·综 述·

雷公藤治疗糖尿病肾病的机制及其毒性研究进展

刘洁[1*],滑丽美[2],李振彬[3]
(解放军白求恩国际和平医院:[1]信息科,[2]营养科,[3]中西医结合与风湿免疫科,石家庄 050082)

【摘 要】 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病严重的微血管并发症,致残及致死率高,治疗效果差。DKD发病机制不明确,但炎症反应在其发生、发展过程中的作用不容忽视。雷公藤具有独特的抗炎和免疫抑制作用,加上其对血糖影响较小,近年来广泛用于DKD治疗,已成为临床研究的热点。本文从免疫抑制、抑制炎症细胞浸润及细胞因子表达、改善氧化应激、保护足细胞等方面阐述雷公藤治疗DKD的机制及其毒性方面的研究进展。

【关键词】 雷公藤;糖尿病肾病;蛋白尿;毒性作用;机制
【中图分类号】 R587.2;R979.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.202

Progress on mechanism and toxicity of *Tripterygium wilfordii* in treatment of diabetic nephropathy

LIU Jie[1*], HUA Li-Mei[2], LI Zhen-Bin[3]
([1]Department of Information, [2]Department of Nutriology, [3]Department of Traditional Chinese Medicine and Rheumatoid Immunology, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050082, China)

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is a serious microvascular complication of diabetes mellitus, and it has high mortality and disability and poor outcome after treatment. The pathogenesis of DKD remains unknown, but the effect of inflammatory reactions in its incidence and development cannot be ignored. *Tripterygium wilfordii* Hook. f. possesses special anti-inflammatory and anti-immune effects, but exerts mild effect on blood glucose. Therefore, it is widely used in treatment of DKD in recent years, and also becomes a hot spot in clinical study. This article reviewed the mechanism and toxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. in treatment of DKD in aspects of immunosuppression, inhibition of inflammatory cell infiltration and cytokine expression, improvement of oxidative stress, and protection of podocytes.

【Key words】 *Tripripterygium wilfordii*; diabetic kidney disease; proteinnuria; toxic actions; mechanism
This work was supported by the Key Project of Medical Scientific Research of Hebei Province (20150387).
Corresponding author: *LIU Jie*, *E-mail*: *nftxj@126.com*

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病严重的微血管并发症,为终末期肾病主要病因,致残及致死率高,治疗效果差。DKD发病机制不明确,近年研究认为与免疫抑制、氧化应激失衡、炎症反应有关,其中炎症反应在其发生、发展过程中起重要作用[1]。雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)属卫矛科木质藤本植物,含有多种药效成分,具有独特的抗炎和免疫抑制等作用,加上其对血糖影响较小,近年来广泛用于DKD的治疗[2]。但该药毒性大,肾脏是其毒性作用的重要靶器官之一,因此,对肾脏的保护作用及治疗机制研究成为学术界关注的焦点。笔者检索文献,就雷公藤治疗DKD的机制、对蛋白尿的影响及其毒性研究进展综述如下。

1 雷公藤治疗DKD的机制

目前临床研究认为,雷公藤从免疫抑制、抑制炎症细胞浸润及细胞因子表达、改善氧化应激、保护足细胞等多个环节发挥治疗DKD的作用[3]。

1.1 免疫抑制

细胞免疫可直接介导各种肾脏疾病的发生、发展。T细胞是机体免疫应答的中心环节,通过释放细胞因子,抑制自身反应性,维持机体的免疫平衡,

收稿日期:2017-07-31;**修回日期**:2017-09-04
基金项目:河北省2015年度医学科学研究重点课题(20150387)
通信作者:刘洁,E-mail:nftxj@126.com

