

# 柿叶黄酮对糖尿病肾病大鼠血糖值及肾组织中 TGF- $\beta_1$ 和 MMP-9 的影响

零伟德<sup>1\*</sup>, 杜刚<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530000; 2. 广西医科大学第一附属医院, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的:**观察柿叶黄酮对大鼠糖尿病肾组织中转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的影响, 并探讨其作用机制。**方法:**50 只 SD 大鼠 ip 链脲佐菌素 (STZ) 溶液  $120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 对大鼠进行糖尿病大鼠模型造模。随机将造模成功大鼠分为模型组, 氨基胍组 ( $0.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), 柿叶黄酮高、中、低剂量组 (400, 200, 100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), 每组 10 只大鼠, 另设正常组大鼠 10 只。氨基胍组、柿叶黄酮组 ig 给药 (1 次/天), 连续给药 12 周, 期间给予模型组和正常组等体积生理盐水。给药前及给药期间每隔 3 周测大鼠 24 h 尿蛋白含量及空腹血糖 (FBG), 末次给药 2 h 后处死大鼠, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察肾脏病理学变化, 采用生化仪测定肾组织匀浆中丙二醛 (MDA), 超氧化物歧化酶 (SOD), 糖基化终产物 (AGEs) 及果糖胺 (FTS) 水平, 蛋白质免疫印迹 (Western blot) 法检测肾脏组织中 TGF- $\beta_1$  和 MMP-9 的蛋白表达。**结果:**与正常组比较, 模型组中大鼠 24 h 尿蛋白含量及 FBG 含量持续增高, 肾组织中 MDA, AGEs, FTS 含量升高明显, SOD 水平明显下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 柿叶黄酮各剂量组明显降低 24 h 尿蛋白含量及 FBG 含量及肾组织中 MDA, AGEs, FTS 含量, 明显升高 SOD 水平 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 明显下调肾组织中 TGF- $\beta_1$  和上调 MMP-9 的蛋白水平 ( $P < 0.05$ ), 其中柿叶黄酮高剂量组作用较为明显。**结论:**柿叶黄酮对糖尿病肾病大鼠有一定保护作用, 其机制与柿叶黄酮的降糖、降脂、降低氧化应激水平及非酶糖基化的作用以及抑制 TGF- $\beta_1$  和 MMP-9 蛋白相关。

**[关键词]** 柿叶黄酮; 糖尿病肾病; 转化生长因子- $\beta_1$ ; 基质金属蛋白酶-9

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0139-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160139

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160628.1412.026.html>

**[网络出版时间]** 2016-06-28 14:12

## Effect of Flavonoid from *Diospyros kaki* Leaves on TGF- $\beta_1$ and MMP-9 in Blood Glucose Levels and Kidney Tissues of Rats with Diabetic Nephropathy

LING Wei-de<sup>1\*</sup>, DU Gang<sup>2</sup>

(1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the protective mechanism of flavonoid from *Diospyros kaki* leaves (FDKL) on transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) of diabetic nephropathy (DN) rats. **Method:** The 50 DN rats were intraperitoneally injected with streptozotocin (STZ) ( $120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) to establish the rat diabetic model. The blood glucose was measured before modeling, and the DN rats were randomly divided into model group, aminoguanidine group, FDKL low, medium and high-dose ( $100, 200, 400 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) groups, with 10 rats in each group. Normal group was composed of 10 normal rats. The rats were administrated with the corresponding medicines for 12 weeks, and the rats of normal and model groups were given equal volume of normal saline. Before and during the administration, the 24 h urine protein and fasting blood

