

丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠肾脏足细胞的影响

李中南*, 刘珊珊, 张帆, 熊园园, 陆瑞敏, 方朝晖

(安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

[摘要] **目的:**观察具有益气养阴活血作用的丹蛭降糖胶囊(DJC)对糖尿病大鼠肾脏足细胞的影响。**方法:**取大鼠55只,分为2组,除正常组外,其余组给予高脂饲料,按 $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给大鼠ip链脲佐菌素(STZ)溶液1次。造模成功后,再分为正常组,模型组,吡格列酮组($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),DJC高、低剂量组($1.08, 0.54\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。除模型组和正常组外,药物组连续ig 8周。称取质量后处死大鼠,取大鼠肾脏、肾皮质,采用电子显微镜观察肾小球足细胞超微结构并观察肾脏病变程度,测定各组大鼠尿微量白蛋白(U-mAlb),血肌酐(SCr),肾重比。**结果:**模型组大鼠肾小球基底膜明显增厚,足突广泛融合甚至消失,足突裂孔数减少,基底膜内发现有电子致密物沉积,足细胞胞浆内线粒体明显减少,嵴有断裂部分,有空泡变性,并且有脂滴沉积;DJC高、低剂量组足细胞损伤较模型组明显减轻,基底膜增厚不明显,足突增宽、部分有融合,与正常组相近;吡格列酮组足细胞损伤较模型组明显减轻。肾脏病理报告显示,模型组毛细血管袢结构欠清,肾小球体积增大,肾小球内细胞数增加,系膜区明显增宽,基膜增厚,肾小球囊腔增大,呈空泡变性,肾间质血管增生,可见明显的炎细胞浸润。用药后DJC高、低剂量组肾脏病变不显著,肾小球、肾小管结构清晰,高剂量组改变程度优于低剂量组。与模型组比较,DJC高、低剂量组U-mAlb显著降低($P < 0.01$),肾重比下降($P < 0.01, P < 0.01$),SCr水平未见明显变化。**结论:**具有益气养阴活血作用的丹蛭降糖胶囊明显减轻了糖尿病大鼠的足细胞损伤,改善了肾脏病变程度,降低了U-mAlb,提示本方有保护肾功能的作用。

[关键词] 益气养阴活血法; 丹蛭降糖胶囊; 糖尿病大鼠; 肾脏足细胞

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015010145

Effect of Danzhi Jiangtang Capsules on Kidney Podocyte in Diabetic Rat Model LI Zhong-nan*, LIU Shan-shan, ZHANG Fan, XIONG Yuan-yuan, LU Rui-min, FANG Zhao-hui (Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Anhui University of traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Danzhi Jiangtang capsules (DJC) on kidney podocyte platelet in type 2 diabetes rat model. **Method:** Diabetes rat model were established using a high calorie diet and streptozotocin induction (intraperitoneal injection, $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Fifty-five rats were randomly divided into five groups; normal group, model group, high-and low-dose DJC group ($1.08, 0.54\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), pioglitazone group ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). The rats received intragastric administration of corresponding medicines for 8 weeks. The proportion of kidney, urine albumin and serum creatinine were measured, and the podocyte ultrastructure was observed by electron microscope. **Result:** Glomerular basement membrane was thickened, foot process was fused or even disappeared, foot processes hiatus were reduced, the electron dense deposited in the basement membrane and mitochondria in the cytoplasm of podocytes were significantly reduced, rupture of mitochondrial cristae, vacuolar degeneration and lipid droplets were found in model group. Injury of podocytes in high-and low-dose Danzhi groups was significantly less than that in the model group. Meanwhile, basement membrane thickening was not obvious, foot process was broadened even fused. The result was better in the high-dose DJC group than that in the pioglitazone group. Renal pathology report showed that model group had unclear capillary loops, increased glomerular volume and number, widened mesangial area, increased glomerular cyst cavity and vacuolar degeneration, vascular proliferation in renal interstitial and apparent inflammatory cell infiltration were found. It showed that the above changes had good improvement in high and low-dose DJC groups, and high-dose DJC group

[收稿日期] 20140714(001)

[基金项目] 国家中医临床研究中心业务建设科研专项(JDZX2012004)

[通讯作者] *李中南, 硕士, 主任医师, 从事内分泌代谢病研究, Tel:0551-62850012, E-mail:LZN5151307@sohu.com

obtained better results. Moreover, the level of urinary albumin and the proportion of kidney weight were decreased in the all DJC groups ($P < 0.01$), while serum creatinine has no change as compared with model group.