促进免疫耐受,在人体的免疫系统中发挥免疫调节作用。雷公藤通过抑制T细胞的活化,诱导T细胞凋亡及激活抑制性T淋巴细胞发挥免疫抑制作用,其主要的生物学功能是趋化单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞和嗜酸性粒细胞抑制分泌因子的表达,改善肾小球硬化及肾间质纤维化[4]。张霞等[5]通过6~8周龄的C57BL/6雄性小鼠体外研究发现雷公藤内酯醇可能通过抑制自身反应性T细胞的过度增殖,调节辅助性T淋巴细胞(helper T cells, Th)1和Th2细胞的平衡,增强$CD4^+CD5^+$调节性T细胞的活性,发挥其免疫抑制作用。李建萍等[6]观察雷公藤对实验性自身免疫性神经炎大鼠免疫状态的影响,结果显示,与健康大鼠(对照组)比较,雷公藤治疗组基础淋巴细胞增殖、脂多糖和牛周围神经髓鞘(bovine peripheral myelin, BPM)诱导的T细胞增殖水平及血清抗BPM抗体水平均明显降低。体液免疫紊乱在肾脏疾病的发生、发展中起重要作用,B细胞是介导体液免疫的重要细胞,B细胞的活化、增殖与抗体产生主要由Th2细胞辅助完成,Th2细胞产生的白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)等细胞因子能激活B细胞生长与分化。有研究证实雷公藤可通过抑制Th2产生IL-2间接抑制B细胞、抗体及补体生成,活化细胞表面黏附分子的合成,减少DKD的肾组织病变,阻止肾间质纤维细胞增生及细胞外基质积聚等[7]。

大量的动物实验表明雷公藤可显著降低T淋巴细胞的增殖能力,抑制细胞及体液免疫,但相关研究局限于动物实验,人体研究相对不足,有必要行人体内大样本随机对照实验。

1.2 抑制炎症细胞浸润及细胞因子表达

肾组织内炎症细胞浸润及肾小球纤维化是慢性肾脏病病理特征,炎症反应在DKD进展中发挥重要作用,而细胞因子的失衡亦与DKD的发病密切相关[8]。炎症初期由淋巴细胞介导的细胞因子诱导肾组织细胞产生一系列细胞趋化因子,刺激产生单核细胞趋化蛋白,介导白细胞进入肾组织并产生炎症反应,促进肾组织细胞损伤及肾小球纤维化形成[9]。转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)是公认的致纤维化及炎症的关键因子,也是DKD复杂细胞因子网络中的核心因子,可通过多种途径及机制发挥致病作用[10]。研究显示,雷公藤多苷可抑制糖尿病肾脏组织TGF-β1的表达。张勇军等[11]观察雷公藤多苷及厄贝沙坦对大鼠肾脏的保护作用及炎症机制,结果发现,与厄贝沙坦相比,雷公藤多苷显著降低大鼠体内TGF-β1。Wu等[12]研究发现,雷公藤多苷可通过p38丝裂原活化蛋白激酶-核因子κB(p38 mitogen-activated protein kinase-nuclear factor κB, p38 MAPK-NF-κB)信号传导通路抑制炎性因子TGF-β1的表达。在DKD早期阶段,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)可介导系膜基质的聚集和肾小球纤维化,在DKD晚期阶段CTGF可介导肾间质纤维化。相关研究显示,雷公藤可抑制糖尿病肾脏组织CTGF表达。刘国玲等[13]研究发现雷公藤可抑制糖尿病大鼠肾脏组织CTGF表达,改善肾功能,具有肾脏保护作用。另外,马瑞霞等[14]发现雷公藤多甙联合厄贝沙坦可能通过抑制CTGF表达对DKD患者肾小球足细胞进行保护。

NF-κB是一种存在于细胞质中广泛表达的多效应转录因子,在炎症状态下NF-κB激活进入细胞核,启动炎性靶基因的转录。研究表明,雷公藤药效成分中的扁葫藤素可抑制大鼠NF-κB抑制蛋白α(inhibitor α of κB, IκB α)的磷酸化和降解,从而抑制NF-κB与DNA结合,下调NF-κB调控的基因转录,降低凋亡抑制蛋白的表达,达到抑制炎症细胞因子、改善肾功能的目的[15]。亦有研究发现,雷公藤多苷可通过抑制NF-κB信号传导通路下调炎性因子TGF-β1,肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)及IL-1β的表达,从而抑制炎症反应。但相关研究局限于动物实验,人体研究相对不足,有必要进行人体内大样本随机对照实验。

