

· 论著 ·

雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠核因子- κ B 信号通路的影响

杨薇 李春君 孙蓓 厉莉 王珊珊 郭欣 张晓娜 马泽军 陈莉明

【摘要】 目的 探讨不同剂量雷公藤多苷(TWP)对糖尿病肾病(DN)大鼠肾组织核因子- κ B 信号通路的影响。**方法** 选取 60 只 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 给予高糖、高脂饮食联合尾静脉注射链脲佐菌素(30 mg/kg)建立 DN 大鼠模型。将成模大鼠按照随机数字表法分为 DN 对照组(DNC 组, $n=8$)、低剂量 TWP 治疗组($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=8$)、中剂量 TWP 治疗组($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=8$)、高剂量 TWP 治疗组($9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$)。选取 10 只大鼠作为正常对照组(NC 组), 喂养常规饲料, 灌胃 8 周后检测大鼠的体重、肾重体重比、尿微量白蛋白、血糖、肝功能、肾功能, 并采用 HE 染色观察肾脏形态改变, 分别采用免疫组化法、q-PCR 法、Western 印迹方法对大鼠肾脏核因子- κ B、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)以及白细胞介素-6(IL-6)进行定位定量分析(以观察不同剂量 TWP 对大鼠肾脏核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 表达的影响)。**结果** TWP 治疗可减少尿白蛋白, 但对体重、血糖、肝功能、肾功能无影响, 可降低 DN 大鼠肾脏核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 mRNA ($t_{\text{核因子-}\kappa\text{B}} = 8.89 \sim 16.88$, $t_{\text{ICAM-1}} = 9.56 \sim 15.92$, $t_{\text{IL-6}} = 10.16 \sim 25.78$, P 均 < 0.05 及蛋白 ($t_{\text{核因子-}\kappa\text{B}} = 9.87 \sim 17.38$, $t_{\text{ICAM-1}} = 8.54 \sim 16.95$, $t_{\text{IL-6}} = 9.76 \sim 20.18$, P 均 < 0.05) 表达, 且呈剂量依赖性, 中高剂量 TWP 抑制更明显(P 均 < 0.05)。**结论** TWP 呈剂量依赖性抑制 DN 大鼠肾组织核因子- κ B 炎症反应信号通路。

【关键词】 雷公藤多苷; 糖尿病肾病; 核因子- κ B; 细胞间黏附分子-1; 白细胞介素-6

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273915); 天津市自然科学基金资助项目(14JCYBJC26200)

Effects of triperygium wilfordii polyglucoside on nuclear factor- κ B signaling pathway in rats with diabetic nephropathy Yang Wei*, Li Chunjun, Sun Bei, Li Li, Wang Shanshan, Guo Xin, Zhang Xiaona, Ma Zejun, Chen Liming. * Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Chen Liming, Email: xfx22081@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different doses of triperygium wilfordii polyglucoside (TWP) on the nuclear factor- κ B signaling pathway in rats with diabetic nephropathy (DN). **Methods**

A total of 60 Sprague-Dawley (SD) rats were selected. DN rats model were established by high-glucose and high fat diet, in combination with streptozotocin injection from tail vein. DN rats were divided into diabetic normal control group (DNC group, $n=8$), low dose of TWP group (L-TWP group, $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=8$) group, median dose of TWP group (M-TWP group, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=8$), and high dose of TWP group (H-TWP group, $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=10$) according to the random number table method. Ten healthy rats were used as control group. After 8 weeks of intervention, body weight (BW), kidney weight/body weight (KW/BW), urine microalbumin (UMA), blood glucose, liver function and renal function were examined. HE staining was used to observe the changes of kidney morphology. Immunohistochemical method, q-PCR and Western blotting were used to analyze the location and expression level of nuclear factor- κ B, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and interleukin-6 (IL-6). The effects of different doses of TWP on the expression of nuclear factor- κ B, ICAM-1 and IL-6 in rats with DN. **Results** TWP therapy decreased UMA but did not affect BW, KW/BW, liver function and renal function. TWP also down-regulated the expression of nuclear factor- κ B, ICAM-1, IL-6 mRNA ($t_{\text{Nuclear factor-}\kappa\text{B}} = 8.89 \sim 16.88$, $t_{\text{ICAM-1}} = 9.56 \sim 15.92$, $t_{\text{IL-6}} = 10.16 \sim 25.78$, all $P < 0.05$) as well as the protein level ($t_{\text{Nuclear factor-}\kappa\text{B}} = 9.87 \sim 17.38$, $t_{\text{ICAM-1}} = 8.54 \sim 16.95$, $t_{\text{IL-6}} = 9.76 \sim 20.18$, all $P < 0.05$) in dose-dependent manner; the effects were robust in L-TWP and

