

[临床]

雷公藤多苷联合百令胶囊保护糖尿病肾病患者足细胞损害

张 燕¹, 张继强¹, 陈卫东^{1*}, 金国玺², 尹晓丽¹, 常保超¹

(1. 蚌埠医学院第一附属医院肾病科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院内分泌科, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 目的 探讨雷公藤多苷联合百令胶囊(虫草菌丝体)在糖尿病肾病(DN)患者足细胞损害中的保护作用。

方法 将60例DN患者在接受基础治疗上随机均分为常规治疗组(常规组)、雷公藤多苷组及雷公藤多苷联合百令胶囊治疗组(联合组), 观察患者治疗前及3个月后血白蛋白(ALB)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、C反应蛋白(CRP)、胱抑素C(CysC)及24 h尿蛋白定量(UTP)、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿足细胞数及足细胞标志蛋白Podocalyxin(PCX)表达变化情况。**结果** 治疗3月后雷公藤多苷组和联合组患者血24hUTP、尿NGAL均较治疗前有明显下降, 其中联合组下降更明显; 与常规组治疗后比较, 联合组CysC、CRP、24hUTP、尿NGAL、尿足细胞数及PCX表达量有明显下降; 与雷公藤多苷组治疗后比较, 联合组BUN、CRP、24hUTP、尿足细胞数及PCX表达量有明显下降。相关分析显示, CRP与足细胞数及PCX表达量呈正相关(r 分别为0.742、0.689), PCX表达量与尿NGAL、CysC呈正相关(r 分别为0.387、0.413)。**结论** 雷公藤多苷联合百令胶囊可通过减少足细胞损害更好发挥保护作用, 其机制可能与其抑制炎症反应有关。

关键词: 糖尿病肾病(DN); 雷公藤多苷; 百令胶囊; 足细胞

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)12-2551-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.12.005

Protective effect of Tripterygium Glycosides combined with Bailing Capsules on podocytes in patients with diabetic nephropathy

ZHANG Yan¹, ZHANG Ji-qiang¹, CHEN Wei-dong^{1*}, JIN Guo-xi², YIN Xiao-li¹, CHANG Bao-chao¹

(1. Department of Nephrology, No. 1 Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 2. Department of Endocrinology, No. 1 Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the protective effects of tripterygium glycosides combined with Bailing Capsules (extract of *Cephalosporium Sinensis*) on podocytes in patients with diabetic nephropathy (DN). **METHODS**

Sixty cases of DN patients receiving treatment were randomly divided into routine group, tripterygium glycosides group and tripterygium glycosides combined with Bailing Capsules group (combined group). The biochemical indices were observed, including serum albumin (ALB), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), C-reactive protein (CRP), CysC and 24 h urinary protein (UTP), urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), urine podocyte number and podocyte marker protein podocalyxin (PCX) expression changes of patients before and after three months. **RESULTS** After the treatment, the levels of 24hUTP and urine NGAL were significantly decreased in the tripterygium glycosides group and the combined group; the combined group fell more obviously. Compared with the routine group, the CysC, CRP, 24hUTP, urine NGAL, the number of podocyte and PCX expression were significantly decreased after the treatment in the combined group. Compared with the tripterygium glycosides group, the BUN, 24hUTP, CRP, the number of podocyte and PCX expression were significantly decreased in the

收稿日期: 2015-11-30

基金项目: 安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2013A191); 蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF1410)

作者简介: 张 燕(1972—), 女, 副主任医师, 副教授, 研究方向为糖尿病肾病。Tel: 13855232155, E-mail: bbmczhangyan@sina.com

*通信作者: 陈卫东(1966—), 男, 主任医师, 教授, 研究方向为慢性肾脏病。Tel: 13305521186, E-mail: cwd2012@163.com

combined group. Correlation analysis showed that CRP was positively correlated with the number of podocyte and the expression of PCX ($r = 0.742, 0.689$) , PCX expression was positively correlated with urinary NGAL and CysC ($r = 0.387, 0.413$) . **CONCLUSION** The combination of tripterygium glycosides and Bailing Capsules can protect the renal function by reducing the damage of podocyte , and its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory reaction.

