

山楂原花青素及维生素 C 联合应用对胰岛素抵抗大鼠肾脏保护作用

宓伟¹, 王洪², 李小真¹, 张丽¹, 孙璐璐¹, 李朋朋², 王芮¹

1. 滨州医学院公共卫生与管理学院, 山东 烟台 264003

2. 滨州医学院临床医学院, 山东 烟台 264003

摘要: 目的 研究山楂原花青素 (HPC) 和维生素 C (VC) 联合应用对胰岛素抵抗 (IR) 大鼠肾脏损伤的保护作用。方法 采用高脂膳食法诱导 IR 大鼠, 造模后继续高脂喂养 2 周, 制备 IR 肾病大鼠模型, 并检测空腹血糖、血清胰岛素以及尿液各项指标、微量白蛋白 (mAlb) 水平; 将造模后的 50 只 IR 肾病大鼠分为模型组、HPC (56 mg/kg) 组、VC (180 mg/kg) 组、HPC (56 mg/kg) + VC (180 mg/kg) 组和罗格列酮 (2 mg/kg) 组, 另取 10 只正常大鼠作为对照组, 各组均 ig 给药, 持续 20 周, 测定大鼠空腹血糖、胰岛素、尿糖水平, 检测尿液中肌酐 (Cr)、尿素氮 (UN)、尿酸 (UA)、总蛋白水平以及 mAlb、N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶 (NAG) 24 h 排泄量, 光镜下观察肾脏组织病理学改变。结果 与对照组比较, 模型组大鼠空腹血糖、血清胰岛素以及尿糖水平显著升高 ($P < 0.01$), 尿中 UN、UA、Cr 水平显著升高 ($P < 0.01$), 尿总蛋白、mAlb 水平以及尿 NAG 排泄量均显著升高 ($P < 0.01$)。而 HPC 和 VC 联合应用后以上指标均显著下降 ($P < 0.01$), 较 HPC 组和 VC 组作用显著 ($P < 0.01$), 与罗格列酮组效果相近。HPC+VC 组大鼠肾脏组织显微结构有明显改善。结论 HPC 与 VC 联合应用可改善 IR 大鼠肾脏功能, 对肾脏有一定的保护作用。

关键词: 山楂原花青素; 维生素 C; 胰岛素抵抗; 肾脏保护; N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)21-4479-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.018

Effects of hawthorn proanthocyanidins and vitamin C on kidney protection in insulin-resistance rats

MI Wei¹, WANG Qi², LI Xiao-zhen¹, ZHANG Li¹, SUN Lu-lu¹, LI Peng-peng², WANG Rui¹

1. College of Public Health and Management, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

2. College of Clinical Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

Abstract: Objective To explore the effects of hawthorn proanthocyanidins (HPC) and vitamin C (VC) on kidney protection in insulin-resistance (IR) rats. **Methods** The IR rats were induced by high-fat diet in order to establish the model of nephropathy in type II diabetic rats, and the high-fat feeding were continued for 2 weeks after the IR rats were made. The contents of fasting blood glucose, serum insulin, glucose and microalbuminuria (mAlb) in urine were tested. Fifty IR model rats were divided into model, HPC (56 mg/kg), VC (180 mg/kg), combined application of HPC (56 mg/kg) and VC (180 mg/kg), and rosiglitazone (2 mg/kg) groups. Another 10 normal rats were selected randomly to be control group. After continuous ig administration for 20 weeks in each group, these indexes, such as the levels of fasting blood glucose (FBG), serum insulin (SI), glucose in urine (24 h), creatinine (Cr), urea nitrogen (UN), uric acid (UA), were all detected. The excretion of urinary total protein (UTP), microalbuminuria (mAlb), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) were also measured. Moreover, the histopathological microstructure of kidney was observed by light microscope. **Results** After modeling, the levels of FBG, SI and glucose in urine increased significantly ($P < 0.01$) in comparison with the control group, so does the levels of UN, Cr, UA ($P < 0.01$) and the excretion rates of UTP, mAlb, NAG ($P < 0.01$). However, all these indexes were decreased significantly ($P < 0.01$) after the combined use of HPC and VC, which were more notable than that in HPC and VC group ($P < 0.01$) and equivalent to that in rosiglitazone group. **Conclusion** The combined application of HPC and VC can improve the renal function of IR rats and have protective effects on kidney injury.