1.3 改善氧化应激

氧化应激是指机体氧化与抗氧化作用失衡的现象,氧化应激在糖尿病大血管病变及糖尿病微血管病变中起着重要作用。高糖环境下体内活性氧自由基(reactive oxide species, ROS)或活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)等高活性分子产生过多,可活化多种信号传导通路,使机体氧化的速度超过氧化物被清除的速度,导致组织及细胞损伤[16]。张玉霞等[3]对DKD大鼠模型进行研究,结果显示,雷公藤可降低脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧阴离子水平,提示雷公藤具有抑制氧化应激作用;Gao等[17]研究发现雷公藤甲素可抑制DKD小鼠模型氧化应激标志物4-羟壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达;李宜川等[18]建立DKD大鼠模型,每只大鼠予雷公藤多苷灌胃8周,结果显示,大鼠肾组织及尿中MDA含量明显降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性明显升高,提示雷公藤多苷可能是通过抑制大鼠体内的氧化应激、增强机体抗氧化系统能力

发挥保护肾组织作用。上述研究均表明,雷公藤可改善 DKD 组织氧化应激状态,但多局限于动物实验,缺乏人体内研究,有待今后进一步研究探讨。

1.4 保护足细胞

临床研究发现 DKD 的发生与足细胞损伤相关。肾小球足细胞连同肾小球基底膜和毛细血管内皮一起构成了肾小球滤过屏障(glomerular filtrating barrier,GFB),在慢性肾脏病发展过程中,肾小球足细胞融合、脱落,裂孔隔膜消失,裂孔隔膜核心蛋白 nephrin 和 podocin 表达缺失[11]。Nephrin 对维持 GFB 的正常功能起关键作用,而作为锌指蛋白转录因子超家族成员之一,snaill 可直接抑制足细胞 nephrin 的表达,加上 DKD 患者长期处在高血糖环境下,肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活、活性氧自由基增加、糖基化终末产物生成增加、足细胞自噬异常等均会导致足细胞损伤[19],致 nephrin 和 podocin 表达降低。王晓彤和崔国峰[20]观察高糖刺激对小鼠足细胞 snaill、nephrin表达的影响及雷公藤甲素的干预作用,结果显示,雷公藤甲素可显著改善高糖引起的足细胞 snaill 表达异常,部分恢复 nephrin 的表达,表明雷公藤甲素对肾脏足细胞具有保护作用。张丽敏等[21]观察雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏组织足细胞裂孔隔膜上 nephrin 和 pocodin 的影响,结果显示,雷公藤多苷可上调两种蛋白的表达,提示雷公藤多苷具有肾脏保护作用。DKD 发生时足细胞及其足突存在功能障碍,致 GFB 通透性增加,出现大量白蛋白尿,而持续高血糖状态可抑制自噬相关蛋白的表达,使足细胞自噬减弱,增强足细胞的损伤。刘丽秋等[22]研究显示,雷公藤内酯可能通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)-Unc 样激酶 1(Unc-like kinase 1, ULK1)传导通路上调足细胞自噬水平,减轻足细胞损伤。总之,足细胞在维持 GFB 完整性及限制血浆蛋白的滤出方面发挥重要作用,足细胞的损伤可部分解释 GFB 结构及功能改变的原因,在糖尿病肾病早期,足细胞损伤已出现,并可进一步导致肾脏损伤。

2 雷公藤对蛋白尿的影响及其毒性研究

2.1 雷公藤对蛋白尿的影响

DKD 的主要病理改变是肾小球硬化,特征性表现为蛋白尿、高血压、肾功能损害。蛋白尿作为 DKD 的独立危险因素,可加速肾小球硬化及肾功能恶化,故积极有效地控制蛋白尿对 DKD 的治疗尤为重要。近年来相关研究证实了雷公藤对抑制 DKD 蛋白尿的作用。苏惠娟等[23]观察 92 例 DKD 住院患者(雷公藤干预组和应用常规降血糖药物的对照组),结果显示,口服雷公藤多苷片患者临床症状显著改善,尿蛋白减少作用较对照组更为明显;江岸林等[24]观察小剂量雷公藤多苷 0.5 mg/(kg · d)对 DKD 患者蛋白尿的影响,结果显示,应用雷公藤多苷治疗组患者 24 h 蛋白尿下降较仅采取常规治疗组显著。治疗期间两组均未出现肝功能损害及白细胞降低,心血管事件、急性肾损伤及高血钾发生率两组比较差异无统计学意义,在一定程度上说明了小剂量雷公藤多苷用药的安全性。

