

当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织损伤的保护作用

张佩琛¹, 周 开^{1*}, 吴 瑗², 张佩江³
(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 2. 河南省中医药研究院附属医院内分泌科, 河南 郑州 450004; 3. 河南中医学院基础医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨当归补血汤(当归、黄芪以 5 : 1 的比例配制)对糖尿病大鼠肾组织损伤的保护作用及可能机制。**方法** 采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ, 60 mg/kg)的方法建立糖尿病大鼠模型,分为正常组,模型组,当归补血汤高、低剂量组 [3.6、1.8 g/(kg·d)]及氯沙坦钾组 [0.03 g/(kg·d)],灌胃给药,每日 1 次;12 周后,检测当归补血汤对模型大鼠体质量、肾质量/体质量比、24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、磷酸化酪氨酸激酶 2(p-JAK2)及磷酸化信号转导及转录激活蛋白 3(p-STAT3)的影响。**结果** 当归补血汤组大鼠体质量显著增加,肾质量/体质量比显著减小,24 h 尿蛋白定量、BUN 及 SCr 水平显著降低;当归补血汤可以提高模型组大鼠肾组织 SOD 活性、降低 MDA 含量及降低 TNF-α、IL-6 和 hs-CRP 表达;同时有效抑制 p-JAK2 及 p-STAT3 蛋白的表达。**结论** 当归补血汤具有保护糖尿病大鼠肾组织损伤的作用与其降低氧化应激水平,抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,进而产生抗炎活性有关。**关键词:** 当归补血汤;糖尿病肾病;氧化应激;炎症因子;JAK2/STAT3 信号通路
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)12-2541-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.12.003

Protective effects of Danggui Buxue Decoction on renal injury in diabetic rats

ZHANG Pei-chen¹, ZHOU Kai^{1*}, WU Yuan², ZHANG Pei-jiang³
(1. Zhengzhou Shuqing Medical School, Zhengzhou 450064, China; 2. Department of Endocrinology, Hospital Affiliated to Henan Provincial Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450004, China; 3. Pre-clinical School of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the protective effects of Danggui Buxue Decoction (5 : 1 ratio of *Angelicae sinensis Radix* and *Astragali Radix*) on the renal injury in diabetic rats and its mechanism of action. **METHODS** The diabetic rats models were established by intraperitoneal injection of STZ (60 mg/kg) and the diabetic rats were divided into normal group, model group, high-, low-dose Danggui Buxue Decoction groups [3.6, 1.8 g/(kg·d)], and losartan potassium group [0.03 g/(kg·d)]. The corresponding agents were intragastrically administrated to the rats once daily. Twelve weeks later, the rats' body weights, ratio of kidney mass to body mass, 24-hour urine protein, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), superoxide dismutase (SOD), melondialdehyde (MDA), TNF-α, IL-6, hs-CRP, p-JAK2, and p-STAT3 were tested to observe the effects of Danggui Buxue Decoction on them. **RESULTS** The body weight was significantly increased; the ratio of kidney mass to body mass was significantly decreased; 24-hour urine protein, BUN, and SCr were significantly reduced in Danggui Buxue Decoction groups. The SOD activity was elevated; the MDA level was reduced significantly, and the expressions of TNF-α, IL-6, and hs-CRP were significantly down-regulated in Danggui Buxue Decoction groups, at the same time, the expression of p-JAK2 and p-STAT3 was significantly inhibited. **CONCLUSION** Danggui Buxue De-

收稿日期: 2016-04-15
基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2011010016)
作者简介: 张佩琛 (1982—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为中医内科肾内科。E-mail: peishenzps@163.com
* 通信作者: 周 开 (1981—), 男, 讲师, 主治医师, 研究方向为中医内科。E-mail: pengqingyizhuan@163.com

coction has protective effects on the renal injury in diabetic rats, which may be related to its anti-inflammatory effects by reducing the oxidative stress level and inhibiting the activation of JAK2/STAT3 signaling pathway.

