重下降、毛色逐渐失去光泽、发黄、发干、精神萎靡不振、反应迟钝以及行动迟缓等表现。对照组大鼠一般状况良好、体重明显增加、毛色正常有光泽、反应灵敏、动作

自如。

2.2 各组大鼠代谢相关指标对比

如表 1 所示, 干预 8 w 后, 与对照组对比, 模型组空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、24 h 尿蛋白排泄率、肌酐和体重均显著增加($P < 0.05$); 与模型组对比, 西格列汀组和厄贝沙坦组代谢相关指标均显著降低($P < 0.05$)。但厄贝沙坦组与西格列汀组代谢相关指标对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠肾组织纤维化程度指标的对比

如表 2 所示, 干预 8 w 后, 与对照组对比, 模型组 C-IV、FN 和 LN 均显著降低($P < 0.05$); 与模型组对比, 西格列汀组和厄贝沙坦组 C-IV、FN 和 LN 均显著增加($P < 0.05$)。但厄贝沙坦组与西格列汀组 C-IV、FN 和 LN 对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠代谢相关指标对比

Table 1 Comparison of the metabolic indexes of rats between different groups

Groups	Fasting blood glucose(mmol/L)	Glycated hemoglobin(%)	Triglyceride (mmol/L)	Total cholesterol (μ mol/L)	24 h urine protein excretion rate(mg)	Creatinine (μ mol/L)	Body weight(g)
Control group	7.27 $\pm$ 2.15	1.60 $\pm$ 0.05	1.12 $\pm$ 0.21	0.93 $\pm$ 0.10	15.52 $\pm$ 3.12	41.99 $\pm$ 5.01	295.19 $\pm$ 42.56
Model group	27.49 $\pm$ 7.77*	4.10 $\pm$ 1.15*	3.49 $\pm$ 1.04*	17.62 $\pm$ 4.56*	97.23 $\pm$ 20.14*	65.98 $\pm$ 15.28*	184.17 $\pm$ 26.51*
Sitagliptin group	21.64 $\pm$ 5.22**	1.87 $\pm$ 0.56**	2.37 $\pm$ 0.44**	20.55 $\pm$ 2.10**	51.76 $\pm$ 10.66**	49.67 $\pm$ 10.25**	210.02 $\pm$ 32.15**
Irbesartan group	21.62 $\pm$ 5.25**	9.78 $\pm$ 1.53**	2.40 $\pm$ 0.46**	2102 $\pm$ 2.15**	51.80 $\pm$ 10.61**	49.75 $\pm$ 10.21**	209.02 $\pm$ 32.22**

Note: *compared with control group, $P < 0.05$; #compared with model group before treatment, $P < 0.05$.

2.4 各组大鼠肾组织中炎症因子表达的对比

如表 3 所示, 干预 8 w 后, 与对照组对比, 模型组 TGF- β 1、IL-6 和 IL-1 β 和均显著增加($P < 0.05$); 与模型组对比, 西格列

汀组和厄贝沙坦组 TGF- β 1、IL-6 和 IL-1 β 均显著降低 ($P < 0.05$)。但厄贝沙坦组与西格列汀组 TGF- β 1、IL-6 和 IL-1 β 对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠肾组织纤维化程度指标对比

Table 2 Comparison of the indicators of renal fibrosis between different groups

Groups	C-IV	FN	LN
Control group	0.41 $\pm$ 0.09	0.41 $\pm$ 0.10	0.36 $\pm$ 0.06
Model group	0.27 $\pm$ 0.06*	0.28 $\pm$ 0.07*	0.13 $\pm$ 0.02*
Sitagliptin group	0.34 $\pm$ 0.01**	0.33 $\pm$ 0.02**	0.21 $\pm$ 0.03**
Irbesartan group	0.32 $\pm$ 0.02**	0.34 $\pm$ 0.03**	0.20 $\pm$ 0.04**

Note: *compared with control group, $P < 0.05$; #compared with model group before treatment, $P < 0.05$.

