



[6] 白洁, 拓西平, 张文俊. 老年人运动与血脂、血糖关系的调查分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10 (1): 49-51.

[7] 贾晓梅. 老年糖尿病患者运动干预研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20 (17): 2173-2174.

[8] 赵向东, 史雪茹. 减肥对肥胖型2型糖尿病的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2002, 22 (2): 160-162.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2007年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88 (18): 28.

[10] Garca-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Saavedra-Gonzalez A, et al. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model [J]. Metabolism, 2004, 53 (11): 1462-1466.

[11] 胡传峰, 李立明. 2型糖尿病体质因素流行病学研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 9 (1): 52-54.

[12] 曹爱华, 孙丽珍, 崔静稳, 等. 低碳水化合物饮食和低脂肪饮食对2型糖尿

病患者体质量及血糖的影响 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (1): 52-56.

[13] Calaora-Tournadre D, Ragot S, Meurice JC, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome during pregnancy: prevalence of main symptoms and relationship with Pregnancy Induced-Hypertension and Intra-Uterine Growth Retardation [J]. Rev Med Interne. 2006, 27 (4): 291-295.

[14] Chakradhar Venkata, Saiprakash BV. Sleep-disordered breathing during pregnancy [J]. J Am Board Fam Med, 2009, 22 (2): 158-168.

[15] Sin DD, Mayers I, Man GC, et al. Can continuous positive airway pressure therapy improve the general health status of patients with obstructive sleep apnea: a clinical effectiveness study [J]. Chest, 2002, 122 (5): 1679-1685.

[16] Parish JM, Lyng PJ. Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure [J]. Chest, 2003, 124 (3): 942-947.

## 枸杞多糖对糖尿病肾病兔肾功能及 MCP-1、ICAM-1 mRNA 表达的影响

李菁菁 罗琼 闫俊 耿天琪 赵硕涵

(武汉大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 武汉 430071)

**摘要 目的:** 探讨枸杞多糖 (LBP) 对糖尿病肾病兔肾脏的保护作用及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) mRNA 表达的影响。**方法:** 采用四氧嘧啶 (ALX) 诱导糖尿病肾病兔动物模型。将 20 只雄性日本大耳白兔随机分为 5 组, 每组 4 只, 分别为正常对照组、阴性对照组、预防组、

治疗组和阳性对照组。预防组于糖尿病 (DM) 成模后即灌胃 LBP (10mg/kg) 持续 12w, 治疗组和阳性组于糖尿病肾病 (DN) 成模 (第 8w) 后分别灌胃 LBP (10mg/kg) 和美卡素 (3.7mg/kg) 持续 4w。实验第 4w、6w、8w 和 12w 测空腹血糖及 24h 尿蛋白定量; 实验第 12w, 采集血液标本, 测定 C 反应蛋白 (CRP)、尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (SCr), RT-PCR 方法测定肾皮质 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达。结果: 与正常组相比, 阴性组大耳白兔 24h 尿蛋白明显升高 ( $P<0.01$ ), 血清中 BUN、SCr 和 CRP 含量明显增加 ( $P<0.01$ ), 肾皮质 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达明显上升 ( $P<0.01$ )。预防组大耳白兔 24h 尿蛋白明显降低, 血清中 BUN、SCr 和 CRP 明显降低, 肾皮质 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达明显下调, 与阴性组比较均有显著性差异 ( $P<0.01$ )。治疗组与阴性组相比, 24h 尿蛋白明显下降 ( $P<0.05$ ), 血清中 BUN、CRP 明显降低 ( $P<0.01$ ), 肾皮质 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达明显降低 ( $P<0.01$ )。结论: LBP 能改善 DN 兔肾功能, 减少 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达, 减轻炎症反应, 延缓 DN 的发生发展。

**关键词** 枸杞多糖; 糖尿病肾病; 尿蛋白; 单核细胞趋化蛋白-1; 细胞间粘附分子-1

## Effect of Lycium barbarum polysaccharides on Renal function of Diabetic Nephrosisi Rabbits and Expression of MCP-1 mRNA and ICAM-1 mRNA

LI Jing-jing LUO Qiong YAN Jun GENG Tian-qi ZHAO Qi-han

(School of public Health, Wuhan University Wuhan, 430070, China)

