

益气解毒活络方对早期糖尿病肾病大鼠的防治作用

杨芳^{1,3}, 李敬林^{2*}, 依秋霞¹, 生生¹

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032;
3. 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110034)

[摘要] **目的:**观察益气解毒活络方对早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠血流变和纤维蛋白原(Fib)及前列腺素E₂(PGE₂)的影响。**方法:**采用高脂高糖饲料喂养合并腹腔注射小剂量链尿佐菌素(streptozocin, STZ)方法建立糖尿病(DM)大鼠模型。以西药盐酸贝那普利作阳性对照, 中药干预以益气解毒活络中药复方(12.78 g·kg⁻¹)分别灌胃治疗8, 10周。实验结束后, 检测大鼠空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血β₂微球蛋白(β₂-MG)及尿微量白蛋白(MALB); 光镜观察肾组织形态结构变化(HE染色); 血流变仪测定全血黏度(高切、中切、低切); 凝血4项分析仪测定血浆Fib; 酶联免疫吸附实验(Elisa法)检测血浆及肾组织PGE₂的含量。**结果:**模型组大鼠FBG, HbA1c及血β₂-MG、全血黏度、血浆Fib、尿MALB较正常组明显升高(P<0.05), PGE₂含量升高(P<0.05); 与模型组比较, 各治疗组大鼠FBG, HbA1c及血β₂-MG、全血黏度、血浆Fib、尿MALB显著降低(P<0.05), PGE₂含量下降(P<0.05); 模型组大鼠出现明显的肾脏形态学异常, 各治疗组肾脏病变明显减轻。**结论:**DN的发病机制可能与血流变、Fib的异常及PGE₂密切相关, 益气解毒活络中药复方防治DN的发生发展可能是通过调节血流变、血浆Fib及纠正PGE₂的异常实现的。

[关键词] 益气解毒活络方; 糖尿病肾病; 血流变; 纤维蛋白原; 尿微量白蛋白; 前列腺素E₂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0165-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110165

Protective and Therapy Effect of Compound Chinese Medicine Yiqi Jiedu Huoluo Fang in Rats with Diabetes Nephropathy

YANG Fang^{1,3}, LI Jing-lin^{2*}, YI Qiu-xia¹, SHENG Sheng¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China;
3. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110034, China)

[收稿日期] 20130702(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173153)

[第一作者] 杨芳, 主治医师, 博士, 从事糖尿病肾病的基础与临床及老年病研究, Tel: 13940564751, E-mail: yf--000000@163.com

[通讯作者] *李敬林, 主任医师, 博士研究生导师, 硕士, 从事糖尿病及其合并症的实验与临床及老年病研究, Tel: 13066655461, E-mail: jinglinli666@sina.com

[11] Huber Margit A, Ninel Azoitei, Bernd Baumann, et al. NF-κB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression [J]. J Clin Invest, 2004, 114(4): 569.

[12] Park B K, H Zhang, Q Zeng, et al. NF-kappa B in breast cancer cell promotes osteolytic bone metastasis by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF [J]. Nat Med, 2007, 13(1): 62.

[13] Singh Anurag, Jeffrey Settleman. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the

war on cancer [J]. Oncogene, 2010, 29(34): 4741.

[14] Byers Lauren Averett, Lixia Diao, Jing Wang, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(1): 279.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To investigate the effects of compound Chinese medicine Yiqi Jiedu Huoluo fang on hemorheology and fibrinogen (Fib), prostaglandin E₂ (PGE₂) level in rats with diabetes nephropathy (DN). **Method:** The rat model was established by feeding of HG and HF diet with peritoneal injection of streptozocin (STZ). Interfere with benazepril (8 weeks) and herbs (12.78 g·kg⁻¹, 8, 10 weeks). Fasting blood-glucose (FBG), haemoglobin A1c (HbA1c) and β₂-microglobulin (β₂-MG) and microalbuminuria (MALB), PGE₂ (Elisa) were tested. The renal pathological changes were evaluated by HE staining. Observed the changes of hemorheology and Fib, PGE₂. **Result:** The level of FBG, HbA1c, β₂-MG, hemorheology and Fib, MALB, PGE₂ in the model group were higher obvious (*P* < 0.05), the other group were lowed. The renal pathological changes were obviously in the model group, and the therapy group were all alleviated. **Conclusion:** The pathological changes of kidney tissue have a relationship with hemorheology and Fib, PGE₂, herbs of Yiqi Jiedu Huoluo fang in percent and cure to diabetic mellitus (DN) may by regulating the abnormal of hemorheology and Fib and PGE₂.

