

# 糖尿病肾病微炎症及其抗炎药物的研究进展<sup>Δ</sup>

冯英凯\*(重庆市中医院内分泌科,重庆 400021)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0085-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.31

**摘要** 目的:为糖尿病肾病的治疗提供参考。方法:查阅国内外相关文献,综述慢性低度炎症(下简称微炎症)涉及的致炎因子及糖尿病肾病与微炎症的相关性。结果:糖尿病肾病中微炎症涉及的致炎因子有肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1、白细胞介素18、白细胞介素6等,上述致炎因子水平降低可改善糖尿病肾病患者的肾损伤。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗药、噻唑烷二酮类药物、他汀类药物等几种用于糖尿病患者的药物均具有抗炎效应,己酮可可碱、胆囊收缩素、胰高血糖素样肽1受体激动药等也可通过抗炎作用促进糖尿病肾病的治疗。结论:微炎症在糖尿病肾病治疗中可能起关键作用,其涉及的致炎因子有望成为糖尿病肾病新的治疗靶标之一。

**关键词** 糖尿病肾病;慢性低度炎症;致炎因子;研究进展;文献综述

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是发达国家终末期肾衰的首要病因,与心血管疾病风险及糖尿病患者死亡密切相关。然而,严格控制血糖、血压水平以及阻断肾素-血管紧张素系统的传统治疗方法不能完全阻止DN的发生。DN的发生涉及多种因素,如遗传因子、肾小球超滤<sup>[1]</sup>、氧化应激、晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end-products, AGEs)蓄积、蛋白激酶C活化、多元醇通路激活、转化生长因子 $\beta$ 过表达、细胞外基质增多等。近年来,越来越多的研究表明炎症过程可能在DN的发病机制中占据重要地位,黏附分子、炎症趋化因子和致炎因子在DN的发生中扮演一定角色<sup>[2]</sup>。此种慢性低度炎症,即“微炎症”在DN发生中可能起关键作用,是糖尿病血管并发症发生的机制之一,其涉及的致炎因子有望成为DN及其他炎症性疾病新的治疗靶标之一。本文就微炎症在DN发生机制中的作用作一综述。

## 1 微炎症的概念

众所周知,炎症过程参与了动脉粥样硬化的发生。巨噬细胞活化促进血管内膜平滑肌细胞的迁移和增殖,斑块崩解,最终导致急性冠脉事件,即冠心病急性发作。以巨噬细胞为主的炎症细胞亦存在于DN患者肾小球及间质中,提示炎症过程也参与了DN的发生<sup>[3]</sup>。炎症以炎症细胞浸润,黏附分子、炎症趋化因子和致炎因子表达增强,血清C反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)水平升高为特征。这些炎症特征亦出现在DN和动脉粥样硬化,只是与典型的炎症性疾病如风湿性关节炎比较,炎症程度非常轻微。故发生于DN和动脉粥样硬化的这种慢性低度炎症被命名为“微炎症”,以与经典炎症区别。

## 2 微炎症涉及的致炎因子

### 2.1 黏附分子

炎症病变的白细胞浸润包括白细胞与内皮细胞分子黏附、白细胞自血管腔到炎症部位的跨膜迁移两个步骤。黏附分子表达于细胞表面,介导细胞-细胞结合以及细胞-基质黏附。表达于白细胞及内皮细胞的黏附分子促进了白细胞与血管内皮细胞分子的黏附。选择素介导的白细胞向炎症部位浸润的第一步,白细胞沿内皮细胞“滚动(Rolling)”;第二步,细胞间黏附分子1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)介导了白细胞与内皮细胞的紧密黏合。

2.1.1 ICAM-1与VCAM-1。ICAM-1是免疫球蛋白超家族中的一种黏附分子,与 $\beta_2$ 结合素如淋巴细胞功能相关抗原1、巨噬细胞1抗原结合。有研究显示, DN患者黏附分子表达增强,致炎因子、剪切应激、氧化应激、蛋白激酶C活化和晚期糖基化终末产物等刺激可致ICAM-1上调<sup>[4]</sup>。另外,在链脲霉素诱导糖尿病模型小鼠中, ICAM-1敲除可阻抑尿蛋白排泄(Urinary

*Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 106(2):130.

[26] Backendorf C, Visser AE, de Boer AG, *et al.* Apoptin: therapeutic potential of an early sensor of carcinogenic transformation[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008 (48):143.