KEY WORDS: Danggui Buxue Decoction; diabetic nephropathy; oxidative stress; inflammatory cytokines; JAK2/STAT3 signaling pathway

当归补血汤是我国传统的补气兼养血的代表方剂,源于金代李杲的著作《内外伤辨惑论·暑伤胃气论》,该方由当归、黄芪以 5:1 的比例配制而成,主治气弱血虚、劳倦内伤、阳浮外越。现代药研究表明,当归补血汤具有调节免疫、促进造血、保护心脑血管、抗肿瘤、保护糖尿病肾组织损伤等作用^[1-2]。当归补血汤对糖尿病肾病的治疗作用已被多项临床及实验研究所证实,但其作用机制并未阐明^[3-4]。因此,本研究在进一步证实当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织具有保护作用的基础上,通过探讨当归补血汤对糖尿病大鼠肾氧化应激水平、炎症因子表达及 JAK2/STAT3 信号通路的影响,初步阐明其作用机制,从而为临床治疗糖尿病肾病提供新的思路。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠,清洁级,雄性,8 周龄,体质量 200 ~ 220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号为 SCXK 京 2014-0001。

1.2 药品和试剂 当归、黄芪干品购于本地药材市场,并经河南中医药大学药学院王宪龄教授鉴定。称取当归 6 g、黄芪 30 g,加 200 mL 蒸馏水煮沸 30 min,过滤后收集药液;再向药渣中加入 200 mL 蒸馏水继续煮沸 30 min,过滤后收集药液;合并 2 次药液,水浴锅蒸发浓缩药液至 100 mL,制得 0.36 g/mL 的当归补血汤。STZ 购于美国 Sigma 公司;氯沙坦钾片购于美国默沙东制药有限公司(批号 140677);SOD(批号 20150421)、MDA(批号 20141018)、TNF- α (批号 20141109)、IL-6(批号 20150125)和 hs-CRP(批号 20150313)检测试剂盒由南京建成生物技术有限公司提供;兔抗大鼠 p-JAK2(批号 150430)和 p-STAT3(批号 150712)多克隆抗体购于武汉博士德生物技术有限公司。

1.3 仪器 AU400 型全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司);UV-2000 型紫外-可见分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司);Z323K 型低温离心机(德国 Hermle 公司);9602A 型酶标仪(北京艾普生物设备有限公司);蛋白印迹电泳系统(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 模型建立、分组及给药 Wistar 大鼠在温度为 $(22 \pm 1)^\circ\text{C}$,相对湿度为 40% ~ 70% 条件下饲养,自由觅食及饮水;适应性饲养 1 周后禁食 12 h,腹腔注射新鲜配制的 STZ 溶液(60 mg/kg),正常组腹腔注射等体积的柠檬酸缓冲液。注射 STZ 72 h 后,检测空腹血糖,当空腹血糖值 ≥ 16.7 mmol/L 时视为建模成功。将建模成功的大鼠随机分为模型组,当归补血汤高剂量组 $[3.6 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、当归补血汤低剂量组 $[1.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 及氯沙坦钾组 $[0.03 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$;建模成功后的第 2 天开始灌胃给药,每天 1 次;正常组和模型组灌胃等体积的蒸馏水,给药周期 12 周,期间需记录各组大鼠体质量变化情况及大鼠一般状态。

2.2 尿蛋白定量及血清生化指标检测 利用代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,采用考马斯亮蓝 G250 法检测 24 h 尿蛋白定量。给药 12 周后,腹主动脉取血,分离血清;采用全自动生化分析仪检测 BUN 和 SCr 水平。

2.3 肾组织抗氧化指标及炎症因子检测 给药 12 周后,腹主动脉取血后处死大鼠,分离肾脏组织;取适量肾组织,用预冷的生理盐水制成 10% 肾组织匀浆液,3 000 r/min,离心 5 min;取上清液存放于 -20°C 冰箱备用。按照试剂盒说明书中的操作方法,检测肾组织 SOD 活性及 MDA 含量;采用酶联免疫法检测 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 表达。

2.4 Western blot 法检测肾组织 p-JAK2 与 p-STAT3 表达 取适量肾组织,加入组织裂解液,离心(3 000 r/min, 5 min)后取上清,采用 BCA 法测定蛋白浓度;参照 Tian 等人的方法^[5],用 Western blot 法检测肾组织 p-JAK2 与 p-STAT3 表达情况。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

3 结果

3.1 当归补血汤对模型大鼠一般状态、体质量及肾质量体质量比的影响 腹腔注射 STZ 后,各组大鼠均有进食及饮水增加、尿量增多、体质量下

降、行动迟缓等现象，并陆续出现溃疡、腹部包块、白内障等多种糖尿病并发症，当归补血汤组上述情况较模型组有不同程度改善。与正常组大鼠比较，模型组大鼠体质量明显减轻（ $P < 0.05$ ），肾质量体质量比显著增加（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，当归补血汤组大鼠体质量显著增加（ $P < 0.05$ ），肾质量体质量比显著减小（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

表 1 当归补血汤对模型大鼠体质量及肾质量体质量比的影响（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）
Tab. 1 Effects of Danggui Buxue Decoction on the rats' body weights and ratio of kidney mass to body mass in model rats（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）