[Key words] Yiqi Jiedu Huoluo fang; diabetic nephropathy; hemorheology; fibrinogen; MALB; PGE₂

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (diabetic mellitus, DM) 最常见、最严重的并发症之一,是慢性肾炎最常见病因,严重影响 DM 患者的预后,也是 DM 患者死亡的主要原因。在因肾衰竭而进行透析或肾移植治疗中, DN 占 25% ~ 30%^[1]。糖尿病患者一旦进入临床糖尿病肾病期,就失去了恢复的机会,因此早诊断、早治疗对改善其预后至关重要。现代医学研究表明, DN 早期存在明显的血流动力学异常^[2],其中涉及血液的高凝状态、凝血紊乱、前列腺素 E₂ (PGE₂) 的异常分泌^[3]。李敬林教授根据中医“瘀血”病机及现代络病理论^[4],提出以益气解毒活络中药复方治疗早期 DN,观察其对实验性 DN 大鼠血流变、血浆纤维蛋白原 (Fib)、血浆及肾组织 PGE₂ 的影响。

1 材料

1.1 动物与饲料 健康 SPF 级 Wistar 大鼠,体重 (280 ± 20) g,雌雄各半,共 74 只,动物许可证号 SCDK-2010-0001,购于辽宁长生生物技术有限公司。基础饲料配方:40% 玉米面、10% 鱼粉、10% 豆饼、26% 白面、10% 麸子、1% 复合维生素、1% 粗盐、2% 矿物质。高脂高糖饲料配方:10% 猪油、2.5% 胆固醇、61.5% 普通饲料、20% 蔗糖、10% 胆酸盐、5% 蛋黄粉。基础饲料和高脂高糖饲料均由沈阳市于洪区前民动物饲料加工厂加工。

1.2 药物 益气解毒活络中药复方:由免煎中药配方颗粒黄芪 40 g,黄精 40 g,黄连 6 g,虎杖 30 g,泽兰 20 g,水蛭粉 6 g 组成 (江阴天江药业有限公司),实验时以蒸馏水溶解;盐酸贝那普利片,批号 0804X1077 (北京诺华制药有限公司),实验时取出片剂研成粉末,以蒸馏水配制成所需浓度。

1.3 试剂和仪器 柠檬酸、柠檬酸钠 (北京化学试剂公司),快速血糖仪及血糖试纸 (强生中国医疗器材有限公司),链尿佐菌素 (STZ,美国 Sigma 公司),PGE₂ 大鼠 ELISA 检测试剂盒 (上海越研生物科技有限公司),CX7 型全自动生化分析仪 (美国 Beckman),LBY-N6C 血流变分析仪 (普利生),AC-500 型凝血四项分析仪 (日本 Sysmex)。

2 方法

2.1 DN 模型的制备及成功标准 将大鼠适应性喂养 1 周,按体重分层随机分为正常组 10 只,造模组 64 只。正常组给予基础饲料喂养,自由饮水。造模组给予高脂高糖饲料喂养,1 周后,禁食不禁水 12 h,一次性腹腔注射 STZ 溶液 42 mg·kg⁻¹ (STZ 溶于 0.1 mol·L⁻¹、pH 4.2 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液中,避光配制),72 h 后,大鼠尾静脉采血,以空腹血糖 ≥ 16.7 mol·L⁻¹ 为 DM 模型成功标准,未达标准者剔除实验。2 周后,收集 DM 成模大鼠的 24 h 尿液,测量尿微量白蛋白 (MALB) (辽宁医学院附属三院临床检验中心),将测量结果在 30 ~ 300 mg/24 h 的大鼠纳入正式实验。

2.2 分组及处理 58 只 DM 成模大鼠,按血糖随机分为模型组 16 只、西药 (盐酸贝那普利) 组 14 只、中药预防组 (预防组) 14 只、中药治疗组 (治疗组) 14 只,继续高脂高糖喂养,自由饮水,每天换一次垫料,保持干燥。预防组大鼠在 DM 成模后立即灌胃,每日 1 次,连续 10 周;正常组、模型组大鼠每日给予生理盐水灌胃;盐酸贝那普利组、治疗组给予相应药物灌胃治疗,灌胃容积均为 0.01 mL·g⁻¹,给药量为人体等效剂量 (g·kg⁻¹) 的 6.3 倍,每日 1 次,连续 8 周。