Key words: hawthorn proanthocyanidins; vitamin C; insulin-resistance; kidney protection; N-acetyl-β-D-glucosaminidase

收稿日期: 2017-04-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302423); 山东省高校科技计划项目 (J17KA224)

作者简介: 宓伟 (1978—), 男, 讲师, 研究方向为植物化学药物与慢性病。E-mail: miweineew@163.com

糖尿病肾病是常见的糖尿病微血管并发症，在 II 型糖尿病中其危险程度仅次于心脑血管并发症^[1]。胰岛素抵抗 (IR) 被认为是 II 型糖尿病的重要致病因素^[2]，与代谢综合症肾病密切相关^[3]。IR 是指在各种情况下机体对胰岛素的敏感度下降，使其对葡萄糖的摄取利用效率降低，代偿性胰岛素分泌增多，常伴有高胰岛素血症。而肾脏是机体代谢的重要器官，绝大多数的肾单位细胞存在胰岛素受体，所以胰岛素可直接作用于肾脏组织，IR 时大鼠肾脏内 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性升高，细胞外基质聚集，钠潴留增加，炎症性细胞因子增多，加重肾脏疾患，患有终末期肾脏疾病的糖尿病患者生存率较低^[4]。人体大部分慢性疾病包括糖尿病、高血压、肾脏炎症等都与氧自由基有关，而原花青素作为新型高效抗氧化剂，由不同数量的儿茶素和表儿茶素缩合而成，是目前为止所发现的最强效的自由基清除剂。中医认为山楂性微温，能够行气散瘀、化浊调脂。山楂原花青素 (hawthorn proanthocyanidins, HPC) 是原花青素中的多酚低聚体，作为特殊结构的生物类黄酮，具有降血压、调血脂、清除自由基、抗炎、抗氧化等多重功效^[5]，有实验推测其抗氧化能力高于葡萄籽原花青素^[6]。维生素 C (VC) 是人体内高效的水溶性抗氧化剂，高浓度能够清除自由基，并能保证其他抗氧化剂的活性^[7]。本实验采用高脂饲养法制备 IR 肾病大鼠模型，探讨 HPC 与 VC 联合应用对 IR 肾病大鼠肾脏代谢功能的影响，为临床和药物开发提供实验和理论依据。

1 材料

1.1 实验动物

Wistar 大鼠，雄性，6~8 周龄，体质量 (190±16) g，SPF 级，滨州医学院实验动物中心，合格证号 SCXK (鲁) 2015-0006。

1.2 药物、试剂与仪器

HPC (质量分数 95%，西安绿天生物技术有限公司，批号 20150402)；VC (华南药业集团有限公司，批号 H44020774)；罗格列酮 (成都恒瑞制药有限公司，批号 H20060578)；葡萄糖试剂盒、胰岛素酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒 (美国 Millipore 公司)；尿糖、尿肌酐 (Cr)、尿素氮 (UN)、尿酸 (UA)、总蛋白、*N*-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶 (NAG) 和微量白蛋白 (mAlb) 检测试剂盒 (美国 Millipore 公司)；TGL-16M 高速冷冻离心机 (上海赫田科学仪器有限公司)；SpectraMax i3x 多功能酶标仪

(Molecular Devices)；CUT4062 石蜡切片机 (德国 SLEE 公司)；RE-5298A 旋转蒸发器 (上海亚荣仪器厂)；BH2-UMA 显微镜、MC55 型显微照相系统 (日本 Olympus 公司)；One-Touch 全自动血糖仪及配套血糖试纸 (美国强生公司)。

