

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220415.1209.009.html\(2022-04-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220415.1209.009.html(2022-04-17))

## 益肾化湿颗粒通过 RhoA/ROCK1 信号通路 对糖尿病肾病炎症的影响\*

陈艳霞,涂卫平<sup>△</sup>,房向东,柯本,龙脉,黄金菁

(南昌大学第二附属医院肾脏内科,南昌 330006)

**[摘要]** **目的** 探讨益肾化湿颗粒通过 RhoA/Rho 相关卷曲螺旋形成的蛋白激酶(ROCK)1 信号通路对糖尿病肾病炎症的影响。**方法** SD 大鼠分为对照组、糖尿病肾病组、干预组,构建糖尿病肾病模型,干预时间为 4 周。留取血清、尿液,检测 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血糖、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达水平。留取肾组织,光镜下观察肾组织病理改变,Western blot 检测肾组织 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白的相对表达情况。**结果** 动物模型建立前,3 组大鼠体重、血糖、血肌酐比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。药物干预前,与对照组比较,糖尿病肾病组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显升高( $P<0.05$ ),而干预组与糖尿病肾病组以上指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。药物干预后,与糖尿病肾病组比较,干预组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低( $P<0.05$ )。对照组肾组织的肾小球结构完整,糖尿病肾病组肾小球、肾小管提示中晚期改变,干预组较糖尿病肾病组有减轻。与对照组比较,糖尿病肾病组肾组织 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相对表达水平升高( $P<0.05$ );与糖尿病肾病组比较,干预组肾组织 ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相对表达水平降低( $P<0.05$ )。**结论** 益肾化湿颗粒通过 RhoA/ROCK1 信号通路减轻糖尿病肾病炎症因子的表达延缓糖尿病肾病进展。

**[关键词]** 益肾化湿颗粒;糖尿病肾病;核因子- $\kappa$ B;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;RhoA/ROCK1 信号通路

**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3074-05

## Effect of Yi-Shen-Hua-Shi Granule on inflammation of diabetic nephropathy through RhoA/ROCK1 signal pathway\*

CHEN Yanxia, TU Weiping<sup>△</sup>, FANG Xiangdong, KE Ben, LONG Mai, HUANG Jinjing(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University,  
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Yi-Shen-Hua-Shi Granule on inflammation of diabetic nephropathy (DN) through RhoA/Rho associated coiled-coil containing protein kinase (ROCK1) signal pathway. **Methods** SD rats were randomly divided into the control group, the DN group and the intervention group. The DN model was established. The intervention lasted for four weeks, serum and urine were collected to detect the 24 h urine protein quantification, serum creatinine, blood glucose and the expression level of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). The pathological changes of renal tissue were observed under light microscope. The protein relative expression of RhoA, Rock1, IL-6, TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B of renal tissue were detected by Western blot. **Results** Before the establishment of animal models, there was no significant difference in body weight, blood glucose and blood creatinine among the three groups ( $P>0.05$ ). Before the intervention, compared with the control group, the 24 h urine protein quantitation, serum creatinine and levels of NF- $\kappa$ B, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the DN group were significantly increased ( $P<0.05$ ), and there were no significant differences in the above indexes between the intervention

\* 基金项目:江西省科技厅项目(20164BCD40095)。 作者简介:陈艳霞(1988—),副主任医师,博士,主要从事慢性肾脏病防治研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: tuweiping6102@sina.com。

group and the DN group ( $P > 0.05$ ). After the intervention, compared with the DN group, the 24 h urine protein quantitation, serum creatinine and levels of NF- $\kappa$ B, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the intervention group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The glomerular structure of the renal tissue in the control group was complete, and the glomerular structure of the renal tissue in the DN group showed intermediate and late changes, the symptoms of the intervention group were less severe than that of the DN group. Compared with the control group, the protein relative expression levels of RhoA, Rock1, IL-6, TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B of renal tissue increased in the DN group ( $P < 0.05$ ). Compared with the DN group, the protein relative expression levels of Rock1, NF- $\kappa$ B, IL-6, TNF- $\alpha$  of renal tissue decreased in the intervention group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yi-Shen-Hua-Shi Granule can reduce the expression of inflammatory factors in DN through RhoA/ROCK1 signal pathway, thus alleviating the progress of DN.