**[收稿日期]** 20150806(006)

**[基金项目]** 广西自然科学基金青年项目(2013JJBA40062)

**[通讯作者]** \* 零伟德, 主管中药师, 从事中药抗糖尿病研究, Tel:0771-2188018, E-mail: lingweide2015@163.com

glucose (FBG) were determined every 3 weeks. Two hours later after the last administration, the levels of methane dicarboxylic aldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced glycation end products (AGEs) and fructosamine (FTS) in kidney tissues were tested after the treatment. The changes of kidney morphology were tested through HE-staining. The expressions of TGF- $\beta_1$  and MMP-9 in kidney tissues were detected using Western blot. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed continuous increase in 24 h urine protein and FBG content, and the levels MDA, AGEs, FTS in kidney tissues, and significantly decrease in SOD ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with the model group, all of FDKL groups showed significant reduction in 24 h urine protein and the levels MDA, AGEs, FTS in kidney tissues, and significant increase in SOD ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), notable decrease in TGF- $\beta_1$  in kidney tissues, and up-regulation in MMP-9 ( $P < 0.05$ ), particularly FDKL high-dose group. **Conclusion:** FDKL has a protective effect on diabetic nephropathy rats, and its mechanisms are associated with the decrease in blood glucose, lipid, oxidative stress and non-enzymatic glycosylation and the inhibition of TGF- $\beta_1$  and MMP-9 proteins.

[**Key words**] flavonoid from *Diospyros kaki* leaves; diabetic nephropathy; transforming growth factor- $\beta_1$ ; matrix metalloproteinase-9

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见也是最严重的微血管并发症, 严重威胁糖尿病患者健康。糖尿病高血糖状态所导致的代谢紊乱, 尤其是高血糖导致的蛋白质非酶性糖基化, 在 DN 诸多发病因素中备受关注。具体表现为蛋白质在体内反复糖基化, 形成非酶糖化终末产物 (AGEs), 引起机体组织产生病变<sup>[1]</sup>。目前临床治疗糖尿病肾病的药物不多, 因此研发对糖尿病肾病具有较好治疗效果的药物是近期国内外学者研究的热点。

柿叶性寒、味苦, 含有鞣质、黄酮苷、多糖、酚类、有机酸、挥发油等物质。具有抗氧化、清除自由基、降低血糖、抗癌防癌等多种功能<sup>[1-3]</sup>。本实验主要研究探讨柿叶黄酮 (flavonoid from *Diospyros kaki* leaves, FDKL) 对糖尿病肾病大鼠模型的作用, 为 FDKL 的开发提供基础数据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重 (180 ~ 200) g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK (桂) 2011-0005。

**1.2 药物及试剂** 柿叶经广西中医药研究院赖茂祥研究员鉴定为柿科植物柿 *Diospyros kaki* 的干燥叶, 购自玉林市药材市场。氨基胍、链脲佐菌素 (美国 Sigma 公司, 批号分别为 20140315, 20141129); 丙二醛 (MDA), 超氧化物歧化酶 (SOD) 和考马斯亮蓝试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号分别为 20140920, 20150329, 20141203); 果糖胺 (FTS) 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司产, 批号 20141022), 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 蛋白上样缓冲液 (上海西唐生物科

技有限公司, 批号 WB1403), 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司, 批号 SC-1441), 鼠抗兔转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 抗体 (上海江莱生物科技有限公司, 批号分别为 20140611, 20130620), 预染蛋白 Marker (西安润德生物技术有限公司, 批号 QE1302)。

**1.3 仪器** 罗氏卓越型血糖仪 (德国罗氏公司), 7150 型全自动生化分析仪及 850 型荧光分析仪 (日本日立公司), PT3502 型普天酶标仪 (北京普天新桥技术有限公司), 165-8001 型垂直电泳仪、转膜及显影设备 (美国 Bio-Rad 公司)。

## 2 方法

**2.1 糖尿病肾病大鼠模型建立**<sup>[4]</sup> 取 SD 大鼠, 适应性喂食 1 周后, 一次性 ip 链脲佐菌素 (STZ) 溶液 (120 mg · kg<sup>-1</sup>)。造模期间标准喂养, 自由饮水。造模 1 周后尾静脉取血测空腹血糖  $\geq 16.7$  mmol · L<sup>-1</sup>, 造模成功。

**2.2 FDKL 提取**<sup>[5]</sup> 取新鲜柿叶, 80 °C 下以 80% 乙醇回流提取 2 h, 乙酸乙酯及乙醇对提取液萃取分离后, 聚酰胺树脂法将乙酸乙酯萃取液吸附分离, 得到 FDKL, 质量分数为 75%。

**2.3 给药及给药方法** 将 50 只糖尿病肾病大鼠随机分为模型组, 氨基胍组 (0.1 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>), FDKL 低、中、高剂量组 (100, 200, 400 mg · kg<sup>-1</sup>), 每组 10 只。另取大鼠 10 只作为正常组。每天 ig 给药 1 次, 连续 12 周。模型组和正常组每天 ig 给予等体积生理盐水。