2 方法

2.1 动物模型制备和分组

Wistar 大鼠 60 只，适应性常规饲料喂养 1 周后用于实验。从实验动物中随机取 10 只正常健康大鼠作为对照组，普通饲料喂养^[8]。采用高脂饮食法 (普通饲料 78.8%、胆固醇 1%、牛胆盐 0.2%、蛋黄粉 10%、猪油 10%) 制备 IR 模型，高脂饮食喂养 2 个月，将 IR 大鼠继续高脂喂养 2 周，给予相等的饮水量，收集 IR 大鼠 24 h 尿液，检测尿 mAlb，尿 (24 h) mAlb 值在 30~300 mg 认为是糖尿病早期肾病造模成功^[9]。将造模成功的 50 只 IR 肾病大鼠随机分为模型组、HPC (56 mg/kg) 组、VC (180 mg/kg) 组、HPC (56 mg/kg) + VC (180 mg/kg) 组和罗格列酮 (2 mg/kg) 组^[10]，每组 10 只大鼠，等体积 ig 给药，对照组和模型组 ig 给予等体积的生理盐水，每天 1 次，持续 20 周。

2.2 标本收集与指标检测

大鼠末次给药后，代谢笼收集单只大鼠 24 h 尿液，离心分装，4 ℃ 保存；同时禁食不禁水 12 h，次日上午将所有大鼠断尾，取血清 1 mL，按照试剂盒法检测血清胰岛素水平和空腹血糖水平 (全血)。ELISA 试剂盒法检测尿液中 Cr、UN、UA、mAlb 的量，双缩脲法测定尿总蛋白水平，ELISA 试剂盒法测定尿中 NAG 质量浓度，排泄量为 24 h 尿量与 NAG 质量浓度的乘积。

2.3 肾脏组织显微观察

处死大鼠并摘取双肾，选取右肾皮质相同部位，采用体积分数为 10% 中性甲醛溶液固定标本，常规脱水、石蜡包埋，全自动切片机作 3 μm 连续切片，常规 HE 染色，光镜下观察大鼠肾脏组织病理学改变。

2.4 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组数据间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 *q* 检验。

3 结果

3.1 IR 肾病大鼠造模结果

造模 2 周后的 50 只 IR 肾病大鼠与对照组大鼠比较体质量显著升高 ($P < 0.05$)，空腹血糖、血清胰岛素和尿 mAlb 水平均显著升高 ($P < 0.01$)，结果见表 1。

表 1 正常和造模大鼠体质量、空腹血糖、胰岛素、尿 mALb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on body weight, blood glucose, insulin, and urinary mALb levels of normal and model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量/g	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	胰岛素/(μU·mL ⁻¹)	尿 mALb/(g·L ⁻¹)
正常	10	333.944±6.386	5.329±0.131	25.761±2.928	0.782±0.057
造模	50	359.467±4.897*	7.372±0.400**	56.456±9.815**	2.098±0.098**

与正常组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs normal rats

3.2 各组大鼠空腹血糖、胰岛素和尿糖水平比较

与对照组比较,模型组大鼠空腹血糖、胰岛素、尿糖水平均显著升高 ($P<0.01$),提示糖尿病早期肾病大鼠模型成立。与模型组比较,HPC 组、HPC+VC 组、罗格列酮组大鼠空腹血糖、胰岛素、尿糖水平显著降低 ($P<0.01$),其中 HPC+VC 组分别降低 32.80%、47.22%、50.08%,与罗格列酮组效果类似。HPC+VC 组和罗格列酮组对空腹血糖、胰岛素、尿糖水平的改善作用明显优于 HPC ($P<0.05$) 组及 VC 组 ($P<0.01$)。结果见表 2。

