

肾康注射液(SKI)对大鼠糖尿病肾病的保护作用及可能机制研究

徐艳梅,熊艳,黄杰,许琛,汪磊,赵夏,张璐璐,许传文*

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院 肾内科,湖北 武汉 430030)

摘要:目的:探究肾康注射液(SKI)对大鼠糖尿病肾病的保护作用及可能机制。方法:选取60只SD大鼠,随机分为正常组、糖尿病组、低、高剂量组四组各15只,糖尿病组、低、高剂量组大鼠进行糖尿病肾病模型建立,建模成功后分别使用2g/kg、4g/kg的肾康注射液对低、高剂量组大鼠进行干预,正常组、糖尿病组使用生理盐水干预。对四组大鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、 β 2-MG、血清胱抑素C(CysC)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平进行检测,检测四组大鼠肾重指数,并对肾组织中血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、结缔组织生长因子(CTGF)、纤粘蛋白(FN)、COL-IV、 α -SMA、血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、ROS水平及RhoA、ROCK1表达进行检测。结果:高剂量组大鼠FBG、FINS、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR、 β 2-MG、CYS-C、SCR、BUN水平低于糖尿病组、低剂量组($P < 0.05$)。高剂量组大鼠肾重及肾重指数低于低剂量组($P < 0.05$)。高剂量组大鼠肾组织ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF、FN、COL-IV、 α -SMA、MDA、ROS水平低于糖尿病组、低剂量组, SOD水平高于糖尿病组、低剂量组($P < 0.05$)。高剂量组大鼠肾组织RhoA、ROCK1相对表达量低于糖尿病组、低剂量组($P < 0.05$)。结论:肾康注射液能够改善糖尿病肾病大鼠胰岛素抵抗及肾脏病变、细胞内皮损伤、慢性炎症、氧化应激以及肾间质纤维化状况,RhoA/ROCK信号通路可能是肾康注射液对大鼠糖尿病肾病起到保护作用机制之一。

关键词:肾康注射液;糖尿病肾病;胰岛素抵抗;肾间质纤维化

中图分类号: R587.1

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)06-0638-05

糖尿病是我国最为常见的慢性病之一,老年人群为主要发病群体^[1,2]。我国人口老龄化现象不断加重,糖尿病发病率一直居高不下。糖尿病症状的发生发展会引起一系列的并发症,其中糖尿病肾病是较为常见的糖尿病合并症,主要临床表现为蛋白尿、慢性高血糖,病情严重的会发展成为终末期肾脏病^[3,4]。肾康注射液是治疗糖尿病肾病以及其他肾脏疾病的中药制剂,具有一定的临床治疗效果。有学者通过临床研究表明,肾康注射液能够改善糖尿病肾病患者肾功能以及脂代谢紊乱状况,从而达到治疗目的。但是肾康注射液具体作用机制还未研究透彻。本研究建立糖尿病肾病大鼠模型,使用肾康注射液进行干预,观察效果。

1 材料与方法

1.1 材料

选取60只SD健康雄性大鼠,由吉林大学动物

实验中心提供,年龄3~5月,平均(4.1±0.7)月;体重220~234g,平均体重(226.9±4.7)g。在相对湿度50%~55%、温度(24.1±2.1)℃的环境中喂养大鼠1周,光照12h/天。本文研究获我院伦理委员会批准。

主要试剂:肾康注射液(西安世纪盛康药业有限公司,国药准字Z20040110,规格:20mL/支);链脲佐菌素(Sigma公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组及建模 参照苏衍进^[5]等研究中建模方法并作出适当改动,进行糖尿病肾病模型建立。按随机数字表法将所有大鼠分为正常组、糖尿病组、低剂量组、高剂量组四组各15只。对所有大鼠隔夜禁食16h,糖尿病组、低剂量组、高剂量组大鼠一次性腹腔注射60mg/kg STZ,正常组大鼠注射等量生理盐水。5天后检测大鼠血糖,血糖>16.7mmol/L视为糖尿病模型建模成功。分别使用2g/kg、4g/kg的肾康注射液对低、高剂量组大鼠进行干预,正常

