

复方甘草酸苷片对局灶节段性肾小球硬化大鼠肾功能及 CYP11B2、11 β -HSD2 基因表达的影响

唐玥雯^{1,2}, 杨汝春^{1,3*}, 万凤^{1,3}, 张华琴^{1,3}, 汤绚丽^{1,3}, 王永钧^{1,3} (1.浙江省肾脏疾病防治技术研究重点实验室, 杭州 310000; 2.杭州市丁桥医院肾内科, 杭州 310021; 3.杭州市中医院肾病实验室, 杭州 310007)

摘要: 目的 探讨复方甘草酸苷片对局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)大鼠肾功能的保护作用及对醛固酮合成酶(CYP11B2)和 11 β -羟化甾体脱氢酶(11 β -HSD2)基因表达的影响。方法 采用单侧肾切除合并尾静脉注射阿霉素构建 FSGS 模型, 实验分成正常组、模型组、复方甘草酸苷片组、联合干预(复方甘草酸苷片+依普利酮)组和依普利酮组 5 组, 各干预组按相应剂量每天 1 次灌胃给药, 连续 10 周。测定尿蛋白、血清肌酐、尿素氮、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平, HE 染色及透射电镜观察肾组织病理损伤的改变。RT-PCR 检测肾组织 CYP11B2 和 11 β -HSD2 的基因表达水平。结果 和模型组比较, 复方甘草酸苷片组 FSGS 大鼠 24 h 尿蛋白、血清胆固醇水平显著下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 血清白蛋白水平显著增高($P<0.01$); 依普利酮组 FSGS 大鼠血清肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇及 24 h 尿蛋白均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 血清白蛋白水平显著增高($P<0.01$)。HE 染色结果显示, 复方甘草酸苷片组基底膜增厚及系膜基质增生程度较模型组有所减少。透射电镜结果显示, 复方甘草酸苷片组的足突融合程度较模型组有所减轻。RT-PCR 结果表明复方甘草酸苷片干预后能够显著下调 CYP11B2 的表达。未见复方甘草酸苷片和依普利酮联合用药的协同效果。结论 复方甘草酸苷片可明显改善 FSGS 大鼠肾功能损伤, 减轻肾组织病理损伤, 延缓 FSGS 的进程。本实验中, 复方甘草酸苷片和依普利酮联合用药未见明显的协同作用。

关键词: 复方甘草酸苷片; 局灶节段性肾小球硬化; 醛固酮合成酶; 11 β -羟化甾体脱氢酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)04-0404-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.04.004

引用本文: 唐玥雯, 杨汝春, 万凤, 等. 复方甘草酸苷片对局灶节段性肾小球硬化大鼠肾功能及 CYP11B2、11 β -HSD2 基因表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 404-408.

Effect of Compound Glycyrrhizin Tablets on Renal Function and Expression of CYP11B2 and 11 β -HSD2 Genes in Focal Segmental Glomerulosclerosis Rats

TANG Yuewen^{1,2}, YANG Ruchun^{1,3*}, WAN Feng^{1,3}, ZHANG Huaqin^{1,3}, TANG Xuanli^{1,3}, WANG Yongjun^{1,3} (1.Key Laboratory of Kidney Disease Prevention and Control Technology, Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China; 2.Department of Nephrology, Dingqiao Hospital, Hangzhou 310021, China; 3.Laboratory of Nephropathy, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of Compound Glycyrrhizin tablets on renal function and the expression of aldosterone synthase(CYP11B2) and 11 β -steroid dehydrogenase(11 β -HSD2)genes in rats with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). **METHODS** Rat model with FSGS was established by unilateral nephrectomy combined with adriamycin injection into the tail vein. The experiment were randomly divided into five groups that was control group, model group, Compound Glycyrrhizin tablets group, combined intervention(Compound Glycyrrhizin tablets+eplerenone) group and eplerenone group, each intervention group was intragastrically administered at the corresponding dose, once a day for 10 weeks. Urine protein, serum creatinine, urea nitrogen, albumin, cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol levels was determined, HE staining and transmission electron microscopy were used to observe the changes of renal tissue pathological damage. RT-PCR detected the expression of CYP11B2 and 11 β -HSD2 in kidney tissues. **RESULTS** Compared with the model group, the 24 h urine protein and serum cholesterol of FSGS rats in Compound Glycyrrhizin tablets group decreased significantly($P<0.05$ or $P<0.01$), and serum albumin increased significantly($P<0.01$). The serum creatinine, urea nitrogen, triglyceride, cholesterol, and 24 h urine protein of FSGS rats in eplerenone group were significantly decreased compared with the model group($P<0.05$ or $P<0.01$), and serum albumin was significantly higher than the model group($P<0.01$). HE staining showed basement membrane thickening and mesangial matrix hyperplasia were reduced in Compound Glycyrrhizin tablets group. The result of transmission electron microscopy showed that the degree of foot process fusion in the Compound Glycyrrhizin tablets group was alleviated

