抗炎与免疫调节在糖尿病肾病治疗中的地位

张馨 陆付耳

摘要 糖尿病肾病发病受多方面因素影响,越来越多的证据表明炎症在糖尿病肾病的发生发展过程中起着关键作用。本文就炎症在糖尿病肾病发病中的作用、抗炎与免疫调节治疗的进展及中医药疗法的概况作一介绍。

关键词 糖尿病肾病;炎症;免疫;中医药疗法

Significance of Anti-inflammation and Immune Regulation in the Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Xin and LU Fu-er Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430030)

ABSTRACT The pathogenesis of diabetic nephropathy is influenced by multiple factors, among them, the pivotal action of inflammation on the development process of diabetic nephropathy has been proven with more and more evidences. In this article, the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy, the progress on researches of anti-inflammation and immune regulation, as well as the Chinese medicine therapy against diabetic nephropathy are introduced.

KEYWORDS diabetic nephropathy; inflammation; immunity; Chinese medicine treatment

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的主要远期并发症,是糖尿病的主要死亡原因之一。据统计,1型糖尿病患者发病20年后约有40%发生终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),在2型糖尿病患者中的发生率约为15%。透析和肾移植患者分别有2/3和1/3原发病为糖尿病的晚期肾脏病变。中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组对全国30个省、市、自治区,1991年1月1日—2000年12月31日在内分泌科住院的24496例糖尿病患者的临床及实验室检查资料进行统计及回顾性分析,结果显示,糖尿病肾脏并发症的患病率为33.6%^[1]。

1 DN发病机制的新认识 DN的发生是多因素共同参与、相互作用的结果,其确切的发病机制至今尚未完全明了。除了血糖、血脂代谢紊乱、血液动力学异常,许多实验和临床资料均提示糖尿病往往存在炎症细胞浸润以及细胞因子和炎症介质水平升高。有研究揭示DN的发生在代谢紊乱与血流动力学异常的基础上,炎症反应是其持续发展的关键因素,炎症可能作为上述机制的下游环节在DN发病机制中起重要作用。

无论1型还是2型糖尿病肾病,早期肾组织中均

有单核巨噬细胞浸润^[2,3]。浸润的单核/巨噬细胞通过分泌细胞因子、炎症介质及产生氧自由基等造成肾组织结构的破坏,加速肾小球硬化的进程。单核巨噬细胞浸润是DN炎症的特征性表现之一,也是DN发生发展的中心环节。Sassy-Prigent等^[4]观察了链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的1型糖尿病模型肾内炎症介质与巨噬细胞浸润的动态变化,发现第2天巨噬细胞标志CD14 mRNA表达增加,第4天单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) mRNA表达增加,第8天肾小球内巨噬细胞表面标志ED1阳性细胞数明显增加。在30天内随着时间推移,肾小球内CD14、MCP-1 mRNA表达逐渐增多,并与IV型胶原表达增加、肾小球结构改变相一致,而用放射线去除外周血单核巨噬细胞后,肾小球肥大、硬化明显减轻。Utamura R等^[5]对同样模型观察8个月,在第2个月肾小球内巨噬细胞浸润明显增加,8个月时巨噬细胞浸润更显著,并与肾小球硬化指数呈正相关。Chow F等^[2]在db/db小鼠2型糖尿病模型中发现随着时间的推移,肾小球及肾小管-间质巨噬细胞浸润逐渐增多,并与血糖、糖化血红蛋白、尿白蛋白、血肌酐及肾纤维化等水平呈正相关。Morii等^[6]研究发现大量白蛋白尿的2型糖尿病患者的尿MCP-1含量显著高于尿蛋白水平正常和微量白蛋白尿的2型糖尿病患者,且尿MCP-1的分泌量与尿白蛋白和N-乙酰氨基葡萄糖

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所(武汉 430030)

