

# 复方鱼腥草改善 db/db 小鼠肾损伤 及对 JAK/STAT 通路部分基因的影响

滑先东, 王海颖\*

(上海中医药大学 中药学院, 上海 201203)

**[摘要]** **目的:**比较复方鱼腥草不同提取部位对 db/db 小鼠肾损伤和 JAK/STAT 通路中部分基因的影响,探讨其防治糖尿病肾病的机制。**方法:**8 周龄的 db/m 和 db/db 小鼠分为 7 组:db/m 小鼠为正常组,db/db 小鼠分为模型组,JAK 酶抑制剂治疗组(AG490, 1 mg·kg<sup>-1</sup>),复方鱼腥草石油醚提取部位组(SYM 组),复方鱼腥草乙酸乙酯提取部位组(YSYZ 组),复方鱼腥草正丁醇提取部位组(ZDC 组),复方鱼腥草水提组(ST 组),ig 给药 8 周(7.8 g·kg<sup>-1</sup>)。检测小鼠尿白蛋白(Alb),24 h 尿蛋白定量,血糖,天冬氨酸转氨酶(AST),丙氨酸转氨酶(ALT);粘连蛋白(FN);RT-PCR 检测肾组织中的 JAK2mRNA, STAT1mRNA, STAT3mRNA, SOCS-1mRNA 的变化。**结果:**与正常组比较,模型组尿 Alb,24 h 尿蛋白定量,血糖, FN 显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,尿 Alb,24 h 尿蛋白定量, FN 均有不同程度的改善,且各提取部位组与水提组比较,复方鱼腥草正丁醇提取部位好于其他组,其中尿 Alb 与 FN 降低明显( $P < 0.05$ )。与模型组比较,AG490 组,SYM 组,YSYZ 组,ZDC 组肾组织中的 STAT1mRNA 表达均明显下降( $P < 0.05$ );ST 组,ZDC 组的 SOCS-1mRNA 表达升高( $P < 0.05$ );但各治疗组的 JAK2mRNA, STAT3mRNA 表达没有显著差异。**结论:**复方鱼腥草能降低尿 Alb,24 h 尿蛋白定量及 FN 的分泌,且其正丁醇提取部位好于其他提取物组,并能调节 JAK-STAT-SOCS-1 相关基因表达,改善糖尿病肾损伤。

**[关键词]** 复方鱼腥草; JAK-STAT 通路; 糖尿病肾病; 粘连蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0096-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170096

## Effect of Compound Yuxingcao on Renal Injury of db/db Mice and Some Genes of JAK/STAT Pathway

HUA Xian-dong, WANG Hai-ying\* (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the effect of different extraction fractions from compound Yuxingcao on the renal injury and some genes in the JAK/STAT pathway in db/db mice, and further investigate its mechanism in preventing and treating diabetic nephropathy. **Method:** Eight-week-old db/m and db/db mice were divided into seven groups: the db/m mice normal group, the db/db mice model group, the JAK enzyme inhibitor-treated group (AG490, 1 mg·kg<sup>-1</sup>), the compound Yuxingcao ether extracted fraction (SYM) group, the ethyl acetate extracted fraction (YSYZ) group, the *n*-butyl alcohol extracted fraction (ZDC) group and the water extracted compound (ST) group, orally administered with drugs for 8 weeks (7.8 g·kg<sup>-1</sup>). The changes in urinary albumin (Alb), 24 h urine protein quantitation, blood glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fibronectin (FN) were measured. The changes in JAK2mRNA, STAT1mRNA, STAT3mRNA and SOCS-1mRNA in nephridial tissues were detected by RT-PCR. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed significant increases in Alb, 24 h urine protein quantitation, blood glucose, FN ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, urinary Alb, 24 h urine protein quantitation and FN had different degrees of relieves. Compared with the ST group, the ZDC group was better than other extracted fraction groups, particularly in urinary Alb and FN ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the STAT1mRNA