Conclusion: DJC may have kidney protection effect which is contributed by reducing the injury of podocytes and the level of urine micro albumin in diabetic rats.

[**Key words**] Yiqi Yangyin Huoxue method; Danzhi Jiangtang capsules; diabetic rat model; kidney podocyte

糖尿病肾病是微血管并发症之一,发病率逐渐增高,已成为终末期肾病的常见病因。目前越来越多的证据显示肾脏足细胞作为肾小球滤过屏障的最外层,在肾小球通透性改变,肾脏损害的发生发展中起着关键作用,已成为研究的新热点。糖尿病肾病会致足细胞损伤。主要表现为肾小球足细胞数量减少,足突融合,足突裂孔膜蛋白的丢失。实验性糖尿病大鼠肾脏组织中存在广泛氧化应激和代谢紊乱,这可能是导致肾脏足细胞形态和功能异常的重要因素。研究还表明足细胞形态学变化,涉及到蛋白尿的发生和人类及实验性肾脏疾病的发展,此是糖尿病肾病损伤的重要靶向目标^[1-2]。因此保护足细胞,防止足细胞损害,是防治糖尿病肾病的重要课题。已有研究证实中药有改善足细胞受损,减少蛋白尿的排泄作用^[3]。本次实验中笔者选用具有益气养阴活血通络的丹蛭降糖胶囊(DJC)观察对肾脏足细胞、肾脏病理及尿白蛋白的影响,并对糖尿病肾病的发病机制进行初步探讨。

1 材料

1.1 动物 健康雄性SD大鼠55只,体重(220 ± 20)g,购自于安徽医科大学动物实验中心,合格证号SCXK(皖)2012-2013。大鼠一般状态良好,毛发茂盛有光泽,进食进水及活动正常,反应灵敏。

1.2 药物与试剂 丹蛭降糖胶囊(DJC,安徽中医药大学第一附属医院药物制剂中心提供,由太子参、丹皮、地黄、菟丝子、泽泻、水蛭组成0.35g/粒,批号20130890)。盐酸吡格列酮(卡司平,杭州中美华东制药有限公司生产,批号130801);链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号s0130);血肌酐(SCr)试剂(日本和光纯药工业株式会社,批号AJ489-AT490),尿微量白蛋白(U-mAlb)试剂(德国西门子子公司,批号153989B)。

1.3 仪器 美国强生血糖仪(强生医疗器材有限公司),JEM-1230型透射电子显微镜(日本电子公司),7600全自动生化分析仪(日本株式会社),特定蛋白仪(德国西门子公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 取大鼠55只,适应性喂养1周后,随机选出9只为正常组,其余组一次性ip STZ 35 mg·kg⁻¹(临用前以pH 4.4的0.1 mmol·L⁻¹柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液新鲜配制),120 h后尾静脉采血,以随机血糖≥16.7 mmol·L⁻¹为造模成功^[1]。造模成功后,将成模的糖尿病大鼠随机分为模型组9只,吡格列酮组9只,DJC高剂量组10只,DJC低剂量组9只。按人与大鼠单位体重折算系数给予吡格列酮组给予10 mg·kg⁻¹ig,DJC高剂量组为1.08 g·kg⁻¹,DJC低剂量组为0.54 g·kg⁻¹,正常组和模型组予以生理盐水5 mL·kg⁻¹,每天新鲜配置药液,ig一次,连续8周,持续给予高脂饲料进食(蛋白质14%,脂肪25%,碳水化合物50%,胆固醇5%,猪油10%),正常组予基础饲料喂养(蛋白质19%,脂肪8%,碳水化合物50%)。每两周末尾静脉采血测随机血糖,处死前一天代谢笼收集3 h新鲜尿液标本,送安徽中医药大学第一附属医院检验科,采用散射比浊法测定U-mAlb。期间未成模动物3只,实验中间因血糖过高死亡2只,皮肤感染死亡3只,动物互相打斗死亡1只。