[27] Olijslagers SJ, Zhang YH, Backendorf C, *et al.* Additive cytotoxic effect of apoptin and chemotherapeutic agents paclitaxel and etoposide on human tumour cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(2):127.

[28] Lian H, Jin N, Li X, *et al.* Induction of an effective anti-tumor immune response and tumor regression by combined administration of IL-18 and apoptin[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(2):181.

[29] Peng DJ, Sun J, Wang YZ, *et al.* Inhibition of hepatocarcinoma by systemic delivery of apoptin gene via the hepatic asialoglycoprotein receptor[J]. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14(1):66.

[30] 黄彩萍. 重组人凋亡素联合长春瑞滨、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的观察与护理[J]. 临床合理用药, 2011, 4(9B):148.

<sup>Δ</sup>基金项目:重庆市医学科研重点项目(No. 2013-1-038)  
\*副主任医师, 博士后。研究方向:内分泌疾病发生机制与治疗。E-mail: fykme@163.com

(收稿日期:2013-07-05 修回日期:2013-08-22)

albumin excretion, UAE), 预防肾组织损伤和炎症发生<sup>[5]</sup>。与野生型小鼠比较, ICAM-1 敲除鼠在糖尿病诱导后 4 周 UAE 无改变, 但在 12 周及 24 周 UAE 明显降低, 在缺陷 db/db 小鼠中也有类似现象。DN 患者血浆中 ICAM-1 水平也升高。Lin J 等<sup>[6]</sup>报道血浆 ICAM-1 基线水平升高与 1 型糖尿病患者微量清蛋白尿的发生及 UAE 的上升相关联。这些发现提示 ICAM-1 活化和巨噬细胞浸润在 DN 的发生中起关键作用。

VCAM-1 也表达于内皮细胞, 可促进白细胞与内皮细胞间的黏附。有研究发现, VCAM-1 在糖尿病动物模型内皮细胞及肾间质浸润细胞中表达增加; 2 型糖尿病患者循环 VCAM-1 水平升高, 与清蛋白尿相关联<sup>[7]</sup>。另外, 研究显示血浆可溶性 VCAM-1 水平升高是致 2 型糖尿病患者死亡的危险因素之一<sup>[8]</sup>。

2.1.2 选择素及其配体。选择素家族包括 E-选择素、L-选择素和 P-选择素, 可促进炎症部位白细胞沿血管内皮细胞的滚动<sup>[9]</sup>。E-选择素存在于活化的内皮细胞表面, 介导白细胞在血管内皮细胞的滚动。致炎因子如白细胞介素 1 (Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 可介导 E-选择素的表达。DN 患者肾小管周毛细血管中 E-选择素表达上调, 与肾间质浸润的巨噬细胞数目有关<sup>[10]</sup>。据报道, 1 型糖尿病患者血浆中 E-选择素水平与清蛋白尿水平呈正相关<sup>[11]</sup>。L-选择素表达于白细胞, 与分布于内皮细胞的配体相互作用。磷脂是肾脏中的一种主要的 L-选择素结合分子, L-选择素与磷脂之间的相互作用在单核细胞向肾间质的浸润中扮演重要角色, 但尚不知该结合通路是否参与了 DN 的发生。

## 2.2 巨噬细胞清道夫受体 A

巨噬细胞清道夫受体 A (Macrophage scavenger receptor-A, SR-A) 是一种多功能受体, 表达于巨噬细胞。SR-A 参与泡沫细胞的形成、巨噬细胞的活化、巨噬细胞与动脉粥样硬化病变区域黏附。在 SR-A 敲除鼠和野生型小鼠中, 应用链脲霉素诱导糖尿病后发现, 在 SR-A 敲除鼠中 UAE 及肾组织损伤明显减轻。与野生型小鼠比较, 糖尿病 SR-A 敲除鼠肾脏巨噬细胞浸润与致炎因子的基因表达均降低; 而且使用抗 SR-A 抗体可阻断单核细胞与 IV 型胶原基质的黏附, 但不阻断单核细胞与内皮细胞的黏附, 表明 SR-A 通过增强巨噬细胞与肾脏细胞外基质的黏附而促进了巨噬细胞向 DN 的迁移。

## 2.3 炎症趋化因子

炎症趋化因子与其受体的相互作用促进了炎症细胞向炎症部位的募集。几种炎症趋化因子包括 C-C 基序趋化因子 2 (CCL2, 又称单核细胞化学趋化蛋白-1)、C-X3-C 基序趋化因子 1 (CX3CL1, 又称趋化因子 CX3)、C-C 基序趋化因子 5 (CCL5, RANTES), 其均在 DN 的发生机制中扮演重要角色<sup>[12]</sup>。

