DOI:10.16016/j.1000-5404.201411218

论著

芒果苷改善高果糖所致自发性高血压大鼠肾间质纤维沉积的可能机制

周 良[1],赵元阳[1],邢小忙[1],潘永全[2],姚 玲[3],李春丽[4],姜 蓉[1],林雪梅[1],王建伟[3] (400016 重庆,重庆医科大学:基础医学院组织胚胎学教研室,干细胞与组织工程研究室[1],实验动物中心[2],中医药学院中医药研究室[3],生命科学院[4])

[摘要] **目的** 探讨芒果苷(mangiferin,MA)对高果糖引起的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHRs)肾间质纤维沉积的影响及其可能的机制。**方法** 24只SHRs按随机单位组设计分组法分为对照组、果糖组、果糖+低剂量芒果苷(5 mg/kg)组和果糖+高剂量芒果苷(15 mg/kg)组。实验周期为7周,7周末处死大鼠,取血浆、肾脏组织。检测血浆葡萄糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸(non-esterified fatty acid,NEFA)和肾组织甘油三酯含量,Masson染色后半定量评估肾间质纤维沉积的程度,Real-time PCR检测肾组织单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、CD68、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)、Ⅳ型胶原蛋白α-Ⅳ链[collagen alpha-4(Ⅳ)chain,col4a4]、转化生长因子-β(transforming growth factor-beta,TGF-β)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator,uPA)mRNA的表达,免疫组化检测肾脏uPA、PAI-1蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较,果糖组SHRs肾间质胶原纤维沉积率显著增加($P<0.01$),而芒果苷(15 mg/kg)明显减轻果糖引起的SHRs肾间质胶原纤维沉积($P<0.05$)。各组肾脏甘油三酯含量没有变化;肾组织MCP-1、CD68、α-SMA、col4a4、TGF-β mRNA也没有明显变化,但芒果苷(15 mg/kg)明显逆转果糖引起的uPA/PAI-1 mRNA比值的降低($P<0.05$),同时降低高果糖引起PAI-1蛋白表达水平升高。**结论** 芒果苷能改善高果糖所致SHRs肾脏间质纤维沉积,其机制可能与调控肾组织PAI-1、uPA有关。

[关键词] 芒果苷;肾脏间质纤维沉积;uPA/PAI-1
[中图法分类号] R282.71; R589.1; R692.05 [文献标志码] A

Mangiferin alleviates fructose-induced renal interstitial fibrosis in spontaneously hypertensive rats

Zhou Liang[1], Zhao Yuanyang[1], Xing Xiaomang[1], Pan Yongquan[2], Yao Ling[3], Li Chunli[4], Jiang Rong[1], Lin Xuemei[1], Wang Jianwei[1] ([1]Department of Histology and Embryology, Laboratory of Stem Cell and Tissue Engineering, College of Basic Medical Sciences, [2]Laboratory Animal Center, [3]Laboratory of Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, [4]Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effect of mangiferin on the renal interstitial fibrosis induced by high fructose in spontaneously hypertensive rats (SHRs). **Methods** Twenty-four SHRs were randomly divided into 4 groups: control group, fructose group, fructose + mangiferin (5 mg/kg) and fructose + mangiferin (15 mg/kg) groups. After 7-week feeding, the rats were sacrificed, and blood samples were collected for determination of plasma concentrations of glucose, total cholesterol, triglyceride and non-esterified

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81374033)
[通信作者] 姜 蓉,E-mail:wanglijiang999@163.com
林雪梅,E-mail: delia-china-cq@163.com
王建伟,E-mail:wjwcq68@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150319.0952.011.html(2015-03-19)

fatty acid. The triglyceride level in the kidneys was determined histologically and enzymatically. The renal interstitial fibrosis was observed by Masson staining. The mRNA expression levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), CD68, α-smooth muscle actin (α-SMA), collagen alpha-4 (Ⅳ) chain (col4a4), transforming growth factor-beta (TGF-β), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and urokinase plasminogen activator (uPA) in the kidney were detected by real-time PCR, and the protein expression levels of uPA and PAI-1 were examined by immunohistochemistry. **Results** Compared to the control group, the renal interstitial fibrosis was increased in the fructose group ($P < 0.01$), and mangiferin (15 mg/kg) could significantly reduce the fibrosis induced by fructose ($P < 0.05$). There was no marked change in renal triglyceride among the 4 groups, and the mRNA expressions of MCP-1, CD68, α-SMA, col4a4, and TGF-β in the kidneys also had no change. Mangiferin (15 mg/kg) apparently reversed the fructose-induced uPA/PAI-1 mRNA ratio reduction, and decreased the over-expression of PAI-1 protein induced by fructose. **Conclusion** Mangiferin can alleviate renal interstitial fibrosis induced by high fructose in the SHRs, which may be related to modulation of renal PAI-1 and uPA.