H-TWP group (all $P < 0.05$). **Conclusion** TWP suppresses inflammatory signaling pathways of nuclear factor- κ B in a dose-dependent manner.

【Key words】 Triperygium wilfordii polyglucoside; Diabetic nephropathy; Nuclear factor- κ B; Interleukin-1; Interleukin-6

Fund program: National Natural Science Foundation (81273915); Natural Science Foundation of Tianjin (14JCYBJC26200)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者的微血管并发症之一,是由多种因素相互作用所引起的一种低度炎症性疾病^[1]。大量研究证实,炎症反应因子对DN的发生、发展发挥重要作用^[2]。其中核因子- κ B信号通路是介导慢性炎症反应的经典通路,核因子- κ B是细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和白细胞介素-6(IL-6)的上游因子^[3]。同时ICAM-1、IL-6可加速DN进展,因此抑制核因子- κ B信号通路可以延缓DN的进展,提示核因子- κ B有可能成为DN的治疗位点^[4]。雷公藤多苷(TWP)是一种植物免疫抑制剂,能够抑制多种炎症反应信号通路,具有独特的抗炎、抗免疫作用^[5]。本研究以DN大鼠为研究对象,旨在观察不同剂量TWP对肾组织核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 mRNA和蛋白表达的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 主要试剂与仪器:(1)链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司)。(2)TWP片(浙江得恩德制药公司)。(3)抗核因子- κ B、ICAM-1、IL-6单克隆抗体(美国Abcam公司),抗GAPDH抗体(天津三箭生物技术有限公司)。(4)SYBR q-PCR试剂盒(大连宝生物工程有限公司),cDNA逆转录试剂盒(Thermo公司)。(5)凝胶成像仪(美国BIO-RAD公司)。(6)实时荧光定量PCR仪(日本Roche公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及分组 6周龄清洁级雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠70只,体质量(161 ± 9)g,予常规饲料适应性喂养1周后,按随机数字表法进行分组,随机选取10只大鼠作为正常对照组(NC组),继续喂养常规饲料,其余60只作为DN模型组给予高糖、高脂饲料(具体配方为:蔗糖10%,猪油10%,胆固醇1%,胆酸钠0.3%)。喂养8周后,高糖、高脂饲料组大鼠尾静脉注射STZ 30 mg/kg,NC组予以尾静脉注射等体积柠檬酸缓冲液^[6]。共成模56只,将成模大鼠按随机数字表法分为DN对照组(DNC组)、低剂量TWP治疗组($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、中剂量TWP治疗组($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、高剂量TWP治疗组($9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。不同剂量TWP治疗组灌胃给药,而NC组和DNC组分别灌胃等量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液灌胃8周后,成模大鼠共死亡

22只。最终每组只数分别为:NC组10只,DNC组8只,低剂量TWP治疗组8只,中剂量TWP治疗组8只,高剂量TWP治疗组10只。

1.2.2 标本收集与处理 在灌胃8周后测定各组大鼠的体重、随机血糖,股动脉取血用于检测肝、肾功能,收集每只大鼠24 h尿液(将大鼠置于代谢笼内,每笼6~8只),用于检测尿微量白蛋白。