通讯作者:陆付耳, Tel: 027-83662577, E-mail: felu@tjh.tjmu.edu.cn

甘酶呈显著正相关,提示肾小管上皮细胞能分泌 MCP-1 并且与尿蛋白含量呈正相关。

细胞因子在 DN 发病中的作用涉及到肾小球血流动力学改变、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢、细胞增殖等诸多方面。肾小球实质细胞,尤其是系膜细胞可表达和分泌多种细胞因子,这些细胞因子通过旁分泌和自分泌等方式发挥其作用,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、TGF- β 等,导致系膜细胞生长增殖,ECM 增加、增厚和系膜区扩张,促进 DN 的发生、发展。而其中作用最为突出的是 TGF- β ,因为它不仅能促进肾细胞的增殖而且还能刺激 ECM 的分泌,而这两点是糖尿病肾损伤的基本病理生理学改变。无论是在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱发的糖尿病大鼠的肾脏,还是在自发性糖尿病大鼠以及自发性糖尿病小鼠的肾脏,TGF- β_1 mRNA 的表达和其蛋白质含量均明显升高,同时伴肾脏肥大和 ECM 增多^[7,8]。Fraser D 等^[9]发现高糖环境下培养近端肾小管上皮细胞 48 h, TGF- β 的表达增加,TGF- β_1 可导致间质成纤维细胞转化为肌性成纤维细胞,伴随着肾小管间质纤维化。Strut F 等^[10]观察到 TGF- β 可诱导成纤维细胞生长因子表达,使肾脏成纤维细胞合成增多,导致肾纤维化。Schena FP 等^[11]研究表明,TGF- β 可上调葡萄糖转运蛋白-1 (glucose transporter-1, GLUT-1) 的表达,引起细胞内糖摄入增加和右旋 (D)-葡萄糖增加;增加 ECM 蛋白合成,如胶原蛋白 I、III、IV、V、VI 以及纤连蛋白和层连蛋白等在肾小球的沉积,促进系膜扩张,基底膜增厚。Ziyadeh FN^[8]报道 TGF- β_1 有促进肾细胞肥大、抑制 ECM 降解及促使 ECM 积聚,使肾小球基底膜明显增厚,促进肾小管间质病变的作用。

随着对黏附分子研究的深入,细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在 DN 发病机制中的作用日益受到重视。动物实验和大型前瞻性队列研究均提示:ICAM-1 介导的单核巨噬细胞与肾小球血管内皮细胞的黏附在 DN 的病理生理过程中发挥了重要作用,加快了 DN 的进展^[12,13]。Okada 等^[14]用 STZ 分别处理 ICAM-1 $^{-/-}$ 和 ICAM-1 $^{+/+}$ 小鼠,6 个月后发现前者的巨噬细胞聚集、尿白蛋白排泄率、肾小球肥大及系膜区基质的扩展明显低于后者,而且肾小球内 TGF- β 和 IV 型胶原的表达也显著降低。结果提示,ICAM-1 促进单核细胞在糖尿病鼠肾小球中的浸润并在糖尿病肾病的发病进展中起关键作用。ICAM-1 在静息状态下呈低水平表达,然而,在干扰素- γ 、IL-1 和 TNF- α 等炎性细胞因子作用下,ICAM-1 在许多类型细胞上的表达迅速上调。糖尿病时,肾小球内皮细胞、系

膜细胞和单核细胞分泌的多种细胞因子如 IL-1、TNF- α 、TGF- β 等均有明显升高。这些细胞因子可促进系膜细胞和血管内皮细胞 ICAM-1 的表达,诱导单核巨噬细胞等炎症细胞聚集,引起一系列病理改变,最终导致肾小球硬化。

2 抗炎药物的利与弊 DN 的治疗包括控制血糖和血压,但临床与实验研究均表明:即使严格控制血糖、应用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 阻断肾素-血管紧张素系统仅对部分 DN 有延缓作用,仍有相当一部分患者缓慢进展至终末期肾衰。根据炎症在 DN 发生发展中的作用,目前已有学者在动物模型中证明了抗炎治疗对延缓 DN 的进展有效。

