

周东月,王春璐,任艳平,等. 黄连多糖通过抑制氧化应激和炎症反应减轻糖尿病大鼠肾损伤的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 37-42.

Zhou DY, Wang CL, Ren YP, et al. *Coptis chinensis* polysaccharide protects against renal injury in diabetic rats by suppressing oxidative stress and inflammation reaction [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 37-42.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.006

黄连多糖通过抑制氧化应激和炎症反应减轻糖尿病大鼠肾损伤的实验研究

周东月¹, 王春璐², 任艳平³, 宋 伍², 刘 智², 姜 爽^{2*}, 郭 焱^{2*}

(1. 长春中医药大学药学院, 长春 130117; 2. 长春中医药大学临床医学院, 长春 130117;
3. 修正药业集团长春高新制药有限公司, 长春 130021)

【摘要】 目的 研究黄连多糖对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用及潜在机制。方法 采用腹腔一次性注射 STZ(60 mg/kg) 建立糖尿病大鼠模型, 将建模成功的 SD 大鼠随机分为模型组、d 黄连多糖高(300 mg/kg/d)、低(100 mg/kg/d) 剂量组及氯沙坦钾组(30 mg/kg/d), 每组 10 只; 另选取 SD 大鼠 10 只作为正常组。灌胃给药, 1 次/d; 8 周后, 检测黄连多糖对糖尿病大鼠体质量、肾质量体质量比、BUN、Scr、24 h 尿蛋白、肾组织病理形态、SOD、CAT、GSH-Px、MDA、IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 表达的影响。结果 与模型组比较, 黄连多糖组大鼠体质量显著增加, 而肾质量体质量比明显减小; 同时, 黄连多糖组大鼠 BUN、Scr 水平及 24 h 尿蛋白显著降低, 且肾组织病理形态明显减轻; 黄连多糖还可以提高肾组织 SOD、CAT、GSH-Px 活性, 降低肾组织 MDA 含量及血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量。结论 黄连多糖具有减轻糖尿病大鼠肾损伤的作用, 该作用与抑制氧化应激及炎症反应有关。

【关键词】 黄连多糖; 糖尿病; 氧化应激; 炎症反应; 肾损伤; 大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0037-06

Coptis chinensis polysaccharide protects against renal injury in diabetic rats by suppressing oxidative stress and inflammation reaction

ZHOU Dongyue¹, WANG Chunlu², REN Yanping³, SONG Wu², LIU Zhi²,
JIANG Shuang^{2*}, GUO Yan^{2*}

(1. Pharmaceutical College, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China.

2. Clinical Medicine College, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 131017.

3. Xiuzheng Pharmaceutical Group of Changchun High-Tech Pharmaceutical Co. LTD., Changchun 130021)

【Abstract】 **Objective** To investigate the protective effect and mechanism of action of *Coptis chinensis* polysaccharide (CCPW) on the kidney in a streptozotocin (STZ)-induced rat model of diabetes. **Methods** A Sprague-Dawley (SD) rat model of diabetes was established by intraperitoneal injection of STZ (60 mg/kg). The diabetic rats were randomly divided into disease model, high-dose CCPW (300 mg/kg/d), low-dose CCPW (100 mg/kg/d) and losartan (30 mg/kg/d) groups, containing 10 rats each. A group of 10 non-diabetic SD rats was included as the normal control group. The rats were intragastrically administered the drugs once a day continuously for 8 weeks. At the end of the 8-week

【基金项目】 吉林省卫生与健康技术创新项目(2018J110); 吉林省中医药科技项目(2017009); 国家级“大学生创新创业训练计划”项目(201710199019)。

【作者简介】 周东月(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理。E-mail: 2889248207@qq.com

【通信作者】 姜爽(1982—), 男, 副教授。E-mail: jiangshuang_2000@163.com

administration period, the effects of CCPW on body weight, kidney-to-body weight ratio, serum BUN and SCr levels, 24-hour urine protein levels, pathological changes in renal tissue, changes in the activity of the antioxidant enzymes SOD, CAT and GSH-Px, MDA content, and changes in the expression of IL-6, hs-CRP and TNF- α were observed in the diabetic rats. **Results** Compared with the disease model group, the CCPW-treated diabetic rats demonstrated a significant increase in body mass and a significant decrease in the kidney-to-body weight ratio. Significant decreases in serum BUN and SCr levels as well as the 24-hour urine protein level were also observed. Pathological changes in the renal tissues of CCPW rats were also less apparent, when compared with the untreated disease model animals. SOD, CAT and GSH-Px activity in renal tissues was significantly elevated, while MDA content and IL-6, hs-CRP and TNF- α expression in the serum were significantly reduced in the CCPW-treated groups. **Conclusions** CCPW may have a protective effect on the renal tissue of diabetic rats, possibly through its inhibition of oxidative stress and inflammation.

