

六味地黄汤合黄连解毒汤对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及相关机制

沈岚, 俞立强, 熊佩华*

(苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006)

摘要:**目的** 观察六味地黄汤合黄连解毒汤对糖尿病肾病大鼠血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-17(IL-17)、血管内皮生长因子(VEGF)、C反应蛋白(CRP)表达的影响,探讨其对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及其机制。**方法** SD雄性大鼠60只,随机选取10只作为正常对照组,余下的50只采用链脲佐菌素腹腔注射(35 mg/kg)+高热量饮食喂养方法制作糖尿病肾病大鼠模型,造模成功后随机分为模型组、六味地黄汤合黄连解毒汤组、罗格列酮组,分别灌胃给药12周,比较各组大鼠空腹血糖(FBG)、血甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、空腹胰岛素(FINS)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿蛋白/尿肌酐的水平,测定血清CRP、TNF- α 、IL-17、VEGF含量,观察肾脏病理变化。**结果** 与糖尿病肾病模型组比较,六味地黄汤合黄连解毒汤组的FBG、TG、TC、Scr、BUN、尿蛋白水平均明显降低($P<0.05$),血清TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP含量下降($P<0.05$),肾组织病理损伤明显减轻($P<0.05$)。**结论** 六味地黄汤合黄连解毒汤能够减少蛋白尿,改善肾功能,减轻肾脏病理损害,其作用机制可能与其降低糖尿病肾病大鼠血清炎症因子TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP表达有关。

关键词: 六味地黄汤; 黄连解毒汤; 糖尿病肾病; 炎症因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2013)06-0553-05

Protective Effect and Mechanism of Liuwei Dihuang Combined with Huanglian Jiedu Decoction on Diabetic Nephropathy Rats

SHEN Lan, YU Li-qiang, XIONG Pei-hua*

(The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of Liuwei Dihuang combined with Huanglian Jiedu Decoction on the expression of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), vascular endothelial growth factor (VEGF) and C reactive protein (CRP) in diabetic nephropathy rats, and to investigate the protective effect on renal function and its mechanism.

METHODS 10 SD rats were randomly picked to form normal control group and the left 50 rats were induced into diabetic nephropathy model by intraperitoneal injection of streptozotocin (35 mg/kg) and fed with high calorie forage, then randomly divided into 3 groups: model group, Liuwei Dihuang combined with Huanglian Jiedu Decoction group, and rosiglitazone group. The effects of Liuwei Dihuang combined with Huanglian Jiedu Decoction on serum levels of glucose, insulin, triglyceride, total cholesterol, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), CRP and urinary protein were observed. The expression of the serum TNF- α , IL-17 and VEGF were examined and the kidneys were determined to observe the renal pathological changes. **RESULTS**

Compared with the model group, levels of serum glucose, insulin, triglyceride, total cholesterol, creatinine, BUN, CRP and urinary protein in the Liuwei Dihuang combined with Huanglian Jiedu Decoction group significantly decreased; the serum TNF- α , IL-17 and VEGF levels also decreased, while the kidney organization pathology damage was reduced obviously. **CONCLUSION** The treatment for diabetic nephropathy rats with Liuwei Dihuang combined with Huanglian Jiedu Decoction could lead to the decrement of urinary protein, improvement of renal function and reduction of renal pathology damage, and the mechanism might related to its action in inhibition extra expression of TNF- α , IL-17, VEGF, CRP in diabetic nephropathy rats.

KEY WORDS: Liuwei Dihuang Decoction; Huanglian Jiedu Decoction; diabetic nephropathy; inflammatory factors

中医学将糖尿病归属为消渴范畴,认为其病机主要是“阴虚为本,燥热为标”。根据传统中医理论,

补肾养阴是治本,清热润燥是治标,将六味地黄汤和黄连解毒汤组成复方(养阴清热方 YYQR),则标本

收稿日期: 2013-09-11; 修稿日期: 2013-10-05

基金项目: 苏州市科技发展计划项目(SYSD2010168)