KEY WORDS: diabetic nephropathy (DN); tripterygium glycosides; Bailing Capsules; podocyte

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见并发症之一，其发病机制与糖代谢紊乱、血流动力学改变、细胞因子及炎症因素等多种因素有关^[1]；足细胞在 DN 发病中的作用越来越受到重视^[2]。研究发现雷公藤多苷 (triptergium glycosides) 可抑制免疫及炎症，在稳定及修复足细胞骨架相关分子表达及逆转其损伤上有一定作用^[3-4]。百令胶囊作为人工合成虫草，其化学成分与天然冬虫夏草相近，研究显示其可通过抑制炎症及细胞因子表达，减少肾小管间质纤维化及延缓肾小球硬化而发挥护肾作用^[5]，其对足细胞影响的研究较少。本研究即通过观察雷公藤多苷联合百令胶囊联合治疗在 DN 中的效果，探讨两药联合应用对 DN 患者足细胞的保护及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例 DN 患者来自我院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月肾病科及内分泌科住院及门诊就诊随访病例，其中男 28 例，女 32 例，年龄 40 ~ 71 岁，平均年龄 (52.25 ± 6.64) 岁，糖尿病病程 5 ~ 15 年，平均 (8.27 ± 2.02) 年。所有病例均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准，且尿蛋白定量 $\geq 2.0 \text{ g}/24 \text{ h}$ ，血肌酐水平在正常范围，患者依从性好，并取得签字知情同意。并排除合并心、肝、肾原发病变及其他继发性肾脏病，严重高血压且难以控制者，近期有合并急慢性感染及活动性肝炎，近 6 月内未出现心脑血管事件并发症的患者。将符合条件的患者按入院时顺序随机分成以下 3 组，常规治疗组 20 例，其中男 9 例，女 11 例，年龄平均 (51.10 ± 8.21) 岁；雷公藤多苷治疗组 20 例，男 11 例，女 9 例，年龄平均 (50.95 ± 4.84) 岁；雷公藤多苷联合百令胶囊治疗组 20 例，其中男 8 例，女 12 例，年龄 (54.70 ± 6.03) 岁。

1.2 主要药物及试剂 小鼠抗人 PCX 抗体 (一抗)、FITC 标记山羊抗小鼠抗体 (二抗) 及尿 NGAL 定量检测试剂盒均购自上海远慕公司。人足细胞标记蛋白 PCX 定量 ELISA 试剂盒购自上海桥

杜生物公司。百令胶囊 (0.2 g/粒，杭州中美华东制药有限公司生产)；雷公藤多苷片 (10 mg/片，上海复旦复华药业有限公司生产)。

1.3 治疗方法 3 组患者均给予常规降糖 (胰岛素或口服降糖药物)、控制血压、调血脂等对症支持治疗，控制血糖 (空腹血糖 $\leq 7.0 \text{ mmol/L}$ ，餐后 2 h 血糖 $\leq 10.0 \text{ mmol/L}$)，血压控制在 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下。各组中有高血压的病人实验期间使用非血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 (ACEI/ARB) 类药物如 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、利尿剂等。治疗组监测肝功能、血常规，注意雷公藤多苷副作用。雷公藤多苷治疗组给予雷公藤多苷片 60 mg/d，分 3 次口服；联合治疗组采用口服雷公藤多苷片 (20 mg/d, 3 次/d) 及百令胶囊 (5 粒/次, 3 次/d)，维持治疗 12 周。服药期间于 4、8、12 周检测肝功能、血常规并观察有无严重感染，如出现明显肝功能异常 (丙氨酸转氨酶 ALT 超过正常值上限 2 倍者) 或外周血白细胞降低 $< 3.0 \times 10^9/\text{L}$ ，并发重度感染时给予停药观察或退出研究。

1.4 观察指标及检测方法 分别于随访点记录患者血压、血糖、24hUTP、ALB、Cr、ALT、CRP、血清胱抑素 C (cystatin C, CysC) 等指标，并留取血标本离心血浆，-80 °C 冰箱保存，采用 ELISA 法检测尿 NGAL 及 PCX 含有量。