2.2 SCr测定、肾皮质取材及电镜观察 干预8周后,予3%水合氯醛10 mL·kg⁻¹ip麻醉,取血清,采用肌酐酶法测定血肌酐,迅速分离双肾,取出1 mm³大小肾皮质,固定于2.5%戊二醛中(4℃)4~6 h,PBS(pH 7.2)中洗2~12 h后,将组织固定于1%饿酸中1 h,30%,50%乙醇脱水各15 min,70%醋酸铀乙醇饱和液中浸泡6~12 h,80%,95%乙醇脱水各15 min,环氧树脂Epon812浸润2 h后包埋,入45℃烤箱中12 h,65℃烤箱48 h,LKB-NOVA型超薄切片机(瑞典产)切片,醋酸铀饱和水溶液水洗30 min后,枸橼酸铅染液染色,JEM-1230型透射电子显微镜下观察肾小球足细胞超微结构。

2.3 基底膜厚度计算 以1 cm为单位将基底膜分成若干个点,然后测定每点处基底膜的厚度,再把各点基底膜的厚度相加设为X,计算其测定的点数设为Y,最后以X/Y即得各组肾小球毛细血管基底膜

的平均厚度。

2.4 显微镜下观察各组肾组织的变化 常规病理切片, HE 染色, 光学显微镜下 ($\times 400$ 倍), 观察肾组织形态及病理变化程度。

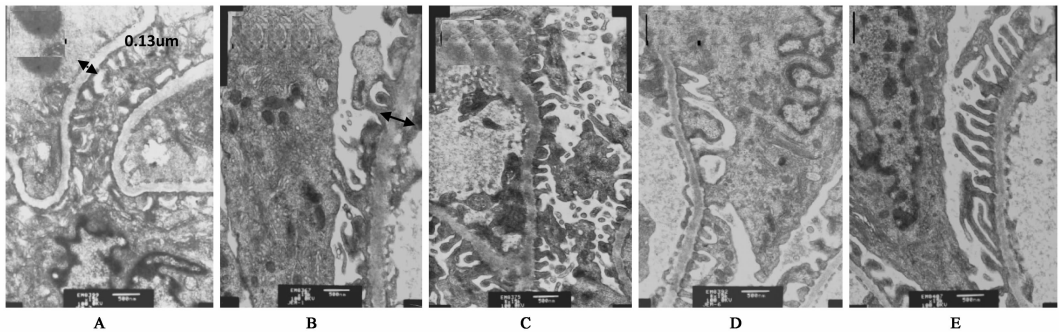
2.5 大鼠体质量及双肾质量 计算肾质量与体质量的比值为肾/体重比值。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数间比较采用两独立样本 t 检验, 多组样本均数间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况 成模之后糖尿病大鼠出现多饮多尿多食等症状, 体重下降, 毛发易脱落, 光泽度减少, 精神不振, 弓背蜷体, 反应迟钝。予丹蛭降糖方治疗 8 周后, 上述症状减轻, 毛发光泽, 活动度良好, 反应敏感, 体重增加, 与正常组比较, 无显著性差异。

3.2 对肾小球毛细血管基底膜厚度及大鼠足细胞超微结构的影响 透射电镜下可见正常组基底膜基本均匀一致, 厚度在正常范围, 足突清晰可见, 排列整齐, 紧贴于毛细血管基底膜, 无融合; 模型组大鼠肾小球毛细血管基底膜明显增厚, 足突广泛融合大部分消失, 足突裂孔数明显减少, 基底膜内发现有电子致密物沉积, 足细胞胞浆内线粒体明显减少, 嵴有断裂部分有空泡变性, 并且有脂滴沉积; 与模型组比较, 吡格列酮组肾小球毛细血管基底膜厚度降低, 足突部分融合, 足细胞胞浆内线粒体嵴的损伤较模型组明显减轻, DJC 低剂量组肾小球毛细血管基底膜厚度降低, 足突增宽、少数有融合, 足细胞内线粒体损伤较模型组明显减轻, 与模型组比较有改善, DJC 高剂量组肾小球毛细血管基底膜厚度降低且较均匀, 增厚不明显, 足突融合较少, 排列较整齐, 接近正常组肾小球。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C. 吡格列酮 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D. DJC $0.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; E. DJC $1.08 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图 1 DJC 对大鼠肾脏足细胞超微结构的影响 ($\times 15\,000$)

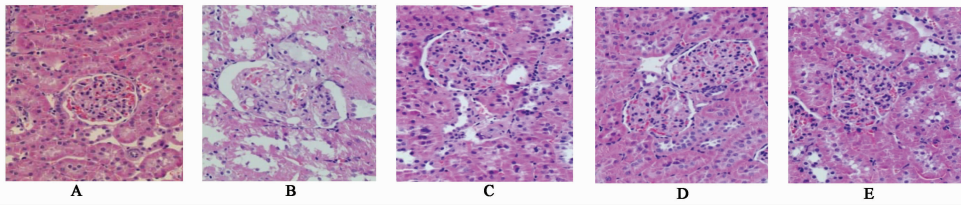
Fig. 1 Effect of DJC on podocyte ultrastructure of rats ($\times 15\,000$)