收稿日期: 2020-07-17; 修回日期: 2020-10-30

基金项目: 武汉市卫计委课题(wz15d10)

作者简介: 徐艳梅(1979-),女,华中科技大学同济医学院附属普爱医院肾内科副主任医师。

通讯作者: 许传文,主任医师, E-mail: chuanwenxu@sina.com 华中科技大学同济医学院附属普爱医院肾内科, 430030

组、糖尿病组大鼠使用等量生理盐水进行干预,所有大鼠均连续干预4周。

1.2.2 TG、TC水平检测 取各组大鼠尾部静脉血2mL,2000r/min离心处理15min后分离上清液,在-80℃环境中保存待检。胆固醇氧化酶法检测TC水平:准备3个试管并分别标记为标准管、测定管及空白管,标准管中添加50 μ L胆固醇标准液、1.5 μ L酶试剂;测定管中添加50 μ L血清、1.5 μ L酶试剂;空白管中添加50 μ L蒸馏水、1.5 μ L酶试剂。3个试管分别摇晃均匀,常温环境静置5~10min后使用分光光度计进行比色,在500nm波长处以空白管调零,记录吸光度,并对血清TC水平进行计算。脂肪酶法检测TG水平:使用脂肪酶对甘油三酯进行水解,并使用甘油激酶对生成的甘油进行催化,生成3-磷酸甘油后使用甘油磷酸氧化酶进行催化,对血清TG水平进行计算。

1.2.3 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR水平检测 使用血糖检测仪对各组大鼠FBG、HbA1c水平进行检测,检测FINS水平,对HOMA-IR水平进行计算,计算公式:HOMA-IR=FINS(国际单位/L)×空腹葡萄糖(mmol/L)/22.5。

1.2.4 散射比浊法检测 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平 对提取的待测标本在凝固的过程中发生变化的散射光确定检测,在光探测器为九十度直角的单色光源中向血清样本加凝血激活剂,在样品凝块的过程中,散射光的强度会慢慢增加,当血清样本完全凝固后,光探测器会发生变化,会送到检测器上处理并且描出凝固曲线后检测 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平的变化。

1.2.5 肾重指数检测 对所有大鼠体重进行统计,之后对四组大鼠进行全麻处理,采用断头法处死,将大鼠肾组织取出,称取大鼠肾重量,并对肾重指数进行计算。

1.2.6 HE染色处理 将大鼠肾组织固定在4%甲醛中,完全浸泡,于24h后行常规石蜡包埋及连续切片。首先将切片烤干后进行脱蜡处理,之后顺序置入不同浓度的酒精中各复水3min。使用苏木精染色15min后清洗三次,使用盐酸酒精分化处理30s,充分清洗之后使用1%伊红染色,使用酒精进行脱水处理后进行脱蜡处理,封片后使用显微镜进行观察。

1.2.7 酶联免疫吸附实验法检测ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF、FN、COL-IV、 α -SMA、MDA、SOD、ROS水平 将血清置于室温后,标记酶标板,制作标准品,然后取出试剂盒,以一比二的稀

释液稀释样品;在反应孔上依次加入稀释好的待测血清和标准品100 μ L/孔,放置37℃恒温孵育箱中湿育2h;然后用专用的洗涤液将反应板清洗3次以后,再加入抗体工作液(1:100倍稀释后)100 μ L/孔,放于37℃恒温孵育箱中湿育45min;继续清洗反应板4次后,在反应孔内加入TMB溶液100 μ L/孔,置于37℃恒温孵育箱中湿育45min后在反应孔内加入终止液100 μ L/孔终止反应,在450nm波长测定吸光度,经绘制标准曲线计算ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF、FN、COL-IV、 α -SMA、MDA、SOD、ROS水平。

1.2.8 RhoA、ROCK1表达检测 蛋白质印迹法检测RhoA、ROCK1表达:取150℃Ripa裂解液,1.5℃PMSF冰中孵育30min,4c1500r/min离心15min,取上清。每个样品取15g蛋白,聚丙烯酰胺凝胶电泳,转入PDVF膜,5%脱脂牛奶常温下密封2h。加入抗体过夜。取出后使用TBST液冲洗,结合二抗,60min后清洗、显色,对RhoA、ROCK1相对表达量进行检测。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间对比行LSD-t检验,多组间比较行F检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组大鼠生化指标水平比较