2.3 标本采集 治疗结束后,收集 24 h 尿液,3 500 r·min⁻¹离心 10 min,取上清待测尿 MALB。空腹状态下,4 mL·kg⁻¹标准,10%水合氯醛肌肉麻醉,腹主动脉采血,留取血清、血浆及全血标本检测大鼠空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量白蛋白(MALB)。于冰上迅速剥离肾脏,去除被膜,置于4%多聚甲醛中固定,行石蜡切片,HE染色后观察肾组织形态学改变,血流变仪测定全血黏度。

2.4 数据处理 实验结束后,各组随机抽取7只大鼠进行各项指标检测。全部数据用SPSS 10.0统计软件进行处理。计量资料各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,用LSD法进行两两比较, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 一般情况 除正常组外,各组大鼠均出现多

食、多饮、多尿症状,体重增长慢,反应迟钝,皮毛干枯无光泽,并有不同程度的脱毛、眼病及尾部溃烂等。各治疗组上述一般情况较模型组有明显改善。实验过程中,模型组大鼠死亡2只,盐酸贝那普利组、预防组各死亡1只,治疗组死亡2只,死亡原因可能是感染或糖尿病酮症酸中毒。

3.2 各组大鼠FBG、HbA1c及血 β_2 -MG的改变 见表1。与正常组比较,模型组大鼠的FBG、HbA1c及MALB均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠FBG、HbA1c及MALB均显著降低($P < 0.01$),其中以预防组效果最好。各治疗组中,预防组大鼠FBG降低最明显,与治疗组差异明显($P < 0.01$),与盐酸贝那普利组无差异;预防组大鼠HbA1c较其他治疗组低,但无统计学意义;预防组大鼠MALB降低最明显,与其他各治疗组有显著差异($P < 0.01$)。

表1 益气解毒活络方对大鼠FBG、HbA1c及MALB的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	MALB/mg·d ⁻¹
正常	10	-	7.24 ± 1.40	6.29 ± 1.08	26.37 ± 1.47
模型	14	-	30.19 ± 2.10 ¹⁾	23.78 ± 5.33 ¹⁾	76.64 ± 6.47 ¹⁾
盐酸贝那普利	13	0.9 × 10 ⁻³	20.43 ± 2.02 ^{1,2)}	14.73 ± 1.31 ^{1,2)}	56.80 ± 5.54 ^{1,2,3)}
中药预防	13	12.78	18.79 ± 1.71 ^{1,2)}	12.51 ± 4.01 ^{1,2)}	37.99 ± 5.13 ^{1,2)}
中药治疗	12	12.78	22.76 ± 2.51 ^{1,2,3)}	15.76 ± 3.61 ^{1,2)}	65.93 ± 7.69 ^{1,2,3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与中药预防组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 各组大鼠肾组织形态学改变 见图1。光镜下正常组大鼠肾小球结构完整,轮廓清晰,未见细胞增生,毛细血管基底膜(GBM)、系膜区、细胞外基质(ECM)未见异常改变;模型组大鼠肾小球GBM增厚,ECM增多,系膜区增宽,部分肾小管上皮空泡变性,肾小管萎缩;各药物干预组上述病理改变有不同程度的改善,较模型组明显减轻。

3.4 各组大鼠全血黏度的改变 见表2,与正常组

比较,模型组大鼠高切、中切、低切血黏度均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠高切、中切、低切血黏度均显著降低($P < 0.01$);预防组大鼠高切、中切、低切血黏度较其他各治疗组低,其高切与治疗组有差异($P < 0.05$),与盐酸贝那普利组无明显差异;其中切与治疗组差异明显($P < 0.01$),与盐酸贝那普利组有差异($P < 0.05$);其低切与盐酸贝那普利组、治疗组差异显著。

表2 益气解毒活络方对大鼠全血黏度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	全血黏度/mPa·s		
			高切	中切	低切
正常	10	-	4.09 ± 0.32	5.46 ± 0.47	9.00 ± 0.87
模型	14	-	8.47 ± 0.56 ¹⁾	11.66 ± 0.97 ¹⁾	23.02 ± 1.61 ¹⁾
盐酸贝那普利	13	0.9 × 10 ⁻³	6.66 ± 0.47 ^{1,2)}	10.04 ± 0.92 ^{1,2,3)}	16.40 ± 2.17 ^{1,2,4)}
中药预防	13	12.78	6.20 ± 0.51 ^{1,2)}	8.91 ± 0.44 ^{1,2)}	13.06 ± 0.79 ^{1,2)}
中药治疗	12	12.78	6.85 ± 0.49 ^{1,2,3)}	10.37 ± 0.90 ^{1,2,4)}	16.28 ± 1.66 ^{1,2,4)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与中药预防组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表3同)。