[**Key words**] mangiferin; renal interstitial fibrosis; uPA/PAI-1

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81374033). Corresponding authors: Jiang Rong, E-mail: wanglijiang999@163.com; Lin Xuemei, E-mail: delia-china-cq@163.com; Wang Jianwei, E-mail: wjwcq68@163.com

随着现代人们生活水平的提高,高脂高糖饮食的趋势日益扩大,其中高果糖和高果糖玉米糖浆作为主要成分存在于许多商业化生产的食品中,日常饮食所消耗的果糖可能是导致代谢综合征流行的原因之一[1],同时还可能导致肾结石[2]、慢性肾脏疾病的流行。芒果苷(mangiferin,MA)是双苯吡酮类黄酮化合物,具有抗氧化[3]、促胰岛再生和β细胞增殖[4]和肾功能保护[5]等作用。已有报道,芒果苷能通过抑制氧化应激级联反应改善链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病性肾病[6]。实验表明自发性高血压大鼠存在心、肾组织的损伤,而芒果苷对自发性高血压大鼠心、肾组织形态学具有一定的改善作用[7-8]。本课题拟采用芒果苷对高果糖喂养的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHRs)进行干预治疗,探讨其对肾间质纤维化的保护作用及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF级雄性SHRs 24只,体质量(250±20)g,购自北京维通利华生物技术公司,饲养在重庆医科大学实验动物中心,饲料、饮水、垫料均高温灭菌,动物自由饮水。本实验符合动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利伦理的相关规定。本实验所用药物芒果苷购自Sigma公司;果糖购自上海生物工程有限公司;Masson三色染色试剂盒购自南京建成有限公司;葡萄糖、甘油三酯和总胆固醇测定试剂盒购自中国上海科欣生物技术公司;胰岛素ELISA测定试剂盒购自日本东京Morinaga公司;组织总RNA提取试剂盒、cDNA反转录试剂盒、M-MLV酶、dNTP mix、RNase Inhibitor购自中国大连TaKaRa公司;SYBR Premix,PCR引物购于成都宝生生物有限公司;uPA、PAI-1一抗购自武汉博士德生物工程有限公司;免疫组化试剂盒(SP-9000)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模、分组及给药 SPF级SHRs 24只,适应性饲养1周后,按随机单位组设计分组法分为对照组、果糖组、果糖+低剂量芒果苷(5 mg/kg)组和果糖+高剂量芒果苷(15 mg/kg)组,每组6只。对照组给予正常饮食饮水,果糖组给予10%的果糖水,2组均给予标准饲料,每天记录进水量和进食量,每3天记录大鼠体质量。第7周末处死动物,采集血浆保存于-20 ℃,取肾脏称重,部分肾组织以4%多聚甲醛PBS液固定,部分以OCT包埋剂包埋,其余组织存于液氮,随后转移至-80 ℃冰箱保存以备生化、基因检测。

1.2.2 血生化检测 按试剂盒说明书分别检测血浆血糖、总胆固醇、甘油三酯。

1.2.3 肾脏的组织形态学观察 为了研究肾脏组织的纤维化程度,采用Masson三色法来检测肾组织胶原纤维的累积程度,按试剂盒说明书进行染色并观察、拍照。每张切片随机选择40个不同区域,测定其阳性(蓝色)区域面积与该视野组织的总面积,并计算肾间质的胶原纤维沉积率。同时为了排除脂质沉积对肾间质纤维化的影响,以肾脏组织冰冻切片行油红-O染色并进行观察、拍照。

1.2.4 肾脏脂质提取和 TG 检测 按照本实验室常规方法[9-10]进行。称取 100 mg 组织,加入 2 mL 异丙醇并充分匀浆后,放入 4 ℃冰箱过夜,隔日 3 000 r/min 离心 15 min,取上清,按照试剂盒说明书分别检测肾脏 TG 含量,结果以 mg/g 表示。