**Abstract: Objective:** To investigate the effect of Lycium barbarum polysaccharides (LBP) on renal function of diabetic nephrosisi rabbits and expression of MCP-1 mRNA and ICAM-1 mRNA. **Methods:** Diabetes was induced by injecting alloxan (ALX). Japanese white rabbits were randomly divided into 5 groups: normal control group, negative control group, prevention group, treatment group, positive control group ( $n=4$  for each group). LBP (10mg/kg) was given to prevention group after DM model successful for 12 weeks and treatment group after DN model successful for 4 weeks, Telmisartan (3.7mg/kg) was given to positive group after DN model successful for 4 weeks. Fasting blood glucose and 24h urine protein were detected at 4w、6w、8w and 12w, and determination of serum c-reactive protein, urea nitrogen and serum creatinine at 12w. The expression of MCP-1mRNA and ICAM-1mRNA were detected by RT-PCR. **Result:** 24h urine protein was significantly increased in negative group compared with normal group ( $P<0.01$ ), and BUN、SCr and CRP in serum were increased ( $P<0.01$ ). The expression of MCP-1mRNA and ICAM-1mRNA were increased ( $P<0.01$ ). Compared with negative group, 24h urine protein, the serum of BUN、SCr and CRP, the expression of MCP-1mRNA and ICAM-1mRNA were significantly decreased in prevention group and treatment group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion:** LBP can improve renal function of diabetic nephrosisi rabbits, reduce the expression of MCP-1mRNA and ICAM-1mRNA and delay the development of DN.

**Keyword:** Lycium barbarum polysaccharides; Diabetic nephropathy; Urine protein; MCP-1; ICAM-1

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最为常见且严重的慢性并发症, 也是导致终末期肾衰竭 (ESRD) 的主要原因之一。病程在 10 年以上的糖尿病患者中约 50% 并发 DN。2005 年 Turtle 提出<sup>[1]</sup>, DN 是一种由代谢紊乱引起的炎症性疾病, 在其发生发展中起到重要作用。枸杞子是我国传统名贵中药, 性甘

平, 其功用补肾养阴, 治虚劳消渴。枸杞多糖 (LBP) 是其有效成分之一, 具有降血糖、降血脂、抗氧化、提高机体免疫等多种生物活性<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨枸杞多糖对糖尿病肾病兔肾功能及 MCP-1、ICAM-1mRNA 表达的影响, 为延缓糖尿病肾病的发生发展提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

枸杞多糖由本实验室制备<sup>[3]</sup>，四氧嘧啶 (ALX, Sigma 公司)，替米沙坦片 (美卡素, 上海勃林格殷格翰公司)，血糖测定采用罗氏公司活力 II 型血糖仪和试纸条，尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿蛋白和 C 反应蛋白 (CRP) 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所，Trizol 试剂盒 (Invitrogen 生命技术公司)，ReverTra Ace- $\alpha$  试剂盒 (TOYOBO 公司)，THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix (TOYOBO 公司)，引物由 Invitrogen Biotechnology Co., LTD 中国公司合成，AG204 型精密电子分析天平 (上海梅特勒·托利多仪器公司)，722 型分光光度计 (上海精密科学仪器公司)

### 1.2 方法

1.2.1 实验动物分组、造模及给药 20 只雄性日本大耳白兔，空腹体重  $2.4 \pm 0.2$  kg (湖北省预防医学科学院动物实验中心提供)，合格证号：4200694919。随机分为五组：正常对照组 (NC)、阴性对照组 (DN)、预防组 (DM+LBP)、治疗组 (DN+LBP) 和阳性对照组 (DN+美卡素)，每组各四只。除正常组外，其余各组均造模。造模前禁食不禁水 12h，将 ALX 用生理盐水配制成 5% 溶液，按 100mg/kg 沿耳缘静脉注射，之后自由进食水。24h 内监测血糖，防止出现低血糖。72h 后空腹血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 确认为 DM 模型成功。DM 成模后喂养 2w 高脂饲料 (4% 猪油+1% 胆固醇)，以促进 DN 成模。空腹血糖  $\geq 16.7$  mmol/L，连续两周以上出现尿蛋白，确认为 DN 模型成功 (第 8w)。

