

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.005
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0025-07

实验研究·论著

淫羊藿苷对阿霉素肾病大鼠肾损伤的影响 及其协同激素增效机制的研究*

王晓辉¹, 戴恩来¹, 段淑文¹, 刘灿¹, 丁照然¹, 孟保伟²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中心医院 胸外科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 目的 探究淫羊藿苷(ICA)通过炎症-纤维化反应对阿霉素肾病模型大鼠肾损伤的影响及其协同激素增效的作用机制。**方法** 60只SD大鼠随机取12只作为空白组,其余48只复制阿霉素肾病模型,分为模型组、泼尼松组、ICA组及联合组,每组12只。泼尼松组按6.3 mg/(kg·d)剂量予以泼尼松,ICA组按50 mg/(kg·d)剂量予以ICA,联合组按泼尼松组和ICA组的药物剂量予以泼尼松+ICA,空白组和模型组仅予以0.9%生理盐水按1 mL/100 g剂量灌胃,并连续灌胃6周。全自动血液生化分析仪检测血清白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr);酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、纤维黏连蛋白(FN);Western blotting检测SPARC蛋白表达;Masson染色法观察肾组织病理学改变。**结果** 与空白组相比,模型组大鼠肾小球基底膜沉积物逐渐增多,肾小球硬化和肾小管间质纤维组织增生,广泛间质纤维化;与空白组相比,24 h尿蛋白量升高,ALB、Scr降低,BUN、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN升高,SPARC蛋白相对表达量升高($P < 0.05$)。与模型组相比,各治疗组上述病理改变减轻,24 h尿蛋白量降低,ALB、Scr升高,BUN、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN降低,SPARC蛋白相对表达量下降($P < 0.05$)。**结论** ICA能够减轻炎症反应,抑制纤维化,对阿霉素肾病大鼠肾损伤发挥保护作用。

关键词: 阿霉素肾病;淫羊藿苷;炎症;纤维化;肾损伤

中图分类号: R692

文献标识码: A

Study on effect of icariin on renal injury in adriamycin induced nephropathy rats and its synergistic mechanism*

Wang Xiao-hui¹, Dai En-lai¹, Duan Shu-wen¹, Liu Can¹, Ding Zhao-ran¹, Meng Bao-wei²

(1. Gansu University of Chinese medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Central Hospital of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of icariin on renal injury in adriamycin induced nephropathy rats through inflammation fibrosis reaction and its mechanism. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into model group, prednisone group, ICA group, and combination group, with 12 rats in each group. Prednisone group was given prednisone 6.3 mg/(kg·d), ICA group was given icariin 50 mg/(kg·d), combined group (prednisone + icariin), the blank group, and model group were given 0.9% normal saline 1ml/100g by gavage for 6 weeks. Serum albumin (ALB), urea nitrogen (BUN), and creatinine (Scr) were detected by automatic blood biochemical analyzer, and IL-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β , and FN. The expression of SPARC protein was detected by Western blot, and the renal histopathological changes were observed by Masson staining. **Results** Compared with the blank group, the deposits of glomerular basement membrane in the model

收稿日期: 2022-12-15

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82160852)

[通信作者] 孟保伟, E-mail: 1046982443@qq.com; Tel: 18293702011

group increased gradually, glomerulosclerosis, proliferation of tubulointerstitial fibrous tissue, and extensive interstitial fibrosis were observed; Weight loss, 24 h urine protein increase, ALB, Scr decrease, BUN, IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β , and FN increased ($P < 0.05$); SPARC protein expression increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the above pathological changes in each treatment group were reduced, the body weight increased, the 24-hour urine protein decreased, ALB, Scr increased, BUN, IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β , FN, and SPARC protein expression decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** ICA can reduce inflammatory reaction, inhibit fibrosis, and play a protective role on renal injury in rats with adriamycin nephropathy.