作者简介: 沈岚(1976-),女,湖北武汉人,苏州大学附属第一医院副主任医师。*通信作者: xiongpeihua2003@medmail.com

兼治,可起到协同作用,从而达到更好的疗效。关于六味地黄汤合黄连解毒汤防治糖尿病肾病的临床和实验研究,国内、外均未见报道。

1 材料与方法

1.1 实验动物及饲料

清洁级雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(200 ± 20) g,购自苏州大学动物实验中心。高热量饲料由基础饲料、奶粉、蔗糖、炼猪油、鸡蛋按 63:4:30:20:2 的比例混合而成。

1.2 药物和试剂

养阴清热方是由六味地黄汤和黄连解毒汤组成的复方,由熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、丹皮、黄连、黄芩、黄柏、栀子等组成,其药材均购于苏州大学附属第一医院中药房并由其煎药室煎制,水煎浓缩成含生药 2 g/mL,置 4℃ 冰箱保存备用。马来酸罗格列酮(文迪雅)为天津葛兰素史克有限公司产品,临用前用 5% 羧甲基纤维素钠溶液配制成 0.2 g/L 的混悬液。链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司,临用前以 pH 4.2 的 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液配制成 1% 的 STZ 溶液;血糖测定仪及试纸由强生公司提供;血清胰岛素(INS)放免试剂盒购于北方生物技术研究。TNF- α 、IL-17、VEGF 检测(ELISA)试剂盒购自美国 eBioscience 公司。

1.3 动物分组和处理

随机抽取 10 只大鼠作为正常对照组(NOR),其余 50 只按如下方法造模:予高热量饲料喂养 2 周后,禁食不禁水 10 h 后,腹腔内注射 STZ 溶液 35 mg/kg 体质量,72 h 后尾静脉采血用强生血糖仪测血糖,随机血糖大于 16.65 mmol/L 以上者确定为糖尿病大鼠模型,改喂高热量饲料。造模 4 周时留取 24 h 尿,若达到下列条件即认为糖尿病肾病成立:①空腹血糖持续 > 16.65 mmol/L;②尿白蛋白排泄率 > 20 μ g/min;③尿量是正常量的 150%。再将糖尿病肾病大鼠随机分为模型组(MOD)、罗格列酮组(ROM)和养阴清热组(YYQR)。养阴清热组按成人剂量的 5 倍(10 g/kg)灌服黄连解毒汤合六味地黄汤煎液^[1];罗格列酮组按成人剂量的 5 倍灌服马来酸罗格列酮混悬液(0.4 mg/kg);正常组和模型组均灌服等容积的饮用水。均于每日上午灌胃 1 次(容积约 0.5 mL/100 g 体质量),连续给药 12 周。除正常对照组喂以常规饲料外,其余各组均喂以高热量饲料。给药 11 周时用金属代谢笼收集 24 h 尿,记取尿量(24 h-UV)后取 5 mL,2 000 r/min 离

心 5 min,将上清保存于 -80℃ 冰箱,1 周内进行检测。给药 12 周后禁食 10~12 h,3% 水合氯醛(300 mg/kg 体质量)腹腔内注射麻醉,经腹主动脉取血,30 min 内分离血清,置 -80℃ 冰箱保存,1 周内进行检测。之后处死大鼠,切取部分肾组织在 10% 福尔马林中固定用于常规病理检测。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 血、尿生化指标

用全自动生化分析仪检测尿蛋白、尿肌酐,计算尿蛋白/尿肌酐(UACR)。全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、C 反应蛋白(CRP)等。空腹胰岛素采用放射免疫法测定。

1.4.2 TNF- α 、IL-17、VEGF

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 TNF- α 、IL-17、VEGF 水平。

1.4.3 肾组织病理学

观察肾组织在 10% 福尔马林中固定 24 h,用 75%、85%、95%、100% 乙醇梯度脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋。常规病理切片,行 HE 染色,光学显微镜观察。

1.5 统计学分析

数据统计应用 SPSS17.0 统计软件完成,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析,两两间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 动物的一般状况

大鼠注射 STZ 后,血糖升高,明显多饮多食多尿,体质量下降或增长缓慢,毛色晦暗无光泽,精神萎靡。正常对照组无糖尿病症状,血糖在 3.2~6.5 mmol/L 之间,生长发育良好。其中 6 只因血糖过高、脱水或感染等原因死亡,8 只未达到造模标准予剔除。最终完成实验的大鼠分别为正常对照组 10 只,糖尿病肾病模型组 12 只,养阴清热组 12 只和罗格列酮组 12 只。治疗组经治疗后,诸症较模型组有所减轻,反应较灵敏,各治疗组间无明显差异。