CCL2 在单核细胞向肾脏的迁移中发挥关键作用, DN 患者肾小管间质性病变区域 CCL2 表达升高。2 型糖尿病患者 CCL2 的尿泌量增加, CCL2 的尿液水平与 DN 临床分期相关联。CCL2 由肾固有细胞 (Renal resident cells) 及炎症细胞产生。高糖、晚期糖基化终末产物、蛋白激酶 C、氧化应激、血管紧张素 II 可能促使 DN 中 CCL2 的上调。在链脲霉素诱导糖尿病模型中, CCL2 缺乏可减轻肾巨噬细胞浸润和糖尿病肾损伤。应用 CCL2 敲除鼠制作糖尿病模型发现, 其巨噬细胞浸润

和肾纤维化减轻<sup>[13]</sup>。

CX3CL1 也可促进单个核细胞的迁移, 以及表达其受体 (CX3CR1) 的细胞间的黏附。在糖尿病动物肾脏中 CX3CL1 及其受体上调。高糖、晚期糖基化终末产物、细胞因子活化均可上调糖尿病动物肾脏中 CX3CR1。CX3CL1 与其受体的相互作用可能促使单核细胞向间质的浸润和间质损伤<sup>[14]</sup>。

CCL5 (RANTES) 表达于系膜细胞和小管上皮细胞, 血管紧张素 II 及致炎因子可上调其表达。DN 患者肾间质 CCL5 表达增加<sup>[15]</sup>。

## 2.4 致炎因子

炎症病变时致炎因子增加, 有助于加速及维持慢性炎症。这些致炎因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-1, 被证实参与了 DN 的发生。

2.4.1 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  通过受体途径诱导一系列效应分子 (如细胞因子和黏附分子) 的凋亡和坏死。TNF- $\alpha$  被认为通过致细胞毒性、凋亡、坏死和内皮细胞通透性增加, 在 DN 发生机制中发挥着中枢作用。TNF- $\alpha$  在肾小球和近端小管上皮细胞表达增加, 与 UAE 有关<sup>[16]</sup>。DN 患者 TNF- $\alpha$  在血清与尿液中浓度升高, 与疾病进展相关联<sup>[17-18]</sup>。

2.4.2 IL-1。IL-1 是一种重要的致炎因子, 在微炎症发生机制中发挥枢纽作用。IL-1 在 DN 动物模型肾脏中表达升高。另外, IL-1 可刺激前列腺素 E2 的表达合成, 提示 IL-1 可能与肾小球血流动力学改变有关。

2.4.3 IL-18。IL-18 属 IL-1 超家族, 是单个核细胞分泌的一种致炎因子。血清中 IL-18 浓度升高被认为是心血管疾病患者死亡的重要预报因子。IL-18 可诱导致炎因子、黏附分子的表达和凋亡。2 型糖尿病患者血清及尿液中 IL-18 水平显著升高。血清 IL-18 水平亦与颈动脉内膜中层厚度和臂踝脉搏波速度 (Brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV) 呈正相关。而且, 血清、尿液 IL-18 水平与 6 个月随访期中 UAE 的变化及 6 个月后白蛋白排泄率 (Albumin excretion rate, AER) 呈正相关, 提示血清 IL-18 水平可能是 DN 及心血管疾病进展的预测因子<sup>[19]</sup>。IL-18 水平升高是 2 型糖尿病患者早期肾功能不全的决定因素之一。

2.4.4 IL-6。有学者应用原位杂交技术研究显示, DN 患者肾组织系膜细胞、肾小管细胞和浸润细胞表达 IL-6 mRNA。DN 患者血清中 IL-6 水平显著高于无 DN 的对照组患者<sup>[20]</sup>。

## 3 相关药物

近年来越来越多的证据表明, 炎症过程可能是 DN 发生的基础, 所以微炎症涉及的致炎因子可能是一种潜在的 DN 治疗靶标之一。国内诸多学者对糖尿病“微炎症”也进行了研究<sup>[19, 21-23]</sup>。虽然不断有体内外研究显示抗炎药物在 DN 治疗中的效果, 但迄今为止, 在临床上还没有一种确切药物能通过抗炎效应改善肾损伤。