3.5 各组大鼠血浆Fib、血 β_2 -MG的改变 见表3。与正常组比较,模型组大鼠血浆Fib、血 β_2 -MG显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠血浆

Fib、血 β_2 -MG显著降低($P < 0.01$);以预防组大鼠血浆Fib及血 β_2 -MG降低最明显,但与其他各治疗组无明显差异。

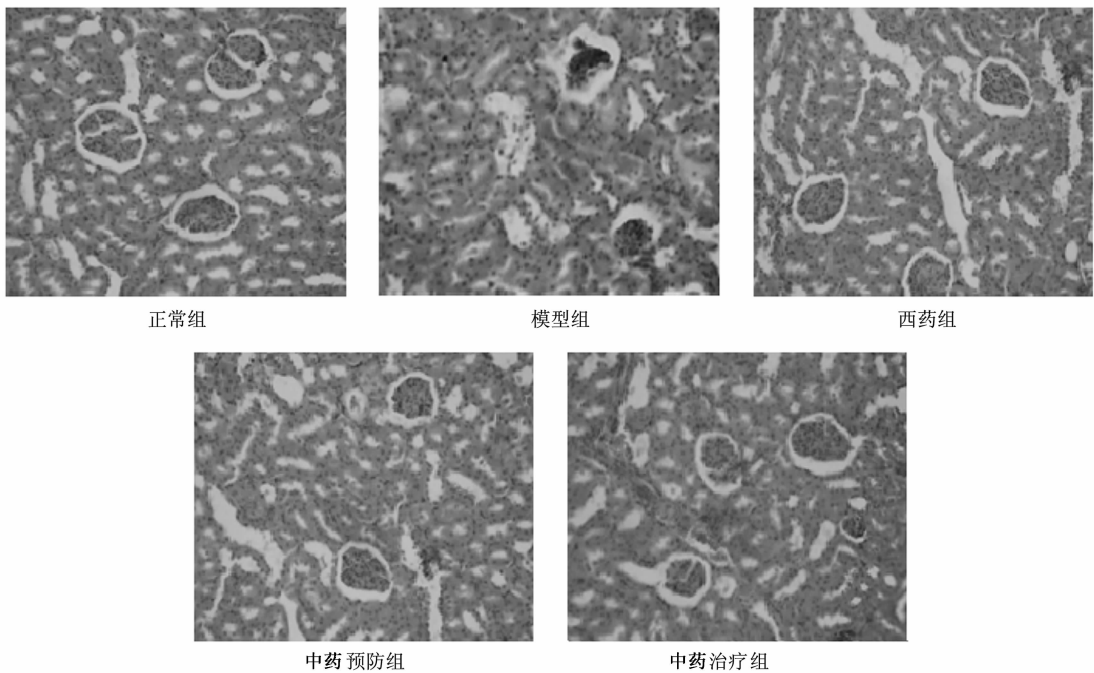


图 1 益气解毒活络方对早期 bN 大鼠肾组织形态学的影响 (HE 染色, $\times 400$)

表 3 益气解毒活络方对早期 bN 大鼠血浆 Fib, β_2 -MG 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Fib/ $g \cdot L^{-1}$	β_2 -MG/ $\mu g \cdot L^{-1}$
正常	10	-	1.64 \pm 0.11	0.06 \pm 0.01
模型	14	-	3.13 \pm 0.13 ¹⁾	0.12 \pm 0.02 ¹⁾
盐酸贝那普利	13	0.9×10^{-3}	2.31 \pm 0.24 ^{1,2)}	0.08 \pm 0.01 ^{1,2)}
中药预防	13	12.78	2.22 \pm 0.19 ^{1,2)}	0.08 \pm 0.01 ^{1,2)}
中药治疗	12	12.78	2.42 \pm 0.19 ^{1,2)}	0.09 \pm 0.01 ^{1,2)}

3.6 各组大鼠血浆及肾组织中 PGE₂ 的改变 见表 4。与正常组比较,模型组大鼠血浆及肾组织 PGE₂ 显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠血浆及肾组织 PGE₂ 显著降低 ($P < 0.01$);以预防组大鼠血浆及肾组织 PGE₂ 降低最明显,与盐酸贝那普利组有差异 ($P < 0.01$),与治疗组无明显差异。

