

苦参碱防治肾病的药理作用及其机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海, 201204

摘要: 苦参碱具有抗内毒素性肾损伤、抗化疗药肾损伤、抗免疫性肾损伤、抗尿酸性肾病、抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化和抗糖尿病肾病的作用。苦参碱肾脏保护作用的机制可能是下调脂多糖识别受体的表达、抑制 JAK/STAT 通路、抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路和抑制 ERK1/2 通路, 从而阻断 TGF- β 1/Smad 和 NF- κ B 炎性信号通路, 减轻肾脏炎症反应和细胞外基质沉积, 产生延缓肾脏纤维化的作用。

关键词: 苦参碱; 肾保护作用; 药理作用; 机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-1092-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.045

Progress on pharmacological effect and mechanism of matrine to preventing and treating nephropathy

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd, Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine has the effects of antagonisms to endotoxic renal injury, chemotherapeutic renal injury, immunity renal injury, uric acid nephropathy, renal interstitial fibrosis after ureteral obstruction in rat, and diabetic nephropathy. The mechanisms of renal protection of matrine may down-regulate the expression of pattern recognition receptors for LPS, to inhibit the pathways of JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, and ERK1/2, thus blocking the inflammatory signaling pathways of TGF- β 1/Smad and NF- κ B, and alleviating renal tissue inflammation and extracellular matrix deposit, and delaying fibrosis of kidney.

Key words: matrine; renal protection; pharmacological effect; mechanism

苦参碱是一种天然生物碱, 在自然界主要存在于豆科槐属植物苦参 *Sophor flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. vicifolia* Hance 中。苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表而备受关注。大量研究发现苦参碱具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤及保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞、平喘、抗溃疡、抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1]。本文从抗内毒素、阿霉素等化疗药致肾损伤, 免疫性肾损伤、尿酸性肾损伤、输尿管梗阻和糖尿病致肾脏纤维化等方面综述了苦参碱防治肾病的药理作用及其机制的研究进展, 为开发新适应症以及将苦参碱用于防治肾病提供参考。

1 抗内毒素(脂多糖)性肾损伤

苏婕等^[2]报道苦参碱 320 mg/L 能对抗脂多糖促进人胚肾小球系膜细胞增殖, 并抑制信号转导子和转录激活因子(STAT)1、STAT3、结缔组织生长因子(CTGF)和血小板源性生长因子的基因表达以及磷酸化 STAT1、STAT3 的蛋白表达, 提示苦参碱是通过下调 STAT1、STAT3, 抑制 CTGF 和血小板源性生长因子的分泌, 对抗脂多糖诱导系膜细胞增殖。

2 抗阿霉素等化疗药的肾损伤

2.1 抗阿霉素肾病

张宏文等^[3]报道在单侧肾摘除 1 周后 iv 阿霉素制作肾病大鼠手术后连续 6 周 ig 苦参碱 50、100 mg/kg, 给药 2 周就能降低升高的尿蛋白含量; 治疗结束时能够显著降低升高的血清肌酐、尿素氮水

收稿日期: 2021-03-05

作者简介: 张明发(1946—), 男, 研究员。Tel: 13564563046 E-mail: 13816371915@139.com

平以及肾组织中的 CTGF、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、纤维连接蛋白 (FN) 和层黏蛋白 (LN) 的过表达; 明显减轻肾小球代偿性肥大、系膜增殖、细胞外基质增多以及局灶节段性肾小球硬化和肾间质淋巴细胞浸润, 使肾小球系膜增生率由模型组的 53.3% 分别降至 42.6%、30.7%、肾小球硬化指数由 27.7% 分别降至 14.4%、9.9%。苦参碱 100 mg/kg 剂量组的上述作用强于 50 mg/kg 组。

高健等^[4]采用 ig 苦参碱 100 mg/kg 重复上述实验, 用药 6 周肾小球硬化指数由模型组的 (71.7 \pm 11.2)% 降至 (44.9 \pm 8.9)%; 肾皮质的 TGF- $\beta 1$ 表达由 (2.20 \pm 0.39)% 降至 (0.75 \pm 0.09)%、STAT3 的蛋白表达由 (19.58 \pm 2.66)% 降至 (14.90 \pm 1.66)% , 并下调 STAT3 的基因表达和上调激活 STAT 蛋白抑制因子-3 (PIAS3) 的基因表达, 提示苦参碱是通过下调蛋白酪氨酸激酶 (JAK) /STAT 通路信号分子 STAT3 及上调其抑制分子 PIAS3 的表达, 降低 TGF- $\beta 1$ 的蛋白水平, 延缓肾小球硬化进展。