[Keywords] *Coptis chinensis* polysaccharide; diabetes; oxidative stress; inflammatory reaction; renal injury; rat

黄连是传统中药材之一,为毛茛科植物,具有抗糖尿病、抗癌及抗炎等多种药理作用,应用广泛^[1-2]。研究发现,以黄连为主要成分的黄连解毒汤可以通过调控血糖,下调 caspase-3、p38MAPK、TGF- β 1 的表达及降低氧化应激的水平,发挥保护 DN 大鼠损伤作用^[3]。此外,黄连中的活性成分黄连素也可以通过改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激反应、降低糖基化终末产物的含量等机制,改善早期 DN 患者血管内皮功能,从而发挥对肾的保护作用^[4]。本课题组的前期工作也证实,黄连中的水溶性成分黄连多糖(CCPW)具有较好的抗糖尿病和改善胰岛素抵抗作用^[5-6]。鉴于以上原因,并充分考虑氧化应激及炎症反应在糖尿病肾病进展中的重要作用,本研究以链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病模型大鼠为研究对象,在明确黄连多糖具有减轻肾损伤作用的基础上,探讨其对氧化应激和炎症反应的影响,初步阐明作用机制,从而为黄连多糖的临床应用奠定基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SD 大鼠 100 只,雄性、清洁级,8 周龄,体质量(200 \pm 20) g,购自吉林大学实验动物中心[SCXK(吉)2016-0001],SD 大鼠饲养于长春中医药大学净月校区动物房内[SYXK(吉)2018-0014],饲养于光照 12 h/12 h 明暗交替、温度(24 \pm 2) $^{\circ}$ C、相对湿度 70%条件下。本研究经长春中医药大学动物实验伦理委员会批准(审批号:2017011),实验期间按照 3R 原则给予实验动物人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

黄连多糖由本实验室自制^[7];STZ(纯度>98%,批号 0210055701,规格 1 g)和氯沙坦钾片(批号

180624,规格 100 mg)分别购于美国 Sigma 公司和默沙东公司;SOD(批号 20180108)、CAT(批号 20170418)、GSH-Px(批号 20171219)、MDA(批号 20170531)、IL-6(批号 20180325)、hs-CRP(批号 20171108)和 TNF- α (批号 20171022)检测试剂盒由南京建成生物技术有限公司提供。QUINTIX224-1CN 电子天平(德国赛多利斯公司),B200 V 全自动生化分析仪(南京英诺华公司),XI5300 荧光倒置显微镜(日本 Olympus 公司),754 紫外可见分光光度计(上海菁华公司),Multiskan FC 酶标仪(美国赛默飞世尔公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 糖尿病模型建立、分组及给药

SD 大鼠适应环境 1 周后,糖尿病大鼠模型采用腹腔注射 STZ(60 mg/kg)法建立。将建模成功的大鼠(血糖 \geq 16.7 mmol/L)按体质量随机分为模型组、d 黄连多糖高(300 mg/kg/d)、低(100 mg/kg/d)剂量组及氯沙坦钾组(30 mg/kg/d),每组 10 只;另随机选取 SD 大鼠 10 只作为正常组。糖尿病模型建立成功的第 2 d 灌胃给药,1 次/d;而模型组大鼠和正常组大鼠用等体积的生理盐水灌胃,给药持续 8 周。给药期间记录体质量变化情况。

1.3.2 血清 Scr、BUN 含量测定及 24 h 尿蛋白定量

给药结束后,腹主动脉取血,离心分离血清,低温保存备用;一部分血清采用全自动生化分析仪检测 Scr 和 BUN 水平,剩余血清用于测定 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量。代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,尿蛋白定量采用考马斯亮蓝 G-250 法测定。