2.2 对大鼠糖脂代谢的影响

与正常组相比,模型组空腹血糖明显升高($P < 0.01$),甘油三酯和血胆固醇亦明显升高($P < 0.05$);经治疗后,罗格列酮和养阴清热方组的空腹血糖、总胆固醇及甘油三酯均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),2 治疗组无显著性差异。各组空腹胰岛素无明显异常($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组大鼠空腹血糖、胰岛素、血清总胆固醇、甘油三酯结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(μU·mL ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
正常组	10	5.04±0.43	31.50±13.15	1.65±0.23	0.92±0.20
模型组	12	16.97±7.67 ^{△△}	33.81±20.66	2.29±0.12 [△]	1.85±0.36 [△]
ROM 组(0.4 mg/g)	12	9.35±1.42 ^{△△*}	33.33±18.77	1.72±0.41 ^{△*}	1.26±0.14 ^{△*}
YYQR 组(10 g/kg)	12	10.40±1.20 ^{△△**}	31.76±14.62	1.79±0.25 ^{△*}	1.24±0.16 ^{△*}

注:与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与正常组比较,△*P*<0.05,△△*P*<0.01。

2.3 各组大鼠 24 h 尿量及尿蛋白/尿肌酐比值、血肌酐、尿素氮比较

与正常组相比,模型组及罗格列酮、养阴清热方治疗组的大鼠 24 h 尿量、尿蛋白/尿肌酐比值、血肌酐和尿素氮均明显增高(*P*<0.01);与模型组相比,养阴清热组和罗格列酮组的 24 h 尿量、尿蛋白/尿肌酐比值、血肌酐和尿素氮有明显下降(*P*<0.05,*P*<0.01);养阴清热组和罗格列酮组之间差异无统计学意义(*P*>0.05)。结果见表 2。

表 2 各组大鼠 24 h 尿量及尿蛋白/尿肌酐比值、血肌酐、血尿素氮比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24 h-UV/mL	UACR/(μg·mg ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)
正常组	10	20.10±8.2	16.46±3.25	5.03±0.06	49.60±12.22
模型组	12	70.22±12.5 ^{△△}	76.42±17.32 ^{△△}	16.51±0.53 ^{△△}	96.84±10.20 ^{△△}
ROM 组(0.4 mg/g)	12	42.32±10.2 ^{△△*}	60.53±12.20 ^{△△*}	12.26±0.15 ^{△△**}	70.08±15.16 ^{△△**}
YYQR 组(10 g/kg)	12	40.40±8.5 ^{△△*}	63.20±20.25 ^{△△*}	8.22±0.31 ^{△△**}	68.12±10.35 ^{△△**}

注:与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与正常组比较,△*P*<0.05,△△*P*<0.01。

2.4 各组大鼠血清 TNF-α、IL-17、VEGF、CRP 水平的比较

与正常组相比,模型组及罗格列酮、养阴清热方治疗组血清 TNF-α、IL-17、VEGF、CRP 的水平均明显增高(*P*<0.01);与模型组相比,罗格列酮、养阴清热方治疗组血清 TNF-α、IL-17、VEGF、CRP 的水平均明显降低(*P*<0.05);罗格列酮组与养阴清热组无明显差异(*P*>0.05)。结果见表 3。