(1) 正常对照组：灌胃等量 0.9% 生理盐水，持续 12w

(2) 阴性对照组：灌胃等量 0.9% 生理盐水，DM 模型成功后持续 12w

(3) 预防组：灌胃 LBP (10mg/kg)，

DM 模型成功后持续 12w

(4) 治疗组：灌胃 LBP (10mg/kg)，DN 模型成功后 (第 8w) 持续 4w

(5) 阳性对照组：灌胃美卡素 (3.7 mg/kg)，DN 模型成功后 (第 8w) 持续 4w

1.2.2 空腹血糖检测各组大耳白兔于实验 0w、4w、6w、8w、12w 末用血糖仪测定兔耳缘静脉空腹血糖。

1.2.3 肾功能检测各组大耳白兔于实验第 4w、6w、8w、12w 末收集 24h 尿液，检测尿蛋白 (Upro)。尿蛋白采用 CBB 法检测，按照试剂盒说明书进行操作。各组大耳白兔于实验第 12w 末采集血液，肝素钠抗凝，检测尿素氮、血肌酐。尿素氮采用脲酶法检测。血肌酐采用苦味酸法检测，按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 血清中 C 反应蛋白检测各组大耳白兔于实验第 4w、6w、8w、12w 末采集血液，肝素钠抗凝。采用免疫比浊法检测，按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 肾皮质中 MCP-1 mRNA 和 ICAM-1 mRNA 的表达各组大耳白兔于实验第 12w 末以 3% 戊巴比妥钠 30mg/kg 沿耳缘静脉注射麻醉，留取双侧肾脏，取部分肾皮质于 EP 管保存在  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱，待测。

采用 RT-PCR 方法：总 mRNA 提取按 TRIZOL 说明书进行，测定 RNA 浓度后，取 2 $\mu\text{g}$  总 RNA 逆转录为 cDNA，引物：MCP-1 上游 5'-AGGTGTAAGGCAGGTGTGGT-3'，下游 5'-AGCAGAGTGGGTGGATTCTTC-3'，197bp；ICAM-1 上游 5'-ACATTCTTGAA-CAGTGACAGCCC-3'，下游 5'-CACTGTG-TATTCGTTCCAGAGC-3'，270bp，GAPDH 上游 5'-CGCCTGGAGAAAGCTGCTA-3'，下游 5'-ACGACCTGGTCTCGGTGTA-3'，288bp。PCR 反应条件：95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 1min，95 $^{\circ}\text{C}$  变性 20s，58 $^{\circ}\text{C}$  退火 1min，72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 5min，经 40 个循环。

数据处理方法：MCP-1 和 ICAM-1 的相对表达量可以用  $\Delta\text{CT}$  法加以分析。以正常组作为对照样本。 $\Delta\text{CT}$  值  $n$ ：扩增循环；

$\Delta CT$ =目的基因 CT-内参 CT;  $\Delta \Delta CT$ =观察样本  $\Delta CT$ -对照样本  $\Delta CT$ ; 样本的相对表达量为  $2^{-\Delta \Delta CT}$ 。

### 1.3 数据处理

用 SPSS16.0 统计软件进行分析。所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 One Way ANOVA 法分析, 方差不齐时采用 Dunnett T3 法分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

正常组: 大耳白兔体重增加明显, 精神状况良好, 毛皮有光泽, 动作自如, 反应灵敏; 阴性组: 明显消瘦, 多饮多尿, 毛皮无光泽, 后期反应迟缓, 部分足部皮肤有溃

烂; 预防组、治疗组、阳性组: 家兔也出现消瘦, 多尿多饮, 但较阴性组情况有所改善, 精神状况良好。

### 2.2 LBP 对 DM 兔空腹血糖的影响

在不同时间点, 阴性组、预防组、治疗组和阳性组大耳白兔空腹血糖明显高于正常组 ( $P < 0.01$ )。与阴性组相比, DM 成模后即给予 LBP 干预的预防组于第 4w、6w、8w 和 12w 空腹血糖水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。在第 12w, 于 DN 成模后 (第 8w) 给予 LBP 干预的治疗组较阴性组空腹血糖明显降低 ( $P < 0.01$ ), 而给予美卡素干预的阳性组空腹血糖与阴性组无明显差别, 预防组较治疗组空腹血糖明显降低 ( $P < 0.01$ )。结果提示预防组效果优于治疗组和阳性组。见表 1。

