

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.009

肾康注射液对链脲佐菌素诱导的大鼠 DN 的作用研究

徐守竹^{1,3} 吕廷英² 赵 晶^{1,3} 王俊平² 年 伦^{1,3}
王光建² 谢艳华^{1,3} 赵 兴² 曾艳龙² 贾 诚² 王四旺^{1,3△}

(1 第四军医大学药学院天然药物学教研室 陕西 西安 710032;

2 西安世纪盛康药业有限公司 陕西 西安 710065; 3 秦巴山区中药发展协同创新中心 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究肾康注射液(SKI)对糖尿病肾病(DN)的作用。**方法:**采用大鼠腹腔注射链脲佐菌素 65 mg/kg 体重建立 DN 大鼠模型,SKI 高、中、低分别腹腔注射 SKI 10 mL/kg, 5 mL/kg, 2.5 mL/kg, 2 次/天; 正常组和模型组分别给予生理盐水 5 mL/kg, 2 次/天; 8 周后,观察、测量相应生化和病理等指标。**结果:**SKI 可明显增强 DN 大鼠肾脏对血肌酐和血尿素氮的清除率,显著降低血液中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的含量和升高血液中高密度脂蛋白含量,显著升高血清中 T-SOD 和 CAT 的活力,降低血清中 NO 及 MDA 含量和降低血清中 NOS 的活力,显著改善糖尿病引起的肾组织损伤。**结论:**SKI 对治疗 DN 的治疗作用是肯定的其主要表现在改善血脂代谢紊乱,增强机体抗氧化应激能力及增强肾脏对肌酐和尿素氮的清除能力进而改善肾脏损伤。

关键词:肾康注射液;药效学;糖尿病肾病;血脂;氧化应激

中图分类号:Q95-3;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1434-06

The Effects of Shenkang Injection on STZ induced Diabetic Nephropathy Rat Models

XU Shou-zhu^{1,3}, LV Yan-ying², ZHAO Jing^{1,3}, WANG Jun-ping², NIAN Lun^{1,3},

WANG Guang-jian², XIE Yan-hua^{1,3}, ZHAO Xing², ZENG Yan-long², JIA Cheng², WANG Si-wang^{1,3△}

(1 Natural medicine department, school of Pharmacy, Fourth Military Medical University, 169 West Changle Road, Xi'an, Shaanxi,

710032, China; 2 Xi'an Shi Ji Sheng kang Pharmaceutical Industry Co.LTD., Xi'an Feng jing Industrial Park,

Xi'an, Shaanxi, 710065, China; 3 The Cultivation Project of Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine in QinBa Mountains,

Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Shenkang Injection (SKI) on diabetic nephropathy (DN). **Methods:** DN rat models were established by STZ 65 mg/kg, intraperitoneal injection, and then divided into five groups; SKIH, SKIM and SKIL were give SKI 10 mL/kg, 5 mL/kg, 2.5 mL/kg, 2 times/d, respectively; While control group and model group were given saline 5 ml/kg, 2 times/d. After 8 weeks administration, the related biochemical indices were detected. **Result:** SKI could significantly decrease the level of Scr and BUN; And it notably decreased the concentrations of T-CHO, TG, LDL and increased the level of HDL in serum; It can increase the activity of CAT and T-SOD, decrease the concentrations of NO and MDA and inhibit the activity of NOS. **Conclusion:** SKI can relieve the damage by high glucose in renal and has obvious therapeutic effect on DN.

Key words: Shenkang Injection; Diabetic nephropathy; Blood fat; Oxidant stress; Pharmacodynamics

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1434-06

前言

糖尿病肾病(DN)是糖尿病病程中表现为肾组织严重微血管病变并导致终末期肾病的病因^[1]。目前,尚无治疗 DN 的特效药物,故临床治疗 DN 的基本原则是积极控制诱因和对症处理以阻断 DN 的恶化与发展。肾康注射液(SKI)由大黄、丹参、红花和黄芪四味中药组方,大黄具有降逆泻浊、通腑利湿功效为君药。配以黄芪、丹参、红花为臣药。黄芪甘温,功能补气以行

