

## 槲皮素脂质体对糖尿病肾病氧化应激和 TGF- $\beta$ 1/Smad7 通路的影响

朱开梅<sup>1</sup>, 唐丽霞<sup>2</sup>, 赵文鹏<sup>3</sup>, 陆光辉<sup>1</sup>, 许有瑞<sup>2</sup>, 王丹<sup>1</sup>, 顾生玖<sup>2</sup>

**摘要** 目的 观察槲皮素脂质体(LQ)对糖尿病肾病氧化应激和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)/Smad7通路的影响。方法 高糖高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素(STZ)制备大鼠2型糖尿病肾病模型,随机分为糖尿病模型组(DM组)、槲皮素脂质体组(LQ组)和厄贝沙坦组(IRB组),另设正常组。8周后生化法测定各组大鼠血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,免疫组化检测大鼠肾脏TGF- $\beta$ 1和Smad7蛋白的表达,RT-PCR法检测大鼠肾皮质TGF- $\beta$ 1和Smad7 mRNA的表达情况。结果 与正常组比较,DM组大鼠血清中HDL、SOD、GSH-Px活性水平显著下降,TC、TG、LDL、MDA含量明显升高,肾组织TGF- $\beta$ 1蛋白及TGF- $\beta$ 1 mRNA表达均显著增高,Smad7蛋白及Smad7 mRNA表达减少。与DM组比较,LQ组和IRB组HDL、SOD、GSH-Px活性水平升高,TC、TG、LDL、MDA含量降低,肾组织TGF- $\beta$ 1蛋白及TGF- $\beta$ 1 mRNA减少,Smad7蛋白及Smad7 mRNA表达增加。结论 LQ通过减轻体内氧化应激反应,干预TGF- $\beta$ 1和Smad7通路从而对糖尿病肾病起保护作用。

**关键词** 糖尿病肾病;槲皮素脂质体;TGF- $\beta$ 1;Smad7

**中图分类号** R 587.1

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2017)03-0319-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.03.003

糖尿病长期血糖升高可造成肾脏损害,引起糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),DN特征性的病理改变是细胞外基质(extracellularmatrix, ECM)

的进行性积聚,进而发展为肾小球硬化和肾小管间质纤维化,最后导致肾功能衰竭<sup>[1]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是发生DN的关键介质<sup>[2]</sup>,并通过起正性调节的Smad2/Smad3及负性调节的Smad7的Smad通路诱导肾脏发生纤维化。槲皮素是一脂溶性化合物,具有降血脂、抗氧化、清除氧自由基、抗纤维化等作用<sup>[3-4]</sup>。脂质体是一种具有良好缓释性、较强药物稳定性的药物载体<sup>[5]</sup>。该课题组前期研究<sup>[6]</sup>显示槲皮素脂质体(quercetin Liposomes, LQ)具有降低2型糖尿病大鼠血糖、减少尿白蛋白排泄、抑制晚期糖基化终产物的表达从而延缓肾功能减退的作用。该研究从氧化应激及TGF- $\beta$ 1/Smad7通路来探讨LQ对DN的可能保护机制,为临床提供更多的延缓DN发生发展治疗理论依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 动物** 40只SPF级雄性SD大鼠,190~220g,由桂林医学院动物实验室提供。饲养条件:室温18~25℃,保持空气流通,相对湿度55%~70%,12h光照维持,模拟昼夜循环,每日清洗笼子换垫料保持其生活环境清洁干燥。

**1.1.2 试剂** 槲皮素(上海哈灵生物科技有限公司,纯度99.9%,批号100081-200907);链脲佐菌素(streptozocin, STZ)(美国Sigma公司,批号F-0714);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonic aldehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(南京建成科技公司,批号分别为20141024、20141028、20141032);TGF- $\beta$ 1抗体、Smad7抗体(北京博奥森生物技术有限公司,生产批号为:bs-20411R、bs-20453R);RNA提取试剂盒(北京天根生物技术公司,生产批号为:DP419);逆转录试剂盒(美国TaKaRa公司,生产批号为:AK2501);扩增试剂盒(美国TaKaRa公司,生产批号为:A1903A); $\beta$ -actin、TGF- $\beta$ 1、Smad7引物(上海生工生物工程有限公司)。引