组别	剂量/ [g·(kg·d) ⁻¹]	体质量/g		肾质量/体质量/%
		初始	第 12 周	
正常组	—	216.82 ± 24.60	448.13 ± 50.24	3.76 ± 0.58
模型组	—	213.58 ± 20.24	175.62 ± 20.45 [*]	7.52 ± 1.24 [*]
当归补血汤组	3.6	217.72 ± 18.38	305.51 ± 42.21 [#]	5.45 ± 0.82 [#]
当归补血汤组	1.8	220.16 ± 22.65	276.84 ± 33.27 [#]	6.03 ± 0.77 [#]
氯沙坦钾组	0.03	214.04 ± 18.87	341.75 ± 41.76 [#]	5.18 ± 0.65 [#]

注：与正常组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$

3.2 当归补血汤对模型大鼠 24 h 尿蛋白定量、BUN 及 SCr 水平的影响 与正常组比较，模型组大鼠 24 h 尿蛋白定量明显升高，有显著性差异（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，当归补血汤组 24 h 尿蛋白定量显著降低（ $P < 0.05$ ）。此外，与正常组大鼠相比，模型组 BUN 及 SCr 水平均明显升高（ $P < 0.05$ ）；与模型组相比，当归补血汤组能明显降低大鼠 BUN 及 SCr 水平（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 当归补血汤对模型大鼠 24 h 尿蛋白定量、BUN 及 SCr 水平的影响（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）
Tab. 2 Effects of Danggui Buxue Decoction on the levels of 24-hour urine protein, BUN, and SCr in model rats（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）

组别	剂量/[g·(kg·d) ⁻¹]	24 h 尿蛋白定量/(mg·24 h ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SCr/(μmol·L ⁻¹)
正常组	—	7.55 ± 8.34	6.42 ± 0.96	55.16 ± 6.86
模型组	—	94.36 ± 15.67 [*]	12.83 ± 1.53 [*]	86.13 ± 11.41 [*]
当归补血汤组	3.6	77.60 ± 12.89 [#]	8.78 ± 1.46 [#]	70.67 ± 10.19 [#]
当归补血汤组	1.8	82.23 ± 10.94 [#]	9.11 ± 1.32 [#]	74.31 ± 8.97 [#]
氯沙坦钾组	0.03	70.32 ± 11.53 [#]	7.21 ± 1.28 [#]	60.37 ± 9.20 [#]

注：与正常组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$

3.3 当归补血汤对模型大鼠肾组织氧化应激水平的影响 与正常组比较，模型组大鼠 SOD 活性降低，MDA 含有量升高，差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，当归补血汤组可以显著提高模型组大鼠肾组织 SOD 活性，降低 MDA 含有量（ $P < 0.05$ ），结果见表 3。以上结果提示，当归补血汤具有一定的抗氧化能力，可以有效降低模型大鼠肾组织氧化应激水平。

表 3 当归补血汤对模型大鼠肾组织氧化应激水平的影响（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）
Tab. 3 Effects of Danggui Buxue Decoction on the oxidative stress levels of renal tissue in model rats（ $\bar{x} \pm s, n = 10$ ）

组别	剂量/[g·(kg·d) ⁻¹]	SOD/(U·mg pro ⁻¹)	MDA/(nmol·mg pro ⁻¹)
正常组	—	262.15 ± 32.21	23.41 ± 5.33
模型组	—	146.29 ± 23.95 [*]	34.54 ± 7.62 [*]
当归补血汤组	3.6	205.78 ± 25.66 [#]	26.11 ± 6.57 [#]
当归补血汤组	1.8	183.52 ± 22.84 [#]	31.88 ± 5.14 [#]
氯沙坦钾组	0.03	237.60 ± 25.74 [#]	23.24 ± 4.28 [#]

注：与正常组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$

3.4 当归补血汤对模型大鼠肾组织炎症因子表达的影响 与正常组比较，模型组大鼠肾组织 TNF-α、IL-6 和 hs-CRP 表达升高，差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，当归补血汤组可以显著降低模型组大鼠肾组织 TNF-α、IL-6 和 hs-CRP 表达（ $P < 0.05$ ），结果见表 4。以上结果提示，当归补血汤可以抑制模型大鼠肾组织炎症因子的表达，具有抑制炎症反应的作用。

3.5 当归补血汤对模型大鼠肾组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 与正常组比较，模型组大鼠肾组织 p-JAK2 与 p-STAT3 表达升高，差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，当归补血汤高剂量