3.3 各组大鼠尿 mAlb、Cr、总蛋白、UN、UA 水平比较

与对照组比较,模型组大鼠尿液中 mAlb、Cr、总蛋白、UN、UA 水平显著升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,HPC 组、HPC+VC 组、罗格列酮组大鼠尿液中 mAlb、Cr、总蛋白、UN、UA 水平均显著降低 ($P<0.01$);HPC+VC 组较 HPC 组及 VC 组对上述指标的改善作用更显著 ($P<0.01$),且与罗格列酮组作用效果相当。结果见表 3。

表 2 各组大鼠空腹血糖、血清胰岛素和尿糖水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Comparison on of levels of fasting blood glucose, serum insulin and urinary glucose of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	血清胰岛素/(μU·L ⁻¹)	尿糖/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	8.414±0.271	24.673±0.225	0.641±0.035
模型	—	14.441±0.181**	61.395±0.218**	1.869±0.054**
VC	180	14.338±0.200	59.332±0.237	1.698±0.082
HPC	56	12.710±0.178 ^{##}	48.612±0.209 ^{##}	1.253±0.072 ^{##}
HPC+VC	56+180	9.705±0.148 ^{##▲■}	32.406±0.238 ^{##▲■}	0.933±0.023 ^{##▲■}
罗格列酮	2	9.379±0.240 ^{##▲■}	28.353±0.156 ^{##▲■}	0.855±0.028 ^{##▲■}

与对照组比较: **P<0.01; 与模型组比较: ^{##}P<0.01; 与 HPC 组比较: [▲]P<0.05 ^{▲▲}P<0.01; 与 VC 组比较: [■]P<0.01, 表 3 同

**P<0.01 vs control group; ^{##}P<0.01 vs model group; [▲]P<0.05 ^{▲▲}P<0.01 vs HPC group; [■]P<0.01 vs VC group, same as Table 3

表 3 各组大鼠尿液中 mAlb、Cr、总蛋白、UN 和 UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Comparison on levels of mAlb, Cr, UN, UA, and total protein in urine of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	mAlb/(g·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	总蛋白/(g·L ⁻¹)	UN/(mmol·L ⁻¹)	UA/(mg·L ⁻¹)
对照	0.800±0.044	750.950±16.813	1.373±0.125	710.728± 7.986	663.837±16.471
模型	2.137±0.039**	1 649.082±24.379**	2.858±0.110**	1 900.244±100.540**	1 557.212±16.932**
VC	2.052±0.021	1 557.667±22.039	2.573±0.134	1 763.433± 28.388	1 519.946±17.164
HPC	1.700±0.075 ^{##}	1 263.508±21.585 ^{##}	2.151±0.078 ^{##}	1 245.359± 19.524 ^{##}	1 042.317±48.432 ^{##}
HPC+VC	1.044±0.026 ^{##▲■}	968.428±16.366 ^{##▲■}	1.875±0.061 ^{##▲■}	959.739± 20.040 ^{##▲■}	846.518±22.901 ^{##▲■}
罗格列酮	0.984±0.037 ^{##▲■}	898.266± 7.658 ^{##▲■}	1.783±0.024 ^{##▲■}	859.074± 28.892 ^{##▲■}	737.943±24.667 ^{##▲■}

3.4 各组大鼠尿 NAG 排泄量比较

模型组大鼠 NAG 24 h 排泄量与对照组相比显著升高 ($P<0.01$)。HPC 组、HPC+VC 组、罗格列酮组大鼠的 NAG 24 h 排泄量较模型组分别下降

26.22%、74.33%、77.39%,差异显著 ($P<0.01$)。HPC+VC 组与罗格列酮组效果相近,与 HPC 组及 VC 组相比,HPC 与 VC 联合应用效果更显著。结果见图 1。