甲氨喋呤是一种叶酸拮抗剂,广泛应用于炎症性疾病的治疗。Yozai K 等^[15]实验表明,甲氨喋呤治疗糖尿病大鼠可降低蛋白尿,减少巨噬细胞浸润、肾小球系膜基质增生,降低 TGF- β 和 IV 型胶原、ICAM-1 表达,减少高糖诱导核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 激活。提示抗炎药物可能对 DN 的治疗有益。Tone 等^[16]报道,乙琥红霉素在不影响血糖和血压水平的情况下显著降低 STZ 诱导糖尿病大鼠的尿白蛋白,抑制肾小球肥大、系膜增生、巨噬细胞浸润和肾组织 ICAM-1 表达,减少糖尿病所致的 TGF- β_1 基因编码、IV 型胶原蛋白产物和肾组织 NF- κ B 活性增加,提示乙琥红霉素的肾脏保护作用是以通过抑制 NF- κ B 活性来抑制炎症反应为基础的。Han SY 等^[17]的研究发现,在 STZ 诱导糖尿病大鼠模型中,全反式维甲酸可显著降低糖尿病组尿白蛋白排泄率、尿 MCP-1 排泄率,抑制肾组织中 MCP-1 表达和巨噬细胞浸润,认为在 DN 早期,全反式维甲酸通过其抗炎效应发挥对肾脏的保护作用。

吴国仲等^[18]报道,基于环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 的两种同工酶 COX-1 与 COX-2 在肾内的平衡紊乱促进了 DN 发展的观点,开发了特异性 COX-2 抑制剂,既可避免传统非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 抑制 COX-1 而损伤胃肠黏膜的不良反应,又可极大地发挥抗炎作用。目前此类药物主要有磺酰胺类、砒类及阿司匹林结构变异化合物类。陈健等^[19]实验结果表明,塞来昔布在 2 型糖尿病的早期治疗中具有肾脏保护作用,其机制部分在于抑制了 NF- κ B 的表达,减轻 2 型糖尿病大鼠肾组织中单核巨噬细胞的浸润。

尽管 COX-2 与炎症密切相关,但近来发现 COX-2

在许多正常组织中也有生理性表达,比如:人和动物的肾组织中同样均有 COX-1 和 COX-2 的组成性表达,通过 COX 相关功能的研究发现,COX-1 与 COX-2 均参与肾脏的正常发育,对维持正常血流、调节水盐平衡、稳定肾脏内环境等方面起着重要作用。COX-1 与 COX-2 在胃肠和肾脏等多种组织几乎同时存在并共同发挥一定的作用,有关 COX-1 与 COX-2 作用的研究尚待深入研究和再认识。李晓东^[20]报道,对特异性 COX-2 抑制剂肾脏不良反应的临床研究证实,其在肾血流动力学方面无临床优势,并在水钠潴留方面显示出剂量相关的较大危险性。因此,与传统 NSAIDs 比较,对胃肠道刺激有明显改善作用的特异性 COX-2 抑制剂对提高肾脏安全性方面没有明显作用,同样应慎用于肾功能不全患者。施文等^[21]报道,长期应用塞来昔布会导致肾乳头坏死或其他肾脏损害,有些患者长期使用该药可导致剂量依赖性的前列腺素生成减少,随之发生肾血流减少,从而造成明显的肾脏失代偿,引起肾功能衰竭。肾功能不全、心力衰竭以及使用利尿剂和 ACEI 的患者及老年患者更是如此。综上所述,伴肾危险因素的患者应用特异性 COX-2 抑制剂的后果尚无定论,因为免疫反应数据和动物模型的固有局限性,要了解特异性 COX-2 抑制剂潜在肾脏不良反应需要循证医学的证据。因此,对 NSAIDs 在 DN 治疗中的使用是利大于弊还是弊大于利尚无定论;在更深入、全面地认识 NSAIDs 药理作用与 DN 发病机制的关系之前,不能把动物实验结果直接应用到人类。

3 免疫调节对 DN 的影响 糖尿病微血管并发症免疫学方面的确切机制目前仍不十分清楚。邱明才等^[22]在临床上开展有胫前皮肤黑斑的 2 型糖尿病患者的皮肤和肾活检。结果表明,大量免疫复合物如 IgG、IgM、IgA、C1、C3、C1q 和纤维蛋白相关抗原沉积不仅存在于皮肤黑斑,也存在于肾小球、肾间质、肾小管和包曼囊。提示免疫因素可能是导致部分 2 型糖尿病多器官损伤的重要因素。Uesugi 等^[23]发现,糖尿病患者的补体活化可导致肾内动脉的平滑肌细胞损伤,从而加重 DN。总之,DN 的发生、发展与免疫反应间存在着某种联系。