基金项目: 浙江省重点研发计划项目(2018C02003)

作者简介: 唐玥雯, 女, 硕士, 技师 Tel: (0571)85827871
研究员 Tel: (0571)85827871 E-mail: yangruchunhz@163.com

E-mail: tangyuewenhz@163.com

*通信作者: 杨汝春, 女, 博士, 研

compared with the model group. RT-PCR results showed that Compound Glycyrrhizin tablets intervention could down-regulate CYP11B2 expression. There was no significant synergistic effect in the combined intervention group. **CONCLUSION** Compound Glycyrrhizin tablets can significantly improve renal function damage in FSGS rats, reduce renal tissue pathological damage, and delay the progression of FSGS. In this experiment, the synergistic effect is not observed in the combined intervention of the Compound Glycyrrhizin tablets and the eplerenone.

KEYWORDS: Compound Glycyrrhizin tablets; focal segmental glomerulosclerosis; CYP11B2; 11 β -HSD2

甘草味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,益气补气,清热解毒,药理作用上具有解毒、抗氧化、抗炎作用^[1],中药方剂常与甘草配伍,用以调和诸药,素有“国老”之称。甘草酸苷片作为甘草的有效成分,临床上用于抗炎、免疫调节。但有研究发现,甘草具有类醛固酮作用,可与醛固酮受体结合,导致假性类醛固酮综合征,因而在临床上使用受限^[2],特别是在肾脏病中药方剂中的应用,给临床医师造成了一定的困扰。

局灶节段性肾小球硬化(focal and segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一类常见的原发性肾小球疾病,临床上主要表现以蛋白尿为主、肾小球呈局灶、节段性硬化分布病理特征^[3-4],目前多采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,但预后较差^[5-6]。依普利酮作为一种选择性醛固酮受体拮抗剂,可以阻断醛固酮信号系统的活化^[7]。本研究中,笔者对依普利酮能否阻断甘草醛固酮样作用以及甘草对 FSGS 肾病大鼠肾功能的影响进行初步探索。

本研究拟采用 FSGS 大鼠模型,观察复方甘草酸苷片(含甘草酸苷、甘氨酸、蛋氨酸)对 FSGS 大鼠肾功能的影响,同时观察联合依普利酮是否能够增加疗效。

1 材料与方法

1.1 动物

30 只清洁级♂SD 大鼠,体质量 160~180 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2013-0016,由浙江省中医药研究院提供饲养条件:恒温,温度(23±1)℃,湿度 50%~60%,光照每 12 h 明暗交替,通风每小时 8~15 次,动物使用许可证号:SYXK(浙)2014-0003。

1.2 试剂与仪器

复方甘草酸苷片(美能复方制剂,日本米诺发源制药株式会社,批号:17278;规格:每片 25 mg),磨成粉末后用蒸馏水制成混悬液备用;依普利酮(大连美仑生物技术有限公司,批号:N0627A;规格:1 g),蒸馏水制成混悬液备用。注射用盐酸多柔比星(盐酸阿霉素,深圳万乐药业有限公司,批

号:1712E1;规格:每瓶 10 mg); SYBR® Premix Ex Taq™(Takara,批号:AJ12253A)、引物设计及合成等均购自生工生物工程(上海)股份有限公司。7180 型全自动生化分析仪(日本日立);7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI);Legend RT 低温低速离心机(德国 Heraeus);BX51 正置显微镜(Olympus);JEM-1400 透射电子显微镜(日本光电工业株式会社)。