正常组大鼠FBG、FINS、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR水平均低于其他三组,且糖尿病组大鼠FBG、FINS、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR水平高于低、高剂量组,高剂量组大鼠FBG、FINS、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR水平低于低剂量组,具有统计学差异($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 四组大鼠血清 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平比较

正常组大鼠血清 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平均低于其他三组,且糖尿病组大鼠血清 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平高于低、高剂量组,高剂量组大鼠血清 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平低于低剂量组,具有统计学差异($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 四组大鼠肾重及肾重指数比较

正常组大鼠肾重及肾重指数均低于其他三组,糖尿病组大鼠肾重及肾重指数高于低、高剂量组,且高剂量组大鼠肾重及肾重指数低于低剂量组,具有统计学差异($P < 0.05$)(见表3)。

表1 四组大鼠各项生化指标及胰岛素抵抗水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)	FINS(μ U/mL)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR
正常组	4.69 \pm 0.72	15.63 \pm 2.26	1.70 \pm 0.16	0.94 \pm 0.10	5.01 \pm 0.12	1.10 \pm 0.05
糖尿病组	29.11 \pm 3.15*	36.88 \pm 4.25*	2.42 \pm 0.26*	3.08 \pm 0.42*	10.98 \pm 1.23*	14.36 \pm 2.55*
低剂量组	20.03 \pm 3.08**	31.62 \pm 4.11**	2.11 \pm 0.23**	2.21 \pm 0.29**	8.22 \pm 0.85**	11.16 \pm 2.31**
高剂量组	15.33 \pm 2.73** Δ	23.85 \pm 3.52** Δ	1.92 \pm 0.19** Δ	1.32 \pm 0.17** Δ	6.36 \pm 0.56** Δ	6.22 \pm 1.06** Δ
F	21.89	11.42	5.15	11.19	13.69	28.03
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:与正常组比较,* P <0.05;与糖尿病组比较,** P <0.05;与低剂量组比较, ΔP <0.05。下表同。

表2 四组大鼠血清 β 2-MG、CYS-C、SCr、BUN水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	β 2-MG(mg/L)	CYS-C(mg/L)	SCr(mmol/L)	BUN(mmol/L)
正常组	2.21 \pm 0.23	0.67 \pm 0.27	38.54 \pm 3.56	6.77 \pm 0.85
糖尿病组	6.61 \pm 0.86*	4.02 \pm 0.76*	86.97 \pm 7.55*	26.88 \pm 2.68*
低剂量组	5.13 \pm 0.64**	2.98 \pm 0.63**	71.33 \pm 6.32**	20.53 \pm 2.41**
高剂量组	3.65 \pm 0.51** Δ	1.26 \pm 0.40** Δ	52.69 \pm 4.96** Δ	11.85 \pm 1.56** Δ
F	14.95	7.11	13.46	16.61
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表3 四组大鼠肾重及肾重指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾重(g)	肾重指数($\times 10^{-3}$)
正常组	15	1.19 \pm 0.09	2.28 \pm 0.11
糖尿病组	15	2.16 \pm 0.23*	5.59 \pm 0.35*
低剂量组	15	1.83 \pm 0.18**	4.49 \pm 0.31**
高剂量组	15	1.56 \pm 0.14** Δ	3.36 \pm 0.24** Δ
F		22.82	23.77
P		< 0.05	< 0.05

