

· 药理 ·

左归降糖益肾方对糖尿病肾病 MKR 鼠肾组织 TGF- β_1 及 CTGF mRNA 表达的影响

陈聪, 张翔, 喻嵘*, 曾婧, 罗文娟, 唐元, 米婷, 成细华
(湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] **目的:**探讨左归降糖益肾方对糖尿病肾病骨骼肌特异性胰岛素样生长因子-1受体缺失转基因鼠(MKR鼠)转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)及结缔组织生长因子(CTGF)基因 mRNA 表达的影响。**方法:**MKR鼠60只,按性别、空腹血糖、体重随机分为4组,即空白组,模型组,左归降糖益肾方组(28.8 g·kg⁻¹),阳性药物组(格列喹酮 0.003 9 g·kg⁻¹与盐酸贝那普利 0.001 3 g·kg⁻¹),每组15只,同龄C57鼠10只作为正常组,除正常组与空白组外,其余各组高脂喂养联合单侧肾切除造成糖尿病肾病(DN)小鼠模型,造模后8周ig给予相应药物8周,留取尿标本,心脏采血处死各组小鼠。电化学法检测空腹血糖(FBG),常规生化法检测血清肌酐(SCr),尿素氮(BUN)含量,ELISA检测尿微量白蛋白含量;并取新鲜肾组织,RT-PCR检测肾组织TGF- β_1 及CTGF mRNA的表达水平;其余组织4%多聚甲醛固定24 h,HE及Masson染色观察肾组织病理变化。**结果:**与空白组比较,模型组小鼠FBG,SCr,BUN及尿微量白蛋白含量明显升高($P < 0.01$);与模型比较,左归降糖益肾方能明显降低DN小鼠FBG,降低SCr,BUN及尿微量白蛋白含量($P < 0.01$);下调TGF- β_1 mRNA及CTGF mRNA的表达水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),疗效等同于阳性药物组;与空白组比较,模型组肾组织肾小球体积缩小,肾小球萎缩,球囊腔增宽,球囊腔壁层细胞增多且异形化,左归降糖益肾方能明显改善肾组织病理损伤。**结论:**左归降糖益肾方可以通过下调TGF- β_1 mRNA及CTGF mRNA的表达水平,从而抑制肾组织纤维化的发生发展。

[关键词] 左归降糖益肾方; MKR鼠; 糖尿病肾病; 转化生长因子- β_1 ; 结缔组织生长因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)11-0093-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110093

Effect of Zuogui Jiangtang Yishen Decoction on mRNA Expressions of Renal TGF- β_1 and CTGF of MKR Mice with Diabetic Nephropathy CHEN Cong, ZHANG Xiang, YU Rong*, ZENG Jing, LUO Wen-juan, TANG Yuan, MI Ting, CHENG Xi-hua (Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the Zuogui Jiangtang Yishen decoction (ZJYD) on the mRNA expressions of renal transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and connective tissue growth factor (CTGF) of MKR mice with diabetic nephropathy. **Method:** Sixty MKR mice were divided into 4 groups, the control group, the model group, the ZJYD group (28.8 g·kg⁻¹) and the gliquidone (0.003 9 mg·kg⁻¹) combined benazepril hydrochloride (0.001 3 g·kg⁻¹) group of 15 each according to sex, fasting blood-glucose (FBG) and body weight. Another 15 C57 mice with the same age were assigned to the normal group. The diabetic nephropathy model was induced in mice by mono-nephrectomy and a high-fat diet. Eight weeks after the operation, the drugs were intragastrically administrated to the mice for eight weeks. The levels of FBG were detected by electrochemical method. Serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN) were observed by routine biochemistry quantitative assay. The urine microalbuminuria (UmALB) was observed by using ELISA. The mRNA expressions of TGF- β_1 and CTGF were analyzed by using RT-PCR. The pathological changes in the renal tissues were observed by HE staining and Masson staining. **Result:** Compared to the control group, the FBS, SCr, BUN and UmALB increased

[收稿日期] 20141021(015)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81273753);湖南省自然科学基金项目(12JJ2048,12JJ9031);湖南省高校创新平台开放基金项目(14K069);湖南省研究生科研创新项目(CX2013B321)