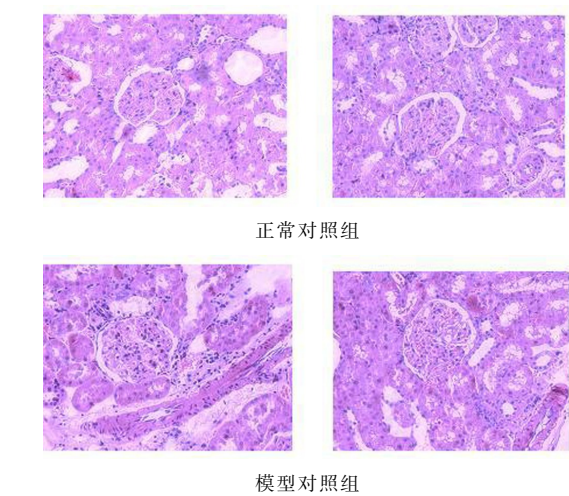
表 3 各组大鼠血清 TNF-α、IL-17、VEGF、CRP 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
正常组	10	3.08±0.79	85.47±9.42	1.63±0.60	1.02±0.22
模型组	12	6.90±1.34 ^{△△}	189.94±42.35 ^{△△}	4.47±1.19 ^{△△}	17.23±2.16 ^{△△}
ROM 组(0.4 mg/g)	12	5.80±0.75 ^{△△*}	144.51±30.66 ^{△△*}	2.97±0.70 ^{△△*}	13.09±1.31 ^{△△*}
YYQR 组(10 g/kg)	12	5.71±1.23 ^{△△*}	121.81±25.12 ^{△△*}	2.76±0.65 ^{△△*}	11.12±0.69 ^{△△*}

注:与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与正常组比较,△*P*<0.05,△△*P*<0.01。

2.5 肾组织病理改变

HE 染色光镜下观察正常组大鼠肾脏肾小球结构完整,系膜基质无明显改变,肾小球毛细血管基底膜、系膜细胞数量无明显改变,未见肾小球肥大;模型组大鼠肾脏肾小球肿胀明显,肾小球毛细血管基底膜增厚,系膜区增宽,肾小管水变性明显;罗格列酮与养阴清热方治疗组均有不同程度的病理改变,但与模型组相比较轻,表现为肾小球轻度的肥大,少量的系膜细胞和基质的增多,肾小管水变性不明显,各组间无明显区别。见图 1。



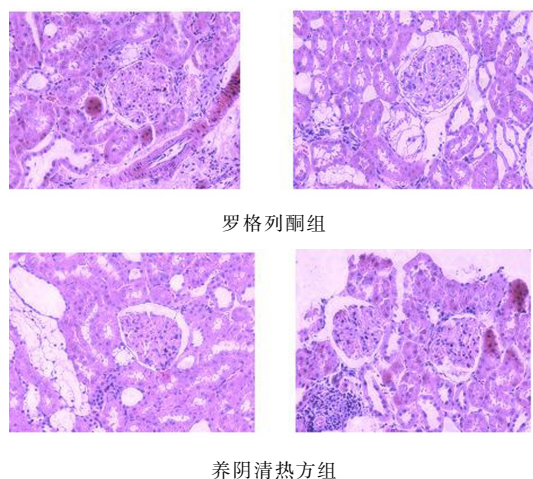


图 1 各组肾脏组织病理改变(HE, $\times 400$)

3 讨论

我们在临床实践中发现,在辨证的基础上,应用六味地黄汤合黄连解毒汤加减治疗糖尿病肾病早期病变,不仅有较好的肾脏保护作用,降糖效果也较明显。目前临床应用的噻唑烷二酮类药物罗格列酮,属于 PPAR- γ 激动剂,几项研究均表明它能通过非降糖途径延缓 DN 肾小球硬化的进展并保护肾功能,其作用机制至少部分是通过抑制炎症因子表达实现的^[2]。本实验将黄连解毒汤和六味地黄汤组成复方,即养阴清热方,遵循糖尿病“阴虚为本,燥热为标”之病机,选药严谨,理法分明,通补并用,标本兼顾,既解糖尿病的燥热之症,又去阴虚之本,共奏清热养阴之功。

本实验中,正常组大鼠一般状态良好,毛色光泽,反应灵敏,体质量增加。DN 模型组大鼠出现明显的多饮、多食、多尿,消瘦,精神萎靡、反应迟钝、皮毛枯槁等。养阴清热方组大鼠在 12 周的干预治疗后,一般状况较模型组明显好转,说明了养阴清热方对 DN 的临床症状有很好的改善作用。