**2.4 观察指标** 给药前及给药期间每隔 3 周, 取大鼠尾静脉血, 用血糖仪测定 FBG 1 次。同时收集 24

h 尿蛋白,考马斯亮蓝法测 24 h 尿白蛋白含量。末次给药 2 h 后,颈椎脱臼处死大鼠。取肾组织匀浆,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清液使用酶联免疫法测定测定果糖胺含量。荧光分析仪(发射波长 440 nm,激发波长 370 nm,狭缝 3 nm)测定 AGEs 荧光值。自定义荧光单位[每单位为牛血清白蛋白质量浓度为 1.0 g·L<sup>-1</sup>的磷酸盐缓冲液(PBS)荧光值],折算样品荧光强度。按试剂盒说明分别用羟胺法和硫代巴比妥酸法测 SOD 活性及 MDA 含量。HE 染色观察肾脏病理学变化。蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测肾脏中 TGF-β<sub>1</sub>,MMP-9 的蛋白表达,将 TGF-β<sub>1</sub>,MMP-9 蛋白的灰度值分别与内参

磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)的灰度值比较得到目的蛋白的相对含量。

**2.5 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学数据分析,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析法进行组间比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对糖尿病肾病大鼠 FBG 影响** 与正常组比较,模型组大鼠给药前后 FBG 增高明显( $P < 0.01$ );与模型组比较,FDKL 各剂量组给药期间 FBG 水平持续降低,在给药后第 12 周下降最明显( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 FDKL 对糖尿病肾病大鼠 FBG 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	给药前	给药后 3 周	给药后 6 周	给药后 9 周	给药后 12 周
正常	-	6.3 ± 0.6	5.21 ± 0.4	6.3 ± 0.5	6.7 ± 0.4	6.0 ± 0.3
模型	-	17.5 ± 3.1 <sup>2)</sup>	18.2 ± 3.3 <sup>2)</sup>	21.4 ± 4.3 <sup>2)</sup>	22.3 ± 4.9 <sup>2)</sup>	25.9 ± 5.8 <sup>2)</sup>
FDKL	100	17.8 ± 3.6	18.2 ± 1.8	17.1 ± 1.9	17.9 ± 0.3 <sup>3)</sup>	16.8 ± 0.5 <sup>3)</sup>
	200	16.8 ± 2.5 <sup>2)</sup>	16.2 ± 1.7	14.2 ± 0.7 <sup>3)</sup>	14.4 ± 0.8 <sup>3)</sup>	12.4 ± 0.8 <sup>4)</sup>
	400	18.1 ± 4.3	15.2 ± 2.6	11.3 ± 1.4 <sup>4)</sup>	10.3 ± 0.9 <sup>4)</sup>	8.6 ± 1.3 <sup>4)</sup>
氨基胍	100	17.2 ± 3.9	17.3 ± 3.2	14.3 ± 3.8 <sup>3)</sup>	11.7 ± 4.6 <sup>4)</sup>	9.7 ± 5.4 <sup>4)</sup>

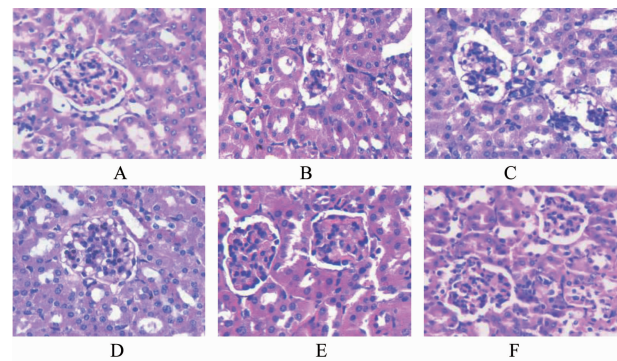
注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

**3.2 对大鼠肾组织病理学的影响** 正常组肾小球结构完整,基底膜清晰,并未有融合。模型组肾小球皱缩,基底膜融合明显,炎症细胞浸润。氨基胍给药组肾小球皱缩现象有所缓解,基底膜增生和融合减轻,炎症细胞浸润不明显。FDKL 400 mg·kg<sup>-1</sup>组肾小球形态完整,基底膜清晰完整、无融合空泡。见图 1。