目前,关于免疫抑制剂对 DN 的治疗作用已开展了大量的动物实验研究。Utamura N 等^[5]在单侧肾切除糖尿病模型中首次应用免疫抑制剂霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF),发现其可明显减轻蛋白尿、抑制肾小球肥大及硬化,对糖尿病肾小球血流动力学紊乱无明显改善,但可减少肾小球内单核巨噬细胞浸润。在 DN 研究^[24-27]中也进一步证实,MMF 对糖尿病大

鼠肾脏的保护作用,部分是通过下调 MCP-1、ICAM-1、单核巨噬细胞表面特异性标志抗原、IV 型胶原蛋白等的表达,减少单核巨噬细胞浸润来实现的。Kikchi Y 等^[28]报道,免疫抑制剂咪唑立宾治疗 12 周能显著抑制 OLETF 大鼠尿蛋白的排泄,减轻肾脏巨噬细胞浸润,抑制 MCP-1 和 TGF- β 的表达,阻止肾小球病变和肾间质纤维化的进展。郗光霞等^[29]将环孢素 A(cyclosporin A, CsA)用于 1 型糖尿病肾病大鼠,观察其对肾脏重量、内生肌酐清除率、尿白蛋白排泄率的影响,结果表明 CsA 对 1 型糖尿病大鼠肾脏有保护作用,可预防早期糖尿病肾病的进展,此作用不是源于改善血流动力学和纠正代谢紊乱,而是由于其抗增殖和抗炎作用。Chen S 等^[30]对 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠应用抗 TGF- β 抗体,可以部分逆转肾小球基底膜增厚和基质增生,提示抗 TGF- β 治疗很可能在糖尿病肾病的治疗中有效。

临床方面,付宇等^[31]用新型免疫抑制剂来氟米特治疗 20 例典型糖尿病肾病伴大量蛋白尿患者,取得较好的临床疗效。曹凤林等^[32]用雷公藤多苷治疗糖尿病肾病大量蛋白尿患者 5 例,尿蛋白均明显减少,且未发现不良反应。但是,由于糖尿病本身就处于感染的高风险中,免疫抑制剂的应用使得控制感染的问题更为棘手。因此,和 NSAIDs 一样,免疫抑制剂对 DN 的治疗作用需要更多的动物实验和进一步的临床研究验证。

4 中药治疗 DN 及应用前景 中医药治疗 DN 具有三因制宜、方药加减灵活、安全性高的特点,适宜长期服用,相对于没有特异性药物和药物不良反应较多的西药治疗有着明显优势。已有的研究表明:中药可通过抑制醛糖还原酶活性、抑制或阻断糖基化终末产物生成、抗 ECM 形成和促进其降解、清除氧自由基及抗脂质过氧化等途径发挥作用。

洪郁之等^[33]观察了雷公藤内酯醇对体外培养的人系膜细胞在机械牵张(模拟糖尿病高内压损伤)诱导下血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 TGF- β_1 蛋白产物上调的影响,结果表明雷公藤内酯醇能明显抑制机械牵张诱导的系膜细胞 VEGF 和 TGF- β_1 蛋白产物的上调,且呈剂量依赖趋势。冯毅等^[34]观察到黄芪可降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠肌酐清除率、尿白蛋白排泄率、肾小球平均体积、肾小球毛细血管基底膜平均厚度,提出黄芪可延缓糖尿病时肾脏结构和功能的损害,此作用可能与黄芪降低 TGF- β_1 水平有关。一系列实验结果^[35-37]表明,白芍总苷可明显改善糖尿病大鼠早期肾损害,降低糖尿

病大鼠尿白蛋白排泄率,其机制可能与白芍总苷具有抗氧化活性,并有效抑制 p38MAPK 和 NF-κB 激活、下调 TNF-α 表达有关。

中药复方方面,张雪竹等^[38]实验结果提示,糖复康(黄芪、女贞子、黄柏、丹参、益母草、大黄)抑制糖尿病时蛋白质非酶糖基化、下调炎症因子表达,可能是其治疗 DN 的部分机制。朴元林等^[39]研究发现,菟箭合剂(菟丝子、鬼箭羽、汉防己)能明显抑制糖尿病时蛋白激酶 C 途径的激活,显著降低 DN 大鼠尿蛋白排泄率,改善肾脏病理改变。郑士荣等^[40]实验表明,地灵丹(生地黄、仙灵脾、丹参等)对 DN 模型大鼠有调节神经内分泌系统功能、提高红细胞免疫吸附能力、降低蛋白尿、保护肾功能的作用。张美兰等^[41]报道,健脾益肾汤(黄芪、丹参、太子参、生地黄、熟地黄、茯苓、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、猪苓、泽泻)对 DN 有显著疗效,并能显著降低 DN 患者血清 C-反应蛋白和 TNF-α 水平,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。中医经方大柴胡汤、济生肾气丸、补阳还五汤随证加减治疗 DN 均取得良好的临床效果^[42-44]。