表 1 LBP 对 DM 兔空腹血糖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	空腹血糖 (mmol/L)				
	0w	4w	6w	8w	12w
正常组	4.9±0.25	5.2±0.08	5.0±0.13	4.9±0.22	4.9±0.13
阴性组	25.1±1.33 <sup>aa</sup>	22.8±1.01 <sup>aa</sup>	23.4±1.20 <sup>aa</sup>	22.9±0.61 <sup>aa</sup>	22.7±0.77 <sup>aa</sup>
预防组	24.7±1.56 <sup>aa</sup>	18.7±0.87 <sup>aabb</sup>	18.6±1.05 <sup>aabb</sup>	17.5±0.91 <sup>aabb</sup>	17.4±0.34 <sup>aabb</sup>
治疗组	23.8±1.52 <sup>aa</sup>	22.6±1.12 <sup>aa</sup>	23.0±0.57 <sup>aa</sup>	23.1±1.13 <sup>aa</sup>	19.2±0.81 <sup>aabbccdd</sup>
阳性组	23.8±0.99 <sup>aa</sup>	22.8±0.46 <sup>aa</sup>	23.2±1.12 <sup>aa</sup>	22.8±1.00 <sup>aa</sup>	22.3±0.29 <sup>aacc</sup>

注: 与正常组相比: <sup>aa</sup>  $P < 0.01$ ; 与阴性组相比: <sup>bb</sup>  $P < 0.01$ ; 与预防组相比: <sup>cc</sup>  $P < 0.01$ ; 与阳性组相比: <sup>dd</sup>  $P < 0.01$

### 2.3 LBP 对 DN 兔肾功能的影响

由表 2 可知, 与正常组相比, 阴性组大耳白兔 BUN、SCr 明显升高, 表现肾功能损伤 ( $P < 0.01$ )。对于 BUN, 与阴性组相比, 治疗组和阳性组血清中 BUN 明显下降 ( $P < 0.01$ ), 但仍高于正常组 ( $P < 0.01$ ); 预防组较阴性组血清中 BUN 明显下降 ( $P < 0.01$ ), 且与正常组间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。对于 SCr, 与阴性组相比, 预防组、阳性组血清中 SCr 明显下降 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 且与正常组间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。治疗组较正常组血清中 SCr 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 与阴性组间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。提示 LBP 可以改善 DN 兔肾功能紊

乱, 且预防效果优于治疗效果。

表 2 LBP 对 DN 兔血清中 BUN 和 SCr 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	BUN (mmol/L)	SCr (umol/L)
正常组	7.28±0.87	70.68±4.94
阴性组	13.73±1.27 <sup>aa</sup>	101.83±9.59 <sup>aa</sup>
预防组	9.00±1.26 <sup>bb</sup>	75.73±9.60 <sup>bb</sup>
治疗组	10.05±1.16 <sup>aabb</sup>	88.58±14.09 <sup>a</sup>
阳性组	9.98±1.41 <sup>aabb</sup>	83.60±9.88 <sup>b</sup>

注: 与正常组相比: <sup>a</sup>  $P < 0.05$ , <sup>aa</sup>  $P < 0.01$ ; 与阴性组相比: <sup>b</sup>  $P < 0.05$ , <sup>bb</sup>  $P < 0.01$

如表 3 所示, 在各个时间点, 阴性组大耳白兔 24h 尿蛋白明显高于正常组 ( $P <$

0.01)。在第4w, 预防组与正常组相比无明显差异 ( $P>0.05$ )。在第6w, 与正常组相比, 预防组尿蛋白明显增加 ( $P<0.05$ ), 但仍较阴性组明显减少 ( $P<0.01$ )。在第12w, 与阴性组相比, 预防组、治疗组和阳性组尿

蛋白含量明显减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 但仍高于正常组。治疗组尿蛋白含量明显高于预防组、阳性组 ( $P<0.05$ )。结果提示 LBP 可延缓蛋白尿出现。