本实验观察到,与正常大鼠比较,模型组大鼠空腹血糖、血总胆固醇、甘油三酯明显升高,表现出高血糖、高血脂的特点。高血糖持续存在,葡萄糖可与氨基酸及蛋白质发生非酶糖基化反应^[3],生成不可逆的晚期糖基化终末产物(AGEs),AGEs 使肾小球发生一系列功能和形态改变。脂代谢紊乱是糖尿病重要病理特点之一,高脂血症的肾损害研究提出的“脂质肾毒性”假说认为:高脂血症时血中低密度脂蛋白胆固醇(LDL)可中和肾小球基底膜(GBM)上所带的负电荷,造成 GBM 阴离子屏障功能受损,致其通透性增加,同时刺激系膜细胞增生,系膜基质增

宽;HDL 在肾小管和肾间质沉积,尤其在远曲小管,导致小管间质病变^[4],因此早期干预脂代谢异常可阻止肾脏损伤的发生和发展。另根据本实验观察,模型组空腹血糖显著升高,但空腹胰岛素升高并不明显,说明此模型还具有胰岛素分泌相对不足的特点。本实验结果表明,养阴清热方能明显改善糖尿病肾病大鼠的糖脂代谢紊乱,进而减轻糖尿病肾损害。

蛋白尿是 DN 最常见的表现之一,它与 DN 的严重程度和病情进展密切相关。尿蛋白与肌酐比值测定是近年来用于监测尿蛋白排出情况的一种新的可靠方法,能够可靠的反映 24 h 尿蛋白量,可以替代 24 h 尿蛋白定量的传统方法,结合 24 h 尿量变化,对于 DN 的预后和药物疗效的评定具有重大意义。本实验中,与正常组相比,模型组及养阴清热方、罗格列酮组尿蛋白肌酐比值均升高,尿量明显增多,同时血肌酐、尿素氮明显升高,HE 染色光镜下观察模型组大鼠肾脏肾小球增大,毛细血管基底膜增厚,肾小球系膜细胞增生,系膜基质增多,系膜区增宽;与模型组相比,养阴清热方组、罗格列酮组尿蛋白肌酐比值、尿量、血肌酐、尿素氮均下降,光镜下病理变化较模型组明显减轻;养阴清热方组与罗格列酮组之间无显著差异,说明养阴清热方能够显著降低 DN 大鼠的尿蛋白,保护肾功能,减轻病理变化,延缓肾脏损害。

大量实验都证实炎症细胞因子在糖尿病肾病发病机制中的作用涉及肾小球血流动力学改变、细胞外基质代谢、细胞增殖和肥大等诸多方面,可以引起肾脏慢性炎症,因此在肾病治疗过程具有重要意义^[5]。在高血糖状态下,可刺激肾脏局部释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α),后者可诱导 β 细胞膜主要组织相容性复合体(MHC-I)和 MHC-II 抗原表达,激活 T 辅助细胞,触发胰岛 β 细胞自身免疫反应,进一步加重高血糖,促进 DN 的发展^[6]。研究表明^[7] TNF- α 能刺激肾小球系膜细胞产生氧自由基,从而使过氧化脂质代谢产物增多,造成细胞内膜损伤;促进肾小球系膜细胞合成前列腺素(PG)、CAMP 和 DNA,增加细胞外基质(胶原、纤维连接蛋白和糖蛋白)分泌,改变系膜细胞的形态和结构;作为中介物, TNF- α 能减少血浆溶酶原激活物的合成,导致肾小球毛细血管内血栓和纤维索样物质的生成,直接引起肾小球结构和功能异常。TNF- α 可增加系膜细胞 IL-6、IL-8 mRNA 的转录,刺激系膜细胞增殖^[8],而引起肾

脏固有细胞增殖并刺激其表达粘附分子和过多的细胞外基质及其他炎症介质,直接损伤肾脏系膜细胞。因此 TNF- α 在 DN 的发生、发展过程中起重要影响。

IL-17 是目前新发现的由 CD4 记忆 T 淋巴细胞、CD8 细胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞分泌的一种细胞因子,其强大的招募中性粒细胞的独特之处及促进多种细胞因子释放的作用,被认为参与了机体多种炎症疾病的发生。体外 IL-17 对中性粒细胞的凋亡有调节作用,在较高浓度下加速凋亡,在较低浓度下延缓凋亡。IL-17 对 Bax 蛋白表达的调控可能是其内在机制之一^[9]。IL-17 与 CIMO 配体相互作用后促进肾脏上皮细胞产生 IL-6、IL-8、RAN-TES、MCP-1 等细胞因子参与肾脏炎症反应,崔壮等^[10] 研究结果同时提示 IL-17 可能与糖尿病继发 DN 的高风险有关。