有明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,FDKL 各剂量组及氨基胍组随给药时间的延长,24 h 尿蛋白水平持续降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。FDKL 在 400 mg·kg<sup>-1</sup>剂量下作用最明显。见表 2。

**3.4 对糖尿病肾病大鼠肾组织中 MDA, SOD, AGEs, FTS 影响** 与正常组比较,模型组大鼠肾组织中 MDA, AGEs, FTS 均有显著提高, SOD 水平下降( $P < 0.05$ );与模型组比较,FDKL 各剂量组不同程度降低 AGEs, FTS 水平,升高 SOD 水平, FDKL 200, 400 mg·kg<sup>-1</sup>剂量下明显降低 MDA 含量( $P < 0.05$ )。见表 3。

**3.5 对糖尿病大鼠肾组织中 TGF-β<sub>1</sub> 和 MMP-9 的影响** 与正常组比较,模型组糖尿病小鼠肾组织中 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白表达显著增加, MMP-9 蛋白表达明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,氨基胍组和 FDKL 400 mg·kg<sup>-1</sup>组均可下调糖尿病大鼠肾组织中 TGF-β<sub>1</sub> 的蛋白表达和上调 MMP-9 的蛋白表达( $P < 0.05$ ), FDKL 100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>组明显下调 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白( $P < 0.05$ )。见表 4,图 2。



A. 正常组;B. 模型组;C. FDKL 100 mg·kg<sup>-1</sup>;D. FDKL 200 mg·kg<sup>-1</sup>组;E. FDKL 400 mg·kg<sup>-1</sup>组;F. 氨基胍组 100 mg·kg<sup>-1</sup>组(图 2 同)

图 1 FDKL 对大鼠肾组织病理学的影响(HE, ×400)

Fig.1 Effects of FDKL on renal histopathological in rats(HE, ×400)

**3.3 对糖尿病肾病大鼠 24 h 尿蛋白影响** 与正常组比较,模型组大鼠给药前及给药后 24 h 尿蛋白均

### 4 讨论

糖尿病肾病的根本病因,是由于胰岛素分泌不

表 2 FDKL 对糖尿病肾病大鼠 24 h 尿蛋白的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	给药前	给药后 3 周	给药后 6 周	给药后 9 周	给药后 12 周
正常	-	5.11 ± 0.29	5.41 ± 0.43	5.23 ± 0.44	5.14 ± 0.24	5.24 ± 0.35
模型	-	42.21 ± 5.32 <sup>2)</sup>	58.01 ± 6.52 <sup>2)</sup>	69.04 ± 6.87 <sup>2)</sup>	74.57 ± 8.27 <sup>2)</sup>	91.93 ± 5.01 <sup>2)</sup>
FDKL	100	46.13 ± 5.85	48.39 ± 5.02 <sup>3)</sup>	51.26 ± 4.23 <sup>3)</sup>	59.83 ± 3.05 <sup>4)</sup>	67.14 ± 1.89 <sup>4)</sup>
	200	47.99 ± 6.25	47.21 ± 4.13 <sup>3)</sup>	49.59 ± 3.03 <sup>4)</sup>	43.37 ± 1.49 <sup>4)</sup>	38.38 ± 0.82 <sup>4)</sup>
	400	45.33 ± 5.28	42.51 ± 4.76 <sup>3)</sup>	35.78 ± 3.51 <sup>4)</sup>	30.39 ± 3.82 <sup>4)</sup>	23.43 ± 1.29 <sup>4)</sup>
氨基胍	100	47.98 ± 6.88	37.17 ± 4.73 <sup>4)</sup>	31.32 ± 3.81 <sup>4)</sup>	26.74 ± 1.69 <sup>4)</sup>	21.02 ± 0.95 <sup>4)</sup>