[第一作者] 陈聪,在读博士,从事糖尿病肾病的中医辨证规律及防治研究,Tel:15200837396,E-mail:cong781972863@sina.com

[通讯作者] *喻嵘,博士,教授,从事内分泌疾病的中医辨证规律及防治研究,Tel:0731-88458219,E-mail:yuron@21cn.com

in the model group ($P < 0.01$). Compared to the model group, the FBS, SCr, BUN and UmALB decreased, the mRNA expressions of TGF- β_1 and CTGF decreased in the ZJYD group ($P < 0.01$). Moreover, the pathological lesion of renal tissue was improved in the ZJYD group. The curative effects of ZJYD were equivalent to the gliquidone combined benazepril hydrochloride group. **Conclusion:** ZJYD could inhibit the development of renal interstitial fibrosis by down-regulating the mRNA expressions of TGF- β_1 and CTGF.

[Key words] Zuogui Jiangtang Yishen decoction; MKR mice; diabetic nephropathy; transforming growth factor- β_1 ; connective tissue growth factor

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病全身微血管病变的肾脏表现,也是糖尿病的主要死亡原因之一,已成为导致终末期肾衰竭的第二病因,仅次于肾小球肾炎^[1]。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 及结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是参与间质纤维化最关键的细胞因子之一。近年研究发现 DN 肾小球硬化及肾小管间质纤维化与 TGF- β_1 与 CTGF 的活化及异常表达密切相关^[2-6]。本课题组在前期实验研究中发现左归复方具有降低骨骼肌特异性胰岛素样生长因子-1 受体缺失转基因鼠 (MKR 鼠) 空腹血糖,改善肾功能等作用^[7-8]。本课题在前期研究基础上,进一步探讨左归降糖益肾方中剂量对 DN 模型 MKR 鼠肾组织 TGF- β_1 mRNA 及 CTGF mRNA 表达的影响,以期对糖尿病肾病的中医药防治研究提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 MKR 鼠由美国国立卫生研究院提供的 MKR 鼠 (纯合子),经自然交配后繁殖的子代用于实验观察,合格证号 SYXK (湘) 2013-0005。同龄 C57 鼠 10 只,雌雄各半,由湖南中医药大学刘柏炎教授惠赠,体重 (22 ± 3) g。MKR 鼠及 C57 鼠提供及饲养场地均为湖南中医药大学 SPF 级实验动物中心。饲养笼具,垫料,饲料,饮水均按 SPF 级实验动物的要求进行制备与消毒。

1.2 药物及试剂 左归降糖益肾方由熟地黄、黄芪、丹参等组成 (汤剂制备:经水煎煮 2 次,混合过滤后,浓缩制备成含生药浓度为 $2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药液,经灭菌后置 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中备用)。格列喹酮片 (北京万辉双鹤药业有限责任公司,批号 1120337),盐酸贝那普利片 (深圳信立泰药业股份有限公司,批号 20120901)。格列喹酮片、盐酸贝那普利片分别用生理盐水稀释,质量浓度均为 $0.33 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。药物均由湖南中医药大学第一附属医院提供,中药经本院王宇红教授鉴定均为正品,君药熟地黄为玄参科地黄 *Rehmannia glutinosa* 干燥块根的炮制加工品 (酒

炖或蒸法)。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus mongholicus* 的干燥根。动物组织总 RNA 提取试剂盒 (北京 TIANGEN 生物技术公司,批号 K9802),cDNA 反应试剂盒 (康为世纪公司,批号 21911C),引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,鼠尿微量白蛋白 (UmAlb) ELISA 试剂盒 (上海晶天生物科技有限公司,批号 20140110),高脂饲料由普通饲料加猪油 15%,胆固醇 1% 组成。

1.3 仪器 TG16W 型台式离心机 (长沙平凡仪器仪表有限公司),DCW-3510 型节能智能恒温槽 (宁波新芝生物科技股份有限公司),WD-9402 A 型 PCR 扩增仪 (北京六一仪器厂),Gel Doc XR 型凝胶成像仪 (美国 Bio-Rad 公司),BioPhotometer plus 型核酸蛋白分析仪 (德国 Eppendorf 公司)。