尽管中医药治疗 DN 尚缺乏统一的辨证分型和相应疗效判定标准,也存在大样本、多中心、随机双盲、平行对照分组的系统临床研究资料不足、基础研究不够深入等问题,但中医药防治 DN 的广阔应用前景不容忽视。今后,应在中医理论指导下,充分利用现代科技手段,筛选有效方药和提取天然活性成分,发掘中医药这个巨大的宝库,将中医药优势最大化,开发出切实有效的新药。

参 考 文 献

[1] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991—2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5):447-451.
Chronic Complications Investigation Unit of Diabetes Branch of Chinese Medical Association. A nationwide retrospective analysis on chronic diabetic complications and related macrovascular diseases of in-patients with diabetes during 1991—2000[J]. Acta Acad Med Sin, 2002, 24(5):447-451.

[2] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progression renal injury [J]. Kidney Int, 2004, 65(1):116-128.

[3] 李静,李荣山. 巨噬细胞在大鼠糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(2): 79-82.

Li J, Li RS. Study on the role of macrophage in renal lesions of experimental diabetic rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2005, 6(2): 79-82.

[4] Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandet C, et al. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Diabetes, 2000, 49(3): 466-475.

[5] Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes [J]. Kidney Int, 2003, 63(1): 209-216.

[6] Morii T, Fujita H, Narita T, et al. Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in proteinuric renal diseases [J]. Ren Fail, 2003, 25(3): 439-444.

[7] Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up [J]. Semin Nephrol, 2003, 23(6): 532-543.

[8] Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease; the case for TGF-beta as the major mediator [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(Suppl 1): S55-S57.

[9] Fraser D, Wakefield L, Phillips A. Independent regulation of transforming growth factor-beta 1 transcription and translation by glucose and platelet growth factors [J]. Am J Pathol, 2002, 161(3): 1039-1049.

[10] Strutz F, Zeisberg M, Renziehausen A, et al. TGF-β₁ induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (FGF2) [J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 579-592.

[11] Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(Suppl 1): S30-S33.

[12] Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy type 2 diabetic db/db mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(6): 1711-1722.

[13] Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Bang H, et al. Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetologia, 2007, 50(1): 36-42.

[14] Okada S, Shikata K, Matsuda M, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes[J]. Diabetes, 2003, 52(10): 2586-2593.

[15] Yozai K, Shikata K, Sasaki M, et al. Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3326-3338.