**[Key words]** Yi-Shen-Hua-Shi Granule; diabetic nephropathy; nuclear factor- $\kappa$ B; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; RhoA/ROCK1 signal pathway

传统上认为糖尿病肾病是血流动力学和代谢因素相互作用的结果,但研究发现糖尿病肾病动物模型和糖尿病肾病患者中循环炎症因子的表达明显上调,免疫细胞浸润增加,黏附分子和趋化因子水平表达增加<sup>[1]</sup>,表明炎症参与糖尿病肾病的发生及进展。目前关于糖尿病肾病的研究表明其发病机制是多因素的,其中免疫反应和炎症起主要作用<sup>[2]</sup>。促炎信号通路及其下游产物正成为糖尿病肾病新的生物标志物和有前景的治疗靶点。研究观察发现,益肾化湿颗粒具有降低糖尿病肾病患者炎症因子的作用,但其具体机制不明确<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究发现在高糖环境下培养的系膜细胞,其炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 等的表达明显增加,其机制与 RhoA/Rho 相关卷曲螺旋形成的蛋白激酶 1(Rho associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK1)信号通路有关,提示 RhoA/ROCK1 信号通路参与糖尿病肾病的炎症发病机制<sup>[4]</sup>。因此,本研究拟探讨益肾化湿颗粒通过 RhoA/ROCK1 信号通路对糖尿病肾病炎症的影响及可能机制,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

清洁级雄性 SD 大鼠 60 只,10~12 周龄,体重(380±20)g;益肾化湿颗粒:成分包含人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣,规格为 10 g/袋,获赠于广州康臣药业有限公司;ELISA 试剂盒购自武汉优尔生商贸有限公司;Western blot 检测试剂购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物模型的制备与分组

60 只 SD 清洁级雄性大鼠适应性喂养 2 周后分为对照组、糖尿病肾病组和干预组,每组 20 只。糖尿

病肾病组与干预组大鼠采用腹腔注射佐链霉素(60 mg/kg)制备糖尿病肾病模型,注射佐链霉素 72 h 后检测空腹血糖,若 $\geq 16.7$  mmol/L 为糖尿病模型建立成功。对照组予以普通饲料喂养,糖尿病肾病组与干预组予以高脂高糖喂养,糖尿病肾病造模成功的标准为连续 2 次空腹血糖 $\geq 16.7$  mmol/L、24 h 尿蛋白排泄率 $> 30$  mg,继续喂养至 8 周后进行下一步的实验。

#### 1.2.2 干预方法

采用灌胃给药,干预组予以益肾化湿颗粒(5 g/kg),按 0.2 mL/10 g 体重进行灌胃,每天 1 次;对照组及糖尿病肾病组给予等量 0.9% 生理盐水进行灌胃;干预期间均采用普通饲料进行喂养,自由饮水,不使用任何降糖治疗,干预时间为 4 周。

#### 1.2.3 标本留取

留取大鼠尾静脉全血测血糖、血肌酐、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor Kappa-B, NF- $\kappa$ B)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ );收集 24 h 尿液测 24 h 尿蛋白定量(全自动生化分析仪测定);干预结束后各组 SD 大鼠处死,无菌留取肾脏,取部分肾组织于 10% 甲醛固定后进行光镜的观察,其余肾组织采用液氮保存用于 Western blot 检测。

#### 1.2.4 ELISA 检测

全血离心,取血清进行 NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平的检测,按 NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  ELISA 检测试剂盒的说明进行操作,获取吸光度(A)值,根据标准曲线计算 NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平。