2 方法

2.1 分组 选取 8 周龄经遗传鉴定^[9] 的 MKR 鼠 60 只,雌雄各半,按性别、空腹血糖 (FBG)、体重随机分为 4 组,每组 15 只,分为空白组,模型组 (高脂饲料联合单侧肾切除),左归降糖益肾方组,阳性药物组 (格列喹酮片与贝那普利片),同龄 C57 鼠 10 只作为正常组。

2.2 造模 结合参考文献 [10] 法,采用高脂喂养联合单侧肾切除建立糖尿病肾病模型。课题组前期已采用该模型,并通过检测空腹血糖,肾功能等相关指标,证实该模型具有一定可行性^[8]。

2.3 给药 除空白组、正常组以外,其余各组小鼠均在造模前 1 周开始喂养高脂饲料。手术造模后 8 周,给药组小鼠分别予相应药物 *ig*。左归降糖益肾方组按临床常用剂量 2 倍,阳性药物组按临床常用剂量;70 kg 成人与 20 g 小鼠体表面积换算给药。中剂量左归降糖益肾方组 *ig* 为 $28.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,*ig* 容量为 $14.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。阳性药物格列喹酮片为 $0.0039 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,*ig* 容量为 $11.81 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,盐酸贝那普利片为 $0.0013 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,*ig* 容量为 $3.94 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。空白组,模型组及正常组则以等体积蒸馏水 *ig*,容量同中药组;定时 1 次/d,共给药 8 周。

2.4 观察项目与指标检测 取材前1 d,留取尿标本,ELISA法检测尿微量白蛋白含量,按试剂盒说明书操作;心脏采血处死各组小鼠,测FBG,禁食不禁水5 h后,尾静脉采血,电化学法血糖仪检测,并制备血清,分别用于血清肌酐(SCr),尿素氮(BUN)的检测,指标由湖南中医药大学第一附属医院全自动生化法检测。留取肾组织,分别取约20 mg大小组织,RT-PCR检测TGF- β_1 及CTGF mRNA表达水平;剩余组织4%多聚甲醛溶液中固定24 h,脱水,透明,浸蜡,包埋,制成2 μ m切片,HE常规染色及Masson染色观察肾脏病理学改变。

2.4.1 RT-PCR检测 用总RNA提取试剂盒抽提其总RNA,采用核酸蛋白分析仪测定其浓度。取1 μ g总RNA,随后用逆转录试剂盒以Oligo(dT)为引物进行逆转录反应。分别以 β -actin和GAPDH为内参基因。应用Primer 5.0软件,根据GenBank中小鼠的序列设计引物。TGF- β_1 :上游5'-GCCACTCCTGCTGCTTTCTC-3',下游5'-GTTGTTGCGGTCCACCATTA-3',产物大小517 bp。 β -actin:上游5'-CCTAGCACCATGAAGATCAA-3';下游5'-TTTCTGCGCAAGTTAGGTTTT-3',产物大小227 bp。CTGF:上游5'-CCTGACCCA ACTATGATGC-3',下游5'-CCCTTACTCCCTGGCTTT-3',产物大小499 bp。GAPDH:上游5'-ACTTGAAGGGTGGAGCCAAA-3';下游5'-CCAGGAAATGAGCTTGACA-3',产物大小608 bp。选择同一条件分别对4组基因进行PCR扩增:预变性,95 $^{\circ}$ C,5 min;94 $^{\circ}$ C变性30 s,56 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸30 s,共35个循环;最后72