**[收稿日期]** 20141210 (015)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81403345);上海市教委科研创新项目(14YZ059)

**[第一作者]** 滑先东,在读硕士,从事糖尿病肾病中医药治疗的研究,E-mail:huaxiandongxy@163.com

**[通讯作者]** \*王海颖,博士,教授,从事糖尿病肾病中医药治疗的研究,Tel:021-51322208, E-mail:wanghaiying\_7@hotmail.com

expression in AG490, SYM, YSYZ and ZDC groups were significantly lower ( $P < 0.05$ ); the SOCS-1 mRNA expression in ZDC and ST groups were higher ( $P < 0.05$ ). However, JAK2 mRNA and STAT3 mRNA expressions in all treatment groups had no significant difference. **Conclusion:** Compound Yuxingcao can reduce urinary Alb, 24 h urine protein quantitation and FN excretion. Its *n*-butyl alcohol extracted fractions show a better effect than other extracted fractions, and can regulate the gene expressions related to JAK/STAT-SOCS1 and relieve the diabetes kidney injury.

[**Key words**] compound Yuxingcao; JAK/STAT signaling pathway; diabetic nephropathy; fibronectin

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病全身性微血管并发症之一, 是由高血糖引起的一种免疫炎症性疾病。Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK/STAT) 信号途径是多种细胞因子和生长因子的胞内信号转导途径, 与炎症反应关系密切, 研究发现 JAK/STAT 通路在 DN 疾病中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。近年来发现, 细胞因子信号抑制因子-1 (SOCS1) 的过表达可能通过抑制 JAK/STAT 通路的激活, 抑制粘连蛋白 (FN) 的分泌<sup>[2]</sup>, 改善肾损伤。

复方鱼腥草由鱼腥草和牛蒡子 2 味中药组成, 已证实复方鱼腥草能减少尿 Alb 和 24 h 尿蛋白定量, 抑制结缔组织生长因子 (CTGF) 及转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 的表达, 改善胰岛素抵抗, 而改善 DN<sup>[3-5]</sup>。然而, 复方鱼腥草不同提取部位对 DN 的作用及对 JAK/STAT 通路的影响尚不清楚, 本实验采用国际广泛采用的 db/db 小鼠为研究对象<sup>[6]</sup>, 观察复方鱼腥草不同提取部位对其肾损伤的干预作用, 并初步研究复方鱼腥草对 JAK/STAT 通路部分基因的影响, 以筛选最佳提取部位, 并进一步探讨其可能的药理机制。

## 1 材料

**1.1 药物和试剂** 鱼腥草、牛蒡子 (上海康桥中药饮片有限公司, 批号 130529, 130504), 由上海中医药大学赵志礼教授鉴定为三白草科蕺菜 *Houttuynia cordata* 水上部分和菊科植物牛蒡子 *Fructus arctii* 的果实。复方鱼腥草各提取部位组均由鱼腥草、牛蒡子饮片按 1:1 比例混合, 由 6 倍量的 95% 乙醇水浴回流提取 2 次, 第 1 次提取 2 h, 第 2 次 1 h, 合并滤液浓缩, 挥至无醇味, 加适量水后, 依次分别用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 得到相应的提取部位, 得率为 1.2%, 1.65%, 0.58%。用 2% 聚山梨酯 80 作助溶剂配制石油醚提取物, 用聚山梨酯 80: 无水乙醇: 蒸馏水 1: 1: 10 作助溶剂配制乙酸乙酯提取物, 用蒸馏水配制正丁醇提取物; 水提物组采用 10 倍量和 8 倍量的蒸馏水回流提取 2 次, 合并滤液浓缩至 1 g (生药)/mL; AG490 (Sigma 公司, 批号

SLBF8300V), 小鼠尿蛋白 (批号 131123) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所), 尿白蛋白 (Alb, 批号 131128) 和粘连蛋白 (FN) 试剂盒 (批号 131126), 均购于上海西唐生物科技有限公司。PCR 提取总 RNA 试剂 (批号 A8606-1), 预混性定量专用反转录试剂盒 (批号 AK3601), 嵌合荧光定量 PCR 试剂 (批号 AK5205), 均为 Takara 公司。

**1.2 仪器** Rotor-Gene Q 型 RT-PCR 仪 (德国, Qiagen 公司), 7170 型自动生化分析仪 (日本, Hitach 公司), NanoDrop™ 2000 型紫外-可见分光光度计 (美国, Thermo Scientific 公司)。