1.3 方法

1.3.1 FSGS 大鼠模型的建立 采用单侧肾切除合并尾静脉注射阿霉素建立 FSGS 模型。首先将健康 SD 大鼠称重后随机分为正常组和造模组。造模组大鼠采用 1%戊巴比妥钠(45 mg·kg⁻¹)腹腔注射麻醉,麻醉后行右侧单肾切除,正常组行假手术。造模组大鼠于术后第 7 天(5 mg·kg⁻¹)和术后第 28 天(3 mg·kg⁻¹)分别尾静脉注射阿霉素,对照组大鼠注射等量生理盐水。

根据第 1 次注射阿霉素后蛋白尿的生成,将造模成功[尿蛋白含量>100 mg·(24 h)⁻¹]的大鼠分为模型组、复方甘草酸苷片组、联合干预(复方甘草酸苷片+依普利酮)组、依普利酮组,每组 6 只。复方甘草酸苷片组、联合干预组、依普利酮组分别灌胃给药复方甘草酸苷片 23.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹、复方甘草酸苷片 23.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹加依普利酮 5.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,依普利酮 5.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹。正常组和模型组灌胃等量生理盐水,连续 10 周。上述给药剂量相当于临床等效剂量(按照体表面积换算)。

1.3.2 标本收集及检测 试验结束前,使用代谢笼收集各组大鼠 24 h 尿液,量取尿量,用生化仪常规测定尿蛋白浓度,结合尿量计算 24 h 尿蛋白;10 周末 1%戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血,分离血清,生化仪测定肌酐、尿素氮、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平;取各组大鼠肾组织用于肾脏病理和基因检测。

1.3.3 RT-PCR 检测肾组织 11 β -HSD2 及 CYP11B2 的表达 Trizol 提取大鼠肾组织总 RNA,取约 2 μ g 总 RNA 逆转录成 cDNA,并进行 RT PCR,采用 GAPDH 作为内参。11 β -HSD2 上游引物序列

5'-GCCAGAGGATATCAGCCGTGTTC-3',下游引物序列 5'-TGAGGCCAGCATTGTTAACCAGAC-3', PCR 扩增片段 89 bp; CYP11B2 上游引物序列 5'-ATTGTGTCTGTGATGCTGCCTGAG-3',下游引物序列 5'-CAGTCGGTTGAAGCGCCAGTC-3', PCR 扩增片段 165 bp; GAPDH 上游引物序列 5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3',下游引物序列 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3', PCR 扩增片段 453 bp。PCR 反应体系为: SYBR Premix Ex Taq (2×) 10 μL,上下游引物各 0.4 μL,ROX Reference Dye (50×) 0.4 μL,DNA 模板 2.0 μL,ddH₂O 6.8 μL。于 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪器上进行反应,扩增条件为: 95 °C 预变性 30 s,之后 95 °C 5 s,60 °C 31 s 共 40 个循环,最后添加溶解曲线:95 °C 15 s,60 °C 1 min,95 °C 15 s。数据以 2^{-ΔΔC_t} 表示。

1.4 肾脏病理

1.4.1 HE 染色 取肾脏皮质用 4%的甲醛固定,常规石蜡包埋、切片、HE 染色,镜下观察并采集图像。

1.4.2 透射电镜 取大鼠肾皮质,剪成 1 mm³ 大小,2.5%戊二醛固定,包埋,制成 100 nm 切片后行铀铅双染色并在电镜下观察肾组织超微结构的改变。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐者,多组间采用 one-way ANOVA 检验,组间两两比较用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肌酐、尿素氮的比较

模型组大鼠血清肌酐及尿素氮均显著高于正常组($P < 0.01$);复方甘草酸苷片组血清肌酐及尿素氮较模型组有所降低,但无统计学意义;依普利酮组的血清肌酐及尿素氮较模型组显著降低($P < 0.01$);联合干预组的尿素氮显著低于模型组($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 各组大鼠 24 h 尿蛋白、血清白蛋白的比较

模型组 24 h 尿蛋白显著高于正常组、血清白蛋白显著低于正常组($P < 0.01$);与模型组相比,复方甘草酸苷片组可显著降低 24 h 尿蛋白,提高血清白蛋白水平($P < 0.01$);联合干预组的 24 h 尿蛋白和血清白蛋白较模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各干预组间无统计学差异。结果见表 2。