梁耀军^[5]将 ig 改为 im 给予苦参碱 25 mg/kg 也能降低模型大鼠的血清肌酐、尿素氮水平, 升高血清白蛋白水平, 并明显减少尿蛋白排泄; 明显减轻肾小球代偿性肥大、系膜增生、细胞外基质增多、局灶节段性肾小球硬化、肾间质淋巴细胞浸润和增宽的间质区胶原纤维增生, 肾小球硬化指数由 (72 \pm 11)% 降至 (57 \pm 14)%; 抑制肾皮质组织中 IV 胶原、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 的表达, STAT1、STAT3 的基因、蛋白表达以及 JAK2、PIAS1 的基因表达, 提高 PIAS3、细胞因子信号抑制分子 (SOCS) -1 和 SOCS-3 的基因表达。但 im 剂量增大到 75 mg/kg, 上述作用反而不如 25 mg/kg 组^[6]。提示苦参碱可通过下调 JAK2、STAT1、STAT3 和 PIAS1 的表达上调 SOCS1、SOCS3 和 PIAS3 的表达, 减少细胞外基质在肾脏的沉积, 延缓肾脏纤维化。

周晓菊等^[7]采用阿霉素制作离体小鼠肾脏足细胞损伤模型进行实验, 发现苦参碱 10、20、40 mg/L 干预后能提高受损足细胞活力, 减少足细胞凋亡, 使损伤标志分子中间丝蛋白的基因和蛋白表达下降, 并认为苦参碱是通过上调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 及其下游的核糖体蛋白 S6 激酶-1 (S6K1) 和真核生物翻译延长蛋白 4E 结合蛋白-1

(4EBP-1) 的基因表达而保护足细胞的。

张秀敏^[8]在给大鼠摘除单侧肾脏后 1 周, 间隔 2 周, 2 次 iv 阿霉素的方法建立大鼠肾小球硬化模型, 自首次 iv 阿霉素起连续 6 周 im 苦参碱 25、50 mg/kg, 均能降低模型大鼠肾脏质量指数, 由对照组的 0.92 \pm 0.61 分别降至 0.61 \pm 0.04、0.65 \pm 0.03; 均能降低 24 h 尿蛋白、血清尿素氮和肌酐水平, 提高血清总蛋白和白蛋白水平; 与上述离体实验一样, 2 个剂量组苦参碱均能上调模型大鼠肾组织中的 mTOR、S6K 和 4EBP 的基因和蛋白表达以及裂孔隔膜蛋白 nephrin (系肾小球全方位黏附分子受体) 的基因和蛋白表达, 提示苦参碱是通过上调 mTOR 信号通路, 导致 S6K 和 4EBP 表达上调, 从而阻止足细胞损伤、凋亡和裂孔隔膜蛋白减少、自噬紊乱, 保护肾小球的滤过屏障而减少白蛋白排出, 显示出抗肾小球硬化的作用。

刘亮亮^[9]报道苦参碱 25、50 mg/kg 组的肾小球硬化指数由模型组的 31 \pm 14 分别降至 23 \pm 9、25 \pm 9; 减轻弥漫性肾小球节段性硬化、周围血管扩张、足细胞的足突消失融合、基底膜增厚; 减轻肾小管间质纤维化、肾小管上皮细胞微绒毛脱落、消失和内皮细胞肿胀, 并认为苦参碱还可通过上调足细胞鬼臼毒素 (podocin)、 α -辅肌动蛋白-4 (α -actinin-4) 的蛋白表达减轻足细胞损伤, 实现对阿霉素所致大鼠肾小球硬化的保护。以上实验结果也都显示苦参碱 25 mg/kg 剂量组的作用稍好于 50 mg/kg 组。