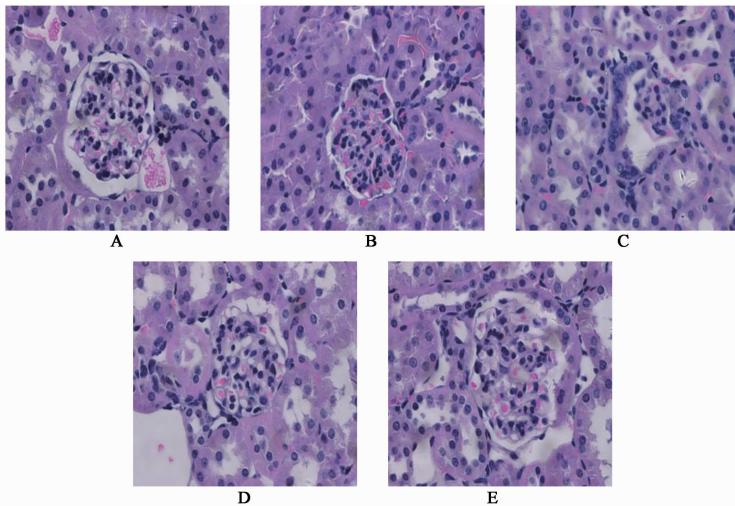
$^{\circ}$ C延伸10 min;4 $^{\circ}$ C保存。PCR产物进行2.0%琼脂糖凝胶电泳,Bio-Rad化学发光凝胶成像分析系统分析电泳条带吸光度A,分别以TGF- β_1 和 β -actin,CTGF和GAPDH电泳条带A比值计算TGF- β_1 mRNA和CTGF mRNA相对表达量。实验重复3次,取均值。

2.4.2 Masson染色 切片常规脱蜡,梯度乙醇脱水,水洗1 min;丽春红染色6 min,流水洗5 min;1%磷钼酸水溶液分化3~5 min,不经水洗;0.2%亮绿染色10~12 min,2%冰醋酸1 min,无水乙醇洗3~5 min,二甲苯透明,5 min,中性树胶封片。

2.5 统计学分析 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多个总体均值比较,数据满足正态性,采用单因素方差分析,多个样本均数的两两比较,满足方差齐性检验采用LSD检验,若不满足采用Dunnnett T3检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对DN小鼠肾组织的影响 HE染色:空白组球囊腔变小,肾小球皱缩;模型组肾小球体积缩小,肾小球萎缩,球囊腔增宽,球囊腔壁层细胞增多且异形化;与模型组比较,左归降糖益肾方组及格列喹酮片+盐酸贝那普利片组肾小球直径增大,病变程度改善;正常组肾小球,未见明显病理学改变。Masson染色:模型组肾小球纤维增生,基膜增厚,球囊腔壁层细胞增生;左归降糖益肾方组及格列喹酮片+盐酸贝那普利片组病变程度改善;正常组肾小球及肾间质,未见明显病理学改变。见图1,2。



A. 正常组;B. 空白组;C. 模型组;D. 左归降糖益肾方组 28.8 g \cdot kg $^{-1}$;E. 格列喹酮+盐酸贝那普利组(图2~3同)

图1 左归降糖益肾方对肾组织病理结构的影响(HE, $\times 400$)

Fig.1 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen decoction on renal tissues of pathological structures (HE, $\times 400$)

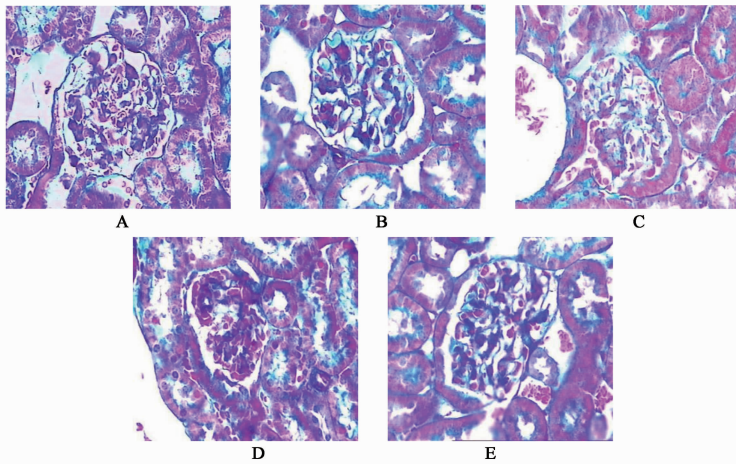


图 2 左归降糖益肾方对肾组织病理结构的影响 (Masson, $\times 400$)

Fig. 2 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen decoction on renal tissues of pathological structures (Masson, $\times 400$)