2016-12-12 接收

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科能1598025-46;桂科合14123001-22);桂林市科学研究与技术开发计划项目(编号:20150102-8、20150102-7、20150102-6、20140105-6、20140105-41、20140122-5、20140105-5);广西植物功能物质研究与利用重点实验室开放基金课题(编号:FPRU2015-5)

作者单位:桂林医学院<sup>1</sup>药分教研室、<sup>2</sup>天然药化教研室,桂林 541004

<sup>3</sup>武警甘肃总队医院外二科,兰州 730050

作者简介:朱开梅,女,教授,硕士生导师;

顾生玖,男,教授,博士,硕士生导师,责任作者, E-mail: gushengjiu@163.com

物序列:  $\beta$ -actin 上游 5'-CCATGGATGACGATATCGCT-3', 下游 5'-GCCGTGTTCAATGGGGTACT-3', 扩增长度 225 bp; TGF- $\beta$ 1 上游 5'-ATGAACCGACCC TTCCTGCT-3', 下游 5'-TGTGTCCAGGCTCCAAATG T-3', 扩增长度 246 bp; Smad7 上游 5'-CTCTTGCGAA CATTACGGCT-3', 下游 5'-CGAGATCAAGGTGCGACC TGC-3', 扩增长度 196 bp。

**1.1.3 仪器** 全自动酶标仪(美国 Bio-Rad 公司); 紫外分光光度计(日本岛津公司); T100 型 PCR 扩增仪(美国 Bio-Rad 公司); 图像采集系统(显微镜 Nikon ECLIPSE E6000, 摄像仪 SPOT)。

## 1.2 方法

**1.2.1 建立模型及分组** 全部大鼠适应性饲养 1 周后, 随机选取 10 只作为正常组, 喂以普通饲料, 剩余 30 只喂高糖高脂饲料, 饲料配方参照文献<sup>[7]</sup>。4 周后禁食 12 h, 腹腔注射 STZ 40 mg/kg(临用前溶于 0.1 mmol/L、pH 4.2~4.5 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液) 建立 2 型糖尿病模型, 正常组注射同剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 72 h 后取尾静脉血测血糖, 连续 3 次空腹血糖均  $\geq 16.7$  mmol/L 认为模型成立, 随机分为糖尿病模型组(DM 组)、槲皮素脂质体组(LQ 组)和厄贝沙坦组(IRB 组), 每组 10 只。各组灌胃给予以下剂量的相应药物: LQ 组 150 mg/(kg·d), IRB 组用 100 mg/(kg·d), DM 组和正常组用蒸馏水 100 mg/(kg·d)。

### 1.2.2 检测指标

**1.2.2.1 血脂及抗氧化指标** 灌胃治疗 8 周后, 各组大鼠禁食 12 h, 用 10% 水合氯醛腹腔麻醉, 快速腹主动脉取血 3~4 ml, 取 1 ml 左右血用自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), 剩余动脉血 12 000 r/min 4 °C 离心 10 min, 取上清液 -20 °C 冰箱保存备用, 用相关试剂盒检测血清中 SOD、MDA、GSH-Px 水平。

### 1.2.2.2 免疫组化检测 TGF- $\beta$ 1、Smad7 蛋白表达

快速取出肾脏, 去除包膜, 滤纸吸干血迹, 液氮速冻后转移至 -80 °C 冰箱保存; 另一侧肾脏用 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋。将石蜡块切片、脱蜡、修复、封闭、PBS 冲洗, 分别按以下浓度(TGF- $\beta$ 1: 1: 200; Smad7: 1: 300) 稀释一抗, 二抗(羊抗兔 IgG 1: 100) 及三抗(1: 100) 分别在 37 °C 孵育 20 min, DAB