表 4 益气解毒活络方对早期 DN 大鼠血浆及肾组织中 PGE₂ 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	PGE ₂ / $ng \cdot L^{-1}$	
			血浆	肾组织
正常	10	-	7.81 \pm 0.01	7.63 \pm 0.02
模型	14	-	11.91 \pm 0.13 ¹⁾	10.55 \pm 0.04 ¹⁾
盐酸贝那普利	13	0.9×10^{-3}	9.34 \pm 0.42 ^{1,2,3)}	9.34 \pm 0.44 ^{1,2,3)}
中药预防	13	12.78	8.43 \pm 0.30 ^{1,2)}	8.30 \pm 0.18 ^{1,2)}
中药治疗	12	12.78	8.56 \pm 0.12 ^{1,2)}	8.57 \pm 0.15 ^{1,2)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与中药预防组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

DN 是 DM 常见的慢性微血管并发症之一,是一

种高糖介导的以微血管的血流动力学改变为起点^[5],继而发生以毛细血管基底膜增厚和系膜基质扩展为特征的肾小球硬化症。在 DN 前期,有 40% 的患者有微量蛋白尿,被用作早期 DN 的诊断指标^[6],此时肾功能损伤尚可逆转^[7],血 β_2 -MG 增加提示肾小球滤过率下降^[8],因此积极寻求有效的治疗方法对于控制和延缓 DN 的发展具有重要的临床意义。

DM 患者的易患因素分析表明,血瘀证的发生与 DN 密切相关,其发生率为 60% ~ 90%^[9],且随着病情发展,血瘀兼证率进行性上升。李敬林教授认为,瘀毒损伤肾络在 DN 的发生发展中作用尤为重要,毒邪入络,络脉阻滞,闭塞不通致瘀为糖尿病肾病的病机,糖尿病肾病瘀血证的形成大致与下列因素有关:因虚致瘀、水停致瘀、病邪致瘀、久病致瘀。

现代医学研究表明,糖尿病患者体内普遍存在高凝状态,高凝导致血小板黏附聚集活性增强并形成微血栓,进一步促使血小板大量活化,从而出现亚临床症状,即微血管病变;血黏度增高加重肾脏缺血、缺氧,肾小球基底膜中硫酸类肝素减少,导致肾小球基底膜通透性增加,产生蛋白尿。高凝、高黏、血流缓慢等血液流变学变化可加速肾功能损害。血管内皮细胞是凝血、纤溶调控的中心。生理状态下的内皮细胞主要发挥抗凝活性,糖尿病患者由于高血糖引起血液流变学异常,通过改变内皮细胞变应力激活内皮细胞,使得凝血与纤溶系统失衡。Fib 是一个重要的凝血因子,反映凝血亢进和纤溶活力

下降,是血栓形成的前提物质,也是公认的增加血液黏滞度和促进红细胞聚集的决定性因素,Fib增高使血浆和全血黏度增大,利于肾小球内微血栓的形成;同时,Fib作为一种炎症因子,其升高本身就预示着血管壁炎症的存在,上述因素都可以加速肾小球病变。同时, DN 大量蛋白尿时,血浆蛋白下降, Fib 合成增加,无法从尿中漏出而在血中蓄积,进一步加重血液的高凝状态^[9]。有研究证明,高纤维蛋白原血症是 DN 进展独立危险因素^[10]。PGE₂ 是重要的炎性介质,也是一类重要的信号分子,参与了 IR 的发生发展,其生成可导致胰岛 β 细胞的功能损伤^[11]。