### 3.1 免疫抑制剂

有学者报道了在 1、2 型糖尿病动物模型中使用免疫抑制剂的潜在有益抗炎效应<sup>[24-25]</sup>。有研究报道吗替麦考酚酯 (一种免疫抑制剂) 不影响链脲霉素诱导糖尿病大鼠的血压、肾小球动力学或血糖水平, 但能阻滞其尿蛋白、肾小球巨噬细胞浸润和肾小球硬化<sup>[24-25]</sup>。应用甲氨蝶呤可降低链脲霉素诱导糖



尿病大鼠的UAE、肾组织损伤和肾炎症。虽然对免疫抑制剂的不良反应尚未评估,但这些发现充分说明了基于“微炎症”概念的抗炎效应确有益于DN的治疗。

### 3.2 抗炎药物

血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(Angiotensin Ⅱ receptor antagonist, ARB)、噻唑烷二酮类药物、他汀类药物等几种用于糖尿病患者的药物也具有抗炎效应<sup>[26]</sup>。ARB和醛固酮受体阻滞剂的肾脏保护作用被认为至少部分与抗炎效应有关,这种抗炎效应是通过抑制核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)依赖途径实现的<sup>[27]</sup>。

他汀类通过对小G蛋白和NF- $\kappa$ B依赖炎症途径的抑制发挥抗炎效应,与降胆固醇效应无关。他汀类对链脲霉素诱导糖尿病大鼠的肾脏具有保护作用;西立伐他汀改善了肾脏UAE、肾小球巨噬细胞浸润和NF- $\kappa$ B活化,而血清胆固醇水平无变化;西立伐他汀通过抗炎作用对糖尿病大鼠肾损伤有预防效应<sup>[28-29]</sup>。

噻唑烷二酮类除了改善胰岛素敏感性以外,还通过刺激过氧化物酶体增殖子激活受体 $\gamma$ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- $\gamma$ )发挥抗炎效应。应用吡格列酮可减轻链脲霉素诱导糖尿病大鼠尿蛋白排泄、巨噬细胞的肾小球内浸润和NF- $\kappa$ B活化,提示吡格列酮通过抗炎效应发挥肾脏保护作用,与降血糖效应无关<sup>[30]</sup>。

### 3.3 己酮可可碱

TNF- $\alpha$ 是一种重要的致炎因子,在DN的发生中扮演重要角色,因而,TNF- $\alpha$ 可以作为DN治疗的一种有希望的靶标。己酮可可碱是一种黄嘌呤衍生物,可调控TNF- $\alpha$ 和其他致炎因子的表达,延缓参与炎症应答的细胞进程。己酮可可碱可降低糖尿病动物肾脏中TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6的表达和UAE,该药物可减少糖尿病患者清蛋白尿,降低血清TNF- $\alpha$ 水平。

### 3.4 胆囊收缩素

最近有学者发现,胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)在肾脏表达,通过抗炎效应发挥肾脏保护作用,而且应用硫化八肽缩胆囊素可改善糖尿病大鼠尿蛋白排泄、足细胞缺失、致炎基因表达和肾脏的巨噬细胞浸润<sup>[31]</sup>。

### 3.5 胰高血糖素样肽1受体激动药

胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动药是一种肠道分泌激素,能促进胰岛 $\beta$ 细胞葡萄糖依赖性胰岛素分泌。目前,二肽基肽酶IV(Dipeptidylpeptidase-IV, DDP-4)耐受的长效GLP-1受体激动药Exendin-4和利拉鲁肽(Liraglutide)已用于2型糖尿病的治疗。GLP-1受体不仅在胰腺表达,还可表达于包括肾脏在内的多种器官<sup>[32-33]</sup>。Park CW等<sup>[33]</sup>报道,长期使用Exendin-4治疗后通过纠正db/db小鼠代谢异常改善了DN。GLP-1受体表达于肾小球内皮细胞,Exendin-4可直接作用于GLP-1受体,降低体外肾小球内皮细胞ICAM-1表达<sup>[34]</sup>。Exendin-4可改善1型糖尿病大鼠尿蛋白排泄、肾小球超滤、肾小球肥大、小球膜基质扩展,而不改变血压和体质量。Exendin-4还可以阻滞肾组织的巨噬细胞浸润、ICAM-1和Ⅳ型胶原表达、氧化应激,以及NF- $\kappa$ B活化<sup>[34]</sup>。Hendarto H等<sup>[35]</sup>最近报道GLP-1类

似物利拉鲁肽通过抑制蛋白激酶A介导的肾烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,改善了链脲霉素诱导糖尿病大鼠的氧化应激和尿蛋白排泄。上述结果显示,GLP-1受体激动药可能通过抗炎、抗氧化应激效应有利于DN的治疗,该作用也与降血糖效应无关。