研究表明在肾小球中最重要的血管促进因子是 VEGF,VEGF 是内皮细胞增生和存活的因子,它通过内皮细胞上的特殊受体在血管生成过程中扮演重要的角色^[11],VEGF 有增加血管通透性和血管生成及维持功能,有细胞质的聚集钙的作用。VEGF 的过度表达可增加肾小球滤过屏障的通透性、活化系膜,使多种炎症因子渗出和分泌,从而加剧炎症反应。

本实验中对 DN 大鼠血清 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 的水平进行研究,实验结果显示:与正常组相比,模型组和养阴清热方组、罗格列酮组大鼠 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 的水平显著提高,与模型组相比,养阴清热方组 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 的水平显著降低,同时提示 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 水平的改变与尿蛋白肌酐比值、肾功能及肾脏组织的病理学改变具有一致性。表明 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 是导致肾功能不全发生、发展的重要炎症介质,六味地黄汤合黄连解毒汤(养阴清热方)能够通过降低 DN 大鼠 TNF- α 、IL-17、VEGF、CRP 水平,对 DN 大鼠的肾脏损害起到治疗和保护作用,此可能为该方防治糖尿病肾病进展的机制之一。

参考文献:

[1] 施新猷.现代医学实验动物学[M].北京:人民军医出版社,2000,

332-335.

Shi XY. Modern medical experimental zoology[M]. Beijing: People's military doctor press, 2000,332-335.

[2] 牟娇,贾德福,何作云,等.罗格列酮对 2 型糖尿病大鼠血浆 resistin 的影响及对肾小球硬化的干预研究[J].中国病理生理杂志,2009,25(8):1635-1639.

Mou J, Jia DF, He ZY, et al. Study on the effect of Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus in rats' plasma resistin and the intervention function on glomerular sclerosis[J]. Chin J Pathophysiol, 2009,25(8):1635-1639.

[3] Josephine MF, Mark EC, Matthew D, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003,14:254-258.

[4] 袁伟杰.脂质肾毒性在肾脏疾病发生发展中的作用[J].继续医学教育,2006,20(5):33.

Yuan WJ. Function of lipid renal toxicity in the development of kidney disease[J]. J Continuing Med Education, 2006, 20(5): 33.

[5] Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, et al. Clinical and nutritional correlates of C-reactive protein in type 2 diabetic nephropathy[J]. Atherosclerosis, 2004,17(2):121-125.

[6] 林善铤.糖尿病肾病[J].中华内科杂志,2005,44(3):299-310.

Lin S. Diabetic nephropathy[J]. Chin J Intern Med, 2005,44(3):299-310.

[7] Navarro JF, Mora C, Gmez M, et al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behavior of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in type 2 diabetic patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008,23(3): 919-926.

[8] Szeto CC, Chan RWY, Lai K, et al. Messenger RNA expression of target genes in the urinary sediment of patients with chronic kidney disease[J]. Nephrol Dia Transplant, 2005, 20(1):105-113.

[9] 张志刚,何权瀛.白细胞介素-17 对中性粒细胞凋亡的影响[J].北京大学学报:医学版,2006,38(3):305-306.

Zhang ZG, He QY. Effect of interleukin-17 on neutrophil apoptosis[J]. Acta Med Univ Peking, 2006, 38(3): 305-306.

[10] 崔壮.Th17 细胞及 IL-17 与糖尿病肾病的关系[D].天津:天津医科大学,2011.

Cui Z. The relationship of Th17 cells, IL-17 and diabetic nephropathy[D]. Tianjin: Tianjin Med Univ, 2011.

[11] Schrijvers BF, Flyvbjerg A, Tilton RG, et al. A neutralizing VEGF antibody prevents glomerular hypertrophy in a model of obese type 2 diabetes, the Zucker diabetic fatty rat[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(2): 324-329.

(编辑:董宇)