2.2 抗其他化疗药肾损伤

柔红霉素属于阿霉素类抗肿瘤药, 也能引起肾损伤。高鸣等^[10]报道采用类似阿霉素肾病制作的方法, 在摘除单侧肾脏后 7、14 d, 2 次 iv 柔红霉素制作大鼠肾损伤模型, 在第 2 次 iv 柔红霉素次日连续 8 周 ip 苦参碱 20 mg/kg, 用药 4、8 周均能显著降低肾损伤大鼠的 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮水平; 均能减少肾小球细胞数增多、系膜基质增多和基底膜增厚、肾小球细胞核数增多、系膜基质指数 (肾小球系膜基质面积/肾小球面积) 升高和 IV 胶原过表达。金晟^[11]将 ip 苦参碱的剂量增大到 30 mg/kg, 重复上述实验, 结果 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮均显著降低、肾组织 IV 胶原、TGF- $\beta 1$ 蛋白表达均显著下调; 肾小球硬化指数在给药 4 周时由模型组的 0.50 \pm 0.14 降至 0.28 \pm 0.15, 给药 8 周时由 1.47 \pm 0.22 降至 1.05 \pm 0.19, 提示苦参碱可能是

通过下调 TGF- β 1 表达减少细胞外基质的沉积, 对抗阿霉素致肾小球硬化。

胡欣梦等^[12]报道 0.5 g/L 苦参碱和 50 μ mol/L 顺铂一起处理大鼠肾小管上皮 NRK-52E 细胞 24 h, 苦参碱能明显改善顺铂引起的 NRK-52E 细胞皱缩、变圆和死亡的状况, 并降低细胞死亡率, 由于苦参碱能上调 NRK-52E 细胞的自噬相关标志蛋白微管蛋白-1 轻链-3 (LC3) 基因和蛋白表达以及 LC3-II/LC3-I 的比值, 提示苦参碱是通过增强细胞自噬水平对抗顺铂诱导肾小管上皮细胞损伤。

景宇等^[13-14]在用环孢素制作慢性肾损伤大鼠模型的同时连续 4 周每天 ig 环孢素 20 mg/kg 和苦参碱 100 mg/kg, 苦参碱能降低环孢素肾毒性大鼠的 24 h 尿量, 增加内生性肌酐清除率, 促进体质量增长; 使肾小管损伤评分由 2.50 ± 0.44 降至 1.35 ± 0.45 , 肾小管间质评分由 2.41 ± 0.27 降至 1.35 ± 0.38 ; 下调肾组织中的 TGF- β 1 和骨桥蛋白的表达, 促进骨形成蛋白-7 表达, 抑制外胚层发育不良抗原 (ED-1) 阳性细胞在肾组织的浸润, 减轻环孢素对肾脏的损伤。

3 抗免疫性肾损伤

陈斌^[15]和许足三^[16]采用大鼠单肾原位移植同种异基因肾致急性排斥反应模型进行实验, 于移植手术后当天连续 7 d 每天 ip 苦参碱 10 mg/kg 或环孢素 25 mg/kg 或两药联用, 均能显著延长受体大鼠的存活时间, 由模型组的 (8.00 ± 1.79) d 分别延长至 (10.00 ± 1.41)、(10.50 ± 1.22)、(19.00 ± 2.19) d; 增加 24 h 尿量, 延长泌尿持续时间; 降低血肌酐、尿素氮、淋巴细胞归巢受体 (CD44)、白介素-6 (IL-6) 和干扰素- γ 水平以及提高 IL-10 水平; 移植肾组织病理学评分由模型组的 6.00 ± 0.00 分别降至 4.33 ± 0.52 、 2.67 ± 0.52 、 2.17 ± 0.41 , 减轻肾小球、肾小管细胞变性、坏死, 减轻血管炎性损伤即减轻内皮细胞下血浆渗出、炎性细胞浸润、间质肿胀。两药联用的上述作用均优于单用。龙向阳等^[17]完全重复上述实验, 受体大鼠存活时间由模型组的 (6.83 ± 0.75) d 分别延长至 (10.16 ± 1.17)、(11.50 ± 1.05)、(20.33 ± 2.58) d; 血清肌酐、尿素氮和 IL-2 水平均明显低于肾移植对照组, 也是两药联用组的作用更为显著, 表现出协同作用。提示苦参碱是通过其免疫抑制作用保护移植肾免遭排斥反应。