1.2.3 肾脏组织病理学 灌胃第8周末处死大鼠后,分别取出两肾,以冰PBS灌注冲洗干净,滤纸吸除多余水分。右肾于称重后置于4%多聚甲醛固定,取少量肾组织,常规制片,进行HE染色。

1.2.4 免疫组化检测核因子- κ B表达 将肾组织切片置于60℃恒温箱中烘烤20~30 min,取出后静置5 min,然后依次将载玻片放入二甲苯I及不同浓度酒精中脱蜡,脱蜡后进行抗原修复,然后滴加核因子- κ B抗体(1:100),滴加二氨基联苯胺反应底物显色,苏木素复染,浸泡、脱水、封片。

1.2.5 q-PCR法检测核因子- κ B、ICAM-1、IL-6的mRNA表达 Trizol法提取大鼠肾组织总RNA,取2 μ g RNA进行反转录合成cDNA,反应体系包括:4.0 μ l RT Buffer ($5 \times$),1.0 μ l RiboLock RNase Inhibitor,2.0 μ l 10 mmol/L dNTP Mix,1.0 μ l RevertAid Reverse Transcriptase,1.0 μ l Oligo(dT)18 Primer,RNA sample和ddH₂O。PCR扩增目的基因,扩增时反应体系包括:5 μ l 2 \times SYBR[®] Premix Ex TaqTM,0.5 μ l上游引物(10 μ mol/L)及0.5 μ l下游引物(10 μ mol/L),1 μ l DNA模板,3 μ l H₂O。反应条件:95℃ 5 min预变性;95℃ 15 s变性,60℃ 40 s退火并延伸;循环40次。目的片段引物用Oligo 6.0软件设计(表1),由北京奥科生物技术公司合成。用凝胶图像系统成像及进行扫描定量分析,以所测得净光密度与内参照净光密度的比值代表半定量值,进行统计分析。

1.2.6 Western印迹法检测核因子- κ B、ICAM-1、IL-6的蛋白表达 RIPA裂解液裂解大鼠肾组织,离心提取上清液,40 μ g蛋白上样于12%聚丙烯酰胺凝胶,电泳后转膜于0.45 μ m PVDF膜。封闭2 h,加入特异性一抗(GAPDH 1:10 000、核因子- κ B 1:1 000、

表 1 各目的基因的引物序列及扩增长度

目的基因	引物序列	扩增长度 (bp)
GAPDH	上游 5'-GCAAGTTCACGGCA CAG-3'	140
	下游 5'-GCCAGTAGACTCCACG ACAT-3'	
核因子-κB	上游 5'-AAAAACGCATCCCAAG GTGC-3'	182
	下游 5'-AAGCTCAAGCCACCAT ACCC-3'	
IL-6	上游 5'-CACTTCACAAGTCGGA GGCT-3'	114
	下游 5'-TCTGACAGTGCATCAT CGCT-3'	
ICAM-1	上游 5'-ACAGCACAACAGACCA CCAA-3'	176
	下游 5'-GCCATGGGTCCCACAT TGTA-3'	

注:IL-6:白细胞介素-6;ICAM-1:细胞间黏附分子-1

ICAM-1 1:500、IL-6 1:1 000)4℃ 孵育过夜,洗膜后加入辣根过氧化物酶标记的抗兔或抗小鼠 IgG(1:10 000)室温孵育 1 h。最后用 ECL 化学发光剂染色、显影。以凝胶成像系统记录观察结果,采用 2Del 凝胶分析软件对电泳结果进行扫描,将核因子-κB、ICAM-1、IL-6 条带与 GAPDH 条带灰度值比值表示各指标的蛋白相对表达量。