#### 1.2.5 Western blot 检测

从液氮中取部分预留的肾组织,提取总蛋白,聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转入聚偏二氟乙烯(PDVF)膜,5% 脱脂牛奶常温下密封 2 h。加抗体孵育过夜。取出后使用 TBST 液进行冲洗,使之结合二抗,60 min 后清洗、显色,对 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、

TNF- $\alpha$  相对表达水平进行检测。

### 1.2.6 苏木素-伊红(HE)染色

取 SD 大鼠肾组织,用 4% 甲醛浸泡,24 h 后常规石蜡包埋并连续切片。脱蜡处理后放入不同浓度的乙醇中各复水 3 min,苏木素染色 15 min,清洗 3 次后盐酸乙醇分化处理 30 s,1% 伊红染色,脱水处理后脱蜡处理,封片后使用显微镜进行观察并拍照。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间两两比较采用 ANOVA 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 动物模型建立前 3 组大鼠一般情况比较

动物模型建立前,3 组大鼠体重、血糖、血肌酐比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 动物模型建立前 3 组大鼠一般情况比较  
( $n = 20, \bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	糖尿病肾病组	干预组
体重(g)	379.10 $\pm$ 4.59	381.25 $\pm$ 5.68	380.55 $\pm$ 5.22
血糖(mmol/L)	7.20 $\pm$ 0.38	7.32 $\pm$ 0.37	7.10 $\pm$ 0.29
血肌酐( $\mu$ mol/L)	13.87 $\pm$ 1.48	13.69 $\pm$ 1.14	13.93 $\pm$ 1.17

### 2.2 药物干预前 3 组大鼠一般情况比较

药物干预前,与对照组比较,糖尿病肾病组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );干预组与糖尿病肾病组以上指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 药物干预后 3 组大鼠一般情况比较

药物干预后,与糖尿病肾病组比较,干预组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 药物干预前 3 组大鼠一般情况比较( $n = 20, \bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	糖尿病肾病组	干预组
24 h 尿蛋白定量(mg)	7.78 $\pm$ 1.20	47.10 $\pm$ 1.65 <sup>a</sup>	47.56 $\pm$ 1.62
血肌酐( $\mu$ mol/L)	14.05 $\pm$ 1.15	52.95 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>	52.62 $\pm$ 1.67
NF- $\kappa$ B(ng/mL)	231.34 $\pm$ 13.75	374.47 $\pm$ 15.70 <sup>a</sup>	380.19 $\pm$ 16.64
IL-6(ng/mL)	124.29 $\pm$ 14.36	273.34 $\pm$ 15.98 <sup>a</sup>	273.36 $\pm$ 13.11
TNF- $\alpha$ (ng/mL)	81.95 $\pm$ 14.48	178.88 $\pm$ 15.18 <sup>a</sup>	175.15 $\pm$ 15.99