吴蔚桦等[25]对近年文献报道的雷公藤多苷治疗 DKD 进行了系统评价,发现雷公藤多苷治疗期间患者未发现严重不良反应,且在降低 DKD 患者 24 h 尿蛋白方面显著优于常规治疗组,但对血清肌酐(serum creatinine,SCr)、内生肌酐清除率的改善与常规治疗组比较无显著差异,这可能与肾衰竭病例较少、治疗时间短及蛋白尿不是 DKD 肾功能进展的唯一因素有关。谢海英等[26]对雷公藤多苷治疗早中期 DKD 进行系统评价,结果显示,与常规治疗组比较,接受雷公藤多苷治疗的患者尿蛋白排泄率和 24 h 尿蛋白量降低,血白蛋白水平升高,SCr 水平降低,差异有统计学意义,说明雷公藤多苷对肾功能有保护作用。但上述研究样本量有限,目前仍缺乏高质量大样本的随机对照研究。

2.2 雷公藤毒性研究

雷公藤制剂的有效成分也是其毒性成分,经静脉或口服给药后在体内分布广泛,但消除亦缓慢,对机体消化、循环、泌尿、生殖、肝肾及免疫系统均可产生较大毒性作用,尤其对生殖系统影响较为严重,已显著影响了药物的开发利用。大量的临床和动物实验均表明通过联合用药及减毒保效方法可最大程度减少或避免这些毒性作用。南丽红等[27]研究雷公藤生品及其不同炮制品的半数致死量和抗炎作用,发现毒性较低的雷公藤蒸制品、甘草炮制品、莱菔子炮制品具有明显抑制炎症作用,说明雷公藤通过不同方法炮制后,可达到减毒保效的作用,尤以莱菔子炮制品毒性降低最明显,抗炎效果最好。研究认为雷公藤的毒性作用可能与用药剂量有关,因此,认识其量-效(毒)关系、在临床应用时考虑其剂量范围的重要性不容忽视[28]。张琴等[29]研究雷公藤对正常和肾小管 S1 段损伤急性肾功能衰竭模型大鼠肾毒性的差异,按不同剂量(3.13, 6.25, 13.50, 27.00 g/kg生药)灌胃雷公藤提取物,结果显示,随着雷公藤剂量增加,正常大鼠血清尿素氮、SCr、血清

高 K^+ 和低 Na^+ 水平，与其一般生长状态、脏器指数和肾功能损伤病理检查结果相符，低剂量雷公藤在模型大鼠上表现出改善 尿素、肌肝、血清高 K^+ 和低 Na^+ 水平的肾功能保护作用，病理损伤程度也有 一定减轻，但高剂量时反而加重，提示较大剂量使用雷公藤治疗肾脏相关疾病时，需考虑其潜在肾毒性。

3 展望

雷公藤药效成分复杂，生物活性丰富，其中所含的五种萜类化合物能调控多个细胞信号转导的关键分子，对 DKD、急慢性炎症、风湿、帕金森病、肿瘤等多种疾病模型有良好的治疗作用。但该药治疗 DKD 的相关机制研究多局限于动物实验，缺乏人体实验，其物理、化学性能尚未完全明确，治疗效应亦缺乏靶向性，药物的构效关系以及毒理作用仍不清楚，因此，尚需大样本随机对照研究证实；药物作用机制及毒性防治研究还需要进一步加强；随着对 DKD 发病机制的深入研究，雷公藤作用机制将是今后研究和探索的重点和方向。

【参考文献】

[1] Gnudi L, Coward RJ, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(11): 820-830. DOI: 10.1016/j.tem.2016.07.002. Epub 2016 Jul 25.

[2] Hong Y, Gui Z, Cai X, *et al*. Clinical efficacy and safety of tripterygium glycosides in treatment of stage Ⅳ diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Open Med(Wars), 2016, 11(1): 611-617. DOI: 10.1515/med-2016-0099.

[3] 张玉霞，刘国玲，王家勤，等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠的抗氧化应激作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2014，28(3)：358-361. DOI：10.3867/. ISSN. 1000-3002. 2014.03008.
Zhang YX, Liu GL, Wang JQ, *et al*. Antioxidative effect of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on diabetic rats[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2014, 28(3): 358-361. DOI: 10.3867/J. ISSN. 1000-3002. 2014.03008.

[4] 朱加进，王保法，洪郁芝，等. 雷公藤甲素对糖尿病大鼠肾组织 RANTES 的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2014，34(10)：1231-1237. DOI：10.7661/CJIM.2014.10.1231.
Zhu JJ, Wang BF, Hong YZ, *et al*. Effect of triptolide on the expression of RANTES in the renal tissue of diabetic nephropathy rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(10): 1231-1237. DOI: 10.7661/CJIM.2014.10.1231.