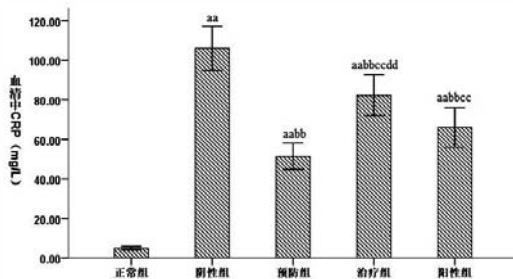
表3 LBP对DN兔尿蛋白的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=4$ )

组别	Upro (mg/24h)			
	4w	6w	8w	12w
正常组	9.46±1.09	10.41±1.10	10.03±0.91	10.25±1.10
阴性组	43.30±12.86 <sup>aa</sup>	66.81±17.88 <sup>aa</sup>	88.91±13.90 <sup>aa</sup>	112.12±15.01 <sup>aa</sup>
预防组	16.90±6.93 <sup>bb</sup>	32.58±10.90 <sup>abb</sup>	53.07±11.46 <sup>aabb</sup>	67.42±8.41 <sup>aabb</sup>
治疗组	45.05±10.74 <sup>aa</sup>	63.54±10.88 <sup>aa</sup>	95.81±16.35 <sup>aa</sup>	92.4±10.62 <sup>aabccd</sup>
阳性组	40.60±8.72 <sup>aa</sup>	70.42±9.16 <sup>aa</sup>	92.90±12.54 <sup>aa</sup>	75.31±10.89 <sup>aabb</sup>

注: 与正常组相比: <sup>aa</sup>  $P<0.01$ ; 与阴性组相比: <sup>b</sup>  $P<0.05$ , <sup>bb</sup>  $P<0.01$ ; 与预防组相比: <sup>c</sup>  $P<0.05$ ; 与阳性组相比: <sup>d</sup>  $P<0.05$

## 2.4 LBP对DN兔血清中CRP的影响

如图1所示, 与正常组相比, 其余四组大耳白兔血清中CRP含量明显升高 ( $P<0.01$ )。与阴性组相比, 预防组、治疗组和阳性组血清中CRP含量明显降低 ( $P<0.01$ )。预防组较治疗组和阳性组CRP含量明显降低 ( $P<0.01$ ), 阳性组较治疗组CRP含量明显降低 ( $P<0.01$ )。提示, LBP能降低DN兔血清中CRP的含量, 且预防组优于治疗组, 阳性组优于治疗组。

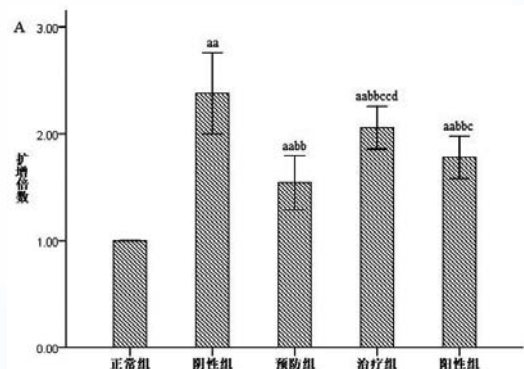


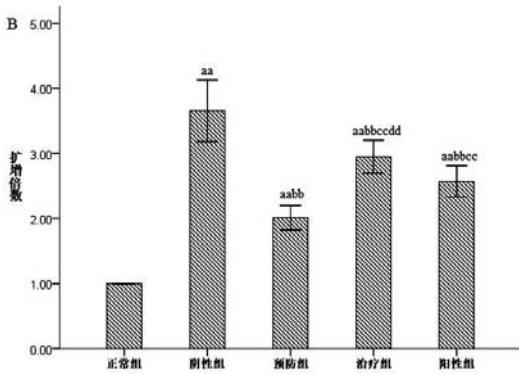
注: 与正常组相比: <sup>aa</sup>  $P<0.01$ ; 与阴性组相比: <sup>bb</sup>  $P<0.01$ ; 与预防组相比: <sup>cc</sup>  $P<0.05$ ; 与阳性组相比: <sup>dd</sup>  $P<0.01$