3.3 对大鼠肾脏病理的影响 光镜观察各组肾组织病理变化, 显示正常组肾小球表面光滑, 形状规则, 基底膜薄, 球内系膜细胞少而稀疏; 肾小管结构清晰, 基底膜无改变, 肾间质未见炎细胞浸润; 与正常组比较, 模型组毛细血管祥结构欠清, 肾小球体积明显增大, 肾小球内细胞数大量增加, 系膜区明显增宽, 基膜增厚, 可见肾小球增生, 肾小球囊腔增大且不规则; 肾小球管腔增大, 呈空泡样变性, 部分肾小管萎缩, 肾间质血管增生, 见明显的炎性细胞浸润; 与模型组比较, DJC 高剂量组病变不显著, 肾小球、肾小管结构基本清晰。偶见极少量肾小球体积增大, 肾小球内细胞数略增加, 肾间质有少量炎性细胞浸润, 与正常组比较无明显差异。DJC 低剂量组肾小球和肾小管病理变化与模型组比较有明显改善。见轻度肾小球体积增大, 肾小球内细胞数略增加, 肾小管腔轻度增大, 肾间质见少量炎细胞浸润, 基膜略

增厚; 吡格列酮组肾小球体积缩小, 肾小球内细胞数减少, 基膜略增厚, 肾小管腔缩小, 肾间质见少量炎性细胞浸润。DJC 高剂量组病理学改善程度较低剂量组明显。见图 2。

3.4 对大鼠 U-mAlb, SCr, 肾重比的影响 与正常组相比, 模型组大鼠 U-mAlb 明显升高 ($P < 0.01$), 与模型组比较, DJC 两组的 U-mAlb 显著下降 ($P < 0.01$)。动物造模后, 肾重比升高 ($P < 0.01$), 予 DJC 后, 高、低剂量组的肾重比下降 ($P < 0.01, P < 0.05$), 各组 SCr 指标无统计学意义。见表 1。

3.5 对糖尿病模型大鼠体质量的影响 造模后, 模型组、各药物组大鼠体质量基本相近, 经统计学处理无意义。给药 8 周后, 模型组体质量与造模后比较增长缓慢, 药物组体质量增长快 ($P < 0.01$), 丹蛭高剂量组与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 2。



A. 正常组; B. 模型组; C. DJC 1.08 g·kg⁻¹组; D. DJC 0.54 g·kg⁻¹组; E. 吡格列酮 10 mg·kg⁻¹

图 2 DJC 对糖尿病各组大鼠肾脏病理变化的影响

Fig. 2 Effect of DJC on kidney pathological changes in diabetic rodent model (HE, ×400)

表 1 DJC 对糖尿病模型大鼠 U-mAlb, SCr 及肾重比的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of DJC on the diabetic rodent model in U-mAlb, SCr and kidney proportion ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	U-mAlb/mg·L ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹	肾重比/%
正常	-	9	6.3 ± 0.6	17.6 ± 4.1	0.58 ± 0.06
模型	-	9	15.9 ± 6.9 ²⁾	17.2 ± 6.2	0.97 ± 0.29 ²⁾
DJC	0.54	9	7.3 ± 1.5 ⁴⁾	19.6 ± 5.2	0.69 ± 0.21 ³⁾
	1.08	10	6.2 ± 0.9 ⁴⁾	16.8 ± 6.2	0.63 ± 0.11 ⁴⁾
吡格列酮	0.01	9	6.5 ± 0.9 ⁴⁾	16.3 ± 2.1	0.65 ± 0.22 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(表 2 同)。

表 2 DJC 对糖尿病模型大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of DJC on the weight in diabetic rodent model ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	造模后/g	给药 4 周/g	给药 8 周/g
正常	-	9	413.22 ± 28.96	463.55 ± 40.15	496.66 ± 42.09
模型	-	9	410.75 ± 69.52	451.25 ± 98.41	457.05 ± 90.62 ¹⁾
DJC	0.54	9	402.77 ± 32.74	445.11 ± 66.19	475.33 ± 62.84 ⁶⁾
	1.08	10	403.27 ± 77.13	459.45 ± 91.08	490.81 ± 96.15 ^{3,6)}
吡格列酮	0.01	9	401.75 ± 39.48	459.05 ± 54.69	484.25 ± 64.28 ^{3,6)}