表 1 各组大鼠血清肌酐、尿素氮的比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Comparison of creatinine and urea nitrogen of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	血清肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	尿素氮/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	31.17±1.17	5.10±0.36
模型组	47.00±4.69 ²⁾	9.25±0.72 ²⁾
复方甘草酸苷片组	43.17±5.31 ²⁾	8.47±1.50 ²⁾
联合干预组	41.17±3.31 ²⁾	7.53±0.64 ²⁾³⁾
依普利酮组	37.83±2.64 ¹⁾⁴⁾	6.95±1.31 ¹⁾⁴⁾

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 各组大鼠 24 h 尿蛋白、血清白蛋白的比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 2 Comparison of 24 h proteinuria and albumin of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	24 h 尿蛋白/ $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$	血清白蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	2.2±0.4	27.24±0.58
模型组	224.5±51.4 ¹⁾	19.71±1.68 ¹⁾
复方甘草酸苷片组	110.4±56.6 ¹⁾³⁾	22.50±1.41 ¹⁾³⁾
联合干预组	137.4±37.6 ¹⁾²⁾	22.50±1.05 ¹⁾³⁾
依普利酮组	97.7±38.9 ¹⁾³⁾	22.83±1.04 ¹⁾³⁾

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 各组大鼠血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的比较

与正常组相比,模型组的甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,复方甘草酸苷片组能显著降低胆固醇水平($P < 0.05$),甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇虽有降低趋势但未有统计学意义;依普利酮组干预后能显著降低甘油三酯和胆固醇水平($P < 0.05$);二者联合干预可显著降低甘油三酯和胆固醇水平($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。各干预组间的各检测指标未见统计学差异。结果见表 3。

表 3 各组大鼠血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 3 Comparison of triglyceride, cholesterol and low density lipoprotein of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	甘油三酯/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	胆固醇/ $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	低密度脂蛋白胆固醇/ $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	0.317±0.046	1.48±0.17	1.04±0.15
模型组	1.875±0.885 ²⁾	6.79±2.67 ²⁾	3.18±0.61 ²⁾
复方甘草酸苷片组	1.186±0.266 ¹⁾	3.97±1.69 ³⁾	2.65±0.77 ²⁾
联合干预组	0.712±0.163 ⁴⁾	4.15±1.56 ¹⁾³⁾	2.39±0.66 ²⁾
依普利酮组	0.922±0.486 ³⁾	3.49±1.37 ³⁾	2.36±0.75 ¹⁾

注:与正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 各组大鼠肾组织病理改变情况

光镜下, 正常组大鼠肾组织中肾小球结构清晰, 毛细血管襻开放良好, 系膜细胞及系膜基质未见明显增生; 肾小管上皮细胞形态正常、排列整齐。模型组大鼠肾小球出现节段性硬化, 肾小球毛细血管基底膜增厚和系膜基质增生明显。各干预组肾小球基底膜增厚程度减少和系膜基质增生减轻, 结果见图 1。

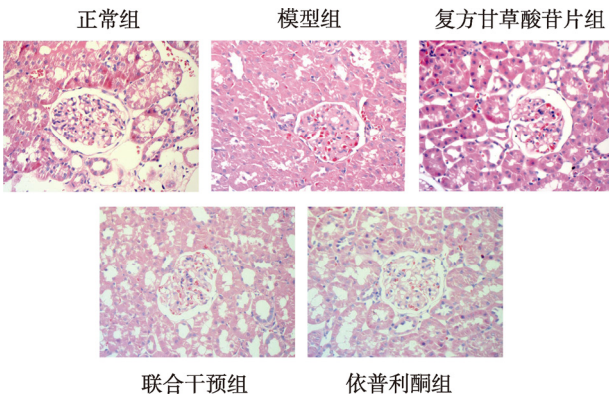


图 1 HE 染色检测各组大鼠肾组织的病理改变(400×)

Fig. 1 Pathological changes of renal tissue in rats of each group detected by HE staining(400×)

电镜下正常组足细胞足突形态结构均规则整齐。模型组足突形状及排列不规则, 表现为大部分融合。复方甘草酸苷片组及依普利酮组系膜增生较模型组减轻, 足细胞足突部分融合, 但联合干预组与其他 2 个干预组相比, 足细胞足突仍有部分融合、排列不规则的病理现象, 但较模型组足突融合程度均有所减轻。结果见图 2。