2.5 各组大鼠肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达的比较

如表 4 所示, 干预 8 w 后, 与对照组对比, 模型组肾组织 Podocalyxin、蛋白表达均显著降低, SOCS 1 和 Desmin 表达水平显著增加($P < 0.05$); 与模型组对比, 西格列汀组和厄贝沙坦

组 Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白表达水平均显著增加, Desmin 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。但厄贝沙坦组与西格列汀组肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠肾组织中炎症因子水平对比

Table 3 Comparison of the inflammatory factor levels in the kidney between different groups

Groups	TGF- β 1	IL-1 β	IL-6
Control group	0.34 $\pm$ 0.09	0.11 $\pm$ 0.01	0.29 $\pm$ 0.03
Model group	0.93 $\pm$ 0.12*	0.67 $\pm$ 0.21*	0.56 $\pm$ 0.13*
Sitagliptin group	0.65 $\pm$ 0.01**	0.23 $\pm$ 0.02**	0.33 $\pm$ 0.07**
Irbesartan group	0.64 $\pm$ 0.04**	0.21 $\pm$ 0.01**	0.45 $\pm$ 0.08**

Note: *compared with control group, $P < 0.05$; #compared with model group before treatment, $P < 0.05$.

表 4 各组大鼠肾组织 Podocalyxin、SOCS 1 和 Desmin 蛋白表达

Table 4 Comparison of the expressions of Podocalyxin, SOCS 1 and Desmin in the kidney between different groups

Groups	Podocalyxin	Desmin	SOCS 1
Control group	0.45±0.12	0.19±0.02	0.17±0.02
Model group	0.19±0.04*	0.47±0.07*	0.28±0.04*
Sitagliptin group	0.28±0.07**	0.32±0.05**	0.42±0.11**
Irbesartan group	0.26±0.06**	0.34±0.03**	0.45±0.06**

Note: *compared with control group, $P<0.05$; #compared with model group before treatment, $P<0.05$.

3 讨论

西格列汀是一种二肽基肽酶-4 抑制剂类药物, 具有降低血糖、延缓糖尿病肾的发生发展的作用^[12]。二肽基肽酶-4 是一种在肠内和循环系统中存在的一类丝氨酸蛋白酶, 在控制血糖方面具有重要的作用, 同时, 当机体处于高糖状态时可上调二肽基肽酶-4 的表达, 活化信号通路, 诱导基因转录调节, 引起蛋白尿^[13,14], 因此西格列汀改善糖尿病肾病大鼠血糖水平, 发挥肾脏保护作用。动物研究显示西格列汀以及二肽基肽酶-4 抑制剂类药物可以通过抑制炎症反应和保护血管内皮等机制保护糖尿病肾病大鼠肾脏功能以及心血管疾病^[15]。SOCS 1 具有负反馈调节作用^[16], 可通过下调糖尿病肾病大鼠肾组织中 FN、炎症因子水平以及系膜细胞增殖等改善肾纤维化进程, 降低细胞外基质蛋白的表达^[17,18]。Podocalyxin 与肾小球足细胞关系密切, 当肾小球足细胞发生损伤时, Podocalyxin 含量显著增加, 提示足细胞的滤过功能屏障受损, 对肾脏的保护作用随之降低^[19]。链脲佐菌素常用于建立糖尿病并发肾损伤动物模型, 具有造模简单、安全性高的特点, 可直接作用胰岛 β 细胞造成糖尿病, 与人类糖尿病一般特征类似而被广泛应用^[20,22]。因此, 本研究腹腔注射链脲佐菌素建立大鼠糖尿病模型, 观察西格列汀治疗 8 周后对肾组织中 SOCS 1 和 Podocalyxin 表达对大鼠肾功能的影响。