卢远航等^[18]采用异种小鼠淋巴细胞多次免疫

制作狼疮样小鼠肾损伤模型, 在末次免疫后连续 16 周每天 ip 苦参碱 30 mg/kg, 在给药 8、16 周时均能降低 24 h 尿蛋白水平和血清肌酐、抗双链 DNA 抗体、抗核抗体、IL-6 和 TNF- α 水平, 以及肾小球和肾小管间质中单核细胞趋化因子-1、NF- κ B 的表达; 使肾小球硬化指数和肾小管间质损伤指数均显著降低, 从而延缓狼疮样小鼠的肾小球硬化和肾小管间质纤维化的进程。

吴媛^[19]报道苦参碱 0.5、0.6、1 g/L 能浓度和时间相关地对抗干扰素- γ 诱导肾小管上皮细胞 B7-H1 的基因和蛋白的过表达, 提示苦参碱可能是通过下调 B7-H1 的表达对抗干扰素- γ 诱导肾小管上皮细胞出现炎症状态。

4 抗尿酸性肾损伤

机体内的尿酸是由腺嘌呤经黄嘌呤氧化酶代谢而成, 过量的尿酸从肾脏排出时, 可形成针状尿酸盐结晶沉积于肾小管内, 阻塞肾小管, 刺激局部引起肾小管上皮细胞损伤、肾间质炎症反应和肾功能异常等病理改变。卢远航等^[20-21]采用连续 3 周给大鼠 ig 大剂量腺嘌呤制作尿酸性肾小管间质纤维化模型, 在给大鼠 ig 腺嘌呤 1 周后连续 4 周 ip 苦参碱 20 mg/kg 进行治疗, 结果给药 2 周就能显著降低模型大鼠血清肌酐、尿素氮和 IL-6 水平及肾小管间质 TGF- β 1 的阳性表达率; 降低肾小管间质损伤指数, 肾组织切片 HE 染色可见苦参碱能减轻尿酸造成的肾小管扩张、肿胀和变性, 淋巴细胞单核细胞浸润以及间质纤维化, 提示苦参碱可通过降低 TGF- β 1、IL-6 水平减轻尿酸对肾脏的损伤和肾间质纤维化程度, 改善肾功能。

5 抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化

李磊等^[22-23]报道采用大鼠单侧输尿管结扎手术制作肾间质纤维化模型, 在制作模型前 1 d 开始连续 10 d 每天 ig 苦参碱 50、100 mg/kg, 能显著降低梗阻肾脏肾小管间质的 TGF- β 1、CTGF、 α -SMA、I 型胶原和增殖细胞核抗原的表达, 使肾间质胶原染色面积由模型组的 (27.28 ± 1.44) % 分别降至 (18.85 ± 1.37) %、(13.31 ± 1.06) %, 并减轻肾组织炎性细胞浸润、肾小管扩张、坏死、肾间质面积增宽、间质纤维化, 肾小管上皮细胞内线粒体扩张、空泡变性和细胞间胶原纤维束状表达, 上述作用于给药 5 d 就能呈现出来, 提示苦参碱通过下调 TGF- β 1 和 CTGF 的蛋白表达减轻肾间质纤维化。

付平等^[24-26]报道在给大鼠行单侧输尿管结扎

手术后次日,连续2周 im 苦参碱 12.5、25 mg/kg,于给药7 d起均能显著上调梗阻肾的肾小管间质基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 的低表达,下调基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)、FN、 α -SMA 和 CTGF 的表达,且 25 mg/kg 剂量组的作用优于 12.5 mg/kg 组。结果提示苦参碱是通过下调 CTGF 的表达调节 MMPs/TIMPs 之间的平衡,抑制细胞外基质的表达,延缓肾小管间质纤维化的进程。

6 抗糖尿病肾病

傅松波等^[27]报道给摘除右肾大鼠 ip 链脲霉素制作成糖尿病模型后1周,连续8周 ip 苦参碱 100 mg/kg,虽然不影响模型大鼠的血糖水平和体质量,但能显著降低血清尿素氮、肌酐和 24 h 尿蛋白水平以及肾小球体积,使肾小球基底膜厚度由模型组的 (409±13) nm 显著降低至 (318±11) nm,并减轻足细胞足突融合程度和毛细血管基底膜厚度。