表 4 当归补血汤对模型大鼠肾组织炎症因子表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Effects of Danggui Buxue Decoction on the inflammatory cytokines expression of renal tissue in model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/[g·(kg·d) ⁻¹]	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
正常组	—	10.39 ± 1.65	11.28 ± 2.71	2.34 ± 0.42
模型组	—	15.44 ± 2.41 [*]	16.49 ± 3.04 [*]	3.68 ± 0.61 [*]
当归补血汤组	3.6	13.08 ± 1.82 [#]	13.27 ± 2.85 [#]	3.11 ± 0.53 [#]
当归补血汤组	1.8	13.82 ± 2.25 [#]	14.62 ± 2.33 [#]	3.25 ± 0.47 [#]
氯沙坦钾组	0.03	12.43 ± 1.36 [#]	12.91 ± 1.94 [#]	2.95 ± 0.58 [#]

注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$

组大鼠肾组织 p-JAK2 表达及当归补血汤高、低剂量组大鼠 p-STAT3 表低显著降低 ($P < 0.05$)。结果见图 1、表 5。

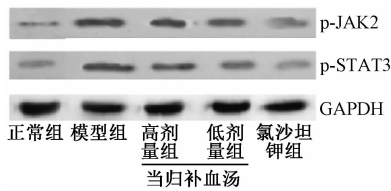


图 1 Western blot 法检测当归补血汤对模型大鼠肾组织 p-JAK2 与 p-STAT3 表达的影响

Fig. 1 Effects of Danggui Buxue Decoction on p-JAK2 and p-STAT3 expressions of renal tissue in model rats by Western blot assay

表 5 当归补血汤对模型大鼠肾组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 5 Effects of Danggui Buxue Decoction on JAK2/STAT3 signaling pathway of renal tissue in model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/[g·(kg·d) ⁻¹]	p-JAK2/ GAPDH	p-STAT3/ GAPDH
正常组	—	0.12 ± 0.02	0.08 ± 0.02
模型组	—	0.34 ± 0.05 [*]	0.29 ± 0.04 [*]
当归补血汤组	3.6	0.22 ± 0.04 [#]	0.21 ± 0.03 [#]
当归补血汤组	1.8	0.31 ± 0.04	0.25 ± 0.04 [#]
氯沙坦钾组	0.03	0.23 ± 0.05 [#]	0.13 ± 0.03 [#]

注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$

4 讨论

糖尿病是一组由环境因素和遗传因素共同作用所致的以胰岛素分泌缺乏或其功能障碍为特征的代谢性疾病，当机体长期处于高血糖状态时，容易引发肾、眼、足、血管和神经等多种脏器损害。目前，全球有 2.46 亿人受累于糖尿病及其并发症的损害，如不及时控制，预计到 2030 年，这个数字将增加至 3.8 亿^[6]。流行病学调查表明，2 型糖尿病占总发病人数的 90% 以上，这与人口老龄化、久坐的生活方式、不合理的饮食及肥胖等因素有关^[7]。由于 2 型糖尿病发病隐匿，约有 5% 左右的

2544

患者在确诊为 2 型糖尿病时就已经并发肾脏损伤；而一旦发生此类并发症，将使患者生活质量显著降低，而且治疗费用及治疗难度也明显增加^[8]。因此，本研究以我国传统的补气兼养血的代表方剂当归补血汤为研究对象，探讨了其对糖尿病大鼠肾组织是否具有保护作用。研究发现，当归补血汤可以显著降低糖尿病大鼠肾质量体质量比、24 h 尿蛋白定量、BUN 及 SCr 水平，以上结果进一步证实，当归补血汤具有保护糖尿病大鼠肾组织损伤的作用。

糖尿病肾病为糖尿病最为严重的并发症之一，目前为止其发病机制并未完全阐明。大量研究表明，氧化应激是糖尿病肾病发病机制中的关键环节，在长期高血糖状态下，自氧化葡萄糖、蛋白质糖基化、前列腺素、多元醇等氧化活性产物水平明显升高^[9]。抗氧化治疗对糖尿病肾病的治疗有潜在益处，刘光义等^[10]人的研究证实，银杏叶提取物可以通过降低机体氧化应激水平，从而发挥抗糖尿病肾病的作用。在本研究中，给予模型大鼠当归补血汤 12 周后，肾组织中 SOD 活性升高，而 MDA 含量显著降低，表明当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织的氧化损伤具有一定的保护作用。此外，炎症因子的过量表达在糖尿病肾病的发展中也扮演着重要角色。在多项关于糖尿病肾病的动物实验及临床研究中发现 hs-CRP、IL-6 和 TNF-α 等炎症因子表达异常升高，而针对炎症反应的干预措施对糖尿病肾病的治疗同样有益^[11]。刘同强等^[12]人发现，N-乙酰半胱氨酸通过抑制肾组织中 hs-CRP、IL-6 和 TNF-α 等炎症因子的表达从而起到抗糖尿病大鼠肾组织损伤的作用。本研究同样发现，当归补血汤组可以显著降低模型组大鼠肾组织 TNF-α、IL-6 和 hs-CRP 表达，表明抑制炎症因子的表达可能是当归补血汤发挥抗糖尿病大鼠肾组织损伤的原因之一。