1.4.1 标本收集 所有病人均收集清晨中段尿 100 mL，采用 50 mL 离心管分 2 次离心。首次以 3 000 r/min 离心 10 min，弃上清液，再倒入晨尿 50 mL，以 3 000 r/min 离心 10 min，取上清液 1.5 mL 置于 EP 管中，-20 °C 保存待检，用于尿液 PCX 定量测定；弃去残余上清液，取上清液 100 μL 反复冲洗离心管壁及管底以混匀尿沉渣。分次取尿沉渣 50 μL 滴于多聚赖氨酸预处理的玻片上并铺平。每个尿标本涂 2 张玻片，玻片干燥后用多聚甲醛溶液固定 15 min，室温晾干备用。同一天开始留取 24 h 尿液，用于 24 h 尿蛋白定量的测定。

1.4.2 尿足细胞检测方法 采用间接免疫荧光法

检测标记足细胞蛋白PCX；将待染玻片以0.01 mol/L PBS轻洗2次，1% TritonX-100浸泡5 min，1%牛血清白蛋白（BSA）封闭，室温30 min，滴加小鼠抗人PCX单抗（1:100稀释），4℃过夜，滴加FTIC标记的山羊抗小鼠抗体（1:100稀释）37℃孵育染色。在荧光显微镜下观察尿沉渣图片中PCX细胞，阳性为足细胞。免疫荧光显微镜下尿足细胞为呈绿色圆形或椭圆形大小不等细胞。计数足细胞方法：低倍镜观察全片后高倍镜下确认足细胞并摄像保存，选择全片左、右及中间3个不同部位共6个高倍视野并记录完整足细胞数。

1.4.3 尿液PCX检测 PCX的表达使用ELISA法检测，参照试剂盒说明书操作，使用标准品绘制标准曲线，然后对照标准曲线计算表达水平。

1.5 统计学处理 采用SPSS 13.0统计学软件进行分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，数据符合正态分布及方差齐性，采用单因素方差分析，组间比较采用t检验，相关性分析采用Pearson检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 符合入组条件DN患者共60例，常规组20例，失访5例，到达随访终点共15

例。雷公藤多苷组20例，随访中1例因出现白细胞降低退出观察，1例因明显高脂血症予积极处理后继续观察，2例失访，到达随访终点17例；联合组20例，1例患者出现胃肠道不适症状，后缓解继续观察；无因不良事件退出随访，失访4例，到达随访终点16例；入组时3组患者年龄、性别、病程分布无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

2.2 3组患者治疗前后炎症因子及足细胞相关指标水平变化 结果显示：入组时3组患者在血压、ALB、CRP、CysC、Cr、BUN、24hUTP、尿NGAL、尿足细胞数及PCX蛋白表达量等指标之间差异均无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。治疗3个月后雷公藤多苷组及联合组患者24hUTP、尿NGAL均较治疗前有明显下降（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ），其中联合组下降更明显；与常规组治疗后比较，联合组CysC、CRP、24hUTP、尿NGAL、尿足细胞数及PCX蛋白表达量有明显下降（ $P < 0.01$ ）；与雷公藤多苷治疗组治疗后比较，联合组BUN、CRP、24hUTP、尿足细胞数及PCX蛋白表达量有明显下降（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ）；同时联合组治疗后Cr及BUN均较治疗前有所改善（ $P < 0.05$ ），而在常规组及雷公藤多苷组差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表1~2。