Keywords: adriamycin induced nephropathy; icariin; inflammation; fibrosis; renal injury

阿霉素肾病模型是目前公认的能够较好地模拟人类肾病的模型之一,其动物模型的表现类似于临床人类的肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)。阿霉素肾病细胞模型因其能够较好地模拟肾小球足细胞的基本功能而广泛应用于肾病的病理机制研究^[1]。阿霉素肾病动物模型是研究该疾病病理机制和开发治疗该疾病药物的典型模型,一般以高蛋白尿、低蛋白血症、高血脂及水肿为特征,其病理过程为足细胞损伤,肾小管间质炎症和纤维化,继之肾小球硬化和肾功能衰竭^[2]。激素是NS的首选治疗药物,但部分患者存在激素抵抗,治疗困难,容易发展为终末期肾病。淫羊藿苷(Icariin, ICA, 分子式: C₃₃H₄₀O₁₅)从淫羊藿中提取,具有多种药理活性,如神经保护、抗骨质疏松、抗炎、改善生殖系统功能、抗氧化应激等^[3]。ICA被认为是一种潜在的治疗多种疾病的药物^[4]。有研究表明,淫羊藿苷具有降低肾缺血再灌注大鼠尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平的作用,提示ICA通过改善肾功能改善肾缺血再灌注损伤^[5]。有报道,ICA对糖尿病肾病大鼠通过下调Caspase-3表达,抑制肾组织细胞凋亡,对肾功能有一定的保护作用^[6]。当前有研究表明,口服ICA可显著抑制1型糖尿病肾病,可改善24 h蛋白尿、微量白蛋白尿、肾脏组织病理改变^[7]。ICA对肾病引起的肾损伤有保护作用,但这种疗效的潜在机制尚不清楚^[8]。因此,本研究通过复制阿霉素肾病动物模型,探究ICA通过炎症-纤维化反应对阿霉素肾病模型大鼠肾损伤的影响及其协同激素增效的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性SPF级SD大鼠60只,体重(180 \pm 20)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物

生产许可证号:SCXK(京)2019-0010。大鼠饲养于甘肃中医药大学动物实验中心,室温下标准饲料,自由饮水,每笼5只,适应性饲养1周。动物实验操作均经学校实验动物管理伦理委员会批准(批准号:2021-181)。

1.2 主要试剂和仪器

ICA(陕西博林生物技术有限公司),盐酸阿霉素(ADR,北京索莱宝科技有限公司),泼尼松(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司)。SPARC抗体购自Gene Tex公司, β -actin、HRP标记山羊抗兔购自Servicebio公司,血清白蛋白(ALB)、Scr、BUN试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司,尿蛋白购自南京建成生物工程研究所,酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、纤维黏连蛋白(FN)]购自江苏菲亚生物科技有限公司。7600-1101SE型全自动血液生化分析仪(日立诊断产品有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 模型复制与分组 60只SD大鼠随机取12只作为空白组,其余48只复制阿霉素肾病模型,采用第1天腹腔注射阿霉素4 mg/kg,第8天再腹腔注射阿霉素3.5 mg/kg的方法复制阿霉素肾病大鼠模型^[9]。将复制成功的阿霉素肾病模型大鼠随机分为模型组、泼尼松组、ICA组及联合组(泼尼松+ICA),每组12只。泼尼松组按6.3 mg/(kg·d)泼尼松与生理盐水配制溶液灌胃,ICA组按50 mg/(kg·d)ICA与生理盐水配制溶液灌胃^[10],联合组按泼尼松组与ICA组的药物剂量予以泼尼松+ICA,空白组和模型组仅予以0.9%生理盐水按1 mL/100 g剂量灌胃,并连续灌胃6周。

1.3.2 标本采集 存活大鼠第2次注射阿霉素后即开始检测尿蛋白,每周1次,检测前1天用代谢

笼收集24 h尿液检测尿蛋白。药物干预6周后处死大鼠。大鼠称重后以2%戊巴比妥(50 mg/kg)腹腔注射麻醉,心尖取血,每只大鼠4 mL,室温下静置1 h,4 ℃、3 000 r/min离心10 min,取上清液分装,用于检测生化指标,置入-80 ℃冰箱冷冻保存用于ELISA实验。切除大鼠左侧肾脏,生理盐水清洗,剥离肾包膜,用于肾组织病理检查,右侧肾组织置入-80 ℃冰箱冷冻保存。