**1.3 动物** C57BL/KsJ db/db 和 db/m 雄性小鼠, 购于上海斯莱克实验动物有限公司, 合格证号 SCXK (沪) 2012-0002。饲养于上海中医药大学实验动物中心清洁级动物室, 小鼠自由进食、饮水, 保持垫料干燥。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 8 周龄 db/m 和 db/db 小鼠适应性喂养 1 周, 其中 7 只 db/m 小鼠为正常组; db/db 小鼠随机分为 6 组: 模型组, JAK 酶抑制剂 AG490 治疗组 (AG490), 石油醚提取部位组 (SYM 组), 乙酸乙酯提取部位组 (YSYZ 组), 正丁醇提取部位组 (ZDC 组), 水提组 (ST 组), 每组 7 只, 各提取物组 *ig* 给相应提取物 0.2 mL (依临床剂量换算为小鼠等效剂量, 相当于每日给生药 7.8 g·kg<sup>-1</sup>), 给药 8 周, AG490 组最后 2 周 *ip* (1 mg·kg<sup>-1</sup>), 正常组和模型组给以等量溶媒。

**2.2 尿标本检测** 收集给药 0, 2, 5, 8 周 24 h 尿液, 测定尿量, 离心后吸取上清, 检测尿 Alb 及 24 h 尿蛋白定量, 具体操作依试剂盒说明书。

**2.3 生化指标检测** 给药 8 周后摘眼球取血, EDTA 抗凝, 离心后, 吸取上清用自动生化分析仪检测小鼠空腹血糖, AST, ALT; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 FN。

**2.4 分析 JAK/STAT 通路相关基因表达**<sup>[7]</sup> 取左肾, 去包膜。取部分肾组织提取总 RNA, 测定其纯

度和含量,以适量 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。JAK2 的上下游引物为:5'-AGTGGAGAGTATGTTG-CAGAAG-3' 和 5'-GGTGGACTCGTCTATGTGGAAG-3',扩增片段为 150 bp;STAT1 的上下游引物为:5'-GAAGAATCCACCAACGG-3' 和 5'-CCAGGTCAAT-CACCAAGCCTGGCTG-3',扩增片段为 186 bp;STAT3 的上下游引物为:5'-GGCACCTTGATT-GAGAGTC-3' 和 5'-CGAAGGTTGTGCTGATAGAGG-3',扩增片段为 137 bp;SOCS-1 的上下游引物为:5'-TCAGCGTGAAGATGGC-3' 和 5'-TGGAAGGGGAAG-GAAC-3',扩增片段为 286 bp;内参 18 S 的上下游引物为:5'-AAACGGCTACCACATCC-3' 和 5'-CCA-GACTTGGCCCTCCA-3',扩增片段为 165 bp。引物均由上海生工合成,扩增条件均为:预变性 95 °C 30 s;进入循环:95 °C 5 s,60 °C 30 s,共 40 个循环。以 18 S 为管家基因,运用 SYBR Green dye1 在 RT-PCR 仪上进行扩增。最后用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  表示 mRNA 表达量。

**2.5 统计学分析** 数据处理在 SPSS 18.0 软件上进行,均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用 Dunnett T3 法分析,以  $P < 0.05$

为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 小鼠一般状况** 正常组小鼠精神状况良好,动作灵活,反应灵敏,皮毛光泽度好。模型组小鼠表现明显多尿、多饮、肥胖、精神萎靡,反应迟钝,皮毛的光泽度低。各治疗组饮食饮水量及多尿症状均有不同程度的改善,精神状况稍好于模型组,但仍不及正常组。其间,AG490 组,SYM 组,YSYZ 组各死 1 只。

**3.2 对肝、肾功能的影响** 分析各组小鼠的 AST,ALT 均没有显著差异,表明复方鱼腥草各提取物均无明显肝、肾毒性。

**3.3 24 h 尿 Alb** 与正常组比较,模型组 Alb 显著升高 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,AG490 组、复方鱼腥草 SYM 组,ZDC 组,ST 组的尿 Alb 排泄均降低,其中 SYM 组,ZDC 组有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),与 ST 组比较,ZDC 组降低显著 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**3.4 24 h 尿蛋白定量** 与模型组相比,AG490 组,SYM 组,ZDC 组,ST 组的 24 h 尿蛋白量均降低;与 ST 组比较,各提取物组没有差异,但 ZDC 组,ST 组与正常组相比没有差异。见表 2。