1.2.5 Real-time PCR 检测基因表达 参照试剂盒说明书进行,TRIzol 提取肾脏总 RNA。采用大连宝生物公司 M-MLV 反转录酶试剂盒合成 cDNA。应用美国伯乐 CFX 96 Real-time PCR 和大连宝生物 SYBR® Premix Ex *Taq*™ Ⅱ试剂盒,检测 MCP-1、CD68、α-SMA、col4a4、TGF-β、PAI-1、uPA 的 mRNA 水平,引物序列详见表 1。以 β-actin 为内参基因,用目的基因与 β-actin 的起始拷贝数比值表示目的基因的相对表达量。

表 1 实时荧光定量 PCR 相关基因引物序列

基因	引物序列(5′→3′)
α-SMA	上游:5′-CAACTGGTATTGTGCTGGACTCTG-3′
	下游:5′-GCTCAGCAGTAGTCACGAAGGAAT-3′
β-actin	上游:5′-ACGGTCAGGTCATCACTATCG-3′
	下游:5′-GGCATAGAGGTCTTTACGGATG-3′
CD68	上游:5′-TGGGGCTCTTGGAAACTACACA-3′
	下游:5′-CCTTGGTTTTGTTCGGGTTCA-3′
col4a4	上游:5′-ACCACCAGGAGAGAAAGGAGACA-3′
	下游:5′-GAGCCATTGTAGCCGTCCATAC-3′
MCP-1	上游:5′-CGGTTCTCCCTTCTACTTCCTG-3′
	下游:5′-GCTCGCCTCAGCCTTTTATTG-3′
PAI-1	上游:5′-GAACGCCCTCTATTTCAACGG-3′
	下游:5′-AGTTCCAGGATGTCGTACTCGTG-3′
TGF-β	上游:5′-GATCAGTCCCAAACGTCGAGG-3′
	下游:5′-CAGGTGTTGAGCCCTTTCCAG-3′
uPA	上游:5′-GCTTCGGACAAGAGAGTGCCA-3′
	下游:5′-GCCATAGTAGTGAGGCTGCTTGC-3′

1.2.6 免疫组化 制作肾石蜡切片(3 μm),按中杉金桥免疫组化试剂盒(SP-9000)说明书进行染色。每张切片随机拍照 40 个视野,计算阳性反应物的积分光密度值(IOD),并进行统计学分析。

1.3 统计学分析

应用 StatView 软件进行统计学分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 S-N-K 检验。

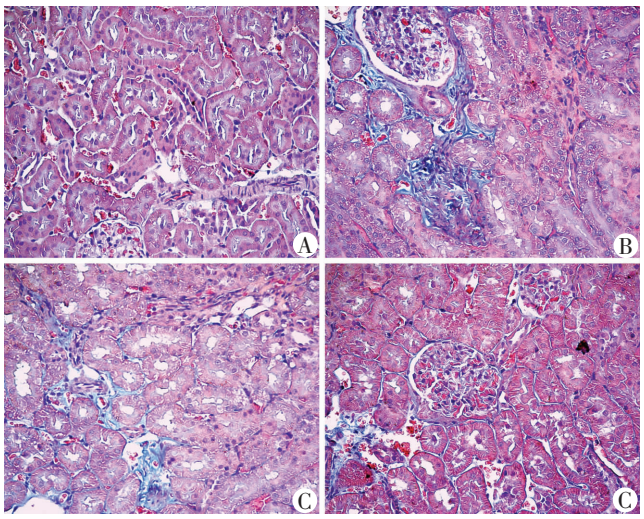
2 结果

2.1 芒果苷对 SHRs 生理和血生化指标的影响

各组大鼠实验前血压,实验后血压、体质量、肾脏质量、血浆葡糖糖含量均无明显差异,果糖组由于摄入果糖导致摄食量明显低于对照组。高果糖饮食诱发大鼠高甘油三酯血症,其血浆 TG 明显高于对照组($P<0.01$),血浆 TC、NEFA 含量也明显高于对照组($P<0.05$),芒果苷对这些生化指标的变化没有产生影响。见表 2。