本实验益气解毒活络中药复方由免煎颗粒剂黄精、黄芪、黄连、虎杖、泽兰及水蛭粉组成。黄精性平、味甘,入脾、肾经,用于治疗脾胃虚弱,内热消渴等症;《日华子本草》载:“黄芪助气,……治消渴”,黄芪益气而利水、化痰;《新修本草》载黄连:“疗渴为最……”;虎杖清热解毒,活血通经,《本草纲目》“用虎杖、海浮石(烧过)、乌贼骨、丹砂,等分为末,渴时,以麦门冬汤冲服二钱”;泽兰活血化瘀,行水消肿,为治疗消渴瘀阻水停的良药;水蛭是治疗“瘀血”“水结”的要药。现代药理研究证明,黄精能够降糖、调脂;体外实验证明,黄精可直接抑制系膜细胞与成纤维细胞的繁殖,抑制细胞外基质的合成,从而延缓肾脏损伤的进程;黄精还能降低 BUN,增加肾毒素的排泄;黄芪具有降低尿蛋白、轻微降压和保护肾功能作用,改善糖、脂及蛋白质代谢,抑制糖尿病大鼠早期肾重/体重增加,降低血黏度及纤维蛋白原浓度,调节机体免疫功能,减轻氧自由基损伤,抑制炎症因子,减少纤维生成等作用^[12];黄芪总皂苷是黄芪治疗血瘀证的药理学基础;黄连可降糖、降脂、促进高糖状态下胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抗炎、降压及抑制血小板聚集的作用;虎杖鞣质具有良好的降血糖活性、降低血清胆固醇,白藜芦醇葡萄糖苷可以抑制血小板聚集;虎杖总蒽醌可能通过对 DN 肾皮质 Smad3 的影响从而发挥对 DN 肾脏的保护作用^[13];虎杖配伍黄芪,对 DN 糖、脂代谢及血流变具有调节作用^[14];泽兰降血脂、改善血小板的聚集状态、降低全血黏度、有效扩张微血管的管径而加快血流速度^[15];水蛭可以减少蛋白尿、抑制血小板聚集、抗凝、促纤溶、抗栓、降血脂及改善血液流变和高凝状态。

大量研究表明,纠正 DN 早期的血流动力学异常可有效延缓 DN 的发生发展。本研究结果显示,益气解毒活络中药复方干预各组 DN 大鼠的血流变

及 Fib 及 PGE₂ 均较模型组有明显改善,尿 MALB 显著降低,结合本研究结果认为, DN 的发病机制与血流变、Fib 及 PGE₂ 的异常改变关系密切,益气解毒活络中药复方可能是通过益气化痰、改善血流量、抗凝及改善微循环的作用纠正血流动力学障碍及 Fib、PGE₂ 的异常,降低 MALB,从而对 DN 起了较好的防治作用。本实验中,不同治疗阶段的中药复方对观测指标的影响有一定差异,为此后的进一步研提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] 王保法,李红. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 国外医学:内科学分册,2006,33(9):393.
- [2] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):344.
- [3] Uriuhara A, Miyata S, Liu B F, et al. Methylglyoxal induces prostaglandin E₂ production in rat mesangial cells[J]. Kobe J Med Sci,2008,53(6):305.
- [4] 许成群,王元,孙永亮. 糖尿病肾病“肾络瘀阻”理论及其应用[J]. 中医研究,2013,26(4):3.
- [5] 杨朔,邱英明. 糖尿病治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 山东中医杂志,2009,28(9):609.
- [6] 霍煜霞. 尿微量白蛋白检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 实用医技杂志,2012,19(1):43.
- [7] 贾野,崔文鹏,张冬梅,等. 单核细胞趋化蛋白-1 和高敏 C 反应蛋白在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及其临床意义[J]. 中国老年学杂志,2009,29(17):2431.
- [8] 马丽,张伟平,涂斌. 血清胱抑素 C 和血尿 β_2 -微球蛋白对糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 实用医药杂志,2011,28(2):116.
- [9] 张永杰. 糖尿病血瘀证机理及活血化瘀法应用之探讨[J]. 中国热带医学,2004,4(6):1022.
- [10] 陈小敏,杨香玖. 2 型糖尿病肾病的相关危险因素[J]. 福建医科大学学报,2005,39(2):206.
- [11] 凌家俭,韩晓. 一氧化氮在胰岛 β 细胞内对环加氧酶 2 表达、前列腺素 E₂ 合成的影响及前列腺素 E₂ 引起胰岛 β 细胞功能紊乱作用机制的研究[D]. 南京:南京医科大学,2005:86.
- [12] 余凌,李惊子,王海燕. 黄芪、当归在肾脏疾病中的应用及其机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(5):396.
- [13] 王辉,刘永生,李伟,等. 虎杖总蒽醌对糖尿病肾病模型小鼠肾皮质 TGF- β_1 、Smad3 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):158.
- [14] 王辉,叶同生,陈素华,等. 虎杖不同配伍对糖尿病肾病大鼠糖脂代谢及血液流变学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(12):181.
- [15] 聂波,黄锋,刘勇,等. 泽兰抗氧化活性的研究及活性部位的筛选[J]. 中国中药杂志,2010,35(13):1754.

[责任编辑 邹晓翠]