表 1 复方鱼腥草不同提取部位对 db/db 小鼠尿 Alb 排泄的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of different extraction fraction from compound Yuxingcao on urinary albumin excretion in db/db mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	24 h 尿 Alb/μg			
			0 周	2 周	5 周	8 周
正常	7	-	6.44 ± 2.26	9.48 ± 2.50	7.40 ± 1.95	9.29 ± 2.05
模型	7	-	18.24 ± 4.24 <sup>1)</sup>	23.46 ± 5.97 <sup>1)</sup>	29.13 ± 8.27 <sup>1)</sup>	19.40 ± 4.58 <sup>1)</sup>
AG490	6	0.001	15.56 ± 5.19	27.48 ± 9.54	28.12 ± 3.87	14.66 ± 6.23
石油醚提取部位	6	7.8	25.38 ± 5.12	25.05 ± 4.04	28.54 ± 1.49	13.92 ± 1.69 <sup>2)</sup>
乙酸乙酯提取部位	6	7.8	23.45 ± 4.65	19.42 ± 4.17	24.80 ± 3.58	30.71 ± 2.33 <sup>2)</sup>
正丁醇提取部位	7	7.8	18.48 ± 4.99	24.69 ± 5.30	20.73 ± 1.53 <sup>2)</sup>	11.52 ± 2.14 <sup>2),3)</sup>
水提取部位	7	7.8	19.82 ± 4.62	14.10 ± 8.04 <sup>2)</sup>	23.18 ± 1.31 <sup>2)</sup>	16.14 ± 4.13

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与水提组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

表 2 复方鱼腥草不同提取部位对 db/db 小鼠 24 h 尿蛋白的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Influence of different extraction fraction from compound Yuxingcao on 24 h urine protein in db/db mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	24 h 尿蛋白/mg			
			0 周	2 周	5 周	8 周
正常	7	-	0.24 ± 0.12	0.44 ± 0.19	0.37 ± 0.10	0.36 ± 0.09
模型	7	-	0.94 ± 0.29 <sup>1)</sup>	1.23 ± 0.89 <sup>1)</sup>	1.16 ± 0.36 <sup>1)</sup>	1.05 ± 0.53 <sup>1)</sup>
AG490	6	0.001	1.03 ± 0.87	1.11 ± 0.32	1.18 ± 0.34	0.43 ± 0.06 <sup>2)</sup>
石油醚提取部位	6	7.8	1.20 ± 0.54	1.20 ± 0.36	1.21 ± 0.28	0.85 ± 0.58
乙酸乙酯提取部位	6	7.8	0.91 ± 0.12	0.75 ± 0.34	0.85 ± 0.23	0.93 ± 0.26
正丁醇提取部位	7	7.8	0.85 ± 0.33	1.08 ± 0.28	0.70 ± 0.18 <sup>2)</sup>	0.63 ± 0.22
水提取部位	7	7.8	0.91 ± 0.26	0.56 ± 0.30 <sup>2)</sup>	0.84 ± 0.10	0.58 ± 0.32

**3.5** 对 db/db 小鼠 FN, FPG 的影响 与模型组相比, YSYZ 组, ZDC 组, ST 组的 FN 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 与 ST 组比较, ZDC 组降低显著 ( $P < 0.05$ ); 各治疗组的 FPG 差异无统计学意义。见表 3。

**3.6** 对 JAK/STAT 通路部分基因表达的影响 RT-PCR 结果显示, 与正常组比较, 模型组 JAK2mRNA,

STAT1mRNA, STAT3mRNA, SOCS-1mRNA 表达明显升高; 但各治疗组 JAK2mRNA, STAT3mRNA 表达变化无显著差异; 与模型组相比, AG490 组, SYM 组, YSYZ 组, ZDC 组的 STAT1mRNA 表达显著降低 ( $P < 0.05$ ); 而 ST 组和 ZDC 组的 SOCS1mRNA 表达显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 复方鱼腥草不同提取部位对 FN, HbA1c, FPG 变化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Influence of different extraction fractions from compound Yuxingcao on FN, HbA1c, FPG ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	FN/mg·L <sup>-1</sup>	FPG/mmol·L <sup>-1</sup>
正常	7	-	303.85 ± 22.27	9.67 ± 0.31
模型	7	-	375.60 ± 59.51 <sup>1)</sup>	25.31 ± 12.70 <sup>1)</sup>
AG490	6	0.001	357.13 ± 48.50	25.08 ± 4.40
石油醚提取部位	6	7.8	358.93 ± 18.30	32.89 ± 5.54
乙酸乙酯提取部位	6	7.8	311.08 ± 43.66 <sup>2)</sup>	22.20 ± 11.59
正丁醇提取部位	7	7.8	261.29 ± 2.50 <sup>2 3)</sup>	22.98 ± 11.94
水提取部位	7	7.8	289.66 ± 8.25 <sup>2)</sup>	20.46 ± 6.07