血,辅助君药大黄,增其祛瘀之功;丹参苦、微寒,红花辛温,二药均归心、肝经,均能活血祛瘀,共助大黄,增强其祛瘀之功。诸药相配,相得益彰,紧扣病机,急则治标,兼以治本。全方四味共奏降逆泄浊、益气活血、通腑利湿之功效。为此本方适用于治疗慢性肾功能衰竭,属湿浊血瘀证,即症见恶心呕吐、口中粘腻、面色晦暗、身重困倦、腰痛、纳呆、腹胀、肌肤甲错、肢体麻木、舌质紫暗或有瘀点、舌苔厚腻、脉涩或细涩患者。经临床验证证实,SKI 在治疗慢性肾功能衰竭疗效独特^[2-4]。然而,随着临床应用的不断深入,近年临床报道 SKI 治疗早期 DN 取得显著疗效^[5-9]。但其疗效证据和作用机制尚不清楚。本实验研究采用链脲佐菌素诱导 SD 大鼠 DN 模型,旨在探讨 SKI 对 DN 的作用及其机制。

作者简介:徐守竹(1987-),男,硕士研究生,研究方向:分子中药与药理,E-mail:xsx90026@163.com

△通讯作者:王四旺(1958-),男,教授,博士生导师,研究方向:分子中药与药理,E-mail:wangsiw@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2014-07-23 接受日期:2014-08-19)

1 材料与方法

1.1 动物

健康雄性 SD 大鼠 90 只,体重 220 ± 20 g,购于陕西西安第四军医大学实验动物中心,许可证号:SCXK-(军)2012-007。

1.2 药品及试剂

SKI (20 mL/支,国药准字:Z20040110;批号:201207014,西安世纪盛康药业有限公司);注射用胰岛素(国药准字 H20043335;批号:20131102,江苏万邦生化医药有限公司);链脲佐菌素(STZ,SIGMA,产品批号:20120314)。

1.3 主要仪器

独立通风动物饲养系统(IVC,北京金业德祥科技有限公司);半自动生化仪(雷杜 RT-9600,美国);光学显微镜(奥林巴斯 IX3,日本);电子天平(赛多利斯,德国);尿液分析仪及配套试纸(优利特尿液分析仪 -180,中国);血糖仪及配套试纸(罗氏卓越型,德国);冷冻离心机(艾本德 5418-R,德国);恒温水浴锅(西安禾普生物科技有限公司);大鼠代谢笼。

1.4 实验用试剂盒

肌酐试剂盒(批号 2013058),尿素氮试剂盒(批号 2013007),甘油三酯试剂盒(批号 2013035),胆固醇试剂盒(批号 2013045),高密度脂蛋白试剂盒(批号 2013040),低密度脂蛋白试剂盒(批号 2013052)购自长春汇力生物有限公司;糖化血红蛋白(20131102),T-SOD 试剂盒(批号 20121107),CAT 试剂盒(批号 20121023),NOS 试剂盒(批号 20121109),NO 试剂盒(批号:20121024)及 MDA(批号:20121207)试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

1.5 动物分组及模型的建立^[10]

SD 大鼠 90 只,适应性饲养一周后,按照体重分段随机分为正常组 10 只,造模组 80 只。造模组禁食 12 小时后,链脲佐菌素 10 mg/mL(临用前用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲 PH=4.4 溶解)按照 65 mg/kg 体重一次性腹腔注射(ip.);正常组给予等体积的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,72 小时后检测血糖及用尿液分析仪检测尿液生化指标。随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L,尿糖、尿蛋白阳性且一周后复检上述指标稳定者为造模成功。挑选造模成功的大鼠,按照体重区段随机分为 5 组,即模型组(Model)(生理盐水 5 mL/kg,2 次/d,ip.),胰岛素组(Insulin)(10 U/kg,2 次

/d,皮下注射),肾康高剂量组(SKIH)(10 mL/kg,2 次/d,ip.),肾康中剂量组(SKIM)(5 mL/kg,2 次/d,ip.),肾康低剂量组(SKIL)(2.5 mL/kg,2 次/d,ip.),每组 15 只,连续给药 8 周。

1.6 观察指标及检测方法

1.6.1 观察大鼠一般状态 包括精神状态状态,皮毛色泽,净饮水量,二便等状况。每天给药前称量并记录体重。

1.6.2 血生化指标检测 分别在给药后第 8 周,取血针从尾部取血检测血糖;大鼠用乙醚麻醉,从眼底静脉丛取血 1.5 mL 于肝素抗凝的离心管中,离心取上层血清,检测血肌酐,血尿素氮,甘油三酯等生化指标。