1.3.3 肾组织病理形态学观察 将肾脏上、下极切成0.5 cm厚的组织,装入5 mL的EP管中,加入4%组织细胞固定液,常温固定48 h。肾组织经洗涤固定、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后,行Masson、PAS染色,光学显微镜下观察肾脏的病理形态学变化。

1.3.4 CBB法检测24 h尿蛋白 按照尿蛋白定量测试盒(CBB法)说明书测定给药前后各组大鼠24 h尿蛋白总量。

1.3.5 全自动血液生化分析仪检测肾功能 用全自动血液生化分析仪检测肾功能(ALB、BUN、Scr)含量。

1.3.6 ELISA检测IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN水平 用ELISA试剂盒分别检测IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN水平,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.7 Western blotting检测SPARC蛋白表达 称取冷冻肾脏组织剪碎,加入组织蛋白裂解液,匀浆,

4 ℃、3 000 r/min离心10 min,收集上清液,紫外分光光度计测定蛋白浓度。样品上样,进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜至聚偏二氟乙烯膜,脱脂奶粉封闭2 h,加入SPARC(1:1 000)、 β -actin(1:1 000)一抗孵育4 ℃过夜,PBST洗膜后室温孵育二抗2~3 h。经ECL显影得到结果,用Image J软件对图像进行灰度分析,目的蛋白SPARC与 β -actin蛋白灰度值的比值为蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用方差分析,进一步两两比较LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿霉素肾病大鼠肾组织病理学改变

光学显微镜下观察到,空白组大鼠肾小球基底膜完整,系膜基质分布均匀。模型组可见肾小球基底膜增厚,沉积物增多,肾小球硬化和肾小管间质纤维组织增生,肾小管塌陷,空泡变性,肾小球毛细血管袢节段性或球性塌陷、系膜增生,广泛间质纤维化。与模型组比较,泼尼松组、ICA组、联合组大鼠病理结构均有不同程度改善,肾小球基底膜沉积物减少,纤维化减轻,尤以联合组表现更明显。见图1。

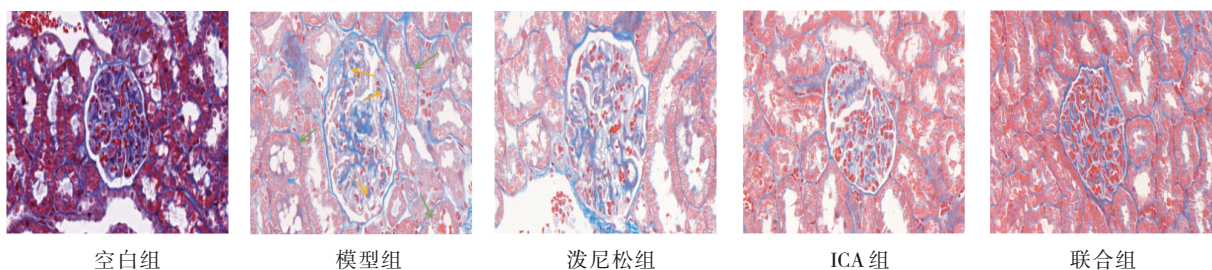


图1 各组大鼠肾组织病理改变 (Masson染色 $\times 400$)

2.2 各组大鼠24 h尿蛋白的比较

模型复制后第14天,各组大鼠24 h尿蛋白比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与空白组比较,模型组、泼尼松组、ICA组及联合组24 h尿蛋白含量升高($P<0.05$)。在同一干预期的第2、4、6周,各组大鼠24 h尿蛋白比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与模型组比较,泼尼松组、ICA组及联合组24 h尿蛋白均降低($P<0.05$);与泼尼松

组比较,联合组降低更明显($P<0.05$)。见表1。

2.3 各组大鼠肾功能的比较

各组大鼠ALB、BUN、Scr比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。与空白组比较,模型组大鼠ALB、Scr降低,BUN升高($P<0.05$);与模型组比较,ICA组ALB和Scr差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组比较,泼尼松组和联合组ALB、Scr升高,BUN降低($P<0.05$);