1.3.3 肾组织病理观察

主动脉取血完成后,颈椎脱臼法处死大鼠,无菌分离肾组织;精确称重并记录;一部分肾组织用于 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 MDA 含量等抗氧化指

标的测定,另一部分肾组织采用 HE 染色法观察黄连多糖对肾组织病理改变的影响。

1.3.4 肾组织 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 MDA 含量检测

取“1.3.3”中剩余肾组织,放在冰上,加入预冷至 0℃ 的生理盐水,比例为 1:10;充分研磨,离心,取上清液,制备 10% 肾组织匀浆液;采用分光光度法,按照 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 MDA 含量检测试剂盒说明书的操作步骤进行检测。

1.3.5 血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 含量检测

取“1.3.2”中剩余血清,采用 ELISA 法,按照 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 含量检测试剂盒说明书的操作步骤进行检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计软件进行处理,所得数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 One-way ANOVA 法分析,当 $P < 0.05$ 时,表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 黄连多糖对各组大鼠体质量与肾质量体质量比的影响

与正常组比较,从第 2 周开始,模型组大鼠体质量显著降低($P < 0.05$),这种趋势一直持续到给药结束;而肾质量体质量比显著增加($P < 0.05$)。与模型组比较,氯沙坦钾组及黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠体质量均有不同程度的增加,从第 6 周开始,差异有统计学意义($P < 0.05$);而肾质量体质量比显著下降($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 黄连多糖对各组大鼠体质量与肾质量体质量比的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of CCPW on body weight and kidney-to-body weight ratio in the rats of each experimental group

分组 Groups	2 周 (g) 2 weeks	4 周 (g) 4 weeks	6 周 (g) 6 weeks	8 周 (g) 8 weeks	第 8 周肾质量/体质量 (%) Kidney weight/ body weight ratio at 8weeks
正常组 Normal group	228.67±24.20	257.27±31.21	302.28±34.86	365.82±38.14	2.78±0.37
模型组 Model group	190.11±25.45*	186.65±27.93*	183.65±22.10*	176.92±19.05*	7.22±1.46*
氯沙坦钾组 Losartan group	195.75±26.40	214.25±20.52	237.09±26.18 [#]	256.63±34.28 [#]	4.03±0.58 [#]
黄连多糖高剂量组 High-dose CCPW group	197.55±20.98	209.94±21.61	224.43±30.13 [#]	240.40±31.83 [#]	4.85±0.62 ^{#&}
黄连多糖低剂量组 Low-dose CCPW group	190.31±23.32	198.92±24.68	206.30±25.05 [#]	223.07±25.19 ^{#&}	5.62±0.51 ^{#&}

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与氯沙坦钾组比较,[&] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, [#] $P < 0.05$. Compared with the losartan group, [&] $P < 0.05$.

2.2 黄连多糖对各组大鼠血清 Scr、BUN 含量及 24 h 尿蛋白定量的影响

模型组大鼠血清 BUN、Scr 含量及 24 h 尿蛋白定量均明显升高,与正常组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);氯沙坦钾组及黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠血清 BUN、Scr 含量及 24 h 尿蛋白定量均明显降低,与模型组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);与氯沙坦钾组比较,黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠血清 BUN、Scr 含量及 24 h 尿蛋白定量均明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 黄连多糖对各组大鼠肾组织病理的影响

正常组大鼠肾未见明显病理变化,组织结构清晰;模型组大鼠系膜细胞及系膜基质增生明显,肾小球硬化,肾小管上皮细胞出现空泡变性;氯沙坦钾组及黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠肾组织病理改变较模型组减轻。结果见图 1。

2.4 黄连多糖对各组大鼠肾组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性及 MDA 含量的影响

模型组大鼠肾组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性显著降低,而 MDA 含量则明显升高,与正常组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);氯沙坦钾组及黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠肾组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性显著升高,而 MDA 含量则明显降低,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与氯沙坦钾组比较,黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠肾组织 SOD 及低剂量组 CAT、GSH-Px 活性显著降低,而高剂量组、低剂量组 MDA 含量则明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 黄连多糖对各组大鼠血清 Scr、BUN 含量及 24 h 尿蛋白定量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effects of CCPW on serum Scr and BUN levels and 24-hour urine protein levels in the rats of each experimental group