1.6.3 肾组织病理学观察 8 周后取大鼠肾脏并称重,取部分肾脏组织放入中性福尔马林固定,待做 HE 染色,光镜下观察肾组织病理学改变。

1.7 统计学方法

各组大鼠实验数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用非配对 t 检验法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 SKI 对 DN 大鼠一般状态的影响

实验期间,正常组生长良好,饮食正常,反应灵敏;模型组陆续出现多饮、多尿、消瘦,竖毛弓背,活动减少,毛色枯黄;与模型组比较各给药组上述状况明显改善。此种方法建造模型对大鼠损伤较重,实验过程中模型组死亡 4 只,胰岛素组、SKI 高剂量组和低剂量组各死亡 1 只,其主要症状为胃肠胀气,具体原因有待深入研究。

2.2 SKI 对 DN 大鼠血糖、糖化血红蛋白及 24 h 尿量的影响

表 1 所示,模型组与正常对照组相比,血糖及糖化血红蛋白含量显著升高 $P < 0.01$;SKI 各给药组与模型组相比对血糖及糖化血红蛋白没有显著影响($P > 0.05$),而胰岛素组与模型组相比有统计学差异($P < 0.05$)。与模型组比,SKI 各组和胰岛素组可显著降低大鼠 24 h 尿量($P < 0.01$)。

2.3 SKI 对 DN 大鼠体重、肾重系数的影响

表 2 结果表明,与正常组相比,模型组大鼠体重明显降低($P < 0.01$);与模型组大鼠相比 SKI 各剂量组大鼠体重明显升

表 1 SKI 对 DN 大鼠血糖、糖化血红蛋白及 24h 尿量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of Shengkang Injection on glucose and HbA1C in DN rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	Blood glucose (mmol/L)	GHb (ABS/10 g Hemoglobin)	24 h Urine (mL)
Control	10	6.3 $\pm$ 1.7**	15.56 $\pm$ 2.26**	14.67 $\pm$ 4.37**
Model	15(4#)	22.2 $\pm$ 3.4	29.75 $\pm$ 4.16	85.87 $\pm$ 11.73
Insulin	15(1#)	14.9 $\pm$ 4.2**	18.19 $\pm$ 5.24**	57.80 $\pm$ 16.83**
SKIH	15(1#)	22.3 $\pm$ 4.1	26.88 $\pm$ 3.66	61.50 $\pm$ 15.84**
SKIM	15	20.8 $\pm$ 2.6	24.56 $\pm$ 5.29	60.33 $\pm$ 18.06**
SKIL	15(1#)	20.4 $\pm$ 4.2	24.05 $\pm$ 6.81	56.22 $\pm$ 24.86**

注:# 实验期间死亡的大鼠,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ VS 模型组。

Note: #The number of rats death during the experiment, compared with model group * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

高($P<0.05$)。与正常组相比模型组肾脏明显肥大($P<0.01$)，SKI 各剂量组大鼠肾重/体重比显著降低($P<0.05$)。

表 2 SKI 对 DN 大鼠体重及肾重系数的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of Shenkang Injection on body weight and kidney weight / body weight in DN rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	Body weight (g)	The weight of kidney/ Body weight
Control	10	350.87± 54.13**	0.0078± 0.0022**
Model	15(4#)	224.76± 23.16	0.0258± 0.0021
Insulin	15(1#)	237.59± 6.64*	0.0179± 0.0014**
SKIH	15(1#)	249.37± 11.19*	0.0170± 0.0012**&
SKIM	15	248.17± 8.64*	0.0176± 0.0013**
SKIL	15(1#)	250.42± 19.10*	0.0173± 0.0015**

#注:实验期间死亡的大鼠 * $P<0.05$, ** $P<0.01$ VS 模型组; & $P<0.05$ VS 胰岛素组。

#Note: The number of rats death during the experiment, compared with model group * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with Insulin group & $P<0.05$.