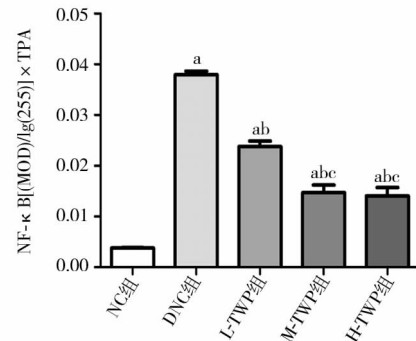
1.3 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐者应用 *LSD-t* 检验进行组间两两比较,方差不齐者应用 *Tamhane's T2*。检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般指标变化 与 NC 组相比,DNC 组血糖及尿微量白蛋白水平升高,体重降低(P 均 < 0.05);与 DNC 组相比,各剂量 TWP 治疗组血糖、体重差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),而尿微量白蛋白明显减少($P < 0.05$),且中、高剂量 TWP 治疗组较低剂量 TWP 治疗组减少更明显,呈剂量依赖性。各组肝、肾功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 肾组织 HE 染色结果 光镜下观察,NC 组肾小球形态规则,无明显肾小球基底膜增厚及其他明显病变(图 1A,封 3);DNC 组可见肾小球体积略增大,肾小球基底膜明显增厚、系膜基质增生,部分肾小球内皮细胞呈空泡变性(图 1B,封 3)。而经 TWP 治疗后的肾小球上述病理改变有不同程度改善,而且中、高剂量 TWP 治疗组改善更加明显,图 1C ~ E(封 3)。

2.3 肾组织免疫组化结果 免疫组化检测结果显示,NC 组肾组织各部位少量核因子-κB 表达(图 2A,封 3);DNC 组肾小球大量表达核因子-κB(图 2B,封 3);而在不同剂量 TWP 治疗组肾小球表达核因子-κB 逐渐减少(图 2C ~ E,封 3)。图像分析结果显示,DNC 组核因子-κB 表达增加,与 NC 组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);不同剂量 TWP 治疗组核因子-κB 表达明显减少,与 DNC 组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),中高剂量 TWP 治疗组表达明显减少,与低剂量 TWP 治疗组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),图 2F(封 3),图 3。



注:NC 组:正常对照组;DNC 组:糖尿病肾病对照组;L-TWP 组:低剂量雷公藤多苷治疗组;M-TWP 组:中剂量雷公藤多苷治疗组;H-TWP 组:高剂量雷公藤多苷治疗组;NF-κB:核因子-κB;TPA:平均面积密度;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与 DNC 组相比,^b $P < 0.05$;与 L-TWP 组相比,^c $P < 0.05$

图 3 免疫组化法对各组肾组织核因子-κB 半定量分析

表 2 雷公藤多苷干预 8 周后各组大鼠一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重(g)	KW/BW (mg/g)	UMA (μg/24 h)	血糖 (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
NC 组	10	442.7 ± 43.8	3.2 ± 0.2	45.7 ± 14.5	6.0 ± 0.2	10.9 ± 2.0	32.8 ± 4.4	49.7 ± 9.5	105.1 ± 18.4
DNC 组	8	298.6 ± 37.1 ^a	5.8 ± 0.5 ^a	253.7 ± 53.0 ^a	28.2 ± 3.0 ^a	10.7 ± 1.6	31.3 ± 3.3	55.1 ± 5.1	109.4 ± 8.4
L-TWP 组	8	318.2 ± 22.1 ^a	5.0 ± 0.5 ^a	183.5 ± 78.7 ^{ab}	25.8 ± 6.9 ^a	10.9 ± 1.3	32.8 ± 3.5	53.8 ± 10.9	116.8 ± 9.5
M-TWP 组	8	308.6 ± 37.8 ^a	5.1 ± 0.3 ^a	123.8 ± 74.8 ^{abc}	27.6 ± 5.7 ^a	10.0 ± 1.9	31.1 ± 4.1	54.9 ± 9.7	99.5 ± 15.9
H-TWP 组	10	328.5 ± 6.8 ^a	4.6 ± 0.8 ^a	119.0 ± 52.0 ^{abc}	29.0 ± 3.1 ^a	10.2 ± 1.2	31.5 ± 3.8	54.2 ± 8.9	112.2 ± 13.9
F 值		112.32	2.14	102.28	15.76	10.34	30.10	53.60	102.10
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:NC 组:正常对照组;DNC 组:糖尿病肾病对照组;L-TWP 组:低剂量雷公藤多苷治疗组;M-TWP 组:中剂量雷公藤多苷治疗组;H-TWP 组:高剂量雷公藤多苷治疗组;KW/BW:肾重体重比;UMA:尿微量白蛋白;BUN:血尿素氮;SCr:血肌酐;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;与 NC 组对比,^a $P < 0.05$;与 DNC 组对比,^b $P < 0.05$;与 L-TWP 组相比,^c $P < 0.05$