分组 Groups	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) Scr	尿素氮 (mmol/L) BUN	24 h 尿蛋白定量 (mg) 24-hour urine protein
正常组 Normal group	50.45 \pm 6.08	6.23 \pm 0.63	3.24 \pm 0.47
模型组 Model group	83.06 \pm 10.29*	13.42 \pm 1.52*	91.70 \pm 10.42*
氯沙坦钾组 Losartan group	57.64 \pm 6.82 [#]	6.57 \pm 0.69 [#]	66.69 \pm 7.12 [#]
黄连多糖高剂量组 High-dose CCPW group	63.38 \pm 7.67 ^{#&}	7.66 \pm 0.83 ^{#&}	75.85 \pm 9.61 ^{#&}
黄连多糖低剂量组 Low-dose CCPW group	68.71 \pm 8.15 ^{#&}	7.98 \pm 0.98 ^{#&}	80.13 \pm 8.15 ^{#&}

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与氯沙坦钾组比较,[&] $P<0.05$ 。

Note. Compared with the normal group,* $P<0.05$. Compared with the model group,[#] $P<0.05$. Compared with the losartan group,[&] $P<0.05$.

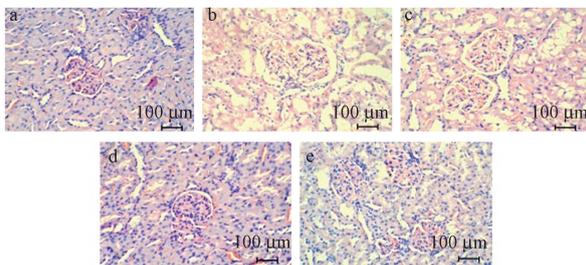
表 3 黄连多糖对各组大鼠肾组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性及 MDA 含量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effects of CCPW on SOD, CAT and GSH-Px activity and MDA content in the renal tissues of rats of each experimental group

分组 Groups	超氧化物歧化酶(U/mg pro) SOD	过氧化氢酶(U/mg pro) CAT	谷胱甘肽过氧化物酶(U/mg pro) GSH-Px	丙二醛(nmol/mg pro) MDA
正常组 Normal group	221.38 \pm 23.76	45.38 \pm 6.75	266.94 \pm 41.21	21.10 \pm 4.11
模型组 Model group	127.19 \pm 19.79*	27.73 \pm 4.13*	195.81 \pm 25.64*	32.94 \pm 6.61*
氯沙坦钾组 Losartan group	218.33 \pm 20.51 [#]	40.84 \pm 6.39 [#]	237.57 \pm 32.05 [#]	22.28 \pm 3.81 [#]
黄连多糖高剂量组 High-dose CCPW group	186.60 \pm 21.82 ^{#&}	37.51 \pm 4.30 [#]	221.71 \pm 25.97 [#]	25.35 \pm 4.43 ^{#&}
黄连多糖低剂量组 Low-dose CCPW group	164.64 \pm 24.92 ^{#&}	33.87 \pm 5.07 ^{#&}	215.79 \pm 28.59 ^{#&}	29.18 \pm 3.24 ^{#&}

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与氯沙坦钾组比较,[&] $P<0.05$ 。

Note. Compared with the normal group,* $P<0.05$. Compared with the model group,[#] $P<0.05$. Compared with the losartan group,[&] $P<0.05$.



注:a:正常组;b:模型组;c:氯沙坦钾组;d:黄连多糖高剂量组;e:黄连多糖低剂量组。

图 1 黄连多糖对各组大鼠肾组织病理的影响($\times 200$)

Note. a: normal group; b: model group; c: losartan group; d: high-dose CCPW group; e: low-dose CCPW group.