显色, 苏木精复染、酒精分化脱水、风干、封片。在低倍视野( $\times 100$ ) 下观察反应情况, 各例随机读取 5 个高倍视野( $\times 400$ ), 通过 Image-Pro Plus 6.0 获得阳性表达的平均光密度。

**1.2.2.3 RT-PCR 检测肾皮质 TGF- $\beta$ 1、Smad7 mRNA 表达** 采用柱式法提取肾组织总 RNA, 根据 TaKaRa 逆转录说明书, 合成相应的 cDNA 并进行扩增,  $\beta$ -actin 为内参。扩增条件 94 °C 1 min, 94 °C 30 s, 56.5 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共 30 个循环, 72 °C 延伸 1 min。TGF- $\beta$ 1 退火温度为 55 °C, 33 个循环; Smad7 退火温度为 53.5 °C, 30 个循环, 其余条件与内参一样, 扩增产物行琼脂糖凝胶电泳, SensiAnsys 凝胶图像分析软件对条带进行光密度定量, 分别计算 TGF- $\beta$ 1/内参光密度值、Smad7/内参光密度值, 表示目的基因 mRNA 的相对表达量, 每个样品重复 3 次, 取其平均值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 所以数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠血脂的比较** 与正常组比较, DM 组大鼠血清中 TG、TC、LDL 升高明显( $P < 0.01$ ), HDL 下降( $P < 0.01$ ); 与 DM 组比较, LQ 组和 IRB 组 TG、TC、LDL 下降( $P < 0.05$ ), HDL 升高( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 各组大鼠抗氧化指标的比较** 与正常组比较, DM 组大鼠血清中 SOD、GSH-Px 活性显著下降( $P < 0.01$ ), MDA 含量明显上升( $P < 0.01$ ); 与 DM 组比较, LQ 组和 IRB 组血清中 SOD、GSH-Px 活性水平明显升高( $P < 0.05$ ), MDA 含量下降( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 免疫组化法检测 TGF- $\beta$ 1 和 Smad7 蛋白** 免疫组化结果显示见图 1: ① TGF- $\beta$ 1 蛋白: 正常组大鼠肾小管中 TGF- $\beta$ 1 表达量较少; DM 组表达增多( $P < 0.01$ ), 其中以肾小管上皮细胞包膜和(或)胞质中呈现棕黄色强阳性表达; 与 DM 组比较, LQ 组和 IRB 组表达减少( $P < 0.05$ ), 见表 3。② Smad7 蛋白: 在正常组肾小管细胞质中, 有很多棕褐色阳性表达的 Smad7 蛋白, 且颜色较深; DM 组中表达减少明显( $P < 0.01$ ), 而 LQ 组和 IRB 组肾组织 Smad7 蛋白的表达显著增加( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表1 各组大鼠血清 TG、TC、LDL、HDL 水平的比较 ( $n=10, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )

项目	正常组	DM组	LQ组	IRB组	F值
TG	0.78 ± 0.17	1.94 ± 0.21**	1.40 ± 0.12** $\Delta$	1.47 ± 0.10** $\Delta$	132.41
TC	2.50 ± 0.40	5.39 ± 0.33**	3.18 ± 0.66** $\Delta$	3.30 ± 0.52** $\Delta$	175.83
LDL	0.65 ± 0.16	5.37 ± 1.63**	2.04 ± 0.34** $\Delta$	2.31 ± 0.37** $\Delta$	254.63
HDL	1.64 ± 0.31	1.22 ± 0.24**	1.45 ± 0.31** $\Delta$	1.48 ± 0.27** $\Delta$	302.56

与正常组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与 DM 组比较:  $\Delta P < 0.05$

表2 各组大鼠血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平的比较 ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