表 1 各组大鼠 24 h 尿蛋白用药前后变化 ($n=12, \text{mg}/24 \text{ h}, \bar{x} \pm s$)

组别	模型复制后第 14 天	给药		
		2 周	4 周	6 周
空白组	4.9 ± 0.5	6.1 ± 0.3	7.0 ± 0.9	7.4 ± 0.6
模型组	112.7 ± 3.6 ^①	161.1 ± 5.0 ^①	183.9 ± 4.5 ^①	197.1 ± 7.1 ^①
泼尼松组	119.0 ± 4.9 ^①	155.0 ± 5.4 ^②	176.2 ± 7.9 ^②	170.5 ± 15.1 ^②
ICA 组	119.3 ± 5.3 ^①	158.7 ± 6.0 ^②	176.6 ± 7.4 ^②	164.7 ± 14.8 ^②
联合组	117.9 ± 5.7 ^①	129.5 ± 4.2 ^{②③}	116.1 ± 7.3 ^{②③}	93.8 ± 5.6 ^{②③}
F 值	1 577.209	2 427.732	1 810.102	672.983
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与泼尼松组比较, $P < 0.05$ 。

与泼尼松组比较, 联合组 ALB、Scr 升高与 BUN 降低更明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各组大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN 水平比较

各组大鼠血 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白组比较, 模型组大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN 水平升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 泼尼松组、ICA 组、联合组大鼠 IL-1、

IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN 水平降低 ($P < 0.05$); 联合组各指标低于泼尼松组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 各组大鼠肾组织 SPARC 蛋白表达的影响

Western blotting 结果显示, 各组大鼠肾组织 SPARC 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白组比较, 模型组 SPARC 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 泼尼松组、ICA 组、联合组 SPARC 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$) (见表 4、图 2)。

表 2 各组大鼠肾功能的比较 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	ALB/(g/L)	BUN/(mmol/L)	Scr/(mmol/L)
空白组	34.5 ± 2.9	7.7 ± 0.9	38.3 ± 3.9
模型组	26.0 ± 1.5 ^①	14.4 ± 2.2 ^①	26.9 ± 2.6 ^①
泼尼松组	28.0 ± 1.9 ^②	10.6 ± 4.0 ^②	29.7 ± 5.1 ^②
ICA 组	27.5 ± 1.8	12.0 ± 3.4 ^②	28.6 ± 5.0
联合组	30.9 ± 3.1 ^{②③}	6.4 ± 1.0 ^{②③}	36.4 ± 2.4 ^{②③}
F 值	25.242	18.523	19.540
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与泼尼松组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、FN 比较 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	TGF- β /(pg/mL)	FN/($\mu\text{g}/\text{L}$)
空白组	3.5 ± 0.6	6.1 ± 0.70	36.5 ± 2.1	6.3 ± 0.2	51.1 ± 4.2
模型组	10.7 ± 1.0 ^①	13.0 ± 0.9 ^①	98.2 ± 7.5 ^①	20.9 ± 2.9 ^①	107.0 ± 13.1 ^①
泼尼松组	5.2 ± 0.4 ^②	8.6 ± 0.7 ^②	53.8 ± 2.0 ^②	8.9 ± 0.8 ^②	63.1 ± 5.0 ^②
ICA 组	5.0 ± 0.2 ^②	8.9 ± 0.6 ^②	52.10 ± 5.7 ^②	9.4 ± 0.7 ^②	61.5 ± 4.0 ^②
联合组	4.1 ± 0.3 ^{②③}	7.6 ± 0.5 ^{②③}	45.7 ± 3.4 ^{②③}	7.7 ± 0.8 ^{②③}	54.6 ± 4.4 ^{②③}
F 值	301.815	156.905	314.034	198.179	124.110
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与泼尼松组比较, $P < 0.05$ 。

表4 各组大鼠肾组织SPARC蛋白相对表达量的比较
($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	SPARC蛋白
空白组	0.8 ± 0.2
模型组	1.5 ± 0.1 ^①
泼尼松组	0.7 ± 0.3 ^②
ICA组	0.5 ± 0.1 ^②
联合组	0.8 ± 0.1 ^②
F值	12.000
P值	0.000