Figure 1 Effects of CCPW on renal histopathology in the rats of each experimental group

2.5 黄连多糖对各组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量的影响

模型组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量明显升高,与正常组比较,差异有统计学意义($P<$

0.05);氯沙坦钾组及黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量明显降低,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与氯沙坦钾组比较,黄连多糖高剂量组、低剂量组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量均呈不同程度的升高,其中黄连多糖低剂量大鼠血清 hs-CRP 和 TNF- α 含量升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

糖尿病引起的肾损伤是糖尿病主要的并发症之一,危害巨大^[8-9]。研究表明,在长期高血糖状态下,多元醇等氧化活性产物、蛋白质糖基化、自氧化葡萄糖等水平均明显升高,氧化应激与糖尿病引起的肾损伤密切相关^[10-11]。SOD、CAT、GSH-Px 和 MDA 是评价机体氧化应激水平的主要指标,SOD 能清除 O₂-保护细胞免受氧化损伤,是生物体内清除

表 4 黄连多糖对各组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 4 Effects of CCPW on IL-6, hs-CRP and TNF- α expression in the serum of rats of each experimental group

分组 Groups	白细胞介素-6 IL-6 (ng/L)	超敏 C 反应蛋白 hs-CRP (mg/L)	肿瘤坏死因子- α TNF- α (ng/L)
正常组 Normal group	13.32 \pm 1.65	2.31 \pm 0.31	10.72 \pm 1.41
模型组 Model group	18.85 \pm 2.20 [*]	3.84 \pm 0.52 [*]	15.18 \pm 2.06 [*]
氯沙坦钾组 Losartan group	14.24 \pm 1.74 [#]	2.97 \pm 0.43 [#]	11.81 \pm 1.32 [#]
黄连多糖高剂量组 High-dose CCPW group	14.69 \pm 1.88 [#]	3.02 \pm 0.45 [#]	12.42 \pm 1.57 [#]
黄连多糖低剂量组 Low-dose CCPW group	15.37 \pm 1.13 [#]	3.33 \pm 0.35 ^{#&}	13.69 \pm 1.28 ^{#&}

注:与正常组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与氯沙坦钾组比较,[&] $P<0.05$ 。

Note. Compared with the normal group, ^{*} $P<0.05$. Compared with the model group, [#] $P<0.05$. Compared with the losartan group, [&] $P<0.05$.

自由基中最为重要的抗氧化酶^[12]。CAT 广泛分布于各类组织中,可以迅速清除细胞的毒性代谢产物,从而对机体起到保护作用^[13]。GSH-Px 具有维持细胞结构和功能完整性的作用,其主要通过促进过氧化氢的分解、降低过氧化氢水平而实现^[14]。MDA 含量可以反应机体内脂质过氧化的程度,是评价脂质过氧化产物含量的指标。因此,降低氧化应激水平,将有助于减轻糖尿病引起的肾损伤;研究证实,当归补血汤可以通过降低糖尿病大鼠的氧化应激水平,进而起到抗糖尿病肾病作用^[15]。

除氧化应激外,炎症反应在糖尿病引起的肾损伤过程中的作用也逐渐得到了人们的关注;研究表明,在糖尿病患者血清中,IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 等炎症因子的含量均明显升高^[16]。IL-6 可以通过体液免疫和细胞免疫功能介导宿主防御、组织损伤修复和炎症反应等多种生物学过程,由活化单核细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞等合成,具有多种生物学效应;此外,IL-6 也是联系全身免疫反应和局部血管损伤的主要炎症因子,在合成 hs-CRP 和急性期反应过程中也发挥重要作用^[17]。在高血糖水平下,IL-6 一方面可以引起 T、B 细胞异常增殖和过度活化,从而促进肾系膜增殖;另一方面,IL-6 也可以促进合成 hs-CRP,hs-CRP 含量增加可以促进单核细胞对内皮细胞的黏附作用,最终加剧其它炎症介质的血管损伤作用^[18]。TNF- α 由巨噬细胞产生,是主要的炎症因子,可通过自分泌效应作用于其它巨噬细胞,活化的巨噬细胞进而释放多种促炎介质,最终使炎症疾病持续进展^[19]。因此,降低炎症反应水平,有助于减轻糖尿病引起的肾损伤;研究证实,芪葵颗粒可以通过降低糖尿病大鼠的炎症反应水平,进而起到抗糖尿病肾病作用^[20]。