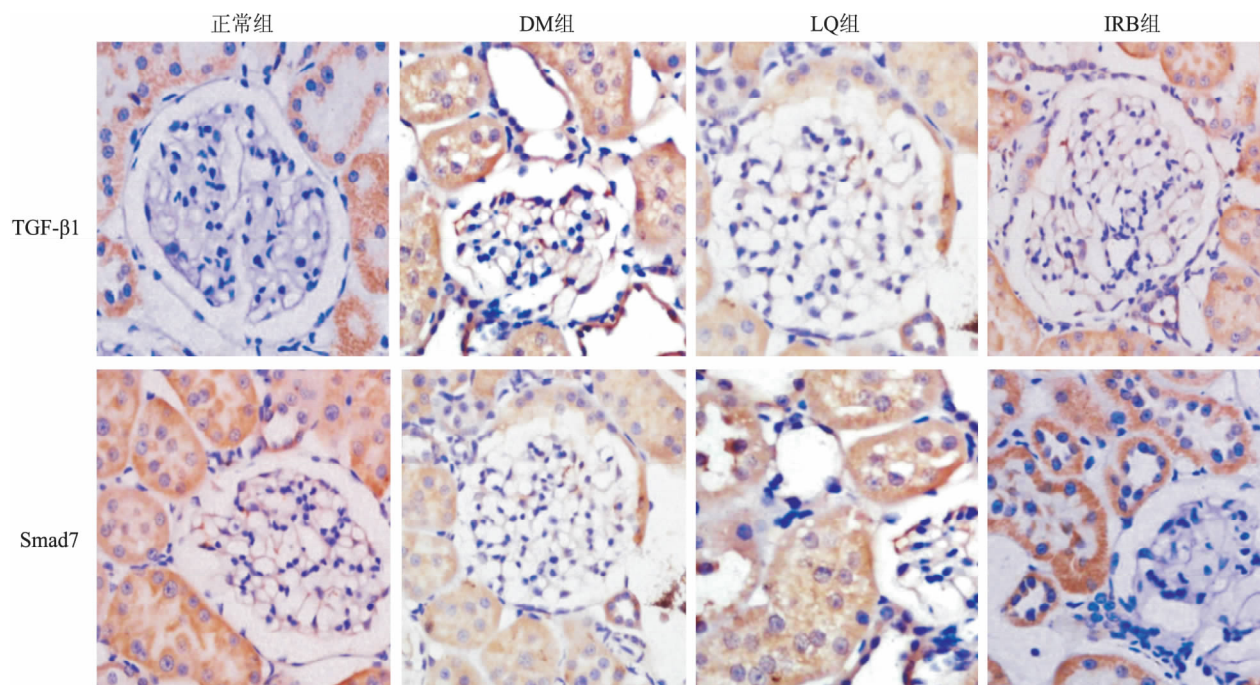
项目	正常组	DM组	LQ组	IRB组	F值
SOD(U/ml)	131.18 ± 9.92	93.83 ± 5.07**	120.60 ± 7.66** $\Delta$	121.09 ± 5.10** $\Delta$	425.82
MDA(nmol/ml)	8.32 ± 2.09	51.40 ± 4.13**	24.45 ± 3.05** $\Delta$	25.06 ± 3.00** $\Delta$	354.21
GSH-Px(IU/ml)	419.77 ± 40.82	227.63 ± 28.13**	342.50 ± 42.14** $\Delta$	318.80 ± 27.00** $\Delta$	186.48

与正常组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与 DM 组比较:  $\Delta P < 0.05$

表3 各组大鼠肾脏免疫组化 TGF- $\beta$ 1 和 Smad7 蛋白表达情况 ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

蛋白名	正常组	DM组	LQ-M组	IRB组	F值
TGF- $\beta$ 1	0.454 3 ± 0.040 5	1.004 0 ± 0.156 4**	0.578 6 ± 0.074 3** $\Delta$	0.606 1 ± 0.980 6** $\Delta$	53.83
Smad7	0.968 4 ± 0.016 4	0.324 0 ± 0.102 6**	0.604 1 ± 0.063 8** $\Delta$	0.659 5 ± 0.120 4** $\Delta$	96.25