2.2 肾脏的组织形态学变化

通过 Masson 三色法显示肾脏纤维沉积程度见图 1。对各组肾脏胶原染色阳性面积百分比进行统计学分析,结果显示:果糖组(2.83 ± 0.63)% 明显高于对照组(0.35 ± 0.11)%($P<0.01$),MA 高剂量组(1.84 ± 0.24)低于果糖组($P<0.05$),但仍高于对照组($P<0.05$),而 MA 低剂量组(2.38 ± 0.44)% 改善效果不明显。提示 MA 能降低果糖引起的肾脏胶原纤维沉积程度,且与剂量相关,MA 高剂量(15 mg/kg)改善效果显著。



A:对照组;B:果糖组;C:MA 低剂量组;D:MA 高剂量组

图 1 各组自发性高血压大鼠组织病理学变化

(Masson 三色法 ×400)

表 2 芒果苷对 SHR 生理和血生化指标的影响 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	实验前血压 (mmHg)	实验末血压 (mmHg)	体质量 (g)	果糖摄入 [g/(只·d)]	摄食量 [g/(只·d)]	肾脏质量 (g)	血浆葡萄糖 (mg/dL)	血浆 TG (mg/dL)	血浆 TC (mg/dL)	NEFA (mEq/L)
对照组	185.20 ± 13.10	194.20 ± 4.20	317.00 ± 21.00	0	23.53 ± 2.13	2.10 ± 0.12	79.2 ± 2.9	47.0 ± 2.5	76.5 ± 2.1	1.13 ± 0.04
果糖组	174.38 ± 6.60	182.10 ± 12.60	310.63 ± 18.00	11.27 ± 0.49[a]	13.33 ± 1.00[a]	1.92 ± 0.26	75.5 ± 4.7	87.3 ± 6.8[b]	79.6 ± 5.6[a]	1.57 ± 0.06[a]
MA 低剂量组	181.33 ± 9.50	195.50 ± 16.40	310.50 ± 19.00	10.56 ± 0.45	12.91 ± 0.35	1.90 ± 0.18	76.0 ± 4.0	77.0 ± 6.7	75.0 ± 5.2	1.49 ± 0.05
MA 高剂量组	189.50 ± 11.20	194.67 ± 9.12	301.83 ± 19.30	9.85 ± 0.37	13.10 ± 0.25	1.77 ± 0.19	75.0 ± 3.8	76.0 ± 3.2	76.0 ± 5.1	1.48 ± 0.03

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与对照组比较

2.3 大鼠肾脏甘油三酯和总胆固醇含量变化

为明确肾间质纤维沉积的原因,我们检测了肾脏相关的脂质指标,结果发现大鼠肾组织内的甘油三酯含量并没有因为果糖的摄入而发生改变。对照组为(10.25±3.42)mg/g组织,果糖组为(9.98±2.76)mg/g组织,芒果苷高剂量组为(10.56±4.10)mg/g组织,油红O染色进一步确定果糖组大鼠肾脏并没有出现脂质沉积的现象,芒果苷高剂量(15 mg/kg)也对大鼠肾组织内的脂质含量无影响(图2)。

2.4 大鼠肾脏相关基因的表达情况

通过实时荧光定量PCR检测,我们发现各组大鼠肾脏相应的促炎因子MCP-1、CD68 mRNA,促纤维化因子TGF-β1、col4a4 mRNA以及平滑肌肌动蛋白α-SMA mRNA的表达水平均无明显差异。各组大鼠肾脏尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)mRNA的表达水平没有差异,其中果糖组有下降的趋势。果糖组与对照组相比纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)mRNA的表达增高,使得uPA/PAI-1明显下调($P<0.05$)。而芒果苷高剂量(15 mg/kg)下调高果糖诱导的PAI-1 mRNA表达增高,uPA/PAI-1的下调明显得到了回升($P<0.05$,表3)。