本研究以我国传统中药黄连中的有效成分黄连多糖为研究对象,探讨其对糖尿病大鼠肾损伤是否具有保护作用。氯沙坦钾为血管紧张肽 II 受体拮抗剂,对长期高血糖引起的肾损伤具有较好的保护作用;同时,相关研究证实,氯沙坦钾具有抗氧化及抗炎作用,因此选择氯沙坦钾作为阳性对照药物^[21]。本研究发现,高、低剂量的黄连多糖均对糖尿病大鼠的肾损伤均具有保护作用,且可以抑制氧化应激及炎症反应。虽然黄连多糖高剂量组对模型大鼠肾损伤的保护作用、抑制氧化应激及炎症反应能力均优于低剂量组,但差异并无统计学意义。

综上所述,本研究的相关结果表明,黄连多糖具有减轻糖尿病大鼠肾损伤的作用,该作用与抑制氧化应激及炎症反应有关,但具体的作用机制还有待于深入研究。

参考文献:

- [1] Almani SA, Memon IA, Shaikh TZ, et al. Berberine protects against metformin-associated lactic acidosis in induced diabetes mellitus [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(5): 511-515.
- [2] Jabbarzadeh Kaboli P, Leong MP, Ismail P, et al. Antitumor effects of berberine against EGFR, ERK1/2, P38 and AKT in MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells using molecular modelling and *in vitro* study [J]. Pharmacol Rep, 2018, 71(1): 13-23.
- [3] 王艺萍,张丽艳,王意忠,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(5): 858-862.
- [4] 范晓琳,韩晓骏,苏如婷. 黄连素对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(12): 1707-1710, 1714.
- [5] Jiang S, Wang Y, Ren D, et al. Antidiabetic mechanism of Coptis chinensis polysaccharide through its antioxidant property

- involving the JNK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(7): 1022-1029.
- [6] Jiang S, Du P, An L, et al. Anti-diabetic effect of *Coptis Chinensis* polysaccharide in high-fat diet with STZ-induced diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 55(3): 118-22.
- [7] 姜爽, 李璐, 王星云, 等. 黄连多糖提取工艺的优化及其体外抗氧化作用[J]. *中成药*, 2016, 38(6): 1405-1407.
- [8] Nazar CM. Mechanism of hypertension in diabetic nephropathy [J]. *J Nephroarmacol*, 2014, 3(2): 49-55.
- [9] Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2018, 8(4): 200-207.
- [10] Arora MK, Singh UK. Oxidative stress: meeting multiple targets in pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(5): 531-538.
- [11] Goru SK, Gaikwad AB. Novel reno-protective mechanism of Aspirin involves H2AK119 monoubiquitination and Set7 in preventing type 1 diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(3): 497-502.
- [12] Lim JH, Youn DY, Yoo HJ, et al. Aggravation of diabetic nephropathy in BCL-2 interacting cell death suppressor (BIS)-haploinsufficient mice together with impaired induction of superoxide dismutase (SOD) activity [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 214-223.
- [13] Bošković M, Vovk T, Saje M, et al. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(2): 433-442.
- [14] Djordjevic A, Spasic S, Jovanovic-Galovic A, et al. Oxidative stress in diabetic pregnancy: SOD, CAT and GSH-Px activity and lipid peroxidation products [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, 16(6): 367-72.
- [15] 张佩琛, 周开, 吴瑗, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2016, 38(12): 2541-2545.
- [16] Tziastoudi M, Stefanidis I, Hadjigeorgiou GM, et al. A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and the immune system in diabetic nephropathy [J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10(3): 293-300.
- [17] Zhang Y, Shao T, Yao L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3383-3388.
- [18] Arık HO, Yalcin AD, Gumuslu S, et al. Association of circulating sTRAIL and high-sensitivity CRP with type 2 diabetic nephropathy and foot ulcers [J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19(19): 712-715.
- [19] Chen YL, Qiao YC, Xu Y, et al. Serum TNF- α concentration in type 2 diabetes mellitus patients and diabetic nephropathy patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Immunol Lett*, 2017, 186(1): 52-58.
- [20] 邵晓丽, 余江毅, 倪卫惠. 芪葵颗粒对 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及机制研究[J]. *中药材*, 2017, 40(10): 2437-2440.
- [21] Kayabasi H, Yilmaz Z, Sit D, et al. The effects of Losartan on oxidative stress and inflammation in non-diabetic patients undergoing chronic hemodialysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(2): 235-242.

[收稿日期]2018-09-03