糖尿病肾病常合并血糖、血脂以及肾功能障碍或紊乱, 高血糖和肾脏纤维化是糖尿病肾病的主要表现, 可引起肾脏纤维化因子或炎症因子过表达, 进一步加重肾功能障碍^[23]。本研究结果显示干预 8 周后, 与模型组对比, 西格列汀组和厄贝沙坦组空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、24 h 尿蛋白排泄率、肌酐和体重均显著降低, C-IV、FN 和 LN 均显著增加, 提示西格列汀能够改善糖尿病肾病大鼠的代谢相关指标, 降低 C-IV、FN 和 LN 水平, 改善糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化, 效果类似于厄贝沙坦。一项临床研究结果显示采用西格列汀治疗糖尿病患者可以显著改善降低血糖和血脂^[24]。Elsahar 等^[25]认为该药物不仅能够有效地调节血糖和血脂水平, 而且可以通过降低糖尿病肾病 FN 和 LN 水平改善肾脏纤维化程度。此外, 干预 8 周后, 与模型组对比, 西格列汀组和厄贝沙坦组 TGF- β 1、IL-6、IL-1 β 和 Desmin 蛋白表达水平均显著降低, 而 Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白表达水平均显著增加, 提示使用西格列汀可能抗炎作用(降低 TGF- β 1、IL-6、IL-1 β)来改善糖尿病肾病大鼠肾损伤, 这一过程可能与上调肾组织中 Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白, 下调 Desmin 蛋白表达水平有关。结合西格列汀改善糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化的结果, 西格列汀可能通过以上途径延缓

糖尿病肾病肾组织病理性损伤。临床和动物实验均表明西格列汀具有抗炎作用^[26-28]。ZENG 等^[29]认为西格列汀可以减少肾组织中 TGF- β 1 和 IL-6, 抑制肾足细胞凋亡。Yorifuji 等^[30]发现西格列汀通过抗炎作用改善糖尿病小鼠模型肾损伤以及肾脏纤维化, 降低 Desmin 蛋白表达, 上调 SOCS 1 蛋白表达水平。以上结果表示西格列汀可通过多途径发挥保护肾功能的作用, 但具体的机制有待进一步实验研究。

综上, 西格列汀可能通过增加 Podocalyxin 和 SOCS 1 蛋白表达, 降低肾组织中炎症因子和 Desmin 蛋白表达, 进而改善糖尿病肾病大鼠肾纤维化和肾功能。

参考文献(References)

- [1] Osamu Tomonaga, Hiroshi Sakura, Naotake Hashimoto, et al. Renal Function During an Open-Label Prospective Observational Trial of Sitagliptin in Patients With Diabetes: A Sub-Analysis of the JAMP Study[J]. J Clin Med Res, 2018, 10(1): 32-40
- [2] Mega C, Edite TDL, Vala H, et al. Diabetic Nephropathy Amelioration by a Low-Dose Sitagliptin in an Animal Model of Type 2 Diabetes (Zucker Diabetic Fatty Rat)[J]. Experiment Diabetes Res, 2015, 2011(1): 162-170
- [3] Ahmed M Kabel, Aliaa Atef, Remon S Estfanous. Ameliorative potential of sitagliptin and/or resveratrol on experimentally-induced clear cell renal cell carcinoma [J]. Biomed pharmacol, 2017, 97(10): 667-674
- [4] Jia Y, Zheng Z, Guan M, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells [J]. Experiment Mol Med, 2018, 50(5): 575-562
- [5] Dongdong Wang, Guanying Zhang, Xiao Chen, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. Internation J Mol Med, 2018, 41(5): 2784-2792
- [6] Peicheng Shen, Xuejun Yang, Jian Jiang, et al. Wedelolactone from Eclipta alba inhibits lipopolysaccharide-enhanced cell proliferation of human renal mesangial cells via NF- κ B signaling pathway [J]. Am J Translat Res, 2017, 9(5): 2132-2142
- [7] Junlin Zhang, Yiting Wang, Li Li, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy[J]. Renal Failure, 2018, 40(1): 243-251
- [8] Ahmed C M, Massengill M T, Ildefonso C J, et al. A Cell Penetrating Peptide from SOCS-1 Prevents Ocular Damage in Experimental Autoimmune Uveitis[J]. Sci Report, 2018, 8(5): S64-S64
- [9] Ling L, Chen L, Zhang C, et al. High glucose induces podocyte epithelial to mesenchymal transition by demethylation mediated enhancement of MMP9 expression[J]. Mol Med Report, 2018, 17(4):