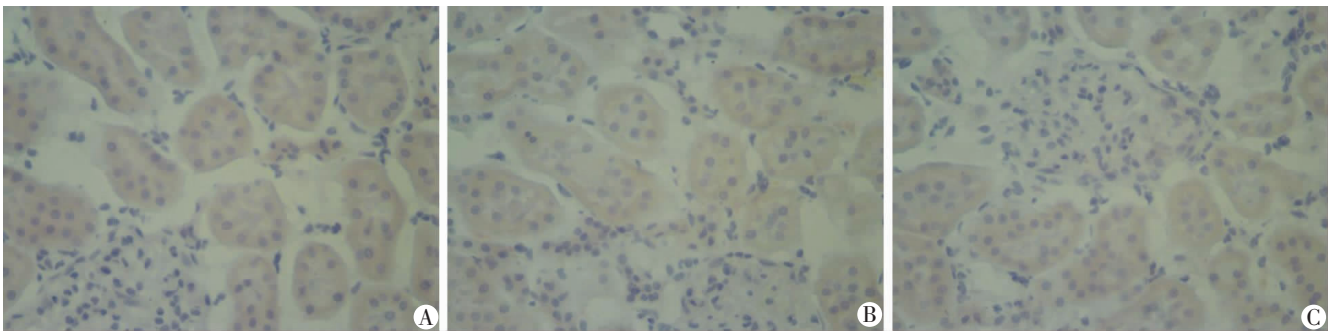
2.5 大鼠肾脏uPA、PAI-1蛋白的表达情况

采用免疫组化的方法检测各组大鼠肾脏组织内uPA、PAI-1的蛋白表达水平。棕色区域表示蛋白的阳性表达,如图3所示,3组大鼠uPA蛋白表达水平无明显差异,而果糖组PAI-1的表达则明显高于对照组($P<0.01$),且MA(15 mg/kg)干预后,PAI-1的表达明显下调。

3 讨论

高血压病肾损害是高血压病严重并发症之一。肾脏既是血压调节器官,又是高血压损害的主要靶器官之一,而高果糖饮食能明显增加心肾代谢综合征的发生率,本课题组给予SHRs 7周的高果糖喂养,与对照组比较,果糖组一般生理和血浆生化(血压、肾重、葡萄糖)指标并没有明显变化。Masson染色结果显示,果糖组大鼠肾间质胶原纤维沉积明显,MA高剂量(15 mg/kg)能明显改善高果糖诱导的SHRs肾间质纤维沉积。

肾脏由于受到创伤、感染、炎症、血循环障碍、免疫反应,以及代谢异常等多种致病因素刺激,其固有细胞受损,出现大量胶原沉积和积聚,形成纤维化。实验证明,高果糖能引起大鼠体内脂质代谢紊乱[9],这可能是引起肾间质纤维化的因素。本实验检测了SHRs一般生化指标,其中果糖组血浆TG、TC明显高于对照组($P<0.05$),这与本课题组以往的实验结果相



A:对照组;B:果糖组;C:MA高剂量组

图2 各组自发性高血压大鼠肾脏组织脂质沉积情况 (油红O ×400)

表3 芒果苷对各组自发性高血压大鼠肾脏组织内相关基因表达的影响($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	MCP-1	CD68	TGF-β	col4a4	α-SMA	uPA	PAI-1	uPA/PAI-1
对照组	0.99±0.14	1.20±0.27	1.18±0.20	0.83±0.19	0.97±0.40	1.25±0.13	1.08±0.25	1.20±0.19
果糖组	1.06±0.18	1.10±0.23	0.99±0.12	0.82±0.10	0.89±0.24	1.15±0.14	1.38±0.27	0.86±0.16[a]
MA(15 mg/kg)	1.49±0.53[a]	1.04±0.24	1.13±0.19	0.93±0.09	1.08±0.26	1.28±0.11	1.16±0.16	1.14±0.22[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与对照组比较