## 4 结语

越来越多的证据表明,微炎症是DN发生机制的关键因素之一。血糖、血压或血脂异常触发了DN炎症通路的激活,继而导致功能性及结构性肾损伤。微炎症是一种常见的病理状态,不仅见于糖尿病血管并发症,还可见于代谢综合征、非酒精性脂肪肝性肝炎和某些癌症,提示微炎症不仅在DN治疗中起关键作用,而且可能在上述相关疾病中也起关键作用。

## 参考文献

- [1] Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, *et al.* Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(4):691.
- [2] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6):327.
- [3] Shikata K, Makino H. Role of macrophages in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Contrib Nephrol*, 2011 (134):46.
- [4] Sucusky P, Balachandran K, Elhammali A, *et al.* Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4- and TGF- $\beta$ 1- dependent pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2):254.
- [5] Okada S, Shikata K, Matsuda M, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(10):2586.
- [6] Lin J, Glynn RJ, Rifai N, *et al.* Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12):2338.
- [7] Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano JJ, *et al.* Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32(2):106.
- [8] Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, *et al.* Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death[J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1157.
- [9] Hara T, Ishida T, Cangara HM, *et al.* Endothelial cell-selective adhesion molecule regulates albuminuria in diabetic nephropathy[J]. *Microvasc Res*, 2009, 77(3):348.
- [10] Narumi S, Onozato ML, Tojo A, *et al.* Tissue-specific in-

- duction of E selectin in glomeruli is augmented following diabetes mellitus[J]. *Nephron*, 2001, 89(2): 161.
- [11] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, *et al.* Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in type 1 diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(3): 188.
- [12] Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy[J]. *Front Biosci*, 2008 (13): 944.
- [13] Kitagawa K, Wada T, Furuichi K, *et al.* Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 237.
- [14] Kikuchi Y, Imakiire T, Hyodo T, *et al.* Advanced glycation end-product induces fractalkine gene upregulation in normal rat glomeruli[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(12): 2690.
- [15] Mezzano S, Aros C, Droguett A, *et al.* NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(10): 2505.
- [16] Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3): 433.
- [17] Navarro JF, Mora C, Macía M. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 53.
- [18] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, *et al.* Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2): 171.
- [19] 黄劬, 刘殿阁, 宋文娟, 等. 2型糖尿病肾病微炎症反应与急性脑梗死关系的研究[J]. *现代医学*, 2010, 38(6): 603.
- [20] Sekizuka K, Tomino Y, Sei C, *et al.* Detection of serum IL-6 in patients with diabetic nephropathy[J]. *Nephron*, 1994, 68(2): 284.
- [21] 徐鹏, 张骅. 阿法骨化醇对2型糖尿病肾病患者微炎症状态的影响[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(15): 1649.
- [22] 沈皓. 阿托伐他汀联合百令胶囊对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. *临床内科杂志*, 2013, 30(5): 336.
- [23] 杨琳, 郭华丽. 坎地沙坦联合黄葵胶囊对早期糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(1): 61.
- [24] Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(1): 209.
- [25] Rodríguez-Iturbe B, Quiroz Y, Shahkarami A, *et al.* Mycophenolate mofetil ameliorates nephropathy in the obese Zucker rat[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(3): 1041.
- [26] Yozai K, Shikata K, Sasaki M, *et al.* Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11): 3326.
- [27] Han SY, Kim CH, Kim HS, *et al.* Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1362.
- [28] Usui H, Shikata K, Matsuda M, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(2): 265.
- [29] Ota T, Takamura T, Ando H, *et al.* Preventive effect of cerivastatin on diabetic nephropathy through suppression of glomerular macrophage recruitment in a rat model[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(6): 843.
- [30] Ohga S, Shikata K, Yozai K, *et al.* Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF-kappaB activation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(4): F1141.
- [31] Miyamoto S, Shikata K, Miyasaka K, *et al.* Cholecystokinin plays a novel protective role in diabetic kidney through anti-inflammatory actions on macrophage: anti-inflammatory effect of cholecystokinin[J]. *Diabetes*, 2012, 61(4): 897.
- [32] Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells[J]. *Regul Pept*, 2007, 141(1/3): 120.
- [33] Park CW, Kim HW, Ko SH, *et al.* Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(4): 1227.
- [34] Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 965.
- [35] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, *et al.* GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. *Metabolism*, 2012, 61(10): 1422.

(收稿日期: 2013-10-11 修回日期: 2013-10-30)