- 5642-5649
- [10] Laila Ahmed Rashed, Samah Elattar, Nashwa Eltablawy, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(5): 567-571
- [11] G B, V G, T S, et al. Hypolipidemic and Antioxidant Properties of Oryzanol Concentrate in Reducing Diabetic Nephropathy via SREBP1 Downregulation Rather than β -Oxidation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(8): e511-517
- [12] Rezk Mamdouh R, Riad Safa'a M, Mahmoud Ghada Y, et al. Simultaneous Determination of Sitagliptin and Metformin in Their Pharmaceutical Formulation[J]. *J Aoac Int*, 2019, 96(2): 301-306
- [13] Goenen M J, Leenaert L, Petein M, et al. Switching from Premixed Insulin To Basal Insulin Analogue For Type 2 Diabetes and Role of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(05): 268-276
- [14] Ibrahim M A, Geddawy A, Abdel-Wahab S. Sitagliptin prevents isoproterenol-induced myocardial infarction in rats by modulating nitric oxide synthase enzymes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829(7): 63-69
- [15] Yi Zhou, Zhiying Guo, Wenjing Yan, et al. Cardiovascular effects of sitagliptin-An anti diabetes medicine[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(7): 628-635
- [16] Chun-Feng Yu, Wen-Ming Peng, Martin Schlee, et al. SOCS1 and SOCS3 target IRF7 degradation to suppress TLR7-mediated type I IFN production of human plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2018, 200(12): 510-517
- [17] Wang Hongliang, Xing Wei, Tang Shijie, et al. HuoXueJieDu Formula Alleviates Diabetic Retinopathy in Rats by Inhibiting SOCS3-STAT3 and TIMP1-A2M Pathways[J]. *Int J Genom*, 2017, 15(1): 1-11
- [18] Carlota Recio, Iolanda Lazaro, Ainhua Oguiza, et al. Suppressor of Cytokine Signaling-1 Peptidomimetic Limits Progression of Diabetic Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 28(2): 575-585
- [19] Jingai Fang, Hongkun Wei, Yanyan Sun, et al. Regulation of podocalyxin expression in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats with Chinese herbs (Yishen capsule)[J]. *Bmc Complement Alter Med*, 2013, 13(2): 276-282
- [20] Ahmed M. Salem, Aya S. Ragheb, Marwa G. A. Hegazy, et al. Caffeic Acid Modulates miR-636 Expression in Diabetic Nephropathy Rats [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 34(3): 1-8
- [21] Yanling Zhao, Wenwen Huang, Jiali Wang, et al. Taxifolin attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1205-1210
- [22] Akram Ranjbar, Nejat Kheiripour, Hassan Ghasemi, et al. Antioxidative Effects of Tempol on Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Nephropathy[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2018, 12(2): 84-90
- [23] Shinichiro Ueda, Michio Shimabukuro, Osamu Arasaki, et al. Effect of Anagliptin and Sitagliptin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Rationale and Study Design of the REASON Trial [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(1): 73-80
- [24] Tago M, Oyama J I, Sakamoto Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(4): 631-639
- [25] Elsahar AE, Safar MM, Zaki HF, et al. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway[M]. *L'Individualisation de l'enseignement*, 2015
- [26] Xu J, Wang J, He M, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension[J]. *Mol Bio Cell*, 2018, 17(S1): 136-144
- [27] Xingyun Hu, Shanying Liu, Xiaodan Liu, et al. DPP-4 (CD26) inhibitor sitagliptin exerts anti-inflammatory effects on rat insulinoma (RINm) cells via suppressing NF- κ B activation [J]. *Endocrine*, 2016, 55(3): 1-10
- [28] Mengxue Yang, Mei Tian, Xuan Zhang, et al. Role of the JAK2/STAT3 signaling pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96958-96969
- [29] ZENG Wenping, XIONG Yanhua, HUANG Jingyuan, et al. Effect of sitagliptin on carotid intima-media thickness and hs-CRP and IL-6 in the patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *China modern Doctor*, 2019, 11(3): 154-158
- [30] Yorifuji N, Inoue T, Fujiwara K, et al. Su2023 The Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Suppresses Mouse Colon Tumorigenesis in Type 2 Diabetes Mice[J]. *Oncol Rep*, 2015, 148(4): 676-682