[5] 张霞，胡晓娟，陈鸣，等. 雷公藤内酯醇对自身反应性 T 细胞的作用机制研究[J]. 现代免疫学，2011，31(3)：213-217.
Zhang X, Hu XJ, Chen M, *et al*. Effect of triptolide on autoreactive T cells[J]. Curr Immunol, 2011, 31(3): 213-217.

[6] 李建萍，肖保国，吕传真. 雷公藤多甙对实验性自身免疫性神经炎免疫状态的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2009，16(3)：202-205. DOI：10.3969/j.issn.1006-2963.2009.03.014.
Li JP, Xiao BG, Lyu CZ. The influence on immunological status of experimental allergic neuritis by intervention of *tripterygium wilfordii* polyglucoside[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2009, 16(3): 201-205. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2009.03.014.

[7] 王宝娟，付滨，张童燕，等. 雷公藤甲素免疫调节机制研究进展[J]. 河北中医，2015，37(3)：463-465. DOI：10.3969/.j.issn.1002-2619.2015.03.053.
Wang BJ, Fu B, Zhang TY, *et al*. Research progress of *triptolide wilfordill* immune regulation mechanism[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2015, 37(3): 463-465. DOI: 10.3969/.j.issn.1002-2619.2015.03.053.

[8] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, *et al*. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 15(791): 8-24. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.08.022.

[9] 张艳秋，张勉之. 雷公藤多甙治疗糖尿病肾病的作用机制探讨[J]. 世界中西医结合杂志，2015，10(9)：1329-1332. DOI：10.13935/j.cnki.sjzx.150947.
Zhang YQ, Zhang MZ. The mechanism of *tripterygium wilfordii* polyglycosides in the treatment of diabetic nephropathy[J]. World J Integr Tradit West Med, 2015, 10(9): 1329-1332. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.150947.

[10] Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, *et al*. Transforming growth factor-β1 and diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 15(8): 689-696. DOI: 10.1152/ajprenal.00502.

[11] 张勇军，刘冬，孙永苹，等. 雷公藤多甙对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其可能的炎症机制[J]. 广东医学，2013，34(17)：2634-2636. DOI：10.13820/j.cnki.gdyx.2013.17.002.
Zhang YJ, Liu D, Sun YP, *et al*. Protective effect of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on kidney in diabetic rats and its possible mechanism of inflammation[J]. Guangdong Med J, 2013, 34(17): 2634-2636. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2013.17.002.

[12] Wu W, Yang JJ, Yang HM, *et al*. Multiglycoside of *tripterygium wilfordii* Hook. f. attenuates glomerulosclerosis in a rat model of diabetic nephropathy by exerting antimicroinflammatory effects without affecting hyperglycemia[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(3): 721-730. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3068.

[13] 刘国玲，芦琨，尤丽菊，等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾脏结缔组织生长因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2014，30(7)：603-606. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.07.014.
Liu GL, Lu K, You LJ, *et al*. Effect of *tripterygium wilfordii* polyglycosidum on connective tissue growth factor in liver of diabetic nephropathy rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2014, 30(7): 603-606. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.07.014.

[14] 马瑞霞，赵娜，张伟. 雷公藤多甙联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者尿足细胞排泄影响及机制探讨[J]. 中华内科杂志，2013，52(6)：469-473. DOI：10.3760/Cma.issn.0578-1426.2013.06.007.

Ma RX, Zhao N, Zhang W. The effects and mechanism of *tripterygium wilfordii* polyglycosides combination with irbesartan on urinary podocyte excretion in diabetic nephropathy patients[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(6): 469 – 473. DOI: 10.3760/Cma.issn.0578-1426.2013.06.007.

[15] Lu ZZ, Yan LJ, Chun CC, *et al*. Pristimerin induces apoptosis in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation by blocking NF-κB signaling and depleting Bcr-Abl[J]. Mol Cancer, 2010, 9(1): 112. DOI: 10.1186/1476-4598-9-112.

[16] Yang SL, Zhu LY, Han R, *et al*. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 133 – 140. DOI: 10.1111/1753-0407.12474.

[17] 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. DOI: 10.1093/ndt/gfq245. Epub 2010 May 18.