2.4 SKI 对 DN 大鼠血肌酐、尿素氮的影响

表 3 可见,与正常组相比,模型组大鼠血肌酐和尿素氮的含量明显升高($P<0.05$);与模型组大鼠相比,SKI 各剂量组大

鼠血肌酐和尿素氮水平显著降低($P<0.05$),而在降低血尿素氮方面 SKI 中、低剂量组见优 ($P<0.05$),在降低血尿素氮方面 SKI 各剂量组作用效果显著优于胰岛素组($P<0.01$)。

表 3 SKI 对 DN 大鼠血尿素氮、血肌酐的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of Shenkang Injection on BUN and SCr in DN rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)
Control	10	1.22± 0.21**	27.53± 4.95**
Model	15(4#)	5.24± 1.76	89.51± 19.00
Insulin	15(1#)	1.45± 0.26**	63.84± 8.05**
SKIH	15(1#)	1.59± 0.25**	26.70± 5.08**&&
SKIM	15	1.34± 0.20**&	33.84± 11.35**&&
SKIL	15(1#)	1.36± 0.18**&	33.52± 10.57**&&

注: # 实验期间死亡的大鼠, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ VS 模型组; & $P<0.05$, && $P<0.01$ VS 胰岛素组。

Note: #The number of rats death during the experiment, compared with model group * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with Insulin group, & $P<0.05$, && $P<0.01$.

2.5 SKI 对 DN 大鼠血脂的影响

表 4 可知,与正常组相比,模型组大鼠血总胆固醇,甘油三酯及低密度脂蛋白的含量明显升高,血高密度脂蛋白的含量明显降低($P<0.01$);与模型组相比,SKI 各剂量组大鼠的血总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的含量明显降低($P<0.01$),血

高密度脂蛋白含量明显升高 ($P<0.01$)。在降低血低密度脂蛋白、血甘油三酯方面 SKI 中、低剂量组见优;在升高血高密度脂蛋白方面以 SKI 三个剂量组作用效果明显优于胰岛素组 ($P<0.01$)。

表 4 SKI 对 DN 大鼠血胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of Shenkang Injection on T-CHO, TG, LDL-C and HDL-C in DN rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	T-CHO (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Control	10	1.20± 0.23**	1.63± 0.64**	1.09± 0.30**	1.91± 0.49**
Model	15(4#)	2.86± 0.99	3.35± 1.78	2.71± 1.02	0.91± 0.13
Insulin	15(1#)	1.73± 0.37**	2.51± 0.97**	2.40± 1.45**	1.48± 0.14**
SKIH	15(1#)	1.71± 0.36**	2.33± 0.65**	1.66± 0.29**&&	1.68± 0.38**&
SKIM	15	1.63± 0.28**&	2.10± 0.36**&	1.47± 0.43**&&	1.63± 0.49**&
SKIL	15(1#)	1.60± 0.35**&	1.95± 0.38**&	1.52± 0.47**&&	1.50± 0.68**

#注:实验期间死亡的大鼠, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ VS 模型组; & $P<0.05$, && $P<0.01$ VS 胰岛素组。

#Note: The number of rats death during the experiment, compared with model group * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with Insulin group & $P<0.05$, && $P<0.01$.