注: ①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

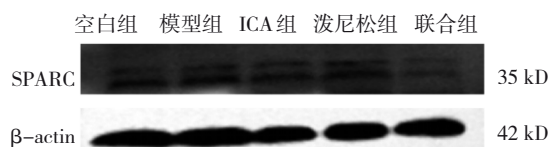


图2 各组大鼠肾组织SPARC蛋白的表达

3 讨论

阿霉素肾病动物模型病理机制的研究有: 足细胞损伤^[1]、氧化应激^[11]、炎症反应、脂质代谢异常^[12]、肾纤维化^[13]、自噬^[14]。本研究显示, 与空白组比较, 模型组大鼠可见肾小球基底膜增厚, 沉积物增多, 肾小球硬化和肾小管间质纤维组织增生, 肾小管塌陷, 空泡变性, 肾小球毛细血管袢节段性或球性塌陷、系膜增生, 广泛间质纤维化; 24 h尿蛋白、BUN升高, Scr、ALB降低, 提示阿霉素肾病模型复制成功, 肾组织出现损伤。ICA是淫羊藿的主要有效成分黄酮类中含量最高的单体成分。近年来, ICA通过抑制病理基质表现出对肾脏的保护作用^[8]。本研究发现, ICA组大鼠病理改变明显减弱, 24 h尿蛋白、BUN、Scr降低, ALB升高, 与泼尼松组治疗效果相似; 且联合组效果更加明显, 提示ICA不仅可以减轻阿霉素肾病大鼠肾损伤, 而且对泼尼松有协同增效作用。

炎症反应是导致阿霉素肾病进展至终末期肾病的重要因素^[1]。IL-1 β 可促进炎症细胞的黏附与聚集, 诱发炎症反应^[15], 还可刺激肾小管上皮细胞合成和分泌TGF- β_1 ^[16], 在肾纤维化过程中起重要作用。IL-1 β 是重要的前炎症因子, 可诱导T淋巴细胞、单核巨噬细胞和成纤维细胞浸润到肾组织内, 导致系膜细胞增生, 细胞外基质的产生, 正

常组织结构的破坏, 最终发生不可逆的肾硬化^[17]。IL-6是活化的T细胞和成纤维细胞产生的细胞因子, 能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化, 是导致肾小球系膜细胞增殖、硬化的重要因子之一^[18]。TNF- α 可以上调其他细胞因子的表达, 使吞噬细胞迁移至缺血缺氧受累的肾间质, 加剧肾间质的免疫炎症反应, 同时TNF- α 协同其他细胞因子共同刺激肾间质成纤维细胞增殖和ECM沉积, 导致肾小管萎缩及肾小管周围毛细血管丧失^[19]。本研究发现, ICA组大鼠较模型组炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 降低, 且联合组较ICA组、泼尼松组降低, 提示ICA可以抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 分泌, 减轻阿霉素肾病大鼠炎症反应, 减轻肾损伤。

肾纤维化是所有进行性肾病最后的共同途径^[1], 以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为病理特征^[20]。TGF- β 是促进纤维化的关键^[21], IL-1和TNF- α 是促进纤维化的因素^[22]。TGF- β 通常被认为是促纤维化细胞因子和肾纤维化的中心介质^[23]。FN是一种重要的细胞外基质蛋白, 具有结合纤维蛋白原和胶原的能力, 在正常情况下呈低表达, 在病理状态下表达升高, 其改变主要反映肾组织细胞外基质的变化^[24]。FN的合成可为其他ECM成分的沉积和胶原的形成提供一个支架, FN促进肾小球系膜细胞产生和ECM分泌^[25]。FN是肾纤维化的效应因子, 在纤维化的早期即可形成并广泛沉积, 是反映肾纤维化的直观指标之一^[26]。本研究发现, 与模型组比较, ICA组大鼠纤维化因子TGF- β 、FN降低, 且联合组较ICA组、泼尼松组降低, 提示ICA可以抑制TGF- β 、FN分泌, 减轻纤维化反应, 减轻肾损伤。