与正常组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与 DM 组比较:  $\Delta P < 0.05$

图1 免疫组化法检测各组大鼠肾脏 TGF- $\beta$ 1 和 Smad7 蛋白表达情况  $\times 400$ 

**2.4 RT-PCR 法检测各组大鼠 TGF- $\beta$ 1 mRNA 和 Smad7 mRNA 表达情况** 结果显示: ① TGF- $\beta$ 1 mRNA: 正常组 TGF- $\beta$ 1 有少量的表达,但在 DM 组 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达显著 ( $P < 0.01$ ); LQ 组和 IRB 组较 DM 组表达减弱 ( $P < 0.05$ ),见图 2、表 4。② Smad7 mRNA: 正常组 Smad7 呈强阳性表达,DM 组 Smad7 表达明显减弱 ( $P < 0.01$ ),经药物治疗后 LQ

组和 IRB 组 Smad7 的表达较 DM 组增强 ( $P < 0.05$ ),见图 2、表 4。

### 3 讨论

糖尿病长期的高血糖状态可破坏活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和清除二者之间的动态平衡,导致机体氧化应激的发生,而氧化应激

表4 各组大鼠 TGF-β1 mRNA 和 Smad7 mRNA 表达情况 (n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	正常组	DM 组	LQ 组	IRB 组	F 值
TGF-β1 mRNA	0.264 0 ± 0.047 6	0.924 0 ± 0.133 6 **	0.434 1 ± 0.063 8 **△	0.409 5 ± 0.120 4 **△	247.94
Smad7 mRNA	0.423 1 ± 0.057 3	0.187 2 ± 0.105 1 **	0.298 4 ± 0.086 2 **△	0.302 7 ± 0.096 5 **△	302.54

与正常组比较: \*\* P < 0.01; 与 DM 组比较: △ P < 0.05

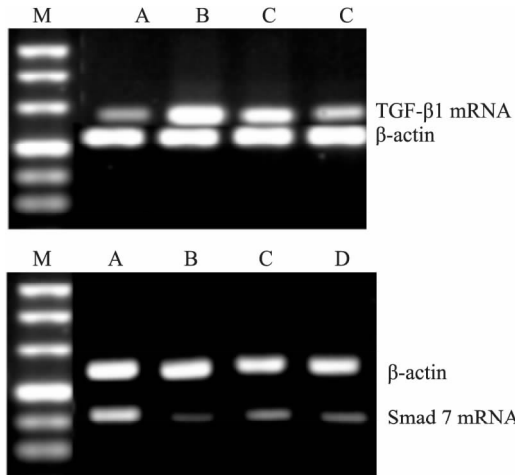


图2 各组大鼠 TGF-β1 mRNA 和 Smad7 mRNA 表达情况  
A: 正常组; B: DM 组; C: LQ 组; D: IRB 组

是 DN 其中一个重要的发病环节<sup>[8]</sup>。SOD 是体内非常重要的 ROS 清除剂,也是氧化应激反应重要的标志物之一,它可保护细胞不受 ROS 的损害。MDA 是 ROS 作用于脂质过氧化的重要产物,它的含量可间接反映机体氧自由基含量和脂质过氧化程度,能估计血浆中氧自由基动态平衡的情况<sup>[9]</sup>。糖尿病多伴有血脂代谢紊乱,高脂血症可能促进机体氧化应激的发生发展。Gomes et al<sup>[10]</sup> 研究报道用 C57BL/6J 制备的糖尿病肾病模型中,服用低剂量的槲皮素可有抗氧化、抗凋亡、降血脂和肾脏的保护作用。本实验结果中,DM 组大鼠血清中 HDL、SOD、GSH-Px 活性显著下降,TG、TC、LDL、MDA 的含量显著上升,提示糖尿病长期高血糖状态下血清发生明显的氧化应激反应及血脂紊乱。而经槲皮素脂质体治疗后,明显提高 HDL、SOD、GSH-Px 的活性,降低 TG、TC、LDL 及 ROS 代谢产物 MDA 的含量,提示槲皮素脂质体能减轻糖尿病引发的脂质过氧化反应,明显改善氧化应激的反应程度,提高机体的抗氧化作用。本研究结果与 Elbe et al<sup>[11]</sup> 报道的槲皮素是通过防止氧化应激改善糖尿病肾病的结果是一致的。