2.4 四组大鼠肾脏组织病理学观察

正常组大鼠肾组织细胞排列整齐,细胞形态完整;糖尿病组大鼠肾小球结构、大小不规则,肾脏组

织细胞排列较为紊乱,细胞外基质增多;低、高剂量组大鼠肾小球略微肥大,结构基本完整,肾脏组织细胞排列较为整齐(见图1)。

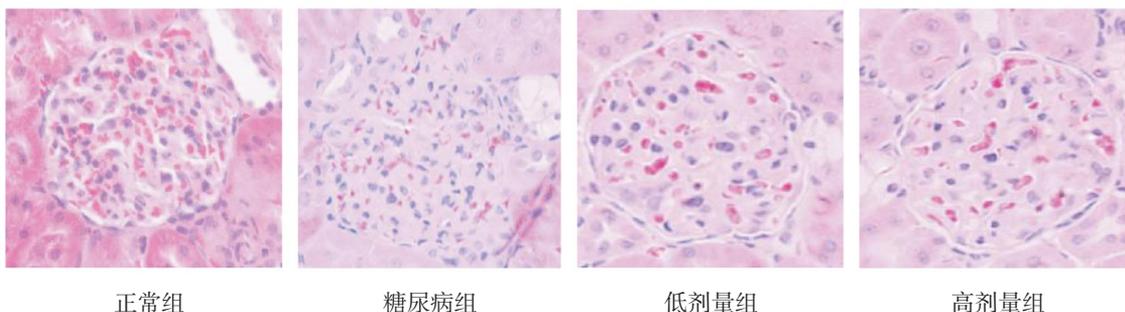


图1 四组大鼠肾脏组织病理学观察图HE染色($\times 400$)

2.5 四组大鼠肾组织细胞黏附分子、细胞因子水平比较

正常组大鼠肾组织 ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF 水平均低于其他三组,且糖尿病组

大鼠肾组织 ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF 水平高于低、高剂量组,高剂量组大鼠肾组织 ICAM-1、VCAM-1、IL-6、TGF- β 1、CTGF 水平低于低剂量组,具有统计学差异(P <0.05)(见表4)。

表4 四组大鼠肾组织细胞黏附分子、细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ICAM-1($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1(mg/L)	IL-6(pg/mL)	TGF- β 1(pg/L)	CTGF(pg/L)
正常组	249.55 \pm 36.58	452.36 \pm 52.63	78.63 \pm 8.55	465.22 \pm 20.54	92.33 \pm 20.11
糖尿病组	579.22 \pm 51.17*	753.88 \pm 71.66*	365.21 \pm 36.54*	894.36 \pm 46.32*	245.36 \pm 35.61*
低剂量组	456.33 \pm 47.52**	632.85 \pm 63.54**	253.78 \pm 30.16**	731.33 \pm 42.15**	205.21 \pm 30.52**
高剂量组	336.85 \pm 40.23** Δ	546.21 \pm 57.32** Δ	125.86 \pm 21.55** Δ	576.85 \pm 37.55** Δ	151.77 \pm 26.33** Δ
F	30.45	19.70	44.36	49.20	21.74
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.6 四组大鼠肾组织纤维化指标及氧化应激反应指标水平对比

正常组大鼠肾组织 FN、COL-IV、 α -SMA、MDA、ROS 水平均低于其他三组, SOD 水平高于其他三组, 且糖尿病组大鼠肾组织 FN、COL-IV、 α -

SMA、MDA、ROS 水平高于低、高剂量组, SOD 水平低于低、高剂量组, 高剂量组大鼠肾组织 FN、COL-IV、 α -SMA、MDA、ROS 水平低于低剂量组, SOD 水平高于低剂量组, 具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 5)。

表5 四组大鼠肾组织纤维化指标及氧化应激反应指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	FN	COL-IV($\mu\text{g/L}$)	α -SMA(pg/mL)	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)	ROS(ng/L)
正常组	85.11 \pm 6.35	14.22 \pm 1.23	372.19 \pm 42.55	1.15 \pm 0.06	99.63 \pm 16.53	351.64 \pm 32.65
糖尿病组	247.36 \pm 15.22*	26.35 \pm 2.35*	765.85 \pm 71.44*	2.64 \pm 0.23*	68.52 \pm 10.23*	476.52 \pm 45.21*
低剂量组	200.35 \pm 13.49**	22.17 \pm 2.21**	632.87 \pm 62.33**	2.13 \pm 0.16**	77.33 \pm 10.52**	423.11 \pm 43.06**
高剂量组	134.51 \pm 10.63	18.33 \pm 1.86** Δ	492.36 \pm 50.26** Δ	1.52 \pm 0.11** Δ	87.36 \pm 12.21** Δ	384.55 \pm 38.65** Δ
F	57.16	26.57	27.50	36.42	9.30	13.01
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.7 肾康注射液对 RhoA/ROCK 信号通路相关蛋白相对表达量的影响