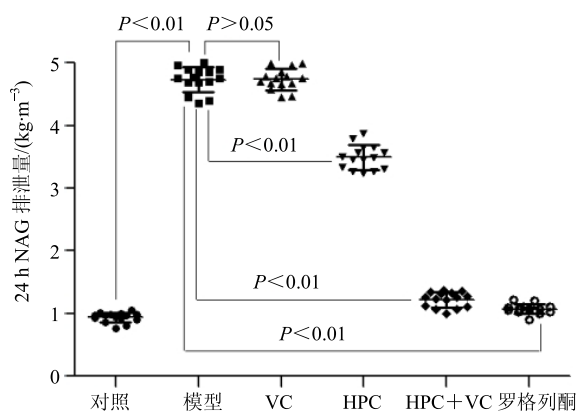


图 1 各组大鼠尿 NAG 排泄量 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Excretion of urinary NAG of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.5 各组大鼠肾脏组织病理学变化

如图 2 所示, 光镜下对照组大鼠肾小球结构完整, 肾小囊、肾小管无底膜增厚及炎细胞浸润, 边界清晰。模型组肾小球体积增大, 炎症细胞数量增多, 肾小管边界模糊, 小管上皮细胞出现水肿, 管内呈透明管型。与模型组比较, HPC+VC 组、罗格列酮组炎细胞数量明显减少, 肾小球体积减小, 系膜增厚情况改善, 肾小管水肿的上皮细胞明显减少, 边界较清晰。

4 讨论

糖尿病肾病是常见的糖尿病微血管并发症和导致死亡的重要原因之一^[10]。IR 作为糖尿病肾病重要的诱因, 通过激活 RAAS 系统以及交感神经系统,

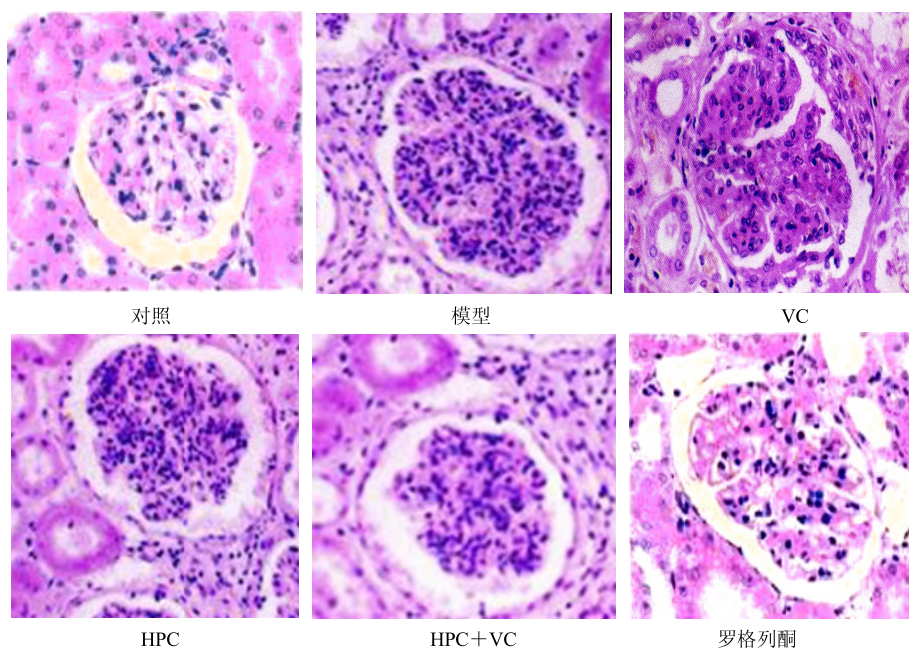


图 2 各组大鼠肾脏组织病理学变化 (HE 染色×400)

Fig. 2 Pathological changes of kidney tissue of rats in each group (HE × 400)