JAK2/STAT3 信号通路的活化在糖尿病肾病的

发病过程中扮演着重要作用，糖尿病状态下的高血糖及糖基化终末产物等对 JAK2/STAT3 信号通路有激活作用。活化的 JAK2/STAT3 信号通路可以进一步刺激细胞外基质合成增加及肾小球系膜细胞增殖，最终导致肾损伤^[13]。一方面，氧化应激反应可以激活 JAK2/STAT3 信号途径。高血糖环境下细胞内活性氧及脂质过氧化产物增多，可诱导 JAK2 和 STAT3 发生磷酸化反应，从而激活 JAK2/STAT3 信号通路^[14]。另一方面，JAK2/STAT3 信号通路也是调节炎症反应的主要机制。JAK2/STAT3 信号通路参与调节炎症反应、细胞增生、纤维化等多个关联基因的转录与表达，从而使 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 等表达增加^[15]。研究显示，某些中药成分可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活，起到延缓糖尿病大鼠肾脏疾病进展的作用^[16-17]。本研究结果同样发现，当归补血汤组大鼠 p-JAK2 与 p-STAT3 表达均有一定程度的降低，表明当归补血汤可以有效的抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活。结合当归补血汤具有抗氧化应激与抗炎作用，因此可以推测，当归补血汤通过抑制高血糖状态下的氧化应激反应，从而抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活，进而产生抗炎活性，最终起到保护糖尿病大鼠肾组织损伤的作用。

综上所述，当归补血汤具有保护糖尿病大鼠肾组织损伤的作用，该作用与其通过降低氧化应激水平，抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活，进而产生抗炎活性有关。

参考文献：

[1] 周向明, 周 昕, 李毅民. 当归补血汤的研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 705-707.

[2] 汪群红, 张京红. 当归补血汤的药理作用与临床应用[J]. 海峡药学, 2011, 23(4): 128-130.

[3] 张莹雯, 谢 丹. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织的保护作用[J]. 中成药, 2005, 27(1): 75-78.

[4] 周必发, 陆备军, 陈明军, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病患者肾脏保护的研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9):

2114-2116.

[5] Tian H, Lu Y, Shah S P, *et al.* Autacoid 14S, 21R-dihydroxy-docosahexaenoic acid counteracts diabetic impairment of macrophage prohealing functions[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1780-1791.

[6] Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.

[7] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.

[8] Iyengar S K, Fox K A, Schachere M, *et al.* Linkage analysis of candidate loci for end-stage renal disease due to diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(7 Suppl 2): S195-S201.

[9] Makuc J, Petrovic D. A review of oxidative stress related genes and new antioxidant therapy in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2011, 9(4): 253-261.

[10] 刘光义, 张素英, 安国辉, 等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病模型大鼠氧化应激及炎症系统的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(3): 31-34.

[11] Wang C H, Li F, Hiller S, *et al.* A modest decrease in endothelial NOS in mice comparable to that associated with human NOS3 variants exacerbates diabetic nephropathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5): 2070-2075.

[12] 刘同强, 冯 曦, 李娟娟, 等. N-乙酰半胱氨酸对糖尿病肾病大鼠炎症反应的抑制作用[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(11): 1530-1533.

[13] Marrero M B, Banes-Berceli A K, Stern D M, *et al.* Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F762-F768.

[14] Mazière C, Conte M A, Mazière J C. Activation of JAK2 by the oxidative stress generated with oxidized low-density lipoprotein [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31(11): 1334-1340.

[15] Lu T C, Wang Z H, Feng X, *et al.* Knockdown of Stat3 activity *in vivo* prevents diabetic glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 63-71.

[16] 宋纯东, 任瑞英, 薛黎明, 等. 益肾活血方对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK2/STAT3 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 847-849.

[17] 芦文娟, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(7): 574-577.