图1 LBP对DN兔血清中CRP的影响

## 2.5 LBP对DN兔肾皮质中MCP-1mRNA和ICAM-1mRNA表达的影响

如图2A-B所示, 与正常组相比, 其余四组大耳白兔肾皮质中MCP-1、ICAM-1mRNA表达水平明显上调 ( $P<0.01$ )。与阴性组相比, 预防组、治疗组和阳性组肾皮质中MCP-1、ICAM-1mRNA表达水平明显下调 ( $P<0.01$ )。预防组较治疗组和阳性组MCP-1、ICAM-1mRNA表达水平明显下调 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。阳性组较治疗组MCP-1、ICAM-1mRNA表达水平明显下调 ( $P<0.05$ )。提示, LBP可以抑制MCP-1、ICAM-1mRNA表达, 减轻DN炎症反应, 且预防效果优于治疗效果。





注：与正常组相比：<sup>aa</sup>  $P < 0.01$ ；与阴性组相比：<sup>bb</sup>  $P < 0.01$ ；与预防组相比：<sup>c</sup>  $P < 0.05$ ，<sup>cc</sup>  $P < 0.01$ ；与阳性组相比：<sup>d</sup>  $P < 0.05$  (A: MCP-1mRNA; B: ICAM-1mRNA)

图2 LBP对DN兔肾皮质中MCP-1mRNA和ICAM-1mRNA相对表达量的影响

### 3 讨论

DN是DM的常见慢性并发症之一，病程在10年以上的DM患者中约有50%并发DN。最新研究显示<sup>[4]</sup>，2011年全球罹患糖尿病人数近3.7亿，预计到2030年全世界将有5.5亿DM患者。DN发病比较隐匿，早期临床症状不明显，微量蛋白尿是其最初的表现。替米沙坦<sup>[5]</sup>是一种新型、长效、特异性ARB，能降低肾小球高灌注及高滤过，降低蛋白尿，抑制炎症反应，是临床上治疗DN常用的药物之一，在本实验中选作阳性药物。

高血糖是DN发病机制中的首要原因，是DN的始动因素。本研究结果显示，在不同时期，各组大耳白兔空腹血糖明显高于正常组 ( $P < 0.01$ )，且阴性组大耳白兔血糖一直维持在较高水平。预防组于第4w起至实验结束(12w)空腹血糖显著降低 ( $P < 0.01$ )。在第12w，治疗组较阴性组空腹血糖明显降低 ( $P < 0.01$ )，而阳性组空腹血糖与阴性组无明显差别，预防组较治疗组空腹血糖明显降低 ( $P < 0.01$ )。表明LBP能降低DM兔空腹血糖，且预防效果较治疗效果更为明显。

评价肾功能水平的常用指标有BUN、SCr及尿蛋白等，在肾功能正常的情况下，BUN、SCr从肾小球滤出，当肾小球滤过功能减低时，血肌酐和尿素氮因潴留而增高。本研究发现，阴性组血清中BUN、SCr较正常组显著增高 ( $P < 0.01$ )，预防组较阴性组血清中BUN、SCr明显减少 ( $P < 0.01$ )，且与正常组相比，无明显差异。治疗组、阳性组血清中BUN、SCr含量明显减少，但仍高于正常组。表明LBP能改善DN兔肾功能紊乱，且预防效果优于治疗效果，阳性组优于治疗组。尿中蛋白的分子量为7kD，经肾小球滤过的蛋白质，在近曲小管几乎被全部重吸收，因此正常人尿中蛋白含量甚微。一旦肾小球滤过膜的完整性受损，蛋白漏出增加，超过肾小管重吸收的阈值，导致尿中蛋白增加而出现蛋白尿。尿蛋白是反映肾小球疾病和损伤的一个非常敏感的指标，对于DN的早期诊断具有十分重要的意义。本研究结果显示，在第4w，预防组与正常组相比24h尿蛋白含量无明显差异 ( $P > 0.05$ )，在第6w，预防组较正常组尿蛋白明显增加，但仍低于阴性组 ( $P < 0.05$ )。在第12w，与阴性组相比，分别给予LBP和美卡素的治疗组和阳性组尿蛋白含量明显降低，且治疗组尿蛋白含量明显高于预防组、阳性组 ( $P < 0.05$ )。结果表明，于DM成模后即给予LBP干预的预防组大耳白兔尿蛋白含量明显降低，且出现尿蛋白的时间较阴性组延缓1周，提示LBP可延缓蛋白尿出现，预防效果优于治疗效果。