2.6 SKI 对 DN 大鼠 T-SOD、CAT 活力的影响

T-SOD、CAT 是常见的抗氧化酶,是氧化应激反应的常见指标。图 1 可知,与正常组相比模型组大鼠血 T-SOD 及 CAT

活力明显降低($P < 0.01$);与模型组相比,SKI 各剂量组大鼠血 T-SOD、CAT 活力明显升高($P < 0.05$)。

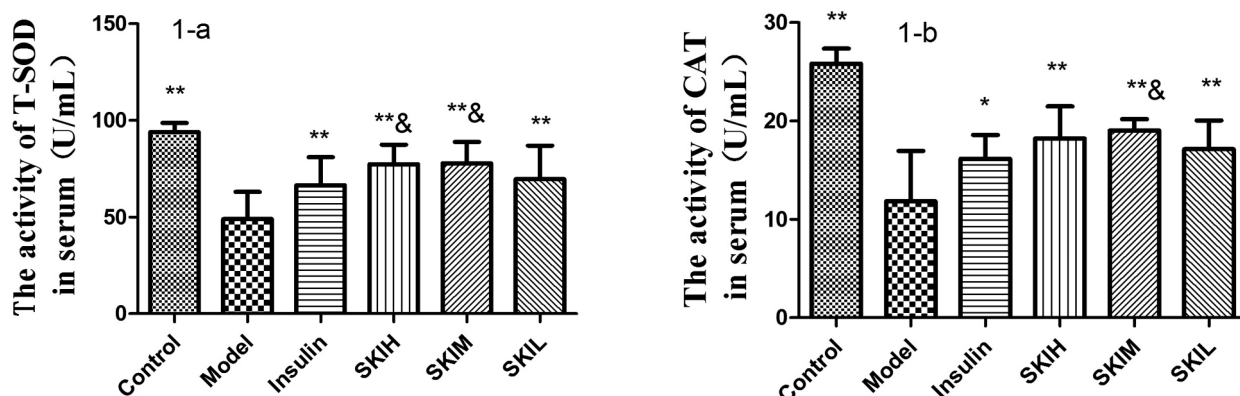


图 1 SKI 对 DN 大鼠 T-SOD、CAT 活力的影响.其中 1-a 为对 DN 大鼠 T-SOD 1-b 为对 DN 大鼠血清 CAT 的影响;的影响($\pm s$) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS 模型组, & $P < 0.05$ VS 胰岛素组

Fig. 1 The effect of SKI on vitality of CAT and T-SOD in DN rats. 1-a: the effect on CAT t; 1-b: the effect on T-SOD. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS model group; & $P < 0.05$ VS Insulin

2.7 SKI 对 DN 大鼠 NO 含量、NOS 活力的影响

NO、NOS 是常见的活性氮自由基,是氧化应激反应的常见指标。在病态下,机体内的含量高于正常情况。由图 2 可知,正

常组大鼠血 NO、NOS 值明显低于模型组($P < 0.01$);与模型组相比,SKI 各剂量组大鼠血 NO、NOS 值显著降低($P < 0.05$)。

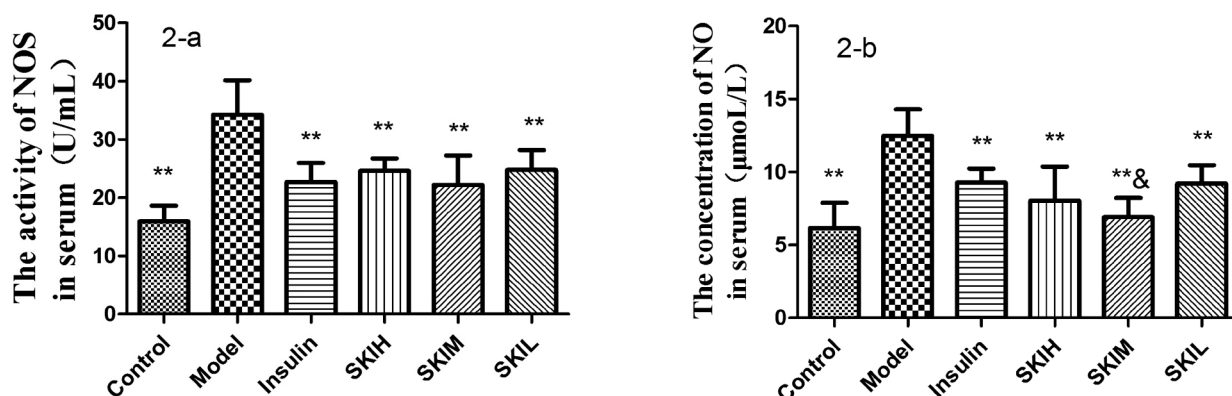


图 2 SKI 对 DN 大鼠 NO 含量和 NOS 活力的影响($\pm s$) 其中 2-a 为对 DN 大鼠血清 NOS 含量的影响;2-b 为对 DN 大鼠 NO 活力的影响($\bar{x} \pm s$) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS 模型组; & $P < 0.05$ VS 胰岛素组

Table 2 The effect of SKI on the concentration of NO and vitality of NOS in DN rats. 2-a: the effect on NO t; 2-b: the effect on NOS. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS model group; & $P < 0.05$ VS Insulin

2.8 SKI 对 DN 大鼠 MDA 含量的影响

血清丙二醛(MDA)是氧化应激反应的常见指标。图 3 可知,与正常组相比,模型组血 MDA 含量显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,SKI 各剂量组大鼠血清 MDA 含量明显降低($P < 0.05$)。

2.9 SKI 对 DN 大鼠肾脏组织病理的影响

图 4 光镜下可见,模型组大鼠肾小球体积增大,系膜基质增生严重,球囊腔不明显,肾小管扩张且形状不规则,部分毛细血管袢受压塌陷。与模型组比较,SKI 各组上述病变显著改善。