表1 3组患者治疗前后生化指标及炎症因子变化比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Tab. 1 Comparison of CRP and biochemical indexes in patients with DN before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	检测时间	ALB/(g·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	CysC/(mg·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
常规组	15	治疗前	28.5 ± 2.3	88.6 ± 9.6	6.81 ± 1.38	2.28 ± 0.67	10.34 ± 1.75
		治疗后	28.3 ± 2.5 **	87.5 ± 10.9	6.59 ± 1.86	2.77 ± 1.13 **	10.16 ± 1.52 *
雷公藤多苷组	17	治疗前	28.4 ± 2.4	86.2 ± 11.2	7.34 ± 1.36	2.58 ± 0.93	10.28 ± 1.66
		治疗后	32.1 ± 2.6 △△▲▲	91.9 ± 12.6	7.66 ± 1.17	1.54 ± 0.47 △△▲▲	8.85 ± 2.06 △△▲
联合组	16	治疗前	27.6 ± 2.9	75.9 ± 16.3	7.45 ± 1.13	2.79 ± 0.98	10.74 ± 1.96
		治疗后	32.5 ± 2.1 △△▲▲	86.8 ± 10.0 △	5.66 ± 1.45 **	1.09 ± 0.31 △△▲▲	4.44 ± 1.01 △△▲▲★★

注：与治疗前比较， $^{\Delta} P < 0.05$ ， $^{\Delta\Delta} P < 0.01$ ；与常规治疗组治疗后比较， $^{\wedge} P < 0.05$ ， $^{\wedge\wedge} P < 0.01$ ；与雷公藤多苷治疗组治疗后比较， $^{\star} P < 0.05$ ， $^{**} P < 0.01$

表2 3组患者治疗前后尿蛋白定量及足细胞相关指标水平变化（ $\bar{x} \pm s$ ）

Tab. 2 Comparison of 24hUTP and urine podocyte indexes in patients with DN before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	检测时间	24hUTP/(g·24 h ⁻¹)	尿NGAL/(ng·mL ⁻¹)	尿足细胞数/个	PCX表达水平/（μg·L ⁻¹ ）
常规组	15	治疗前	3.18 ± 0.83	282.07 ± 48.78	7.4 ± 0.8	25.27 ± 2.16
		治疗后	3.89 ± 1.18 **	185.13 ± 69.33 △	7.3 ± 0.8	24.90 ± 2.04
雷公藤多苷组	17	治疗前	3.87 ± 0.80	273.18 ± 88.16	7.5 ± 0.7	25.35 ± 2.64
		治疗后	2.29 ± 0.55 △△▲▲	158.65 ± 46.57 △△	7.2 ± 0.8 △	24.91 ± 2.58 △
联合组	16	治疗前	3.49 ± 0.94	294.37 ± 108.85	7.4 ± 0.6	25.11 ± 3.00
		治疗后	1.58 ± 0.55 △△▲▲★	124.81 ± 23.69 △△▲▲	4.2 ± 1.1 △△▲▲★★	15.06 ± 2.89 △△▲▲★★

注：与治疗前比较， $^{\Delta} P < 0.05$ ， $^{\Delta\Delta} P < 0.01$ ；与常规治疗组治疗后比较， $^{\wedge} P < 0.05$ ， $^{\wedge\wedge} P < 0.01$ ；与雷公藤多苷治疗组治疗后比较， $^{\star} P < 0.05$ ， $^{**} P < 0.01$

2.3 相关性分析结果 CRP 与 24hUTP ($r = 0.563, P < 0.01$)，CRP 与足细胞数 ($r = 0.742, P < 0.01$)，CRP 与足细胞 PCX 表达量 ($r = 0.689, P < 0.01$)，CRP 与尿 NGAL ($r = 0.401, P < 0.01$)，CRP 与 CysC ($r = 0.586, P < 0.01$)，CRP 与 ALB ($r = 0.400, P < 0.01$)，结果显示炎症因子与尿蛋白量、尿 NGAL、尿足细胞丢失数及 PCX 表达水平呈正相关。分析还发现尿足细胞数和 PCX 表达量 ($r = 0.785, P < 0.01$)、尿 NGAL ($r = 0.306, P < 0.05$)、CysC ($r = 0.475, P < 0.01$) 呈正相关，PCX 表达量与尿 NGAL ($r = 0.387, P < 0.01$)、CysC ($r = 0.413, P < 0.01$) 呈正相关。