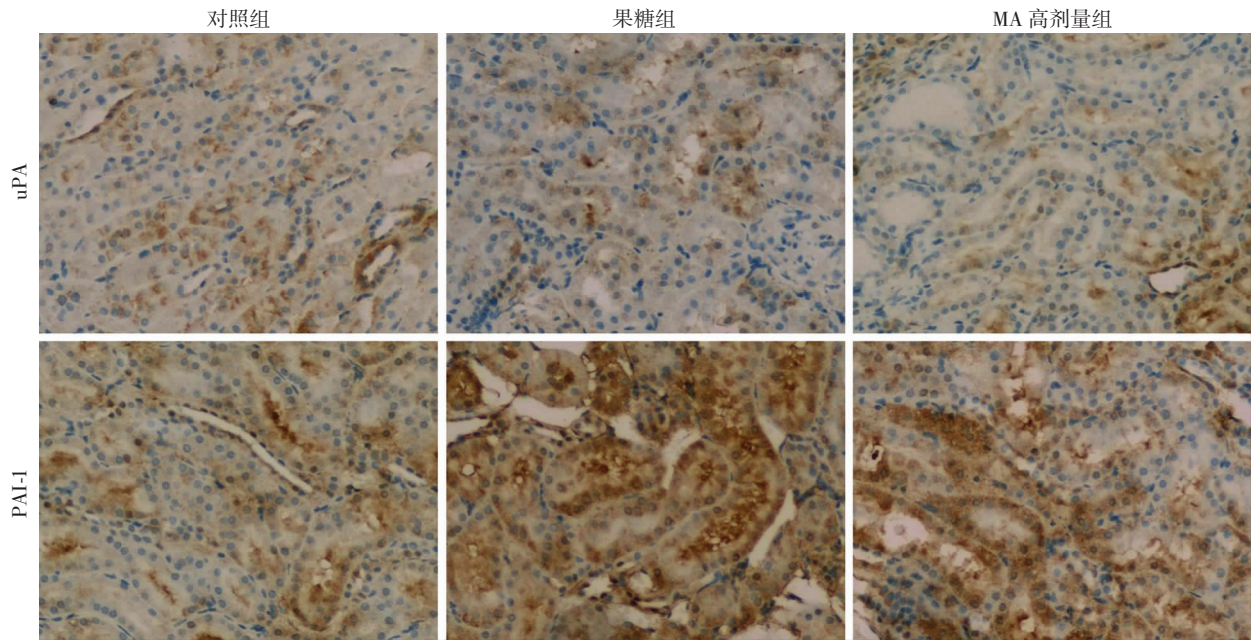


图3 免疫组化检测大鼠肾脏组织 uPA、PAI-1 的蛋白表达水平 （S-P ×400）

符[10]。但通过检测肾脏组织 TG 含量，发现各组大鼠肾脏 TG 含量没有明显差异，采用油红-O 染色观察脂质沉积情况，各组大鼠均未显示明显脂滴沉积。说明高果糖饮食能引起 SHRs 高甘油三酯血症，但其致肾间质纤维化并非由于肾脏内脂质沉积而引起，同时 MA（15 mg/kg）对肾间质纤维沉积的改善也不是通过影响肾脏脂质代谢。

单核细胞浸润能致使肾间质细胞的坏死，促进纤维化的形成[11]，MCP-1 是特异性的单核/巨噬细胞趋化因子，具有诱导单核细胞趋化和激活单核细胞的功能，能增强巨噬细胞的浸润。而促纤维化因子能增加胶原合成（如 col4a4 等），促进纤维化的形成[12]。对此我们检测了相关炎性因子 MCP-1、CD-68，促纤维化因子 TGF-β1 和Ⅳ型胶原蛋白 α-Ⅳ链（col4a4），以及平滑肌肌动蛋白 α-SMA mRNA 的表达，发现均无明显变化，结果表明 7 周果糖的喂养并不能加重炎症，也并不直接激活促纤维化因子促进胶原蛋白的表达而导致 SHRs 肾损伤，说明 MA（15 mg/kg）改善高果糖饮食诱导的 SHRs 肾间质纤维化并不是通过对 MCP-1、CD68 等炎性因子、促纤维化因子 TGF-β1 以及相关胶原蛋白的作用。

尿激酶纤溶酶原激活物（uPA）是由肾小管、集合管上皮细胞产生的一类纤溶酶原激活物，能将纤溶酶原激活转变为纤溶酶。在纤溶酶作用下，纤维蛋白（纤维蛋白原）可被分解为许多可溶性小肽。PAI-1 是一类纤溶抑制物，属丝氨酸抑制剂家族的一员，能通过活性中心的氨基酸 Arg346-Met347 与尿激酶型纤溶酶原激活物（uPA）活性中心的丝氨酸发生不可逆的共价结合，形成 1∶1复合物，导致 uPA 的失活。PAI-1 又能抑制纤溶酶和基质金属蛋白酶的活性，而后者负责降解肾小球细胞外基质，PAI-1 在肾组织内水平或活性的升高促使纤维蛋白水解和肾小球细胞外基质降解作用的下调，从而致使肾组织纤维蛋白沉积，ECM 积聚，促进肾小球发生纤维化及硬化[13-15]。胡志娟等[16]的研究表明高果糖能上调肾脏内 PAI-1 等基因及蛋白的表达水平促进肾脏纤维化，而降低 PAI-1 的表达则能在一定程度上减轻纤维化。齐延飞[17]的研究同样表明逆转 PAI-1 水平的升高能改善肾脏纤维化。我们发现果糖组大鼠 PAI-1 mRNA 的水平较对照组上调，而芒果苷一定程度上逆转果糖所致 PAI-1 水平上升。然后我们检测了 uPA mRNA，虽然各组之间差异很小，但 uPA/PAI-1 有着明显差异，与对照组相比果糖组明显下调 uPA/PAI-1（$P<0.05$），而芒果苷有效的逆转了果糖所诱导的 uPA/PAI-1 的下降（$P<0.05$）。通过免疫组化显示 uPA、PAI-1 蛋白的表达水平，我们发现 uPA 的表达与其基因表达相似，各组之间没有显著差异；对 PAI-1 的表达分析则发现果糖组明显高于对照组（$P<0.01$），MA（15 mg/kg）能显著降低高果糖引起的 PAI-1 蛋白表达增高（$P<0.05$）。其差异远比基因结果较明显，原因可能与蛋白的生物降解等有关，我们将