DN 的主要病理变化特点为 ECM 的进行性积聚,发展到肾小动脉硬化和肾小管间质纤维化,最终导致肾小球硬化、肾衰竭。TGF-β1 是促肾纤维化的

关键因子,通过调节 ECM 的合成和降解的平衡,降低细胞基质的降解,促进细胞间质粘附和沉积,调节细胞间质及间质胶原的形成<sup>[12-13]</sup>。TGF-β1 表达异常,可引起肾脏的纤维化病变。而 TGF-β1 所介导的纤维化主要是通过 Smad 通路转导,Smad 蛋白是目前所知的介导 TGF-β1 胞内信号转导的唯一胞内激酶底物。内源性 Smad7 的表达是 TGF-β1 致纤维化重要环节,起负性调节作用,可与 Smad2/3 竞争性结合 TGF-β1 受体,阻止 Smad2/3 磷酸化而阻断 TGF-β1 信号向下游传导,Smad7 表达少才能出现致纤维化反应,主要通过结合到 Smurf2 以形成 E3 泛素化连接酶靶向降解,一旦 Smad7 降解,可进一步激活 Smad2/3 蛋白的表达和肾纤维化的发生。也有研究<sup>[14]</sup> 报道在体内外实验中五甲基槲皮素能下调 DN 模型中 TGF-β1 的表达,上调 Smad7 和抑制 Smad2/3 的活化。本研究结果提示 DM 组大鼠肾小管上皮细胞包膜中 TGF-β1 蛋白及 TGF-β1 mRNA 呈强阳性表达,Smad7 蛋白及 Smad7 mRNA 呈弱阳性表达,说明 DN 大鼠肾组织中 TGF-β1/Smad 信号通路处于激活及失衡状态。经槲皮素脂质体治疗后,大鼠肾组织 TGF-β1 蛋白及 TGF-β1 mRNA 表达下降,Smad7 蛋白及 Smad7 mRNA 表达增强,表明槲皮素脂质体可延缓糖尿病肾纤维化的发展,其机制可能是通过调控 TGF-β1/Smad7 通路。

综上所述,槲皮素脂质体可改善糖尿病大鼠血脂紊乱,改善氧化应激水平,提高机体抗氧化能力,下调 TGF-β1、上调 Smad7 通路的信号传导,从而改善肾脏纤维化和肾小动脉硬化,延缓糖尿病肾病的进展。

参考文献

[1] Conway B R, Betz B, Sheldrake T A, et al. Tight blood glycaemic and blood pressure control in experimental diabetic nephropathy reduces extracellular matrix production without regression of fibrosis [J]. Nephrology ( Carlton ), 2014, 19( 12 ): 802-43.

[2] 储全根,刘新萍,张凯,等. 抵当汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌 TGF-β1, TGF-βR II 及 Smad7 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22( 1 ): 93 - 7.