3.2 对 DN 小鼠 FBG 和尿微量白蛋白含量的影响
与空白组比较,模型组 FBG 和尿微量白蛋白含量明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归降糖益肾方组和组均能降低 DN 小鼠 FBG 和尿微量白蛋白含量 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 左归降糖益肾方对 DN 小鼠 FBG 和 UmAlb 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen decoction on contents of FBG, UmAlb of diabetic nephropathy mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	FBG /mmol·L ⁻¹	UmAlb /μg·L ⁻¹
正常	-	4.38 ± 0.19	10.53 ± 1.38
空白	-	8.10 ± 0.46 ²⁾	63.25 ± 5.78 ²⁾
模型	-	8.94 ± 0.39 ^{2,4)}	243.81 ± 12.23 ^{2,4)}
左归降糖益肾方	28.8	6.46 ± 0.28 ^{2,4,6)}	95.25 ± 6.75 ^{2,4,6)}
格列喹酮 +	0.003 9 +	6.16 ± 0.30 ^{2,4,6)}	90.65 ± 13.29 ^{2,4,6)}
盐酸贝那普利	0.001 3		

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与空白组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与模型组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.3 对 DN 小鼠 SCr 及 BUN 的影响 与空白组比较,模型组 SCr 和 BUN 明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归降糖益肾方组和格列喹酮片 + 盐酸贝那普利片组均能降低 DN 小鼠 SCr 和 BUN 含量, ($P < 0.01$)。见表 2。

3.4 对 DN 小鼠肾组织 TGF-β₁ mRNA 及 CTGF mRNA 表达水平的影响 与空白组比较,模型组 TGF-β₁ 及 CTGF mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归降糖益肾方组及格列喹酮片 + 盐酸贝那普利片组均能降低 DN 小鼠肾组织 TGF-β₁ 及 CTGF mRNA 表达水平 ($P < 0.01$);但两者差异无统计学意义。见图 3,表 3。

表 2 左归降糖益肾方对 DN 小鼠 SCr 和 BUN 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen decoction on contents of SCr and BUN of diabetic nephropathy mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	SCr /μmol·L ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹
正常	-	4.58 ± 0.43	2.78 ± 0.48
空白	-	22.90 ± 4.68 ²⁾	7.57 ± 0.60 ²⁾
模型	-	71.20 ± 8.51 ^{2,4)}	42.57 ± 4.41 ^{2,4)}
左归降糖益肾方	28.8	23.50 ± 4.33 ^{2,6)}	13.52 ± 1.42 ^{2,4,6)}
格列喹酮 +	0.003 9 +	23.10 ± 2.77 ^{2,6)}	11.91 ± 2.19 ^{2,4,6)}
盐酸贝那普利	0.001 3		

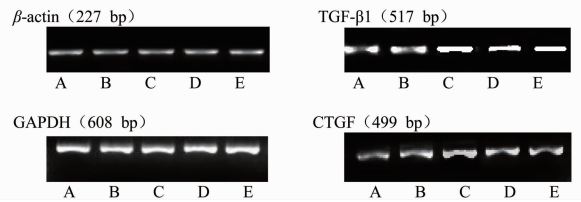


图 3 左归降糖益肾方对各组小鼠 TGF-β₁ 及 CTGF mRNA 表达水平的影响

Fig. 3 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen Decoction on mRNA expressions of TGF-β₁ and CTGF of each group mice

4 讨论

TGF-β₁ 是 DN 发生发展的重要因素之一。其通过诱导系膜外基质增加以及氧化应激反应从而促进肾小球硬化和纤维化。王好杰等研究发现,糖尿病肾病患者尿液 TGF-β₁ 含量明显升高;糖尿病肾病大鼠肾皮质 TGF-β₁ mRNA 的表达及肾皮质 TGF-β₁ 含量均较正常大鼠明显升高。通过下调 TGF-β₁ mRNA 的表达,减少 TGF 蛋白的翻译,可在基因水

表 3 左归降糖益肾方对 DN 小鼠肾组织 TGF-β₁ 及 CTGF mRNA 表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Zuogui Jiangtang Yishen decoction on mRNA expressions of TGF-β₁ and CTGF in renal tissues of diabetic nephropathy mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TGF-β ₁ /β-actin	CTGF /GAPDH
正常	-	2.18 ± 0.06	0.48 ± 0.06
空白	-	2.44 ± 0.12 ²⁾	0.68 ± 0.05 ²⁾
模型	-	2.83 ± 0.03 ^{2,4)}	0.95 ± 0.06 ^{2,4)}
左归降糖益肾方	28.8	2.50 ± 0.04 ^{2,6)}	0.61 ± 0.06 ^{1,6)}
格列喹酮 +	0.003 9 +	2.44 ± 0.03 ^{2,6)}	0.62 ± 0.04 ^{1,6)}
盐酸贝那普利	0.001 3		