丁芳^[28]报道给单纯链脲霉素制作成的糖尿病模型大鼠连续8周 ig 苦参碱 50 mg/kg 也不明显降低糖尿病大鼠的血糖水平,但也能显著降低升高的血肌酐和尿素氮水平;给药4周就能显著降低24 h 尿蛋白水平、肾质量指数和肾脏肥大指数;也能显著降低肾皮质中升高的 TGF- β 1、 α -SMA、FN、IV 型胶原和 CTGF 以及尿中升高的 TGF- β 1 水平;肾组织切片显示苦参碱能减轻链脲霉素致大鼠肾脏系膜区增宽、肾小球直径增大、肾小管空泡样变性、萎缩和扩张。

姚花梅^[29]报道给喂高糖高脂饲料并 ip 链脲霉素制作成的糖尿病大鼠,连续4周 ig 苦参碱 10、40 mg/kg,能降低糖尿病大鼠的血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数;降低血肌酐、尿素氮和尿微量白蛋白水平;降低肾组织中的羟脯氨酸水平及磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (AKT)、mTOR、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 和 TIMP-2 的表达,提示苦参碱是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善糖尿病肾病的。

卢远航等^[30]报道 87 例早期糖尿病肾病患者均口服格列喹酮 30 mg,3 次/d 进行治疗,其中 45 例再 iv 苦参碱 80 mg/d,疗程为 21 d,结果加用苦参碱组的总有效率为 89%,显著高于不加用组的 57%;降低患者全血黏度、血浆黏度、凝血因子-1、血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、24 h 尿蛋白、尿白蛋白排出率和血清纤溶酶原激活剂抑制因子-1 (PAI-1),并升高血清组织型

纤溶酶原激活剂 (t-PA) 水平的作用均明显优于不加用组,两组降血糖作用无明显差异,对照组仅降血糖和全血黏度。提示苦参碱可通过调节 t-PA/PAI-1 的活性改善血液黏度,减少尿蛋白的排出,保护早期糖尿病肾病患者的肾脏。

此后卢远航等^[31]采用同样的给药治疗方案,又治疗了 93 例早期糖尿病肾病患者,其中 48 例加用 iv 苦参碱 80 mg/d 组与治疗前、45 例不加用苦参碱组比较,显著降低空腹血糖、空腹血清胰岛素、胆固醇、甘油三酯、尿素氮、肌酐、TNF- α 、IL-6、胰岛素抵抗指数及尿白蛋白排出率,显著升高胰岛素敏感指数和脂联素水平。而单用格列喹酮组只有空腹血糖、尿素氮和尿白蛋白排出率明显低于治疗前水平,说明苦参碱在辅助治疗糖尿病肾病中能够降低尿微量白蛋白的排泄,升高脂联素水平,提高组织对胰岛素的敏感性,而这些作用可能与其降低患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平有关。

7 结语

苦参碱具有抗内毒素性肾损伤、抗化疗药肾损伤、抗免疫性肾损伤、抗尿酸性肾病、抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化和抗糖尿病肾病的作用。苦参碱肾脏保护作用的机制可能是下调脂多糖识别受体的表达、抑制 JAK/STAT 通路、抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路和抑制 ERK1/2 通路,从而阻断 NF- κ B 炎症信号通路和 TGF- β 1/Smad 通路,减轻肾脏炎症反应和细胞外基质沉积,产生延缓肾组织纤维化的作用。苦参碱既能对抗 TGF- β 1 的作用也能抑制 TGF- β 1 表达,由于苦参碱能抑制血管紧张素 II 的 I 型受体的表达和对抗血管紧张素 II 所致的心肌成纤维细胞增殖^[32],推测苦参碱还可能通过对抗血管紧张素诱导 TGF- β 1 表达而保护肾脏。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 苦参碱的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2571-2578.
- [2] 苏婕,金玉,党红星. 苦参碱对脂多糖诱导人肾胚肾小球系膜细胞 STAT1,3 及 CTGF、PDGF 表达的影响 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(2): 178-182.
- [3] 张宏文,金玉. 苦参碱对大鼠肾小球硬化早期防护作用的实验研究 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(10): 737-740.
- [4] 高健,梁耀军,金玉,等. 苦参碱对阿霉素诱导的肾小球硬化大鼠 STAT3 信号分子的影响 [J]. 第四军