SPARC(酸性和富含半胱氨酸的分泌蛋白; 基因ID:6678)属于细胞外基质蛋白家族, 是调节细胞与ECM相互作用的基质细胞蛋白; 还可调节生长因子、细胞因子和细胞外基质的活性, 在组织发育和修复中发挥多重作用, 如细胞黏附、迁移、增殖及分化。SPARC对ECM的降解和周转至关重要, 是一种EMT的标志物^[27]。SPARC是一种广泛表达的多效性促纤维化蛋白^[28], 参与纤维化疾病的发病过程^[29]。SPARC通常在足细胞中低表达, 但在足细胞损伤后显著升高^[30]。SPARC在足细胞的各种疾病状态下被激活, 并加速肾脏损伤^[31]。本研究结果发

现,与空白组比较,模型组 SPARC 蛋白表达升高,提示阿霉素肾病大鼠肾损伤引起 SPARC 蛋白表达变化。各治疗组 SPARC 蛋白相对表达量降低,提示 ICA 可以抑制 SPARC 蛋白表达,推测 ICA 对阿霉素肾病大鼠的肾保护作用,可能是通过减轻炎症反应、抑制纤维化,缓解足细胞损伤来实现。

综上所述,ICA 可以减少炎症因子分泌,抑制纤维化反应,对阿霉素肾病大鼠肾组织发挥保护作用。因此可以确定 ICA 对 NS 患者肾损伤具有保护作用,可能是通过抑制纤维化,如抑制纤维化因子分泌及促纤维蛋白的生成来实现;且一部分的 NS 患者会出现激素抵抗或激素依赖,免疫制剂不适用的患者可以借助 ICA 的协同增效作用而临床获益。然而本研究只是浅显地从一部分炎症、促纤维化因子及促纤维化蛋白验证 ICA 对阿霉素肾病大鼠的影响,未从其他分子、信号通路等进一步验证,后续可深入阐明,进一步研究 ICA 治疗阿霉素肾病大鼠的具体机制及协同激素增效的相关机制。

参 考 文 献 :