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

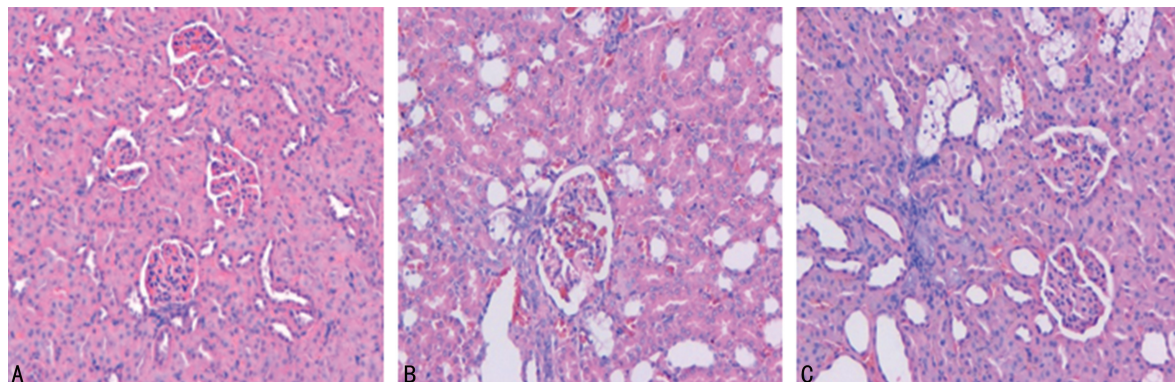
### 2.4 药物干预后 3 组大鼠肾脏病理变化情况

对照组肾组织的肾小球结构完整,皮、髓质分界清楚,系膜、基质未见明显增生。糖尿病肾病组肾小球体积增大,部分系膜区增宽,系膜细胞数目有增加,可见部分毛细血管管腔变形扩张;肾小管扩张明显,小管细胞肥大,管腔变窄,部分伴有小管上皮细胞空泡样变性,提示糖尿病肾病中晚期的改变。干预组大鼠肾小球系膜增生较糖尿病肾病组略有减轻,见图 1。

表 3 药物干预后 3 组大鼠一般情况比较( $n = 20, \bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	糖尿病肾病组	干预组
24 h 尿蛋白定量(mg)	13.82 $\pm$ 1.09	88.93 $\pm$ 3.03	69.20 $\pm$ 3.02 <sup>a</sup>
血肌酐( $\mu$ mol/L)	14.39 $\pm$ 1.15	81.67 $\pm$ 4.20	65.64 $\pm$ 6.33 <sup>a</sup>
NF- $\kappa$ B(ng/mL)	229.01 $\pm$ 15.45	775.55 $\pm$ 13.05	566.44 $\pm$ 12.40 <sup>a</sup>
IL-6(ng/mL)	124.97 $\pm$ 9.93	626.90 $\pm$ 14.83	424.04 $\pm$ 15.18 <sup>a</sup>
TNF- $\alpha$ (ng/mL)	74.62 $\pm$ 14.70	425.20 $\pm$ 16.20	321.09 $\pm$ 8.84 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与糖尿病肾病组比较。



A: 对照组; B: 糖尿病肾病组; C: 干预组。

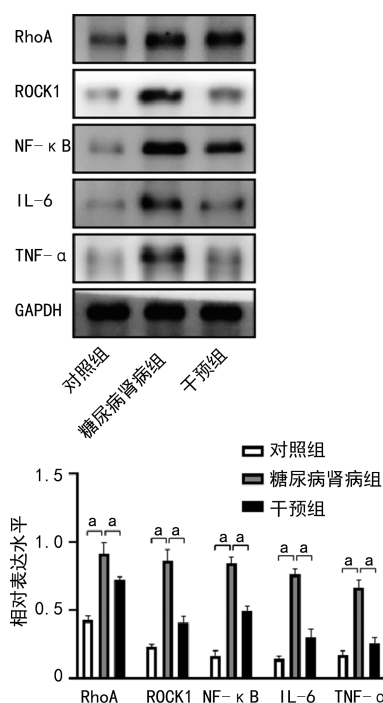
图 1 各组 SD 大鼠肾脏病理切片(HE, 100 $\times$ )

### 2.5 药物干预后 3 组大鼠肾组织相关蛋白表达情况

与对照组比较,糖尿病肾病组肾组织 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相对表达水平升

高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与糖尿病肾病组比较,干预组肾组织 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相对表达水平降低,差异有统计学意义( $P <$

0.05), 见图 2。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

图 2 药物干预后 SD 大鼠肾组织相关蛋白表达情况

### 3 讨论

炎症已成为糖尿病肾病的重要病理生理机制,慢性微炎症和免疫系统激活在糖尿病肾病发病机制中具有重要作用。肾组织中 NF-κB 的活化在糖尿病肾病的发生、发展中起重要作用, NF-κB 易位进入细胞核并触发靶基因的表达,导致持续并逐渐增强的炎症表达不断增加,最终导致肾脏纤维连接蛋白的过度表达和细胞外基质的沉积,加剧肾功能的恶化。