- 医大学学报, 2008, 29(8): 730-733.
- [5] 梁耀军. JAKs/STATs 信号转导通路在肾小球硬化中的作用及苦参碱对其影响的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [6] 曹彦星. 苦参碱对肾小球硬化大鼠 MMP-1, TIMP-1 表达的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [7] 周晓菊, 李宇宁, 张秀敏, 等. 苦参碱对阿霉素损伤足细胞的干预作用及 mTOR 的表达 [J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(8): 757-761.
- [8] 张秀敏. 苦参碱对肾小球硬化大鼠 mTOR 及裂孔隔膜蛋白 nephrin 的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [9] 刘亮亮. 苦参碱对阿霉素诱导大鼠肾损害的保护作用及对 podocin、 α -actinin-4 的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [10] 高 鸣, 金 晟. 苦参碱对肾小球硬化大鼠肾脏保护作用的研究 [J]. 临床肾脏病杂志, 2005, 5(5): 230-232.
- [11] 金 晟. 苦参碱对肾小球硬化大鼠肾脏保护作用的研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2005.
- [12] 胡欣梦, 宋雅珊, 麻 锐, 等. 苦参碱对顺铂诱导的肾小管上皮细胞损伤的保护作用 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 706-710.
- [13] 景 宇, 白亚君, 付 平, 等. 苦参碱对大鼠慢性环孢素肾毒性的保护作用的实验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38(3): 451-455.
- [14] 景 宇, 白亚君, 陶 治, 等. 苦参碱对大鼠慢性环孢素肾毒性模型 TGF- β 1 和 BMP-1 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(5): 259-262.
- [15] 陈 斌. 苦参碱对肾移植大鼠静脉血 IL-10 及 CD44 表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2005.
- [16] 许足三. 苦参碱对肾移植大鼠静脉血 IL-6 及 TFN- γ 表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2005.
- [17] 龙向阳, 许足三, 陈 斌, 等. 苦参碱对肾移植大鼠静脉血 IL-2 的影响 [J]. 天津药学, 2007, 19(1): 11-13.
- [18] 卢远航, 易 晔, 龙 利, 等. 苦参碱干预狼疮样小鼠肾组织表达 MCP-1、核因子- κ B 及肾损伤的作用 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(19): 1469-1474.
- [19] 吴 璠. 苦参碱对炎症状态下肾小管上皮细胞 B7-H1 mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(2): 5-7.
- [20] 卢远航, 唐 俊, 邓安国, 等. 苦参碱对腺嘌呤致大鼠肾小管-间质纤维化的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(18): 1384-1388.
- [21] Lu Y H, Chang M X, Deng A G. Effects of matrine on adenine induced chronic tubulointerstitial fibrosis in rats [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2006, 15(1): 59-65.
- [22] 李 磊, 金 玉, 张宏文. 苦参碱抑制大鼠间质纤维化的实验研究 [J]. 四川中医, 2005, 23(2): 6-9.
- [23] 金 玉, 李 磊, 张宏文. 苦参碱对单侧输尿管梗阻和肾间质纤维化调节作用研究 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(4): 278-281.
- [24] 付 平, 冯 梅, 张 翥, 等. 苦参碱对 UUO 模型肾小管间质 MMP-3、TIMP-1 和 FN 影响的实验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2005, 36(6): 816-819.
- [25] 付 平, 冯 梅, 张 翥, 等. 苦参碱对肾小管间质 MMP-3 和 TIMP-1 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(2): 80-82.
- [26] 付 平, 张 翥, 冯 梅, 等. 苦参碱对肾小管间质 CTGF 和 α -SMA 影响的实验研究 [J]. 四川医学, 2005, 26(10): 1074-1076.
- [27] 傅松波, 汤旭磊, 贾丽云, 等. 苦参碱对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 35(3): 343-344.
- [28] 丁 芳. 糖尿病大鼠肾组织 CTGF 的表达变化及苦参碱对其干预的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2007.
- [29] 姚花梅. 苦参碱通过 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路参与糖尿病大鼠肾功能损伤的机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [30] 卢远航, 周 颖, 易 晔. 苦参碱对早期糖尿病肾病病人纤溶活性和血粘度的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(3): 209-212.
- [31] 卢远航, 易 晔, 冀倩倩. 苦参碱对糖尿病肾病患者血清 IL-6、TNF- α 水平和胰岛素敏感性的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(24): 4585-4588.
- [32] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱的心脏保护作用及其机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 153-158.

[责任编辑 解学星]