- [16] Tone A, Shikata K, Sasaki M, et al. Erythromycin ameliorates renal injury in via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (11): 2402-2411.
- [17] Han SY, So GA, Jee YH, et al. Effect of retinoic acid in experimental diabetic nephropathy[J]. *Immunol Cell Biol*, 2004, 82(6): 568-576.
- [18] 吴国仲, 吴永贵. 糖尿病肾病发病炎症机制研究进展 [J]. *国外医学(泌尿系统分册)*, 2005, 25(3): 363-367.
Wu GZ, Wu YG. Inflammatory mechanisms of diabetic kidney disease progress [J]. *For Med Sci (Urol Nephrol)*, 2005, 25(3): 363-367.
- [19] 陈健, 贾汝汉, 余堂宏, 等. 塞来昔布对 2 型糖尿病大鼠肾脏保护作用机理的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2004, 15(9): 550-552.
Chen J, Jia RH, Yu TH, et al. Study on the protection of celecoxib on experimental type 2 diabetic rat [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2004, 15(9): 550-552.
- [20] 李晓东. 第二代 COX-2 抑制剂 [J]. *世界临床药物*, 2003, 24(11): 677-682.
Li XD. Second-generation COX-2 inhibitors [J]. *World Clin Drugs*, 2003, 24(11): 677-682.
- [21] 施文, 王永铭, 程能能, 等. 非甾体类抗炎药的不良反应研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2003, 19(1): 57-59.
Shi W, Wang YM, Cheng NN, et al. Advances in search for adverse reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2003, 19(1): 57-59.
- [22] 邱明才, 林珊, 高志红, 等. 有胫前黑斑的 2 型糖尿病患者皮肤黑斑和肾活检 [J]. *天津医药*, 2004, 32(5): 257-259.
Qiu MC, Lin S, Gao ZH, et al. Clinical study on type 2 diabetic patients with pretibial skin black spots by skin and kidney biopsies [J]. *Tianjin Med J*, 2004, 32(5): 257-259.
- [23] Uesugi N, Sakata N, Nangaku M, et al. Possible mechanism for medial smooth muscle cell injury in diabetic nephropathy: glycoxidation-mediated local complement activation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(2): 224-238.
- [24] 钱浩, 吴永贵, 林辉, 等. 霉酚酸酯对糖尿病大鼠肾组织单核细胞趋化蛋白-1 与细胞间黏附分子-1 表达的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(5): 375-376.
Qian H, Wu YG, Lin H, et al. Effect of mycophenolate mofetil on the monocyte chemoattractant protein-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in type 2 diabetic rat [J]. *Chin J Nephrol*, 2004, 20(5): 375-376.
- [25] 余堂宏, 贾汝汉, 陈健, 等. 霉酚酸酯对 2 型糖尿病大鼠肾脏单核细胞趋化蛋白-1 表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病学杂志*, 2005, 6(4): 192-196.
Yu HT, Jia RH, Chen J, et al. Effect of mycophenolate mofetil on the monocyte chemoattractant protein-1 expression in type 2 diabetic rat [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2005, 6(4): 192-196.
- [26] 黄晓丽, 吕永曼, 罗建峰, 等. 霉酚酸酯对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(4): 421-425.
Huang XL, Lu YM, Luo JF, et al. Protective effect of mycophenolate mofetil to renal tissues in diabetic rat [J]. *Basic Clin Med*, 2007, 27(4): 421-425.
- [27] 彭琳, 张浩, 徐果, 等. 霉酚酸酯对糖尿病大鼠肾脏组织早期炎症反应的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2008, 33(10): 913-918.
Peng L, Zhang H, Xu G, et al. Effect of mycophenolate mofetil on the expression of early inflammatory reaction in diabetic rats [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2008, 33(10): 913-918.
- [28] Kikchi Y, Imakiire T, Yamada M, et al. Mizoribine reduces renal injury and macrophage infiltration in non-insulin-dependent diabetic rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1573-1581.
- [29] 郝光霞, 赵宝珍, 李荣山, 等. 环孢素对早期糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *中国药物与临床*, 2007, 7(8): 573-575.
Xi GX, Zhao BZ, Li RS, et al. The reno-protective effects of cyclosporin A on early staged diabetic nephropathy in rats [J]. *Chin Remed Clin*, 2007, 7(8): 573-575.
- [30] Chen S, Iglesias-de la Cruz MC, Jim B, et al. Reversibility of established diabetic glomerulopathy by anti-TGF-beta in db/db mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 300(1): 16-22.
- [31] 付宇, 王丹, 石鹏, 等. 来氟米特治疗糖尿病肾病大量蛋白尿 20 例临床分析 [J]. *临床内科杂志*, 2007, 24(7): 470-471.
Fu Y, Wang D, Shi P, et al. Clinical analyses of 20 cases of leflunomide on substantive proteinuria of diabetic nephropathy [J]. *J Clin Inter Med*, 2007, 24(7): 470-471.
- [32] 曹凤林, 毕铮铮, 谷光宇, 等. 免疫抑制和抗炎治疗糖尿病肾病大量蛋白尿五例 [J]. *天津医药*, 2007, 35(3): 228.
Cao FL, Bi ZZ, Gu GY, et al. Immune suppression and anti-inflammatory treatment of 5 cases of leflunomide on substantive proteinuria of diabetic nephropathy [J]. *Tianjin Med J*, 2007, 35(3): 228.
- [33] 洪郁之, 俞东容, 朱斌, 等. 雷公藤内酯醇对糖尿病肾

内高压牵张系膜细胞模型细胞因子表达的抑制[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(6): 467-468.