3 讨论

近年来，DN 发病机制相关研究越来越多，其中炎症因素成为人们关注的重点^[6]，但足细胞损伤临床及基础相关研究仍较少。足细胞是肾小球滤过膜的重要构成部分，研究发现足细胞病变如足突消失、细胞肥大、脱落、凋亡及上皮间质性转化等与糖尿病患者初始蛋白尿产生密切相关^[7]，DN 与足细胞损伤密切相关^[8]，足细胞丢失直接关系 DN 的进展程度，是 DN 进展的关键靶目标之一^[9]。足细胞脱落后血管基底膜裸露致使大量蛋白渗漏导致毛细血管样透明变性，加重肾小球损伤，足细胞损伤和脱落是肾病早期的病理改变。在 DN 发展过程中，足细胞损伤可引起其结构蛋白分布异常、表达量减少及足细胞与肾小球基底膜间粘附性下降，进而脱落后进入尿液；PCX 是足细胞的特异标记蛋白，位于足突顶膜区，主要由足细胞和内皮细胞合成，其带有负电荷能够防止突起间粘连，是维持裂孔隔膜结构和肾小球电荷屏障的物质基础^[10]，同时阻止带负电荷的蛋白分子漏入原尿。研究证实尿 PCX 含有量可以反映尿中足细胞的数量从而代表其脱落情况，也可用来监测肾小球损伤的活动性^[11]。因此检测足细胞 PCX 表达可以间接反映肾小球滤过膜的损伤程度^[2,12]。本研究发现，尿中足细胞数和 PCX 表达量与尿 NGAL、CysC 呈正相关，雷公藤多苷及百令胶囊联合治疗后 ALB、肾功能及 24hUTP、尿足细胞数及 PCX 蛋白表达量均较治疗前明显好转，且 PCX 表达水平随尿蛋白量的增加而显著增加，一方面说明足细胞数及 PCX 表达量与 DN 患者肾损伤程度有关，另一方面证实雷公藤多苷及百令胶囊对 DN 治疗效果可能与保护足细胞病变有关。

研究发现雷公藤多苷可以抑制机体细胞及体液免疫，对肾脏足细胞损伤具有保护作用，广泛应用于肾小球病的治疗^[13]，可明显减少糖尿病肾病蛋白尿，提高其免疫球蛋白和补体水平，抑制炎症因子表达及保护足细胞，延缓肾小球硬化从而保护肾功能^[14]；在稳定及修复足细胞骨架相关分子表达及逆转其损伤上也有一定作用^[15]。研究证实虫草对肾脏有保护作用，百令胶囊是一种人工合成虫草，现代药理研究证实其具有调节免疫、抗纤维化及抗炎作用，中医理论上具有补益肺肾、补而不峻、温而不火及滋而不腻的药效特点；与雷公藤多苷配伍应用也符合 DN 中医发病病因及机理；研究发现其可减少 DN 大鼠肾组织细胞因子表达及减少尿蛋白，延缓肾小球硬化进程，对早期肾小管间质纤维化起到保护作用^[5]。可延缓糖尿病大鼠肾小球基底膜增厚及足突融合，具有保护肾脏的作用^[16]，也可能与减轻肾小球内高压力从而减少早期 DN 肾小球内高滤过，阻止肾小球硬化进展有关。炎症因子在 DN 发生及进展过程中起重要作用已得到大量研究证实^[17]。炎症因子参与 T2DM 发病过程，其主要造成肾小球毛细血管内皮损伤，引发过度应激，同时由细胞因子介导的肾小球内皮细胞通透性增加。CRP 作为肝脏合成的急性时相蛋白，也是临床敏感有效的炎症标志物，高血糖可通过炎症反应引发机体的氧化应激直接损伤肾小球内皮细胞，参与 DN 的发生发展。NGAL 是人脂质运载蛋白家族的一个成员，可通过介导铁离子向细胞内的转运，可诱导肾小管上皮细胞修复再生，是肾脏功能得以恢复的一种保护性因素。研究发现在 T2DM 患者肾损害早期 NGAL 水平随尿蛋白量增加而逐渐升高，提示 NGAL 可作为 DN 早期肾损伤的诊断依据，与 DN 病理生理过程相关^[18]，并能反映慢性肾脏病（CKD）实时肾损伤程度；是 DN 患者肾小球滤过率（GFR）下降的预测指标之一，具有较高的特异性及敏感性^[19]。血清 CysC 由有核细胞产生，经肾小球滤过，全部由近端肾小管吸收并分解，也是一种能反映 GFR 的内源性标记物^[20]。本研究进一步证实 DN 患者 CRP 水平与尿蛋白量、尿足细胞数及 PCX 表达水平呈正相关。尿足细胞数和 PCX 表达量与尿 NGAL、CysC 呈正相关，结合前述研究发现雷公藤多苷及百令胶囊联合治疗可能通过抑制炎症及阻止足细胞损伤从而延缓 DN 肾功能损害的进展。