2.4 肾脏核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 mRNA 的表达

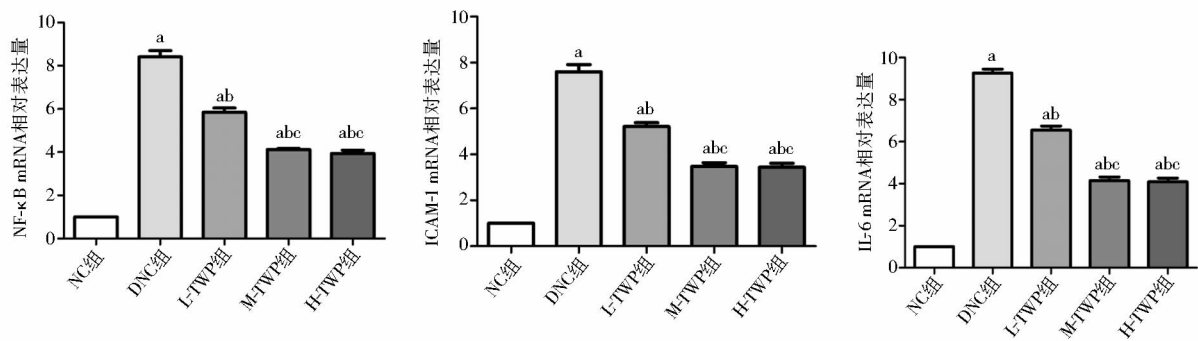
DNC 组核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 mRNA 表达量明显升高,与 NC 组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),TWP 治疗组较 DNC 组有较大幅度降低($P < 0.05$),各治疗组间,中、高剂量 TWP 治疗组较低剂量 TWP 治疗组有较大幅度降低($P < 0.05$),见图 4。

2.5 肾脏核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 的蛋白表达

Western 印迹结果显示,DNC 组核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 的蛋白表达量明显升高,与 NC 组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),TWP 治疗组较 DNC 组有较大幅度降低($P < 0.05$),中、高剂量 TWP 治疗组较低剂量 TWP 治疗组有较大幅度降低($P < 0.05$),见图 5。