Rho 蛋白属于 Ras 蛋白超家族成员之一,是一组分子量为  $20 \times 10^3 \sim 30 \times 10^3$  的 GTP 结合蛋白,其作用与细胞骨架结构改变相关,与细胞形态、细胞黏附、信号传导、细胞增殖等多种生物学行为也有密切联系。被激活的 Rho 蛋白的靶效应器是 Rho 激酶,即 ROCK,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,是 Rho 下游靶效应分子中功能研究最为清楚的。ROCK 由两种同源性极高的异构体构成, ROCK1 和 ROCK2,肾组织中高表达 ROCK1。阻断糖尿病鼠的 RhoA/ROCK 通路后可以改善肾小球的通透性<sup>[5]</sup>和肾脏的血流动力学<sup>[6]</sup>。多项研究证实糖尿病肾病患者体内的 RhoA/ROCK 的激活增加,阻断 RhoA/ROCK 信号通路后可以显示出其肾保护作用<sup>[7]</sup>,均提示 RhoA/ROCK 信号通路参与糖尿病肾病进展的过程。

在本课题组前期的研究中发现, NF-κB 的活化受 RhoA/ROCK 信号通路的调控<sup>[8]</sup>。QIAN 等<sup>[9]</sup>在心肌缺血再灌注损伤的大鼠模型中发现,抑制 RhoA/

ROCK/NF-κB 途径,可以抑制炎症因子的表达,从而对心肌细胞起到保护作用。另有研究表明,抑制 RhoA/NF-κB 途径,可以抑制晚期糖基化终末产物对糖尿病肾病患者足细胞的损伤,成为糖尿病肾病潜在的治疗新靶点<sup>[10]</sup>。

益肾化湿颗粒由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣等药组成,具有增强和调节免疫等药理作用。主要成分黄芪能明显提高其网状内皮细胞的吞噬功能<sup>[11]</sup>。茯苓能激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK),减弱成纤维细胞激活和异常细胞外基质的沉积,降低尿蛋白<sup>[12]</sup>。刘孝琴等<sup>[13]</sup>研究发现益肾化湿颗粒可能通过降低早期糖尿病肾病患者高敏 C 反应蛋白和 IL-8 的表达,抑制炎症反应,从而对早期糖尿病肾病有一定的保护作用。沈文清等<sup>[14]</sup>以 60 例慢性肾脏病 2~3 期患者为研究对象,治疗组口服益肾化湿颗粒,对照组口服中成药肾衰宁片,观察时间为 6 个月,治疗组治疗后高敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF-α 均较治疗前下降,且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );对照组治疗前后高敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF-α 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示益肾化湿颗粒可改善慢性肾脏病 2~3 期患者的微炎症状态。

本研究结果发现益肾化湿颗粒干预患有糖尿病肾病的 SD 大鼠后,SD 大鼠的 24 h 尿蛋白定量有一定程度下降,提示益肾化湿颗粒具有降低尿蛋白的作用,与益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病有效性与安全性 meta 分析的结果一致<sup>[15]</sup>。且干预后的 SD 大鼠血清中 NF-κB、IL-6、TNF-α 的表达及肾组织中 NF-κB、IL-6、TNF-α 的表达均有下降,说明出益肾化湿颗粒具有下调炎症因子表达从而发挥肾保护作用。糖尿病肾病组 SD 大鼠肾组织 RhoA、ROCK1、NF-κB 蛋白的表达较对照组明显升高,提示在糖尿病肾病的过程中,RhoA/ROCK1/NF-κB 信号通路被激活。予以益肾化湿颗粒干预后,干预组 SD 大鼠肾组织 RhoA、ROCK1、NF-κB 蛋白表达下调,推理出益肾化湿颗粒可能通过 RhoA/ROCK1/NF-κB 信号通路调控下游 IL-6、TNF-α 等炎症因子的表达,减轻糖尿病肾病的炎症状态,从而达到降低尿蛋白,改善肾功能的作用。目前本研究仅对益肾化湿颗粒的给药剂量 5 g/kg 进行研究,药物干预时间点为 4 周,不同的剂量及药物干预时间点的作用有待于进一步的探究。