促使机体血液动力学改变, 出现慢性炎症引起肾脏疾病^[11], 贯穿 II 型糖尿病的整个发病过程, 导致机体高血糖的发生^[12]。高血糖刺激肾小管肌成纤维分化加快使小管发生硬化, 且常并发高血压, 导致机体的糖基化终末产生显著增多, 加剧肾小球硬化^[13]。血糖较高时会出现尿糖, 因此血糖、尿糖以及胰岛素的检测对于了解糖尿病肾脏病变程度有重要意义。正常情况下, 肾小球滤过膜存在静电同性相斥的电荷屏障, 尿 mAlb 不能透过肾小球滤过膜, 氧化应激、炎症损伤、免疫异常可导致屏障作用减弱, 排斥力下降, 尿 mAlb 漏出增多, 因此其作为糖尿

病早期肾损害的敏感指标之一^[14], 检测尿 mAlb、Cr、总蛋白水平能够反映肾小球的滤过功能, 对判断 II 型糖尿病及诊断早期肾损伤有重要意义^[15]。NAG 作为主要存在于肾近曲小管上皮内的溶酶体水解酶, 因其不经过肾小球滤过, 性质较稳定, 当肾小管上皮细胞受损时, 溶酶体破裂释放 NAG 导致其量显著升高, 故 NAG 作为检测早期肾损害的灵敏指标^[16-17]。而目前临床对糖尿病肾病以预防为主尚无特效药, 因此寻找有效的治疗药物及措施以成为临床研究的焦点之一。

本实验中模型组较对照组大鼠的空腹血糖、尿

糖、胰岛素、尿液中 mAlb、BUN、UA、Cr、总蛋白水平均显著上升,超过各指标正常范围,提示 IR 大鼠出现早期糖尿病肾病症状。HPC、VC 联合应用组能显著降低大鼠血糖、胰岛素、尿糖、mAlb、BUN、UA、Cr、总蛋白水平以及尿 NAG 排泄量,效果优于单独应用 HPC 或 VC。形态病理学观察显示 HPC 和 VC 能明显改善肾小球的滤过功能,修复受损的肾小管,对肾脏起到一定的保护作用。本研究发现,单独应用 VC 对高脂饮食引起的大鼠糖尿病肾病等系列指标改善作用不明显,而联合应用 HPC 和 VC 的肾保护作用明显优于单独应用 HPC,说明 VC 能够促进 HPC 发挥疗效。罗格列酮是临床常规降糖药,对 II 型糖尿病有良好疗效,有研究发现,罗格列酮还可以降低尿蛋白的量,减轻炎症反应^[18],抗细胞纤维化,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达减轻急性肾损伤^[19],是 II 型糖尿病的治疗药物。但有研究表明,罗格列酮能提高心肌梗死发生的风险和心血管疾病的致死率^[20],其造成的心力衰竭等心血管事件或并不依赖糖化血红蛋白水平^[21]。罗格列酮还伴随贫血、血脂紊乱、肝毒性、骨密度降低等一系列不良反应^[22]。有动物实验表明,氧化应激在糖尿病肾病的发生发展过程中起重要的中介作用^[23],长期高血糖状态下,自由基产生进一步增加,足细胞、内皮细胞、系膜细胞氧化损伤水平显著升高,随着蛋白尿加重糖氧化应激产物也逐渐升高^[24]。原花青素是国际公认最有效的自由基清除剂和天然的抗氧化剂,具有不可比拟的体内活性^[25];VC 同作为天然抗氧化物,能够保护抗氧化系统酶,改善糖尿病导致的氧化应激损伤,摄入量与 II 型糖尿病呈负相关^[26]。本实验中将 HPC 与 VC 联合应用,其作用效果与罗格列酮类似,又因其为天然食物的营养成分,无明显毒副作用,安全性较高,值得进一步临床试验和药物开发。

综上所述,HPC 与 VC 联合应用能明显改善 IR 大鼠肾损伤情况,有效缓解大鼠高血糖状态,对肾脏有一定的保护作用。但糖尿病是多因素影响导致的结果,具体作用分子机制仍不清楚,需进一步深入研究。

参考文献

[1] Bo H K, Lee E S, Ran C, *et al.* Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 664-673.