正常组大鼠肾组织 RhoA、ROCK1 相对表达量均低于其他三组, 且糖尿病组大鼠肾组织 RhoA、ROCK1 相对表达量高于低、高剂量组, 高剂量组大鼠肾组织 RhoA、ROCK1 表达低于低剂量组, 具有统计学差异($P < 0.05$)(见表 6, 图 2)。

表6 肾康注射液对 RhoA/ROCK 信号通路相关蛋白相对表达量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	只数(n)	RhoA	ROCK1
正常组	15	1.00 \pm 0.01	1.00 \pm 0.01
糖尿病组	15	1.85 \pm 0.08*	1.78 \pm 0.07*
低剂量组	15	1.67 \pm 0.06**	1.53 \pm 0.06**
高剂量组	15	1.35 \pm 0.04** Δ	1.32 \pm 0.03** Δ
F		49.31	58.78
P		< 0.05	< 0.05

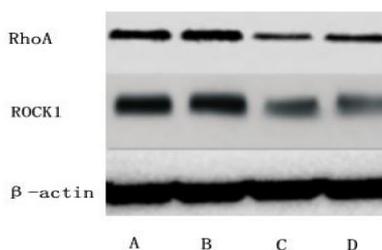


图2 RhoA、ROCK1 表达 WB 图

3 讨论

TC、TG 水平变化参与机体氧化应激反应, 二者水平异常变化能够导致机体炎症介质水平上调, 促使机体血糖水平异常升高^[6-8]。使用肾康注射液对糖尿病肾病模型大鼠进行干预后, TG、TC 水平出现明显下降, 肾康注射液能够有效控制糖尿病肾病大鼠 TG、TC 水平, 进而改善大鼠内皮受损程度以及氧化应激反应。FINS、HOMA-IR 是两种常见的胰岛素指标, 用于糖尿病症状的临床检测^[9,10]。本研究显示, 使用肾康注射液进行干预, 糖尿病肾病大鼠 FINS、HOMA-IR 水平下降, 说明肾康注射液能够有效控制糖尿病肾病大鼠 FINS、HOMA-IR 水平, 改善大鼠胰岛素抵抗状况。

黏附分子是一种介导细胞与细胞之间、细胞与细胞质之间黏附作用的膜表面糖蛋白, 在机体炎症反应、免疫应答等病理过程中发挥重要作用^[11], VCAM-1、ICAM-1 都是临床常用的细胞黏附分子, VCAM-1 主要介导单核细胞的粘附, ICAM-1 主要分布在平滑肌细胞、上皮细胞、内皮细胞以及白细胞中, 是介导黏附反应重要的一个黏附分子^[12,13]。有学者在研究中表示, 糖尿病肾病症状的发展伴随着炎症反应^[14], IL-6 是临床常用的炎症因子, 检测

IL-6水平能够对炎症反应严重程度进行评价^[15]。TGF- β 1是十分关键的促纤维化生长因子,有学者在研究中表明,TGF- β 1在机体肾间质纤维化形成过程中发挥着重要作用,此外, FN、COL-IV、 α -SMA在肾间质纤维化发生发展中也至关重要。本研究显示,使用肾康注射液进行干预,糖尿病肾病大鼠VCAM-1、ICAM-1、IL-6、TGF- β 1、FN、COL-IV、 α -SMA水平受到明显的下调,说明肾康注射液能够通过调控大鼠VCAM-1、ICAM-1、IL-6、TGF- β 1、FN、COL-IV、 α -SMA水平,缓解糖尿病模型大鼠炎症反应以及肾间质纤维化状况,从而起到干预效果。

有学者在研究中表示,糖尿病肾病的发生发展与氧化应激反应密切相关。本文研究结果显示,使用肾康注射液对糖尿病肾病模型大鼠进行干预后,糖尿病肾病模型大鼠SOD、MDA、ROS水平受到明显调控,说明肾康注射液能够通过调控SOD、MDA、ROS水平而改善糖尿病肾病模型大鼠氧化应激反应,从而发挥干预效果。