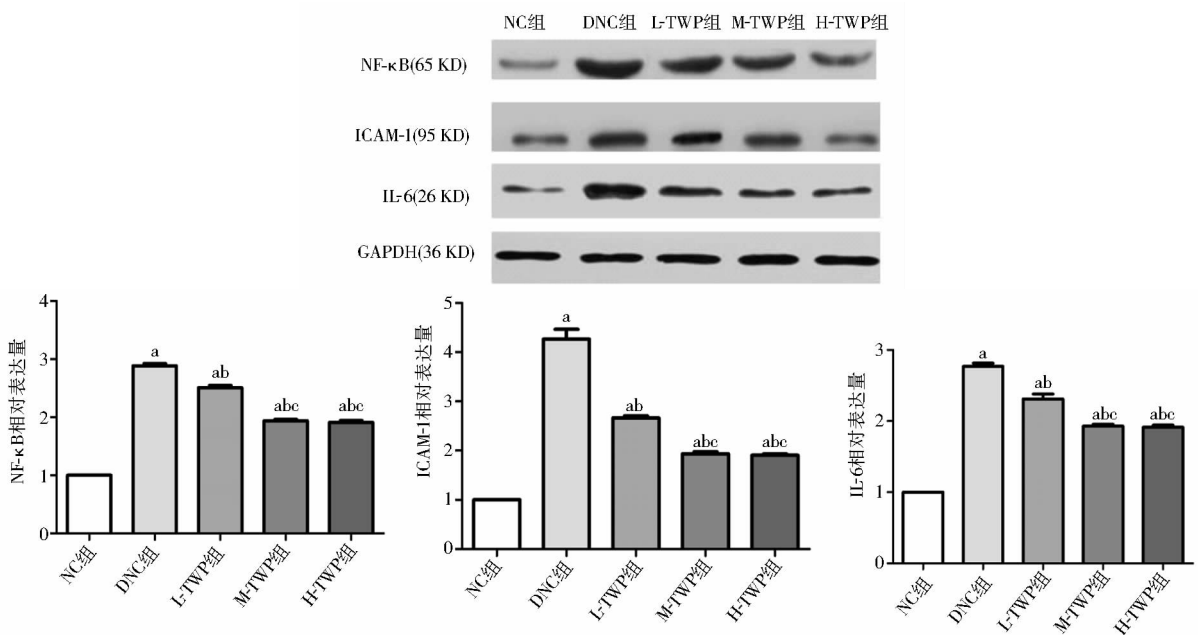
3 讨论

炎症反应及炎症因子对促进 DN 的发生、发展发挥不可或缺的作用。有研究表明通过抑制核因子- κ B 炎症反应信号通路可延缓 DN 进展,提示核因子- κ B 是治疗 DN 的重要靶点^[7]。研究已证实,在 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织中,核因子- κ B 表达量明显增加,且与尿白蛋白水平呈正相关。人体研究亦发现,DN 患者核因子- κ B 信号通路的活性高于无肾病的糖尿病患者,而且与尿白蛋白程度密切相关^[8]。核因子- κ B 信号通路被激活后可调节促炎因子、黏附分子和趋化因子的基因表达^[9]。ICAM-1 和 IL-6 是核因子- κ B 的下游因子。



注:NC 组:正常对照组;DNC 组:糖尿病肾病对照组;L-TWP 组:低剂量雷公藤多苷治疗组;M-TWP 组:中剂量雷公藤多苷治疗组;H-TWP 组:高剂量雷公藤多苷治疗组;NF- κ B:核因子- κ B;ICAM-1:细胞间黏附分子-1;IL-6:白细胞介素-6;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与 DNC 组相比,^b $P < 0.05$;与 L-TWP 组相比,^c $P < 0.05$

图 4 PCR 法检测各组肾组织中核因子- κ B、ICAM-1、IL-6mRNA 相对表达量



注:NC 组:正常对照组;DNC 组:糖尿病肾病对照组;L-TWP 组:低剂量雷公藤多苷治疗组;M-TWP 组:中剂量雷公藤多苷治疗组;H-TWP 组:高剂量雷公藤多苷治疗组;NF- κ B:核因子- κ B;ICAM-1:细胞间黏附分子-1;IL-6:白细胞介素-6;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与 DNC 组相比,^b $P < 0.05$;与 L-TWP 组相比,^c $P < 0.05$

图 5 Western 印迹检测各组肾组织中核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 蛋白的相对表达量

ICAM-1 是细胞黏附分子免疫球蛋白家族中的重要成员,通过受体与配体结合,介导细胞之间,细胞和基质之间的黏附作用,是细胞浸润、细胞增殖、细胞外基质扩张及肾小球硬化的分子生物学基础^[10]。而 IL-6 可促进糖尿病时肾小球纤维化的发生、发展。与既往的研究结果一致,本研究实验结果表明核因子- κ B 在 NC 组无或少量表达,而 DNC 组核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 mRNA 及蛋白表达量明显增加,提示核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 参与了 DN 的发生及发展过程。