3.1 DN 大鼠模型的复制

实验性 DN 模型可以通过体内注射链脲佐菌素进行复制,其作用机理是链脲佐菌素能够破坏胰岛 β 细胞,使其丧失分泌功能,随着病程的进展形成 DN,本方法所复制 DN 模型多为 I 型 DN 模型^[11,12]。本实验采用 SD 大鼠腹腔注射链脲佐菌素 65 mg/kg 复制 DN 模型。DN 大鼠出现多饮、多尿、消瘦、毛发枯黄、活动减少等明显糖尿病特征,血糖值和糖化血红蛋白明显升高。肾功能明显损伤,血肌酐、尿素氮明显升高,光镜下可见肾小球直径明显增大,基底膜明显增厚,肾小管上皮细胞肿胀。该实验大鼠体征和结果表明,该方法复制的实验模型是成功

3 讨论

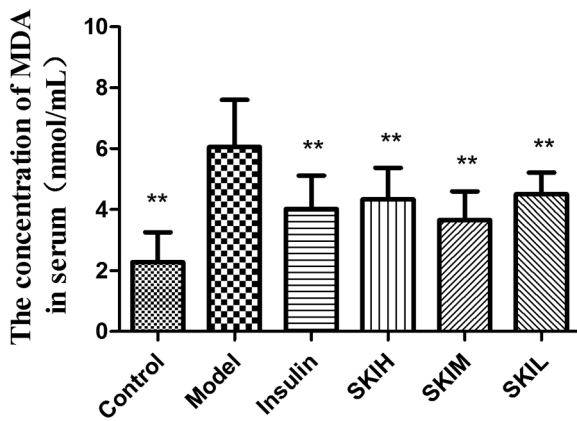


图3 SKI对DN大鼠血清MDA的影响($\bar{x} \pm s$); ** $P < 0.01$ VS 模型组

Fig. 3 The effect of SKI on the concentration of MDA in DN rats ($\bar{x} \pm s$)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS model group

的,其症状明显,生化指标稳定,组织病理改变与临床DN的病变机理相似。

3.2 SKI改善DN肾功能

DN是在糖尿病病程中出现的以蛋白尿及肾功能不全等为主的慢性肾脏疾病^[13,14];在疾病状态下,肾脏血肌酐、尿素氮清除率降低,同时肾小球细胞增生和肥大。实验结果显示SKI能显著降低血肌酐、尿素氮,增强肾脏对肌酐和尿素氮的清除能力进而改善肾脏功能;同时还能抑制肾脏肥大。

3.3 SKI改善DN血脂代谢紊乱

血脂代谢紊乱是糖尿病肾病的重要诱发因素之一;高血脂症引起的血流动力学改变加速糖尿病肾病发生、发展进程^[15]。实验结果显示SKI可以显著降低血甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白含量,升高高密度脂蛋白的含量。可能与大黄能够改善氮质血症,纠正脂质代谢紊乱,干预残余肾组织代偿性肥大,降低残余肾高代谢状态的作用有关^[16]。

3.4 SKI增强机体抗氧化应激能力

在正常情况下,自由基的产生和自由基的清除保持着相对平衡状态而在糖尿病发生后,高糖环境致使晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成过程中的副产物增多、葡萄糖自身氧化及线粒体中糖氧化增加,多元醇通路(PP)的活性升高,蛋白激酶C(PKC)活化等机制,导致体内自由基产生增多,同时机体清除自由基的能力下降,从而引起生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白变性、DNA损伤,继而使细胞损伤和疾病发生^[17-19]。研究显示SKI能够升高血CAT及T-SOD活力,降低血液中NO及MDA的含量及NOS活力进而降低机体氧化应激损伤。可能与黄芪、丹参、红花所含的有效成分作用相关。

3.5 改善肾脏病理学损伤

在改善肾脏组织形态方面,模型组肾小球细胞肥大、肾小囊变窄、肾小球基底膜增厚、肾小球系膜增宽、系膜细胞增生及部分肾小管细胞肥大、管腔变窄^[20];经SKI治疗后上述病理状况显著改善。可能与大黄干预肾组织代偿性肥大,降低残余肾高代谢状态相关。