综上所述,在糖尿病肾病的发生、发展过程中,RhoA/ROCK1/NF-κB 信号通路被激活,成为糖尿病肾病防治的新靶点,益肾化湿颗粒能够部分抑制 RhoA/ROCK1/NF-κB 信号通路,改善糖尿病肾病的

炎症状态,具有延缓或逆转糖尿病肾病进展的潜在价值。深入研究益肾化湿颗粒在糖尿病肾病中的机制,有望获得更高的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] ZHENG Z,ZHENG F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016,2016:1841690.
- [2] PEREZ M,DEL P,VALDIVIELSO J M,et al. Inflammation in diabetic kidney disease [J]. Nephron,2019,143(1):12-16.
- [3] 李惠,刘建林,王慧超,等. 益肾化湿颗粒配合贝那普利对慢性肾小球肾炎患者炎症因子与肾功能改善的影响[J]. 抗感染药学,2020,17(4):591-593.
- [4] 陈艳霞,秦晓华,黄翀,等. ATRA 对高糖培养条件下 HMC 炎症因子表达的影响及其机制研究[J]. 重庆医学,2019,48(19):3241-3244.
- [5] SHU A,DU Q,CHEN J,et al. Catalpol ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy via suppression of RAGE/RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Chem Biol Interact,2021,348:109625.
- [6] MATOBA K,TAKEDA Y,NAGAI Y,et al. The physiology, pathology, and therapeutic interventions for ROCK isoforms in diabetic kidney disease [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 585633.
- [7] HUANG C,ZHOU Y,HUANG H,et al. Islet transplantation reverses podocyte injury in diabetic nephropathy or induced by high glucose via inhibiting RhoA/ROCK/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 9570405.
- [8] 陈艳霞,涂卫平,房向东,等. 全反式维甲酸对高糖环境下 HK-2 细胞炎症因子表达的影响[J]. 医药导报,2016,35(11):1173-1176.
- [9] QIAN X,ZHU M,QIAN W,et al. Vitamin D attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation via suppressing the RhoA/ROCK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Biotechnol Appl Biochem,2019,66(5):850-857.
- [10] WANG Q,SHEN Z,QI G,et al. Thymol alleviates AGEs-induced podocyte injury by a pleiotropic effect via NF- $\kappa$ B-mediated by RhoA/ROCK signalling pathway[J]. Cell Adh Migr, 2020,14(1):42-56.
- [11] MIAO X Y,ZHU X X,GU Z Y,et al. Astragalus polysaccharides reduce high-glucose-induced rat aortic endothelial cell senescence and inflammasome activation by modulating the mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger [J]. Cell Biochem Biophys,2022,80(2):341-353.
- [12] CHEN D Q,WANG Y N,VAZIRI N D,et al. Poricoic acid A activates AMPK to attenuate fibroblast activation and abnormal extracellular matrix remodelling in renal fibrosis[J]. Phytomedicine,2020,72:153232.
- [13] 刘孝琴,李悦,李雅楠. 益肾化湿颗粒对早期糖尿病肾病患者 CRP 及 IL-8 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(6):538-539.
- [14] 沈文清,邢艳芳,钱捷,等. 益肾化湿颗粒对慢性肾脏病患者微炎症和氧化应激状态的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(12):1097-1099.
- [15] 李翠萍,王倩,顾叶文,等. 益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病有效性与安全性的 meta 分析[J]. 实用医学杂志,2020,36(5):682-688.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-01-08)