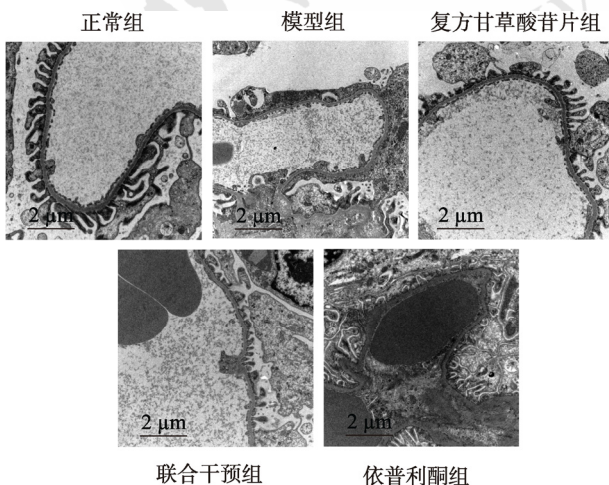


图 2 透射电镜观察各组大鼠足细胞足突融合的改变(10 000×)

Fig. 2 Pathological changes of podocyte in rats of each group detected by transmission electron microscope (10 000×)

2.5 各组大鼠肾组织 CYP11B2 和 11β-HSD2 基因表达水平的比较

与正常组相比, 模型组肾组织的 CYP11B2 表达上调, 11β-HSD2 表达下调, 差异有统计学意义($P<0.01$); 与模型组相比, 甘草干预后可以下调 CYP11B2 mRNA 表达, 差异有统计学意义($P<0.01$); 11β-HSD2 mRNA 表达虽略有下调, 但无统计学意义。结果见表 4。

表 4 各组大鼠 CYP11B2 和 11β-HSD2 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 4 Parison of the levels of CYP11B2 and 11β-HSD2 of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	CYP11B2/2-ΔΔCt	11β-HSD2/2-ΔΔCt
正常组	1.071±0.281	1.065±0.129
模型组	2.893±0.577 ¹⁾	0.661±0.157 ¹⁾
复方甘草酸苷片组	1.235±0.396 ²⁾	0.458±0.054 ¹⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.01$.

3 讨论

FSGS 是以肾小球节段硬化为病理特征的一类疾病, 其发病机制复杂, 目前治疗方案大都依赖于激素和免疫抑制剂, 但这只能从某种程度上延缓其发展^[8]。甘草作为一种常用中药, 有着“百药之王”的称谓, 在中药剂方中常用作佐药来调和药性, 具有抗氧化、抗炎、抗菌、清热解毒等作用^[9-10]。但其类醛固酮样作用提示不适于在肾病防治领域应用。

为了探讨甘草是否有利于肾脏病的防治, 查阅文献显示, 甘草酸在一定程度上可减轻脓毒症小鼠的肾损伤^[11], 在大鼠缺血再灌注损伤模型中亦可延缓肾损伤^[12]。本研究结果显示, 复方甘草酸苷片对 FSGS 大鼠肾脏有一定的保护作用, 可显著降低尿蛋白水平, 改善胆固醇代谢, 并降低肾组织病理损伤和足细胞足突融合, 对血肌酐和血尿素氮的影响虽然无统计学意义, 但较模型组有所降低。本研究中未见复方甘草酸苷片加重肾损害作用。

依普利酮是一种选择性醛固酮受体拮抗剂, 可阻止醛固酮受体复合物的形成及活化所诱导的肾间质纤维化进程, 进而保护肾功能^[7,13]。在糖尿病肾病模型中, 依普利酮能有效地改善糖尿病肾病的炎症水平, 发挥对肾脏的保护作用^[14]。在 FSGS 模型中, 笔者观察到依普利酮干预对肾损

伤有显著疗效,可显著降低血肌酐、尿素氮水平,降低尿蛋白,增高血清白蛋白水平,保护肾功能;对甘油三酯和胆固醇代谢也表现出显著的改善作用;并明显改善肾组织病理损伤。

本研究初步结果显示,复方甘草酸苷片与依普利酮联合干预可显著降低尿素氮、尿蛋白,增高血清白蛋白,改善脂代谢和肾脏病理损伤,血肌酐水平也明显降低。在降低尿素氮和甘油三酯的作用上,联合干预应优于复方甘草酸苷片组,提示复方甘草酸苷片与依普利酮联合干预可能有一定的提高疗效的作用,但未见统计学差异。在将来进一步深入研究中,将通过增加标本量可能会增加组间差异的显著性。