表 3 FDKL 对糖尿病肾病大鼠肾组织中 MDA, SOD, AGEs, FTS 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	MDA/mmol·g <sup>-1</sup>	SOD/U·mg <sup>-1</sup>	AGEs/U·mg <sup>-1</sup>	FTS/mmol·g <sup>-1</sup>
正常	-	1.47 ± 0.21	385.83 ± 26.74	1.21 ± 0.42	0.36 ± 0.06
模型	-	2.69 ± 0.28 <sup>1)</sup>	284.80 ± 23.66 <sup>1)</sup>	2.53 ± 0.76 <sup>1)</sup>	0.84 ± 0.11 <sup>1)</sup>
FDKL	100	2.48 ± 0.26	309.47 ± 23.95 <sup>3)</sup>	1.72 ± 0.69 <sup>3)</sup>	0.69 ± 0.09 <sup>3)</sup>
	200	1.97 ± 0.21 <sup>3)</sup>	332.85 ± 25.73 <sup>3)</sup>	1.65 ± 0.58 <sup>3)</sup>	0.53 ± 0.07 <sup>3)</sup>
	400	1.67 ± 0.23 <sup>3)</sup>	361.02 ± 24.18 <sup>3)</sup>	1.47 ± 0.55 <sup>3)</sup>	0.43 ± 0.09 <sup>3)</sup>
氨基胍	100	2.08 ± 0.23 <sup>3)</sup>	374.95 ± 27.03 <sup>3)</sup>	1.31 ± 0.75 <sup>3)</sup>	0.46 ± 0.09 <sup>3)</sup>

表 4 FDKL 对糖尿病大鼠肾组织中 TGF-β<sub>1</sub> 和 MMP-9 蛋白的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Effects of FDKL on renal tissue TGF-β<sub>1</sub> and MMP-9 protein in diabetic nephropathy rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	TGF-β <sub>1</sub>	MMP-9
正常	-	0.11 ± 0.02	0.98 ± 0.13
模型	-	0.75 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.41 ± 0.07 <sup>2)</sup>
FDKL	100	0.63 ± 0.09 <sup>3)</sup>	0.45 ± 0.10
	200	0.56 ± 0.14 <sup>3)</sup>	0.53 ± 0.08
	400	0.41 ± 0.08 <sup>3)</sup>	0.74 ± 0.12 <sup>3)</sup>
氨基胍组	100	0.37 ± 0.09 <sup>3)</sup>	0.85 ± 0.11 <sup>4)</sup>

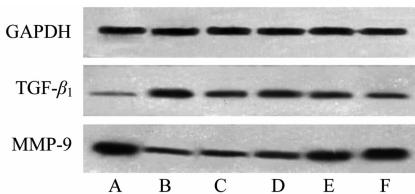


图 2 各组大鼠肾组织中 TGF-β<sub>1</sub> 和 MMP-9 蛋白的表达

Fig. 2 Expression renal tissue TGF-β<sub>1</sub> and MMP-9 protein in diabetic nephropathy rats of each groups

足,引发的高血糖及一系列代谢紊乱。研究表明,高血糖是糖尿病血管并发症最重要的因素之一,因此在糖尿病肾病治疗中,控制血糖显得尤为关键<sup>[6]</sup>。此外,蛋白质非酶糖基化和糖尿病肾病也密切相关<sup>[7]</sup>。蛋白质葡萄糖非酶糖化过程中所形成的中

间产物 FTS,和蛋白质非酶糖基化反应终末产物 AGEs,可共同作用,在肾小球管壁聚积增多,导致肾小球体积增大,基底膜变厚,致使肾小球硬化<sup>[8]</sup>。且 AGEs 可使细胞外基质分子结构改变,导致肾小球基底膜支架结构的孔径变大,通透性增高,形成蛋白尿<sup>[9]</sup>。本实验结果表明,模型组的肾组织 FTS, AGEs 的含量均显著高于正常组,而 FDKL 各剂量组中 FTS, AGEs 水平均出现不同程度降低。提示 FDKL 可能是通过降低蛋白质非酶糖基化的水平,从而减轻肾损伤。

MMPs 能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,是肾脏内主要的基质降解酶体系,有抑制肾小球内细胞外基质的沉积的功能<sup>[10]</sup>。转化生长因子-β<sub>1</sub> 主要条件细胞的生长和分化<sup>[11]</sup>。肾小球和肾小管上皮细胞分泌出 TGF-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>1</sub> 的含量提高会刺激 IV 型胶原,增加细胞外基质的合成。同时使纤维酶原激活剂的活性降低,抑制 MMPs 的生成,减少金属蛋白酶抑制物的含量,减少 IV 型胶原的降解,使细胞外基质在肾脏的堆积<sup>[12-13]</sup>。