CRP是具有代表性的急性时相蛋白，不仅是炎症标志物，而且其本身直接参与炎症过程。本研究结果显示，阴性组、预防组、治疗组和阳性组大耳白兔血清CRP水平较正常组明显升高 ( $P < 0.01$ )；预防组、治疗组和阳性组较阴性组血清CRP水平明显降低，且预防组效果明显优于治疗组和阳性组 ( $P < 0.01$ )；治疗组较阳性组血清CRP水平明显升高 ( $P < 0.01$ )。提示，LBP能降低DN兔血清中CRP含量，延缓炎症的发生发

展,且于DM成模后即给予LBP干预的预防组效果尤为明显。

MCP-1为特异性的炎症趋化因子,可介导单核/巨噬细胞在肾脏的聚集、活化,活化的单核巨噬细胞释放多种活性介质,加速肾小球硬化和肾间质纤维化,对DN的发生发展起到极其重要的作用<sup>[6,7,8]</sup>。Tesch等<sup>[9]</sup>研究发现DM大鼠模型早期即出现肾脏中MCP-1 mRNA表达增多。ICAM-1又名CD54,是细胞间黏附所必需的单链跨膜糖蛋白。ICAM-1可以通过激酶放大效应招募白细胞等炎症细胞聚集,产生促炎症作用。临床研究显示,在DM患者血清中ICAM-1水平明显增高,与糖尿病微血管病变的发生有关,并在早期肾血管硬化过程中介导白细胞与内皮细胞黏附并促进肾小球硬化,提示ICAM-1在DN的发生发展中起着重要作用<sup>[10]</sup>。本研究发现,阴性组大耳白兔肾皮质中MCP-1、ICAM-1 mRNA表达明显上调( $P<0.01$ ),预防组、治疗组和阳性组肾皮质中MCP-1、ICAM-1 mRNA表达明显下调( $P<0.01$ ),预防组、阳性组较治疗组下调更为显著。表明LBP可以抑制MCP-1、ICAM-1 mRNA的表达,从而减轻DN炎症反应,且预防效果优于治疗效果。由于MCP-1和ICAM-1主要介导单核巨噬细胞浸润与激活过程,其上游主要信号转导途径为PKC-NF- $\kappa$ B途径。因此LBP可能是通过抑制PKC的激活,降低NF- $\kappa$ B的活性,从而使MCP-1和ICAM-1的转录活性被抑制,使其表达下调,减少肾小球的单核巨噬细胞的浸润,减轻炎症过程,实现对DN兔肾脏的保护作用,延缓DN的发生发展。

## 参考文献

[1] Turtle KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 1537-1538.

[2] 刘宁,粟克喜,刘春山. 枸杞的实验研究概况 [J]. *中国药业*, 2002, 11 (2): 77-78.

[3] 何进,张声华. 枸杞多糖LBP-I的分离纯化及性质鉴定 [J]. *植物资源与环境*, 1996, 5 (3): 61-62.

[4] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94 (3): 311-321.

[5] Younis F, Kariv N, Nachman R, et al. Telmisartan in the treatment of Cohen-Rosenthal Diabetic Hypertensive rats: the benefit of PPAR- $\gamma$  agonism [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2007, 29 (6): 419-426.

[6] Giunti S. Monocyte chemoattractant protein-1 has proatherogenic effects both in a mouse model of experimental diabetes and in vitro in human mesangial cells [J]. *Diabetologia*, 2008, 51 (1): 198-207.

[7] Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, et al. Role of inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4 (1): 10-17.

[8] Frederick WK Tam, Bruce L Riser, Karim Meeran, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy [J]. *Cytokine*, 2009, 47: 37-42.

[9] G. H. Tesch. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Physiol Renal Physiol*, 2008, 294: 697-701.

[10] Zhang X, Chen X, Hong Q, et al. TIMP-1 promotes age-related renal fibrosis through up regulating ICAM-1 in human TIMP-1 transgenic mice [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61 (11): 1130-1143.