Hong YZ, Yu DR, Zhu B, et al. Effects of triptolide treatment on VEGF and TGF- β_1 expressions of stretch-induced human mesangial cell [J]. Chin J Diabetes, 2005, 13(6): 467-468.

[34] 冯毅, 冯烈. 黄芪对糖尿病大鼠肾脏保护作用的机制[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(21): 2457-2459.

Feng Y, Feng L. Effect of astragalus on the protection of the kidney of diabetic rats [J]. J Pract Med, 2006, 22(21): 2457-2459.

[35] 方芳, 吴永贵, 董婧, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(3): 199-204.

Fang F, Wu YG, Dong J. Effects of total glucosides of paeony on oxidative stress in renal tissue of diabetic rats. Chin J Pharmacol Toxicol [J]. 2008, 22(3): 199-204.

[36] 张晶晶, 吴永贵, 张培, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 p38MAPK 磷酸化与 NF- κ B 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(5): 534-534.

Zhang JJ, Wu YG, Zhang P, et al. Effect of total glucosides of paeony on expression of phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B in the kidney from diabetic rats [J]. Acta Univ Med Anhui, 2008, 43(5): 534-534.

[37] 张培, 张晶晶, 苏静, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏足细胞相关蛋白 Nephryn 表达的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(3): 366-370.

Zhang P, Zhang JJ, SU J, et al. Effect of total glucosides of paeony on the expression of Nephryn and its mechanism in the kidney of diabetic rats [J]. Chin Pharm Bull, 2009, 25(3): 366-370.

[38] 张雪竹, 赵凯利, 戴琦, 等. 中药糖复康胶囊对早期糖尿病肾病炎症因子的影响[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(5): 452-455.

Zhang XZ, Zhao KL, Dai Q, et al. The effects of the Tangfukang Capsules on cytokines of early diabetic nephropathy [J]. China J Chin Mater Med, 2003, 28(5): 452-455.

[39] 朴元林, 梁晓春, 杨楠, 等. 菟箭合剂对糖尿病大鼠肾组织蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 685-689.

Piao YL, Liang XC, Yang N, et al. Effect of Tujian decoction on protein kinase C activity in renal cortex in diabetic rat [J]. China J Chin Mater Med, 2004, 29(7): 685-689.

[40] 郑士荣, 张景红, 朱宇清, 等. 地灵丹对大鼠糖尿病肾病影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 62-64.

Zheng SR, Zhang JH, Zhu YQ, et al. Experimental research of herbal compound formula "Di Ling Dan" in treating diabetic nephropathy rats [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2006, 40(8): 62-64.

[41] 张美兰, 廖文焱. 健脾益肾汤治疗糖尿病肾病的临床疗效及对血清 C-反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. 新中医, 2006, 38(12): 26-27.

Zhang ML, Liao WY. Effect of Jianpi Yishen Decoction on C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in diabetic nephropathy patients [J]. New J Tradit Chin Med, 2006, 38(12): 26-27.

[42] 石焕玉, 朱晓勇. 大柴胡汤加减治疗 IV 期糖尿病肾病 32 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2004, 45(3): 195-196.

Shi HY, Zhu XY. Clinical research on effect of Dachaihu Decoction on 32 cases of stage IV diabetic nephropathy [J]. J Tradit Chin Med, 2004, 45(3): 195-196.

[43] 胡孝荣, 朱小刚, 陈颖. 济生肾气丸治疗临床期糖尿病肾病的临床研究[J]. 四川中医, 2005, 23(7): 38-39.

Hu XR, Zhu XG, Chen Y, et al. Clinical research on effect of Jisheng Shenqi Pill on diabetic nephropathy patients [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2005, 23(7): 38-39.

[44] 叶仁群, 谢嘉嘉, 林国彬, 等. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血管内皮生长因子及其受体 Fit-1 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(2): 137-139.

Ye RQ, Xie JJ, Lin GB, et al. Effect of Buyang Huanwu Decoction on vascular endothelial growth factor and its receptor Fit-1 in early diabetic nephropathy patients [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2009, 10(2): 137-139.

(收稿:2009-01-16 修回:2010-03-12)