[3] Lakroun Z, Kebieche M, Lahouel A, et al. Oxidative stress and brain mitochondria swelling induced by endosulfan and protective

- role of quercetin in rat [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(10): 7776–81.
- [4] Li N, Sun C, Zhou B, et al. Low concentration of quercetin antagonizes the cytotoxic effects of anti-neoplastic drugs in ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100314.
- [5] Liu M, Li M, Wang G, et al. Heart-targeted nanoscale drug delivery systems [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(9): 2038–62.
- [6] 唐丽霞, 朱开梅, 李典鹏, 等. 槲皮素脂质体对糖尿病大鼠肾脏糖基化终产物及其受体表达的影响 [J]. *天津医药*, 2015, 44(1): 1398–402.
- [7] 聂寒, 苏珂, 龙艳, 等. 青蒿琥酯对糖尿病肾病大鼠肾组织 Toll 样受体 4 及白细胞介素-8 表达的影响 [J]. *天津医药*, 2015, 43(4): 356–9.
- [8] Arellano-Buendía A S, García-Arroyo F E, Cristóbal-García M, et al. Urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 961326.
- [9] Hofni A, El-Moselhy M A, Taye A, et al. Combination therapy with spironolactone and candesartan protects against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744: 173–82.
- [10] Gomes I B, Porto M L, Santos M C, et al. The protective effects of oral low-dose quercetin on diabetic nephropathy in hypercholesterolemic mice [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 247.
- [11] Elbe H, Vardi N, Esrefoglu M, et al. Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin, and resveratrol in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(1): 100–13.
- [12] 刘干, 李俊, 高建, 等. 当归补血总苷抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的人胚肺成纤维细胞转分化及胶原表达 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(10): 1018–22.
- [13] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325–38.
- [14] Xin X, Li X H, Wu J Z, et al. Pentamethyl quercetin ameliorates fibrosis in diabetic Goto-Kakizaki rat kidneys and mesangial cells with suppression of TGF- $\beta$ /Smads signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 713(1–3): 6–15.

## Effects of quercetin liposomes on oxidative stress and TGF- $\beta$ 1/Smad7 pathway in kidney of diabetic rats

Zhu Kaimei<sup>1</sup>, Tang Lixia<sup>2</sup>, Zhao Wenpeng<sup>3</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Pharmaceutical Analysis, <sup>2</sup>Dept of Natural Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541004;

<sup>3</sup>Second Surgical Dept of Gansu General Hospital of Armed Police Force, Lanzhou 730050)

**Abstract Objective** To observe the effects of quercetin liposomes (LQ) on oxidative stress and TGF- $\beta$ 1/Smad7 pathway in kidney of diabetic rats. **Methods** The model of type 2 diabetic rats were established by being fed on high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneally injection of streptozotocin. Then type 2 diabetic rats were randomly divided into three groups: diabetic model group (group DM), quercetin liposomes group (group LQ), irbesartan group (group IRB). The other normal control group (group N) was established. After 8 weeks, the serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px) were measured by biochemical methods. Immunohistochemistry was used to detect expressions of TGF- $\beta$ 1 and Smad7 protein in kidney cortex of diabetic rats. RT-PCR was used to detect expressions of TGF- $\beta$ 1 and Smad7 mRNA in renal cortex of diabetic rats. **Results** Compared with the group N, the serum levels of HDL, SOD, GSH-Px decreased significantly in group DM, while the serum levels of TC, TG, LDL, MDA increased significantly; the expression levels of TGF- $\beta$ 1 protein and TGF- $\beta$ 1 mRNA in kidney tissue increased significantly, while the expression levels of Smad7 protein and Smad7 mRNA decreased significantly. Compared with the group DM, the serum levels of HDL, SOD, GSH-Px increased significantly in group LQ and IRB, while the serum levels of TC, TG, LDL, MDA decreased; the expression levels of TGF- $\beta$ 1 protein and TGF- $\beta$ 1 mRNA in kidney tissue decreased significantly, while the expression levels of Smad7 protein and Smad7 mRNA increased significantly. **Conclusion** LQ protects against diabetic nephropathy by reducing the oxidative stress, interfering with the TGF- $\beta$ 1 and Smad7 pathway.

**Key words** diabetic nephropathies; quercetin liposomes; TGF- $\beta$ 1; Smad7