

## Thevetiaflavone Ameliorates High Glucose-Induced Oxidative Stress and Fibrosis via Nrf2/TGF- $\beta_1$ Pathway in Glomerular Mesangial Cells

Huankai YAO<sup>1\*</sup>, Yafeng LI<sup>1,2</sup>, Yinyin DUAN<sup>1</sup>, Huiling WU<sup>1</sup>, Yan LI<sup>1</sup> & Qunli WEI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy & Jiangsu Key Laboratory of New Drug research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Fengxian People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221700, China

**SUMMARY.** As one of microvascular complications of diabetic mellitus, diabetic nephropathy is a common cause of end stage renal disease. To discover potential bioactive phytochemicals for the prevention of diabetic nephropathy, we have investigated thevetiaflavone using glomerular mesangial cells cultured in high glucose. The results showed thevetiaflavone inhibited the proliferation of glomerular mesangial cells induced by high glucose. Further investigations have disclosed thevetiaflavone can attenuate the oxidative stress in glomerular mesangial cells through reducing ROS production, decreasing MDA formation and elevating SOD activity. Meanwhile, secretion of extracellular matrix proteins including laminin, fibronectin and collagen IV was inhibited, which indicates thevetiaflavone can ameliorate fibrosis in glomerular mesangial cells. In addition, inhibition of TGF- $\beta_1$ /CTGF as well as activation of Nrf2/ARE/HO-1 was observed in glomerular mesangial cells after exposure to thevetiaflavone. These findings demonstrate thevetiaflavone attenuates oxidative stress and fibrosis in glomerular mesangial cells under high glucose via TGF- $\beta_1$ /Nrf2 signaling pathway. Current investigation can provide evidences for further investigation on thevetiaflavone *in vivo* and application in clinical practice.

**RESUMEN.** Como una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, la nefropatía diabética es una causa común de enfermedad renal en etapa terminal. Para descubrir los fitoquímicos bioactivos potenciales para la prevención de la nefropatía diabética, hemos investigado la thevetiaflavona utilizando células mesangiales glomerulares cultivadas en alta glucosa. Los resultados mostraron que thevetiaflavona inhibió la proliferación de células mesangiales glomerulares inducidas por la alta glucosa. Investigaciones adicionales han revelado que thevetiaflavona puede atenuar el estrés oxidativo en las células mesangiales glomerulares mediante la reducción de la producción de ROS, la disminución de la formación de MDA y la elevación de la actividad de SOD. Mientras tanto, se inhibió la secreción de proteínas de la matriz extracelular, incluidas la laminina, la fibronectina y el colágeno IV, lo que indica que la thevetiaflavona puede mejorar la fibrosis en las células mesangiales glomerulares. Además, la inhibición de TGF- $\beta_1$  / CTGF, así como la activación de Nrf2/ARE/HO-1, se observó en las células mesangiales glomerulares después de la exposición a thevetiaflavona. Estos hallazgos demuestran que thevetiaflavona atenúa el estrés oxidativo y la fibrosis en las células mesangiales glomerulares con niveles altos de glucosa a través de la vía de señalización TGF- $\beta_1$  / Nrf2. La investigación actual puede proporcionar evidencias para una investigación adicional sobre la thevetiaflavona *in vivo* y su aplicación en la práctica clínica.

**KEY WORDS:** fibrosis, glomerular mesangial cell, Nrf2, oxidative stress, thevetiaflavone, TGF- $\beta_1$ .

\* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: hkyao@xzhmu.edu.cn (Huankai Yao); weiqunlixz@126.com (Qunli Wei)