- [1] 贺升升,李爱平,张王宁,等.阿霉素肾病模型及其病理机制研究进展[J].中草药,2018,49(22):5426-5434.
- [2] WOLF G, ZIYADEH F N. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(2): 393-405.
- [3] HE C Y, WANG Z, SHI J S. Pharmacological effects of icariin[J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 179-203.
- [4] JIN J, WANG H, HUA X Y, et al. An outline for the pharmacological effect of icariin in the nervous system[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 20-32.
- [5] 牟俊杰,冯静,张文松,等.淫羊藿苷介导 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠肾缺血再灌注损伤和氧化应激[J].安徽医科大学学报,2021,56(3):449-453.
- [6] 赵锦,陈玮,魏杰,等.淫羊藿苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及相关机制[J].免疫学杂志,2020,36(1):74-79.
- [7] WANG K, ZHENG X L, PAN Z Z, et al. Icariin prevents extracellular matrix accumulation and ameliorates experimental diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress via GPER mediated p62-dependent Keap1 degradation and Nrf2 activation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 559.
- [8] WANG M, WANG L C, ZHOU Y, et al. Icariin attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease by inhibiting interleukin-1 β /transforming growth factor- β -mediated activation of renal fibroblasts[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(11): 6204-6215.
- [9] 杨维娜,于琳华,郭尚温,等.改良阿霉素肾病大鼠模型的建立[J].西安交通大学学报(医学版),2009,30(4):445-448.
- [10] 武密山,赵素芝,任立中,等.淫羊藿苷对去卵巢大鼠骨和下丘脑不同核团 ER β mRNA 表达的影响[J].中国药理学通报,2011,27(1):29-33.
- [11] TAN R J, ZHOU D, XIAO L X, et al. Extracellular superoxide dismutase protects against proteinuric kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2447-2459.
- [12] AGRAWAL S, ZARITSKY J J, FORNONI A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(1): 57-70.
- [13] FALKE L L, GHOLIZADEH S, GOLDSCHMEDING R, et al. Diverse origins of the myofibroblast—implications for kidney fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(4): 233-244.
- [14] LIU W J, LUO M N, TAN J, et al. Autophagy activation reduces renal tubular injury induced by urinary proteins[J]. *Autophagy*, 2014, 10(2): 243-256.
- [15] 邹艳红,李春玉,刘洁薇,等.霉酚酸酯对阿霉素肾病大鼠血管内皮生长因子和转化生长因子- β 1 表达的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(20):4976-4978.
- [16] 刘利萍,张鹏慧,雷佳琦,等.淫羊藿苷对 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞增殖及纤维连接蛋白表达的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(3):271-275.
- [17] 张伟,李秋,王莉佳,等.辛伐他汀对阿霉素肾病大鼠的治疗作用及白细胞介素-1 β 表达的影响[J].第三军医大学学报,2008,30(22):2096-2099.
- [18] 姜楠,付滨.黄芩对肾脏保护作用机制研究进展[J].河南中医,2019,39(8):1283-1287.
- [19] 李立强,张建,王蓉,等.细胞因子在慢性肾缺血与肾小管-间质纤维化过程中的作用[J].医学研究杂志,2015,44(12):177-180.
- [20] 谢议凤,李艳芳,赵先锋,等.肾炎康对阿霉素肾病大鼠结缔组织生长因子和纤维连结蛋白表达的影响[J].临床肾脏病杂志,2019,19(2):134-140.
- [21] LOBODA A, SOBCZAK M, JOZKOWICZ A, et al. TGF- β 1/smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8319283.
- [22] 巴图德力根,徐艳华,韩志强,等.德都红花-7 味散对猪血清诱导慢性肝纤维化大鼠 IL-1、IL-6、TNF- α 及对小鼠脾淋巴细胞、巨噬细胞的影响[J].中药药理与临床,2013,29(1):116-119.
- [23] SUTARIYA B, JHONSA D, SARAF M N. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1): 39-49.
- [24] 赵舒羽,刘文博,吴焕滢,等.温和灸足三里穴对自然衰老大鼠的肾脏保护作用及肾组织纤维蛋白、转化生长因子- β 1 表达的影响[J].世界中医药,2022,17(12):1719-1724.
- [25] ORTEGA-VELAZQUEZ R, GONZALEZ-RUBIO M, RUIZ-TORRES M P, et al. Collagen I upregulates extracellular matrix gene expression and secretion of TGF-beta 1 by cultured human mesangial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286(6): C1335-C1343.
- [26] EISMANN U, SOMMER M, KOSMEHL H, et al. Fibronectin

- splice variants--prognostic markers for the stage of renal interstitial fibrosis in the rat[J]. *Nephron*, 2002, 92(2): 379-388.
- [27] ASMAR M H, GAUDREAU A, MANIAKAS A, et al. An evaluation of SPARC protein as a serum biomarker of chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 160(1): 158-164.
- [28] KOS K, WILDING J P. SPARC: a key player in the pathologies associated with obesity and diabetes[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(4): 225-235.
- [29] FAN J W, ZHANG X, JIANG Y P, et al. SPARC knockdown attenuated TGF- β 1-induced fibrotic effects through Smad2/3 pathways in human pterygium fibroblasts[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 713: 109049.
- [30] SUSSMAN A N, SUN T, KROFFT R M, et al. SPARC accelerates disease progression in experimental crescentic glomerulonephritis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5): 1827-1836.
- [31] DURVASULA R V, SHANKLAND S J. Mechanical strain increases SPARC levels in podocytes: implications for glomerulosclerosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(3): F577-F584.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王晓辉,戴恩来,段淑文,等.淫羊藿苷对阿霉素肾病大鼠肾损伤的影响及其协同激素增效机制的研究[J].中国现代医学杂志,2023,33(9):25-31.

Cite this article as: WANG X H, DAI E L, DUAN S W, et al. Study on effect of icariin on renal injury in adriamycin induced nephropathy rats and its synergistic mechanism[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(9): 25-31.