TWP 是卫矛科雷公藤植物的根,含少量二萜类及生物碱成分,具有抗炎、缓解肾脏系膜细胞及基质增生,改善电荷屏障等作用^[11]。本研究发现 DNC 组尿白蛋白增多的同时伴随炎症因子核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 升高,而经 TWP 治疗后,各治疗组白蛋白尿减少的同时伴随核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 降低,首次证实 TWP 通过抑制核因子- κ B 信号通路来延缓 DN 进展。

TWP 抑制免疫作用表现为抑制细胞免疫和体液免疫^[5]。本研究同样发现不同剂量 TWP 治疗组能够呈剂量依赖性降低核因子- κ B、ICAM-1、IL-6 水平,尤其在中、高剂量组作用更明显。然而,由于 TWP 剂量过大所致的肝、肾毒性,使其临床应用一直存在争议,孔岩等^[12]已证实,当 TWP 剂量达到 $24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,可导致肾毒性。而本研究最高剂量为 $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,所以大鼠肝、肾功能未出现异常,本实验最后造模成功率为 93.3%,大多数是在 STZ 注射 1 周内死亡,笔者将死亡大鼠进行尸检并抽取大鼠血液,并未发现肝、肾结构及功能的异常,考虑可能由于饲养时正值夏季酷暑,饲养室潮湿闷热,加之大鼠饮食不规律,免疫力低下,STZ 注射后的二次创伤导致死亡。

本实验表明 TWP 能抑制 DN 大鼠肾组织核因子- κ B 信号通路,从而下调 ICAM-1 和 IL-6 表达,减少白蛋白尿,表明 TWP 通过抑制核因子- κ B 信号通路发挥对 DN 大鼠肾脏的保护作用。然而,本课题只进行了动物研究,还需体外实验,进一步探究核因子- κ B 信号通路在 DN 进展中的作用机制。

参 考 文 献

[1] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of

diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6):327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.

[2] Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, et al. Role of inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1):10-17.

[3] Chen Y, Sun T, Wu J, et al. Icarin intervenes in cardiac inflammation through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF- κ B pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:895976. DOI: 10.1155/2015/895976.

[4] Fang Q, Zhao L, Wang Y, et al. A novel chalcone derivative attenuates the diabetes-induced renal injury via inhibition of high glucose-mediated inflammatory response and macrophage infiltration[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(2):129-138. DOI: 10.1016/j.taap.2014.10.021.

[5] 刘国玲,沈永杰,尤丽菊等. 雷公藤多苷降低糖尿病肾病大鼠炎症细胞因子的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(7):721-724.

[6] Li D, Lu Z, Jia J, et al. MiR-124 is related to podocytic adhesive capacity damage in STZ-induced uninephrectomized diabetic rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4-5):422-431. DOI: 10.1159/000355721.

[7] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3):139-152. DOI: 10.1042/CS20120198.

[8] Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF- κ B[J]. *Diabetologia*, 1999, 42(2):222-232.

[9] Soetikno V, Sari FR, Veeraveedu PT, et al. Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8(1):35. DOI: 10.1186/1743-7075-8-35.

[10] Chang CZ, Wu SC, Lin CL, et al. Valproic acid attenuates intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin through a chemokine ligand 5 dependent mechanism and subarachnoid hemorrhage induced vasospasm in a rat model[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12:27. DOI: 10.1186/s12950-015-0074-3. eCollection 2015.

[11] 赵晨光,于为民,任小军,等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾小管间质激活素 A 表达及转分化的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 18(94):1427-1432. DOI: 10.37601/cma.j.issn.0376-2491.2014.18.019.

[12] 孔岩,单春艳,常宝成,等. 雷公藤多甙对糖尿病肾病大鼠肾脏肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-4 表达和尿微量白蛋白的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(9):541-546. DOI: 10.37601/cma.j.issn.1674-5809.2013.09.006.

(收稿日期:2016-07-09)