[18] 李宜川, 沈永杰, 刘国玲. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(6): 450 – 452. DOI: 10.13699/J.cnki.1001-6821.2012.06.007.
Li YC, Shen YJ, Liu GL. Protective effect and mechanism of *tripterygium wilfordii* polyglycoside on the kidney in experimental diabetic rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2012, 28(6): 450 – 452. DOI: 10.13699/J.cnki.1001-6821.2012.06.007.

[19] 方钱华, 李春君. 足细胞自噬与糖尿病肾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(4): 242 – 245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.04.007.
Fang QH, Li CJ. Relationship of podocyte autophagy and diabetic nephropathy[J]. Int J Endocrinol Metab, 2017, 37(4): 242 – 245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.04.007.

[20] 王晓彤, 崔国峰. 雷公藤甲素干预足细胞 snaill, nephrin 表达的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 903 – 905.
Wang XT, Cui GF. Study on the effect of triptolide on the expression of nephrin in Sertoli cell[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2014, 15(10): 903 – 905.

[21] 张丽敏, 李鸿燕, 高燕, 等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及可能机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3389 – 3391. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.14.017.
Zhang LM, Li HY, Gao Y, *et al*. Protective effect and possible mechanism of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on kidney injury in diabetic nephropathy rats[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(14): 3389 – 3391. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.14.017.

[22] 刘丽秋, 王坷, 韩润鸿, 等. 雷公藤甲素对 PAN 致足细胞损伤中自噬作用的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(12): 1056-1058.
Liu LQ, Wang K, Han RH, *et al*. Effects of triptolide on the level of autophagy in PAN cultured podocytes[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2015, 16(12): 1056 – 1058.

[23] 苏惠娟, 钱莹, 李红帅, 等. 雷公藤多苷片治疗临床蛋白尿期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(2): 296 – 298. DOI: 10.14188/J.1671-8852.2013.02.011.
Su HJ, Qian Y, Li HS, *et al*. Efficacy of *tripterygium wilfordii* glycosides on proteinuria patients with diabetic nephropathy[J]. Med J Wuhan Univ(Med Ed), 2013, 34(2): 296 – 298. DOI: 10.14188/J.1671-8852.2013.02.011.

[24] 江岸林, 褚小燕, 万华堂, 等. 小剂量雷公藤多苷对糖尿病肾病蛋白尿影响的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 444 – 445.
Jiang AL, Chu XY, Wan HT, *et al*. Clinical observation of the effect of small dose of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on proteinuria in diabetic nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2014, 15(5): 444 – 445.

[25] 吴蔚桦, 汪汉, 张茂平, 等. 雷公藤多甙治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 693 – 699. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.06.017.
Wu WH, Wang H, Zhang MP, *et al*. Effects of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on diabetic nephropathy: a systematic review[J]. Chin J Evidence-based Med, 2010, 10(6): 693 – 699. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.06.017.

[26] 谢海英, 李青华, 何剑零, 等. 雷公藤多苷治疗早中期糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 536 – 537. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2012.06.021.
Xie HY, Li QH, He JL, *et al*. *Tripterygium wilfordii* polyglycosides evaluation system for the treatment of early metaphase diabetic nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2012, 13(6): 536 – 537. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2012.06.021.

[27] 南丽红, 郑燕芳, 徐伟, 等. 不同炮制方法对雷公藤的急性毒性和抗炎作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1900 – 1902. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.08.038.
Nan LH, Zheng YF, Xu W, *et al*. Effects of different processing methods on acute toxicity and anti-inflammatory influences of *tripterygium wilfordii*[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(8): 1900 – 1902. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.08.038.

[28] 厉莉, 赵然, 李春君, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(5): 459 – 464. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.05.015.
Li L, Zhao R, Li CJ, *et al*. Protective effect of *tripterygium wilfordii* polyglycosides on kidney of diabetic rats[J]. Chin J Diabetes, 2016, 24(5): 459 – 464. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.05.015.

[29] 张琴, 欧阳林旗, 胡炜航, 等. 基于“有故无陨”思想的雷公藤肾毒性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(20): 25 – 29.
Zhang Q, Ouyang LQ, Hu WH, *et al*. Study on the renal toxicity of *tripterygium wilfordii* Hook. f. on the basis of symptom based prescription theory[J]. China Pharm, 2016, 25(20): 25 – 29.

(编辑: 张美)