表 4 复方鱼腥草不同提取部位对 JAK/STAT 通路相关基因变化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Effect of different extraction fractions from compound Yuxingcao on related gene in JAK/STAT pathway ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	mRNA/2 <sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>			
			JAK2	STAT1	STAT3	SOCS1
正常	7	-	0.55 ± 0.10	0.62 ± 0.22	0.63 ± 0.19	0.29 ± 0.08
模型	7	-	1.28 ± 0.36 <sup>1)</sup>	0.71 ± 0.12	2.81 ± 1.34 <sup>1)</sup>	0.82 ± 0.30
AG490	6	0.001	1.35 ± 0.62	0.44 ± 0.05 <sup>2)</sup>	1.86 ± 0.60	0.38 ± 0.16
石油醚提取部位	6	7.8	1.29 ± 0.41	0.39 ± 0.04 <sup>2)</sup>	1.61 ± 0.34	0.56 ± 0.12
乙酸乙酯提取部位	6	7.8	1.24 ± 0.32	0.33 ± 0.09 <sup>2)</sup>	1.85 ± 0.66	0.48 ± 0.16
正丁醇提取部位	7	7.8	0.84 ± 0.66	0.35 ± 0.19 <sup>2)</sup>	1.67 ± 1.47	5.27 ± 3.68 <sup>2)</sup>
水提取部位	7	7.8	1.60 ± 0.46	0.81 ± 0.27	1.92 ± 0.78	8.51 ± 7.34 <sup>2)</sup>

#### 4 讨论

DN 是导致终末期肾衰竭的主要原因之一, 其发病机制复杂多样, 而中医药在防治 DN 方面优势突出, 中医药防治 DN 及其机制的研究亦成为热点。

尿 Alb 和尿蛋白是肾脏损伤的重要标志, 对临床诊断早期 DN 具有重要意义。本实验给药前 db/db 小鼠的尿 Alb 和尿蛋白明显高于 db/m 小鼠, 说明已是 DN 阶段, 且前期研究已发现单味鱼腥草和牛蒡子及复方鱼腥草<sup>[4-5]</sup> 都有降低 DN 模型鼠的尿白蛋白和 24 h 尿蛋白作用, 且研究发现复方鱼腥草的醇提液效果更明显。本研究进一步发现其醇提液的正丁醇萃取物给药组, 效果优于其他提取物组。再次说明复方鱼腥草可降低 DN 小鼠肾脏的尿白蛋白和尿蛋白的排泄, 进而保护肾功能。

FN 是细胞外基质 (ECM) 的重要组成部分, 被

用来评价基质积聚程度的指标, FN 生成过量导致肾小球基底膜增厚及 ECM 沉积。因此, 抑制 FN 合成能有效抑制基底膜增厚和 ECM 沉积的程度<sup>[8]</sup>, 被认为是有效改善 DN 的方法。临床报道<sup>[9]</sup> 抑制 FN 分泌被考虑用于降低 2 型糖尿病病人并发症风险。此外, 多项研究显示通过抑制由于高糖等诱导的不同的信号通路的激活来抑制 FN 的分泌<sup>[10-12]</sup>; 且抑制 JAK/STAT 通路的激活<sup>[1]</sup>, 可减少 TGF-β<sub>1</sub> 的表达和 FN 的合成, 从而改善肾损伤。本研究也发现 YSYZ 组, ZDC 组, ST 组均可明显降低 db/db 小鼠 FN 的分泌, 且正丁醇萃取物组效果较好, 提示复方鱼腥草可能通过抑制 JAK/STAT 通路的激活以减少 FN 的分泌, 进而改善肾损伤。