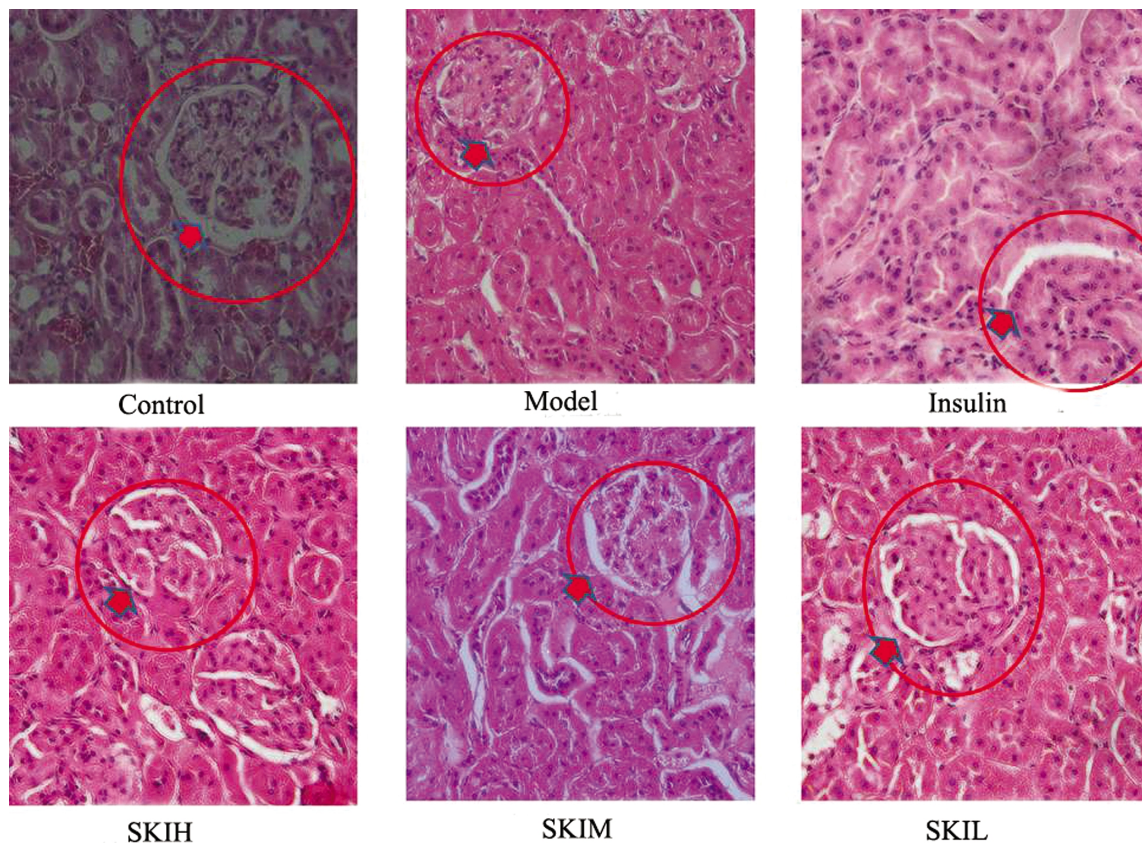


图4 肾康注射液对DN大鼠肾脏形态学影响(400×)

Fig. 4 The effect of SKI on the morphology change in Kidney of DN rats (400×)

综上所述 SKI 对糖尿病合并肾脏损伤有明显的治疗作用。

参考文献(References)