在以后的研究中进一步探讨其调控机制。综上所述,我们推测芒果苷改善高果糖所诱导SHRs肾间质纤维沉积的作用可能是通过调控uPA、PAI-1的表达来发挥作用,而其中主要是调控PAI-1的表达。

参考文献:

[1] Tappy L, Le K A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity[J]. Physiol Rev, 2010, 90(1): 23-46.

[2] Taylor E N, Curhan G C. Fructose consumption and the risk of kidney stones[J]. Kidney Int, 2007, 73(2): 207-212.

[3] Apontes P, Liu Z, Su K, *et al*. Mangiferin stimulates carbohydrate oxidation and protects against metabolic disorders induced by high-fat diets[J]. Diabetes, 2014, 63(11): 3626-3636.

[4] Wang H L, Li C Y, Zhang B, *et al*. Mangiferin facilitates islet regeneration and β-cell proliferation through upregulation of cell cycle and β-cell regeneration regulators[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5): 9016-9035.

[5] Kavitha M, Manivasagam T, Essa M M, *et al*. Mangiferin antagonizes rotenone: induced apoptosis through attenuating mitochondrial dysfunction and oxidative stress in SK-N-SH neuroblastoma cells[J]. Neurochem Res, 2014, 39(4): 668-676.

[6] Pal P B, Sinha K, Sil P C. Mangiferin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress mediated signaling cascade, TNFα related and mitochondrial dependent apoptotic pathways in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107220.

[7] 周智, 吴植强, 韦奇志, 等. 芒果苷对神经、呼吸和心血管系统的影响及其急性毒性研究[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(4): 328-329.

[8] 邱水晶, 刘义, 杜红禹. 芒果苷对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 956-960.

[9] Gao H, Guan T, Li C, *et al*. Treatment with ginger ameliorates fructose-induced fatty liver and hypertriglyceridemia in rats: modulation of the hepatic carbohydrate response element-binding protein-mediated pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 570948.

[10] Xing X, Li D, Chen D, *et al*. Mangiferin treatment inhibits hepatic expression of acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase-2 in fructose-fed spontaneously hypertensive rats: a link to amelioration of fatty liver[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 280(2): 207-215.

[11] Rangan G K, Wang Y, Tay Y C, *et al*. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation reduces cortical tubulointerstitial injury in proteinuric rats[J]. Kidney Int, 1999, 56(1): 118-134.

[12] Eitner F, Floege J. Novel insights into renal fibrosis[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12(3): 227-232.

[13] Cheng H, Chen C, Wang S, *et al*. The effects of urokinase-type plasminogen activator (uPA) on cell proliferation and phenotypic transformation of rat mesangial cells induced by high glucose[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(3): 489-495.

[14] Lee J H, Oh M H, Park J S, *et al*. Urokinase, urokinase receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 expression on podocytes in immunoglobulin A glomerulonephritis[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(2): 176-182.

[15] Nicholas S B, Kawano Y, Wakino S, *et al*. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in mesangial cells[J]. Hypertension, 2001, 37(2 Pt 2): 722-727.

[16] 胡志娟, 任路平, 王超, 等. 鹅去氧胆酸对高果糖喂养致大鼠脂质肾毒性中纤维化、炎症和氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3088-3091.

[17] 齐延飞. ZDF大鼠糖尿病肾病发病机制的确立及五层龙的治疗作用[D]. 长春: 吉林大学, 2007.

(**收稿**:2014-11-21;**修回**:2015-01-01)

(编辑 张 维)