综上，本临床研究发现足细胞及其标志蛋白

PCX 可反映 DN 肾脏损害程度，雷公藤多苷联合百令胶囊明显降低 CRP 水平，阻止足细胞脱落及 PCX 表达水平从而保护足细胞而延缓糖尿病肾病的发生及发展。其具体机制仍需要进一步研究。

参考文献：

- [1] Wada J, Makino H. Inflammation and pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139-152.
- [2] Xing Y, Ye S, Hu Y, et al. Podocyte as a potential target of inflammation: role of pioglitazone hydrochloride in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(4): 493-498.
- [3] Gao Q, Shen W, Qin W, et al. Treatment of db/db diabetic mice with triptolide: a novel therapy for diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11): 3539-3547.
- [4] 郑云, 郝丽, 潘梦舒, 等. 雷公藤多甙对糖尿病肾病大鼠足细胞病变的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(4): 288-292.
- [5] 周巧玲, 刘抗寒, 王衍慧, 等. 冬虫夏草对糖尿病肾病模型鼠肾组织转化生长因子 β 1、结缔组织生长因子表达的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(5): 443-446, 468.
- [6] Kelly K J, Dominguez J H. Rapid progression of diabetic nephropathy is linked to inflammation and episodes of acute renal failure[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32(5): 469-475.
- [7] Jefferson J A, Shankland S J, Pichler R H. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 22-36.
- [8] Garg P, Verma R, Holzman L B. Slit diaphragm junctional complex and regulation of the cytoskeleton [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2007, 106(2): e67-e72.
- [9] Reddy G R, Kotlyarevska K, Ransom R F, et al. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte the key to the origins of diabetic nephropathy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(1): 32-36.
- [10] 祁佳, 肖跃飞, 张冬娟, 等. 高糖引起小鼠肾小球足细胞 podocalyxin 蛋白的表达下调[J]. 北京大学学报: 医学版, 2007, 39(2): 167-170.
- [11] Habara P, Marecková H, Sopková Z, et al. A novel method for the estimation of podocyte injury: podocalyxin-positive elements in urine[J]. *Folia Biol (Praha)*, 2008, 54(5): 162-167.
- [12] Hara M, Yamagata K, Tomino Y, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 2913-2919.
- [13] 黎磊石, 刘志红. 应用雷公藤治疗肾炎二十五载的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(3): 246-247.
- [14] 郝丽, 潘梦舒, 郑云, 等. 冬虫夏草及雷公藤多甙对糖尿病肾病大鼠足细胞影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 261-265.
- [15] 陈朝红, 刘志红, 孙骅, 等. 雷公藤甲素干预足细胞病变的体外观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 119-126.
- [16] 斡朝霞, 杨少辉, 李明刚, 等. 冬虫夏草的研究进展与发展趋势[J]. 天津医科大学学报, 2005, 11(1): 137-140.
- [17] Barzilay J I, Abraham I, Heckbert S R, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. *Diabetes*, 2001, 50(10): 2384-2389.
- [18] Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(6): 935-942.
- [19] Chou K M, Lee C C, Chen C H, et al. Clinical value of NGAL, L-FABP and albuminuria in predicting GFR decline in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54863.
- [20] Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, et al. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate [J]. *Am J Nephrol*, 2000, 20(2): 97-102.