- [1] Kume S, Yamahara K, Yasuda M, et al. Autophagy: Emerging Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy [J]. Seminars in Nephrology, 2014, 34(1): 9-16
- [2] 柏宏伟,钱叶勇,石炳毅,等. 中药肾康注射液治疗慢性移植肾病的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(4): 321-323
Bai Hong-wei, Qiao Ye-yong, Shi Bing-yi, et al. Clinical evaluation of injection for treatment of renal diseases for chronic allograft nephropathy[J]. Chinese journal of new drugs, 2007, 16(4): 321-323
- [3] 谢泉琨,刘书真,李晓燕,等. 肾康注射液佐治原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国药房, 2011, 22(23): 2193-2195
Xie Quan-kun, Liu Shu-zhen, Li Xiao-yan, et al. Efficacy Observation of Shenkang Injection in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome[J]. China pharmacy, 2011, 22(23): 2193-2195
- [4] 魏晓娜,檀金川,王月华. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 30 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(12): 1600-1602
Wei Xiao-na, Tan Jin-chuan, Wang Yue-hua. Treatment of Renal Failure with Shenkang Injection [J]. Shanxi Journal of traditional Chinese medicine, 2007, 28(12): 1600-1602
- [5] 蒋志伟,吕延英,夏结来,等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的Ⅳ期临床观察研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(10): 941-945
Jiang Zhi-wei, Lv Yan-ying, Xia Jie-lai, et al. The Phase IV Clinical Observation Study of Shenkang Injection on Chronic Renal Failure [J]. Journal of China Medical University, 2011, 40(10): 941-945
- [6] 徐守竹,曹蔚,谢艳华,等. 肾康注射液治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(3): 186-188
Xu Shou-zhu, Cao Wei, Xie Yan-hua, et al. Research Progress of the Treatment about Shenkang Injection on Diabetic Nephropathy [J]. Asia-pacific traditional medicine, 2012, 8(3): 186-188
- [7] 郭立中,毛炜,王红梅,等. 肾康注射液对肾小球系膜细胞抑制作用的血清学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(7): 531-533
Guo Li-zhong, Mao Wei, Wang Hong-mei, et al. Serological Study on Inhibitory Function of Shenkang Injection on Glomerular Mesangial Cell [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2001, 21(7): 531-533
- [8] 郭立中,刘玉宁,毛炜,等. 肾康注射液与苯那普利对肾小球系膜基质作用的对比研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(1): 50-52
Guo Li-zhong, Liu Yu-ning, Mao Wei, et al. Contrast Study on Effect of Shenkang Injection and Benazepril on Human Glomerular Mesangial Extracellular Matrix [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2000, 20(1): 50-52
- [9] 王会宾,符兰芳,孙英凯,等. 肾康注射液联合前列地尔对早期糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2009, (9): 750-752
Wang Hui-bin, Fu Lan-fang, Sun Ying-kai, et al. Effect on proteinuria in the early diabetic nephropathy case with prostaglandin E1 and Shenkang injection [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2009, (9): 750-752
- [10] 雷作喜,罗仁,董晓蕾,等. STZ.诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(3): 163-165
Lei Zuo-xi, Luo Ren, Dong Xiao-lei, et al. Establishment of STZ-Induced Diabetic Nephropathic Rat Mode[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2005, 13(3): 163-165
- [11] 杨峰,唐丽琴,王凤玲,等. 大鼠糖尿病肾病模型建立影响因素研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(6): 735-738
Yang Feng, Tang Li-qin, Wang Feng-ling, et al. Influential factors on the establishment of experimental diabetic nephropathy in rats [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2012, 16(6): 735-738
- [12] 吴学平,李玉磊,金晓梅,等. 凋亡相关基因 Bax、Bcl-2 及细胞色素 C 在链脲佐菌素糖尿病大鼠肾组织内的表达 [J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(8): 846-850
Wu Xue-ping, Li Yu-lei, Jin Xiao-mei, et al. Expressions of apoptosis-related gene Bax, Bcl-2 and cytochrome C in renal tissue of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2012, 33(8): 846-850
- [13] Ye H, Bai X, Gao H, et al. Urinary podocalyxin positive-element occurs in the early stage of diabetic nephropathy and is correlated with a clinical diagnosis of diabetic nephropathy [J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2014, 28(1): 96-100
- [14] Zubiri I, Posada-Ayala M, Sanz-Maroto A, et al. Diabetic nephropathy induces changes in the proteome of human urinary exosomes as revealed by label-free comparative analysis[J]. Journal of Proteomics, 2014, 96: 92-102
- [15] Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients[J]. Rev Diabet Stud, 2013, 10(2-3): 88-100
- [16] 黎磊石. 中国肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 1846
Li Lei-shi. China Nephrology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2008: 1846
- [17] Guo C, Han F, Zhang C, et al. Protective effects of oxymatrine on experimental diabetic nephropathy[J]. Planta Med, 2014, 80(4): 269-276
- [18] Watanabe M, Nakatsuka A, Murakami K, et al. Pemt deficiency ameliorates endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92647
- [19] Tan SM, de Haan JB. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: How much is too much[J]. Redox Rep, 2014, 19(3): 107-117
- [20] Naik SR, Shaikh N, Patil RR, et al. Protective activity profile of herbomineral medicine in early diabetic nephropathy rats: Restoration of kidney antioxidants, hemodynamics and suppression of proinflammatory mediators[J]. Biomedicine & Aging Pathology, 2014, 4(1): 33-41