DN 近年来被认为是一种慢性炎症性疾病, 炎症通路在 DN 发展过程中发挥着重要作用<sup>[13-14]</sup>。

JAK/STAT 通路是一条新近被发现的炎症信号通路, 研究报道, JAK/STAT 信号转导通路的负性调控因子(SOCS-1)在肾脏中过表达, 能减轻 DN 的肾脏病理改变<sup>[15]</sup>。SOCS 基因表达通常为阴性, 受到刺激后快速合成, SOCS 蛋白结合磷酸化 JAK, 抑制下游通路的激活, 参与 JAK/STAT 通路的负反馈调节。并且可能通过 JAK/STAT 通路抑制高糖诱导的 TGF- $\beta_1$  的表达和 FN 的合成<sup>[2]</sup>。且有报道提出可能存在 JAK/STAT/SOCS 系统轴, 通过升高 SOCS 蛋白抑制 JAK/STAT 通路, 就可以有效延缓 DN 的发生发展<sup>[7]</sup>。本实验结果显示, 各提取物均能不同程度的降低 STAT1, 但对 JAK2mRNA, STAT3mRNA 表达没有影响, 而 ZDC 组和 ST 组明显升高 SOCS-1mRNA 表达, 其分子机制需进一步探索。

复方鱼腥草能通过有效降低 db/db 小鼠 24 h 尿蛋白, 尿 Alb 和 FN 的分泌改善肾损伤, 但降低 FPG 的效果不明显, 且其醇提物的正丁醇萃取物组较好。其机制可能与调节 JAK-STAT-SOCS 通路的基因表达有关, 然而其具体分子机制还需进一步深入研究。

#### [参考文献]

[1] 丁武杰, 放敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路及  $\alpha$ -SMA、FN 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 484-487.

[2] Shi Y H, Zhang Y L, Duan H J, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 reduces high glucose-induced TGF- $\beta_1$  and fibronectin synthesis in human mesangial cells [J]. FEBS, 2008, 582(23/24): 3484-3488.

[3] 王海颖, 陆敏, 鲍珺璐. 鱼腥草合剂对糖尿病大鼠肾脏 CTGF 和 TGF- $\beta_1$  表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(21): 2143-2148.

[4] Wang H Y, Bao J L. Effect of houttuynia cordata aetherolea on adiponectin and connective tissue growth factor in a rat model of diabetes mellitus [J]. JTCM, 2012, 32(1): 58-62.

[5] 鲍珺璐, 王海颖. 鱼腥草合剂对 db/db 糖尿病小鼠肾损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 165-169.

[6] Makino H, Miyamoto Y, Sawai K, et al. Altered gene expression related to glomerulogenesis and podocyte structure in early diabetic nephropathy of db/db mice and its restoration by pioglitazone [J]. Diabetes, 2006, 55(10): 2747-2756.

[7] Guadalupe O M, Virginia L P, Oscar L F, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(5): 763-772.

[8] 熊荣兵, 符晓骏, 何立群. 肾糖颗粒对糖尿病肾病大鼠 C-IV 与 FN 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(8): 677-680.

[9] Hala O E I M, Hanaa H A, Atef A B, et al. Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy [J]. Clin Biochem, 2012, 45(9): 646-650.

[10] Lan T, Liu W H, Xie X, et al. Berberine suppresses high glucose-induced TGF- $\beta_1$  and fibronectin synthesis in mesangial cells through inhibition of sphingosine kinase1/AP-1 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 697(1/3): 165-172.

[11] Jia Q Q, Wang J C, Long J, et al. Sesquiterpene lactones and their derivatives inhibit high glucose-induced NF- $\kappa$ B activation and MCP-1 and TGF- $\beta_1$  expression in rat mesangial cells [J]. Molecules, 2013, 18(10): 13061-13077.

[12] Yang J, Zeng Z, Wu T, et al. Emodin attenuates high glucose-induced TGF- $\beta_1$  and fibronectin expression in mesangial cells through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway [J]. Science Direct, 2013, 319(20): 3182-3189.

[13] Rivero A, Mora C, Muros M, et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy [J]. Clinic Science, 2009, 116(6): 479-492.

[14] Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. Front Endocrinol, 2013, 4(7): 1-15.

[15] 杨绪枫, 王筱霞, 汪年松, 等. 舒洛地特对糖尿病大鼠肾脏病变和 SOCS-1、TGF- $\beta_1$  表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(9): 773-776.

[责任编辑 聂淑琴]