糖尿病肾病发病机制复杂,其中氧化应激是使其发病机制之一<sup>[14]</sup>。高血糖的持续可致体内氧化应激水平升高,而肾脏是易受氧化应激攻击的器官。具体表现为肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞氧自由基生成量增加,继而发生一系列氧化反应,导致细

胞损伤,以及基质重构、纤维化和信号通路异常,这些损伤促进了糖尿病肾病发生和发展<sup>[15]</sup>。SOD 为评价氧化应激的常用指标,功能表现为清除自由基,保护细胞免受损伤,SOD 数值下降表明氧化应激水平上升。MDA 为脂质过氧化的代谢产物,其含量能反应出细胞脂质过氧化的程度,MDA 数值下降表明氧化应激水平下降<sup>[16]</sup>。

本实验结果显示,给药 12 周后,与模型组比较,FDKL 各剂量组不同程度持续降低 24 h 尿蛋白水平及空腹血糖值。本研究数据表明,中剂量组下此效果最为明显。模型组肾组织中 SOD 显著降低,而 MDA 含量增加;FDKL 各剂量组显著降低肾组织 MDA 含量,提高 SOD 活力,提示 FDKL 具有一定的降糖作用,且对糖尿病肾病大鼠的氧化应激损伤具有一定保护作用。

[参考文献]

[ 1 ] 鲁周民,郑皓,刘月梅,等. 柿叶的药理作用研究进展及开发利用现状[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版,2007,35(12):81-86.  
[ 2 ] 宫汝飞,马新博. 柿叶黄酮药理作用研究进展[J]. 中医药报,2012,40(4):130-132.  
[ 3 ] 刘莉华,宛晓春,李大祥. 黄酮类化合物抗氧化活性构效关系的研究进展[J]. 安徽农业大学学报,2002,29(3):265-270.  
[ 4 ] 李丽华,赵志刚,喻丽珍. 香椿叶总黄酮对早期糖尿病肾病大鼠血糖值及血清中 SOD、MDA 水平的影响[J]. 赤峰学院学报,2012,28(6):43-44.  
[ 5 ] 王英姿,张胜海,段飞鹏,等. 柿叶中黄酮类成分的化学研究[J]. 天津中医药,2014,31(8):501-503.  
[ 6 ] Dronavalli S, Duka I, Bakris G L. The pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. J Nat Clin Pract Endorinal

Metab, 2008, 4(8):444-452.

[ 7 ] Nakayama S, Watada H. The impact of strict glycemic control on diabetic microangiopathy[J]. Nihon Rinsho, 2010, 68(9):131-135.  
[ 8 ] 张悦,周娟,陆海英,等. 晚期糖基化终产物在糖尿病肾病中的病理作用[J]. 生理科学进展,2009,40(4):372-375.  
[ 9 ] Singh V P, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(1):1-14.  
[ 10 ] 包慧兰,叶赏和,楼时先,等. 早期糖尿病肾病血清 HGF, CysC 和 TGF- $\beta_1$  水平及平肾汤干预的影响[J]. 中国中药杂志,2014,39(6):1128-1131.  
[ 11 ] 刘浩,魏伟. TGF- $\beta$  信号转导通路及其为靶点的肝纤维化治疗[J]. 中国药理学通报,2007,23(5):561-565.  
[ 12 ] 罗勇. 糖尿病肾病与 IV 型胶原的关系[J]. 医学理论与实践,2005,18(7):745-748.  
[ 13 ] 许娟,亓文波,亓春花. IV 型胶原酶与糖尿病肾病[J]. 泰山医学院学报,2007,28(10):837-840.  
[ 14 ] Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2006, 95(14):1681-1687.  
[ 15 ] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes oxidative stress and therapeutic strategies [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 18(9):2709-2729.  
[ 16 ] 付婷,陈洋,姜爱花. 氧化应激与糖尿病肾病的关系[J]. 西南军医,2012,14(2):278-280.

[责任编辑 周冰冰]