大量实验研究表明,糖尿病肾病发病与RhoA/ROCK信号通路的激活具有密切联系。RhoA/ROCK信号通路主要包括RhoA、ROCK1,有学者在研究中表示,RhoA/ROCK信号通路能够对肌球蛋白磷酸酶的活性进行调节,RhoA主要在细胞膜以及细胞质中表达,并且能够将ROCK1激活,使其在肾脏组织中大量表达。有学者在研究中提出,氧化应激反应与机体血管内皮功能障碍密切相关,还有实验研究表明慢性肾脏病患者活性氧类产物较高,而RhoA/ROCK信号通路的激活能够调节机体活性氧类产物蓄积,从而下调eNOS,抑制NO生成,导致机体内皮功能障碍。本研究显示,使用肾康注射液进行干预,糖尿病肾病大鼠肾组织RhoA、ROCK1相对表达量受到明显调控,说明肾康注射液能够通过调控RhoA、ROCK1表达而对大鼠肾脏组织起到保护作用。

综上所述,肾康注射液能够改善糖尿病肾病大鼠胰岛素抵抗及肾脏病变、细胞内皮损伤、慢性炎症、氧化应激以及肾间质纤维化状况,RhoA/ROCK信号通路可能是肾康注射液对大鼠糖尿病肾病起到保护作用机制之一。

参考文献

- [1]邹汶兵. 前列地尔联合福辛普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016; 32(1):18-20
- [2]Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(5):311-318
- [3]李军辉,程东生,王锋,等. 糖尿病肾病患者血脂异常与尿蛋白关系[J]. 上海交通大学学报, 2016; 50(3):478-482
- [4]Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. *J Investig Med.* 2017 Dec; 65(8):1093-1101
- [5]苏衍进,王郁金,王琴,等. 糖肾一号胶囊对糖尿病肾病大鼠的作用及其机制研究[J]. 中草药, 2017; 48(19):4011-4016
- [6]梁宁,郑青,符先先,等. 糖尿病肾病患者尿微量白蛋白/肌酐、血尿酸水平的相关性研究[J]. 中国基层医药, 2017; 24(12):1761-1764
- [7]王磊,刘玮. 自拟大黄水蛭合剂对糖尿病患者TG、TC、LDL-C和HDL-C的影响[J]. 河北医药, 2016; 38(24):3776-3778, 3781
- [8]王永海,江梅菊,王琳,等. 阿托伐他汀联合二甲双胍治疗老年2型糖尿病伴血脂异常的效果[J]. 中国医药导报, 2018; 15(13):113-116, 155
- [9]刘丽敏. 血液透析联合血液灌流治疗对终末期糖尿病肾病患者胰岛素抵抗与营养状态的影响效果分析[J]. 安徽医药, 2016; 20(7):1360-1362, 1363
- [10]王大鹏,高萍. 血液灌流联合序贯透析对终末期糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及微炎症状态的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018; 10(1):87-90
- [11]汪菲,高向阳,张蓉,等. 糖尿病肾病患者血清炎症因子、vWf、VEGF及黏附分子水平变化及意义[J]. 海南医学院学报, 2017; 23(16):2207-2210
- [12]金海英,张敏. VCAM-1、AOPP、HbA1c和FBG在二甲双胍治疗糖尿病肾病患者中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018; 25(1):50-53
- [13]黎明娟. 益肾降糖饮协定方对2型糖尿病肾病患者 γ -GGT、MCP-1、ICAM-1水平的影响[J]. 环球中医药, 2018; 11(6):945-948
- [14]江思瑜,梁婵,吴晓光,等. 利拉鲁肽对糖尿病肾病患者炎症因子影响的研究进展[J]. 中国药房, 2017; 28(2):280-283
- [15]张素英,李瑞静,李瑞杰,等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病大鼠肾功能及Toll样受体4、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 水平的影响[J]. 河北中医, 2018; 40(10):1546-1550