注:与造模后比较⁵⁾P < 0.05, ⁶⁾P < 0.01。

4 讨论

足细胞即肾小球脏层上皮细胞,覆盖于肾小球基底膜外侧,是避免机体蛋白丢失的一道屏障。基因突变、血流动力学异常、免疫因素、高糖、高脂及氧化应激均能导致足细胞结构异常,数量减少,这可能是糖尿病肾病发生、发展的病理生理基础^[2-4]。

ROS 参与糖尿病状态下对肾细胞的损伤,高糖可通过 ROS 启动足细胞凋亡,诱导其从基底膜上脱落,使肾小球内足细胞结构受损,数目减少,肾小球滤过屏障破坏,导致大量蛋白尿漏出^[5-6]。本实验观察到电镜下模型组大鼠肾小球基底膜明显增厚,部分有裸露,足突增宽,融合明显,足细胞减少,提示高糖状态使肾小球足细胞结构受损,这与文献报道相一致^[4]。ig DJC 8 周后,足细胞损伤均较模型组显著减轻,肾小球基底膜增厚不明显,足突融合较少,排列整齐。提示丹蛭降糖胶囊有下调基底膜厚度,保护足细胞的作用。肾脏病理报告,模型组肾脏受损较重,毛细血管袢结构欠清,肾小球体积明显增大,肾小球内细胞数增加,系膜区增宽,基膜增厚,可

见肾小球囊腔增大且不规则;肾小球管腔增大,呈空泡样变性,并见明显炎性细胞浸润。用药后, DJC 高剂量组肾脏病变不显著,肾小球、肾小管结构基本清晰,偶见极少量肾小球体积增大,肾小球内细胞数略增加,肾间质有少量炎性细胞浸润。改善程度优于吡格列酮组。这一效应可能与本方降低炎细胞的活性,减少单核巨噬细胞聚集密切相关。分析其机理与益气养阴活血的药物成分有关。现代药理研究证明太子参、丹皮酚提取物有明显抗氧化活性的作用,可以清除自由基、抗脂质过氧化活力^[5,7]。生地黄乙酸乙酯提取物具有较强的抗氧化活性,清除氢氧自由基的能力较强,作为一种新的自由基清除剂和天然抗氧化剂,生地黄水提液可以降低胰岛素抵抗水平、改善脂代谢紊乱,保护肾功能^[8]。水蛭具有类炎性介质拮抗作用,能高效清除循环免疫复合物,调节机体免疫功能,同时能减少肾小球内纤维蛋白相关抗原沉积、减轻肾小球系膜细胞增殖,改善肾功能^[9]。由此推断, DJC 可能通过降糖、抗氧化、减低炎症细胞的活性,清除氧自由基等多途径保护肾小

球足细胞,改善了肾功能。

U-mAlb 是糖尿病早期肾脏受损的灵敏指标。U-mAlb 在正常人的尿中排泄极少,当肾小球基底膜滤过孔径增大、入球毛细血管压升高、肾小管重吸收能力下降、电荷屏障作用降低等时,尿液中排出白蛋白量就会增多,它是肾小球滤过功能损伤的标志,也是糖尿病肾病进展的标志^[10]。本研究注意到模型组大鼠尿微量白蛋白明显高于正常组,说明高糖导致肾小球滤过功能损伤。与模型组比较,DJC 二组 U-mAlb 的漏出明显减轻。提示本方有减少尿蛋白的漏出,延缓糖尿病肾病发生的作用。其机制可能与本方降低血糖,减少肾小球内纤维蛋白相关抗原的沉积,抗炎、抗血栓,干预氧化应激等多靶点的作用相关。已有研究证实生地黄提取物能减轻大鼠的蛋白尿、提高大鼠血清白蛋白水平、改善肾功能^[11];水蛭可以有效地清除循环免疫复合物,调节机体免疫功能,减少肾小球内纤维蛋白相关抗原沉积,减少蛋白尿,减轻肾小球系膜细胞增殖^[9];泽泻有抗炎、抗血栓的作用^[12]。说明丹蛭降糖胶囊是通过中药复方作用,使肾小球滤过屏障的通透性得以改善,从而减少了尿微量白蛋白的漏出。