- [2] Østergaard M V, Pinto V, Stevenson K, *et al.* DBA2J db/db mice are susceptible to early albuminuria and glomerulosclerosis that correlates with systemic insulin resistance [J]. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2016, 78(8): 775-784.
- [3] 黄琦,叶程程,倪海祥.代谢综合征患者肾脏病变与胰岛素抵抗的相关性研究[J].浙江中医药大学学报,2011,35(6):854-856.
- [4] Kivity S, Kopel E, Steinlauf S, *et al.* The association between serum uric acid and diabetes mellitus is stronger in women [J]. *J Womens Health*, 2013, 22(9): 782-789.
- [5] 康小虎.山楂原花青素色谱行为及其硫解转换系数研究[D].保定:河北农业大学,2014.
- [6] 梁思思,张太平,张鹤云.山楂原花青素和葡萄籽原花青素活性比较[J].中国生化药物杂志,2012,33(2):148-152.
- [7] 李宝东,陈冬云,谢建勤,等.大剂量维生素 C 和 E 对颅脑外伤急性期脑保护作用的研究[J].中华临床医师杂志,2016,10(13):2015-2018.
- [8] 宓伟,练武,尹淑英,等.山楂原花青素及维生素 C 对胰岛素抵抗大鼠肝脏氧化应激的影响[J].中草药,2016,47(4):625-629.
- [9] 白净洁,李英.微量白蛋白对早期糖尿病肾病诊断价值[J].临床荟萃,2015,30(6):715-718.
- [10] 刘艳妮,沈新南,姚国英.葡萄籽原花青素对大鼠实验性糖尿病肾病的影响[J].卫生研究,2006,35(6):703-705.
- [11] 杨曙光.胰岛素抵抗的研究进展及其与慢性肾脏病相关性[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [12] 都鹏超.NOD₂在糖尿病肾病足细胞损伤中的作用及机制研究[D].济南:山东大学,2014.
- [13] 陈冀珊.生化检测指标对糖尿病肾病早期诊断的临床价值[J].实用医技杂志,2017,24(6):649-650.
- [14] 程振倩,白雪山,刘金凤.低蛋白营养饮食对早期糖尿病肾病的影响[J].卫生研究,2013,42(6):1012-1013.
- [15] 刘红,岳华,赵红娟,等.尿 NAG、mALB、 β_2 -MG、 α_1 -MG 检测对早期肾损害的诊断价值[J].西部医学,2011,23(2):239-241.
- [16] 杨守东,张卫星,卢浩彬,等.尿 NAG、尿 mALB 检测在泌尿系结石早期肾损害监测的临床价值分析[J].黑龙江医药,2016,29(2):203-205.
- [17] Bazzi C, Petrine C, Rizza V, *et al.* Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(11): 1890-1896.
- [18] 刘爱林,张皎月.罗格列酮对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮整合素连接激酶和 α -平滑肌表达的影响[J].实

- 用药物与临床, 2016, 19(9): 1085-1088.
- [19] 刘云涛, 李建伟, 黄亮, 等. 罗格列酮对早期 2 型糖尿病肾病的保护作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22): 6405-6407.
- [20] Nissen S E, Wolski K, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes erratum [J]. *New Engl J Med*, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [21] Nathan D M. Rosiglitazone and cardiotoxicity-weighing the evidence [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 64-66.
- [22] 李茜, 尤海生, 董亚琳. 罗格列酮的常见不良反应和心脏病风险 [J]. 西北药学杂志, 2009, 24(4): 323-325.
- [23] 张洁, 董闪闪, 康岩, 等. 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(29): 3410-3413.
- [24] Tabak O, Gelisgen R, Erman H, *et al*. Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus [J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(3): 163-171.
- [25] 杨程, 高欣, 李玲, 等. 原花青素对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的实验研究 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(16): 104-106.
- [26] 李潇骁, 王新良, 魏捷, 等. 膳食维生素 C 与 2 型糖尿病的关系 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(10): 1109-1114.