平上改善糖尿病肾病的病理情况,从而起到延缓病程的作用^[3-4]。CTGF 在生理状态时,机体组织细胞分泌为基础量;病理状态下,CTGF 过度表达与某些增生性或纤维化疾病的发生密切相关。赵青等^[5]研究发现,CTGF 与肾小管间质病变成正比,并与 TGF-β₁ 的表达量正相关。Zhang 等^[6]研究发现 CTGF 蛋白表达水平与肾小球滤过率呈负相关,并且在 DN 组明显高于非糖尿病组。

本实验采用高脂联合单侧肾切除 MKR 鼠为动物模型。MKR 转基因糖尿病鼠可自发糖尿病肾损害;高脂联合单侧肾切除可进一步加重肾损害。DN 中医病机本课题组研究认为“虚、毒、瘀”,其病理机制主要为气阴两虚,夹热毒瘀血。治疗采用标本兼治的方法,补脾益肾、滋阴益气以治本,解毒活血以治标。MKR 鼠因骨骼肌特异性胰岛素样生长因子-1 和胰岛素双受体功能缺失(脾主四肢肌肉,脾失运化传输),可出现高胰岛素血症,高血糖,β 细胞功能紊乱等;DN 模型 MKR 鼠的电镜及光镜结果可表现为:肾小球萎缩或增大,基底膜增厚,足细胞融合等明显病理改变^[8]。与“因虚致毒”、“因毒致瘀”,进而“毒、瘀致虚(损)”的“虚、毒、瘀”病机认识具有一致性。

课题组前期研究表明:以滋阴益气、活血解毒法组方的左归降糖益肾方可降低 MKR 鼠空腹血糖,改善肾功能,并可恢复足细胞 nephrin 和 podocin 的表达从而保护肾脏^[7,11]。本实验研究发现:左归降

糖益肾方可通过降低 TGF-β₁ 及 CTGF mRNA 的表达水平,从而改善 DN 模型 MKR 鼠肾组织的病理损伤。而左归降糖益肾方对 TGF-β₁ 和 CTGF 蛋白表达的影响,及改善肾组织病理损伤的其他方面也还需要进一步探讨。

[参考文献]

[1] Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, et al. The renal endothelium in diabetic nephropathy [J]. Ren Fail, 2013, 35(4) : 592-599.

[2] Wang J Y, Gao Y B, Zhang N, et al. miR-21 overexpression enhances TGF-β₁-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 392(1/2) : 163-172.

[3] 王好杰,叶伟成,倪培华,等. 鹿茸方对糖尿病肾病大鼠转化生长因子-β₁ 基因表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(9) : 1059-1061.

[4] 刘圣,陈象青,唐丽琴,等. 复方黄连胶囊对早期糖尿病肾病大鼠组织 β₁/BMP-7 表达失衡及其 Smad 信号通路的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5) : 938-945.

[5] 赵青,陈楠,王伟铭,等. 结缔组织生长因子在肾间质纤维化中的表达及其意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1) : 21-26.

[6] Zhang H, Cai X, Yi B, et al. Correlation of CTGF gene promoter methylation with CTGF expression in type 2 diabetes mellitus with or without nephropathy [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6) : 2138-2142.

[7] 明霞,艾碧琛,喻嵘,等. 降糖益肾方对高脂饲养 MKR 鼠糖代谢、肾功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(5) : 19-22.

[8] 印红爱,吴勇军,喻嵘,等. 高脂喂养加单侧肾切除制作小鼠糖尿病肾病模型研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11) : 17-19.

[9] 喻嵘,成细华,胡伟,等. MKR 转基因小鼠糖尿病发病特点的初步探讨[J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(5) : 333-336.

[10] 边琪,郭志勇,胡海燕,等. 黄蜀葵花对阿霉素肾病大鼠足细胞的保护作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(11) : 840-843.

[责任编辑 周冰冰]