肾脏肥大是 DN 最早、最明显的病理改变,本次试验造模后大鼠肾脏体积和质量均增加,提示模型组大鼠肾重比显著高于正常组,而 DJC 高、低剂量组肾重比显著低于模型组。提示本方可能通过生地、丹皮、泽泻、水蛭^[7-9,12]的抗炎消肿活血作用,改善肾小球细胞基膜的通透性,增强肾小球滤过功能,从而抑制肾小球体积增大、减轻相对增高的肾质量、逆转了肾脏早期损害。对体质量有一定的影响,表 4 提示造模后各组体质量均有增加,但无统计学意义。治疗 8 周后模型组体质量增长缓慢,药物组体质量增长较快,尤其丹蛭高剂量组、吡咯列酮组与模型组比较有显著差异性。分析原因,模型组血糖升高,导致高血糖产生渗透性利尿,故体质量增长缓慢;药物组纠正了糖代谢的紊乱,尿量减少,因此体质量恢复较快。肌酐主要是通过肾小球滤过,在肾小管几乎不重吸收而排出体外,在正常情况下或肾轻度受损时肌酐排出量是基本上保持恒定的^[13]。本次实验发现血肌酐水平无明显变化,提示肾脏损伤程度较轻。

笔者认为糖尿病的病机为燥热伤阴,津液受灼导致血液黏滞,血行不畅,日久耗伤正气,致气阴两虚,气虚无力加重血瘀;久之损及脾肾,致肾虚不固,开合失司;或病久瘀血阻络。病机特点是气虚阴亏,瘀血阻络。治疗应以益气养阴活血化瘀为主。丹蛭

降糖胶囊是在阅读大量古今文献和中医证候学调查,并且参照中药药理部分最新研究成果的基础上研制出来的,由太子参、地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭组成。方中太子参补脾肾之气,地黄滋补脾肾之阴;菟丝子补肾固精;牡丹皮,水蛭活血化瘀;泽泻清热泻痰浊。本方阴阳互济,补通兼调,补不碍邪,攻不伤正。丹蛭降糖胶囊除有稳定的降血糖作用外,还具有抗炎症因子、保护内皮细胞、改善胰岛素抵抗,减轻足细胞损伤、减少尿微量白蛋白漏出等作用,具有整体调节,审因论治、标本兼治的特点。

[参考文献]

- [1] 许洪燕,方敬爱,张晓东,等. 益肾胶囊对糖尿病肾病模型肾小球足细胞的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(7):577-579.
- [2] Weil E J, Lemley K V, Yee B, et al. Podocyte detachment in type 2 diabetic nephropathy[J]. Am J Nephrol,2011,33(Suppl 1):21-24.
- [3] 李金红,陶建瓴,李航. 足细胞损伤与糖尿病肾病的研究现状[J]. 中国医学科学院学报,2010,32(5):590-596.
- [4] 王彦江,谢席胜,冯胜刚. 氧化应激与糖尿病肾病足细胞损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(7):651-653.
- [5] 熊何健,庞杰,谢主兴. 太子参提取物体外抗氧化活性研究[J]. 南开大学学报:自然科学版,2009,42(6):37-39.
- [6] 孙亮亮,李文桐,王华,等. 通络方剂对糖尿病大鼠肾小球足细胞的保护作用[J]. 第二军医大学学报,2011,32(9):955-959.
- [7] 刘雁丽,韦柳成等. 丹皮酚的药理作用、提取及含量测定方法研究进展[J]. 安徽医药,2011,15(7):896-899.
- [8] 袁保刚,何全磊,尹丹丹,等. 生地黄提取物的抗氧化活性研究[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版,2011,39(3):137-140.
- [9] 林建明,程世平,刘加林,等. 水蛭对狼疮性肾炎患者血浆内皮素和可溶性白介素-2 受体的影响[J]. 疑难病杂志,2009,8(9):535-537.
- [10] 徐红珍,王露,马正坤,等. 同型半胱氨酸、糖化血红蛋白和尿微量白蛋白联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 当代医学,2012,18(26):7-8.
- [11] 李莉. 生地黄治疗糖尿病的药理研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(4):670-672.
- [12] 黄春林,朱晓新. 中药药理与临床手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:563-564.
- [13] 张霞. 血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白/肌酐比值对诊断 2 型糖尿病患者早期肾损伤的临床价值[J]. 医疗装备,2011,24(1):36-37.

[责任编辑 周冰冰]