本研究显示 FSGS 模型大鼠肾组织 CYP11B2 mRNA 表达水平显著上调,有文献显示高糖可促进系膜细胞 CYP11B2 mRNA 及蛋白表达上调^[15],提示肾脏损伤可增高醛固酮水平,造成肾脏进一步损害。本研究发现,复方甘草酸苷片可显著下调 CYP11B2 mRNA 的表达,提示复方甘草酸苷片干预可降低醛固酮合成,这可能在一定程度上中和了其醛固酮样作用。11 β -HSD2 是糖皮质激素代谢酶,能将具有活性的糖皮质激素转化为无活性的糖皮质激素^[16-17]。有研究显示,甘草酸可抑制 II 型 11 β -HSD2 活性,提高糖皮质激素的活性,产生类糖皮质激素样作用。本研究中 FSGS 肾病大鼠肾组织 11 β -HSD2 mRNA 表达显著降低,但复方甘草酸苷片对 11 β -HSD2 mRNA 表达未见显著影响。

综上所述,复方甘草酸苷片可显著改善 FSGS 大鼠肾功能损伤,保护肾功能,延缓 FSGS 的进程,未见其加重肾损害的作用,研究提示甘草在肾脏病防治中存在应用空间。在本实验中,未见复方甘草酸苷片和依普利酮联合用药的协同效果。中药方剂中甘草应用或复方甘草酸苷片对肾脏病的防治还需进一步通过扩大样本深入研究。

REFERENCES

- [1] JIANG X, SUN S F, WANG Y, et al. Research progress on pharmacological effects of licorice[J]. Chem Ind Times(化工时刊), 2017, 31(7): 25-28.

- [2] LI C Q, HA S, LIU D H, et al. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, and acute renal injury due to compound glycyrrhizin[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2015(3): 225-226.
- [3] D'AGATI V D, KASKEL F J, FALK R J. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(25): 2398-2411.
- [4] TRACHTMAN H. Investigational drugs in development for focal segmental glomerulosclerosis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(8): 945-952.
- [5] 李康, 杨洪涛. 局灶节段性肾小球硬化相关研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(3): 263-265.
- [6] WU H Y, GAO C L, LU M, et al. Progress in epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis[J]. J Clin Pediatr(临床儿科杂志), 2018, 36(9): 716-719.
- [7] 张瑾, 高建平. 氢氯噻嗪和依普利酮对高血压患者肾功能保护作用比较[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(12): 1429-1430.
- [8] D'AGATI V D, KASKEL F J, FALK R J. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(25): 2398-2411.
- [9] ZHANG M F, SHEN Y Q, ZHANG Y X. Advances in studies on protection and clinical application of glycyrrhizic acid in renal injury[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2012, 27(6): 655-659.
- [10] 黄晓聪. 甘草 百药之王[J]. 中南药学: 用药与健康, 2018(1): 7-13.
- [11] YE J J. The protective effect of glycyrrhizin on the kidney of septic mice[J]. Med Innov China(中国医学创新), 2017, 14(25): 16-19.
- [12] BI L M, CHEN Y L. Review on Glycyrrhizae Radix et Rhizoma treatment of kidney disease[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(11): 228-231.
- [13] SUN D Y, XU Q Y, WANG X T, et al. Inhibitory effect of eplerenone on cell proliferation in acute cyclosporine nephrotoxicity[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2011, 27(12): 1678-1682.
- [14] LIU S W. Protective mechanism of eplerenone on rats with diabetic nephropathy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 812-815.
- [15] DU C, ZHOU B, DUAN Y Q, et al. Effect of aldosterone autocrine loop on the injury of human mesangial cells induced by high glucose[J]. Med J Chin PLA(解放军医学杂志), 2012, 37(6): 618-622.
- [16] ZHOU P, HE Q N. Mechanism of steroid resistance in therapy of idiopathic nephrotic syndrome[J]. Int J Pediatr(国际儿科学杂志), 2008, 35(1): 19-22.
- [17] UEDA K, NISHIMOTO M, HIROHAMA D, et al. Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of *Hsd11b2* as a primary cause of salt-dependent hypertension[J]. Hypertens Dallas Tex, 2017, 70(1): 111-118.

收稿日期: 2020-01-16

(本文责编: 李艳芳)