

雷公藤多苷对糖尿病大鼠结缔组织生长因子异常表达
及肾功能的影响

常景芝,王琛*,沈永杰,尤利菊,郭辉
(商丘医学高等专科学校基础医学部,河南 商丘 476100)

[摘要] 目的:研究雷公藤多苷对实验性糖尿病大鼠结缔组织生长因子(CTGF)异常表达及肾功能指标的影响,探讨其保护肾功能的机制。方法:雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组和雷公藤多苷治疗组(1.8 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,1 次/d,连续 8 周),链脲佐菌素(STZ)腹腔注射建立糖尿病大鼠模型,给药第 4,8 周末分别测定大鼠体重、血糖、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)及 24 h 尿蛋白定量;HE 染色法观察大鼠肾脏病理学变化;免疫组化染色测定肾组织中 CTGF 蛋白表达。结果:与正常对照组比较,模型组血糖、BUN,Cr,24 h 尿蛋白定量在第 4,8 周末显著增加($P<0.01$),肾脏 CTGF 蛋白表达增加($P<0.01$),雷公藤多苷干预后可显著抑制模型组的病理改变($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:CTGF 表达与糖尿病肾病的进展有关,雷公藤多苷可能通过下调 CTGF 的表达,减少糖尿病大鼠尿蛋白排泄量,改善肾脏功能,延缓糖尿病肾病肾脏的损害。

[关键词] 雷公藤多苷;糖尿病肾病;结缔组织生长因子;血糖;血尿素氮;肌酐清除率;24 h 尿蛋白定量

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0307-05

Study of TG in CTGF Abnormal Expression and the Effect
in the Renal Cortex of DM Rats

CHANG Jing-zhi, WANG Chen*, SHEN Yong-jie, YOU Li-ju, GUO Hui
(Department of Biochemistry, Shangqiu Medical College, Shangqiu 476100, China)

[Abstract] Objective: To study the mechanism of tripterygium glycosides (TG) in protecting the kidney by observing the effection of TG in abnormal expression of connective tissue growth factor (CTGF) and some factors of kidney function in artificial diabetes rats. Method: Forty-five Male SD rats were randomly divided into normal control group, diabetic nephropathy (DN) and diabetic nephropathy group treated with tripterygium

[收稿日期] 20120320(007)

[基金项目] 河南省教育厅自然科学研究计划项目(2011C310003)

[第一作者] 常景芝,讲师,从事生物化学及分子生物学教学与研究,Tel:13503703669,E-mail: chnsqzjs@163.com

[通讯作者] *王琛,硕士,高级实验师,从事药理学教学与研究,Tel:13598376582, E-mail: sikaixu050129@163.com

[参考文献]

[1] 林国通. 中药学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1985:64.

[2] 马俊利,李宁,李铎. 忍冬叶的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报,2009,26(11):868.

[3] 马俊利,李宁,李铎. 忍冬叶中咖啡酰奎宁酸类化学成分[J]. 中国中药杂志, 2009,34(18): 2346.

[4] 郑荣梁. 自由基生物学[M]. 北京:高等教育出版社, 1992:142.

[5] Chang M L, Yeh C T, Chang P Y, et al. Comparison of murine cirrhosis models induced by hepatotoxin administration and common bile duct ligation [J]. World J Gastroentero, 2005, 11(27): 4167.

[6] 闫冰,丁安伟,张丽. 二至丸水提物对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(14):131.

[7] Materska M, Perucka I. Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (Capsicum annuum L) [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(5): 1750.

[责任编辑 李玉洁]

glycosides (TG) group, $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ig, once a day, using 8 weeks) DN group and TG group rats were intraperitoneal injected with sacrificed. The rats were sacrificed after 4 and 8 weeks. The body weight, blood glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and 24 h urinary protein were measured in each rat. The pathology changing of the rat kidney was observed by HE staining. The expression of CTGF protein in kidney was measured by immunohistochemistry. **Result:** Compared with control group, the level of blood glucose, BUN, Cr and 24 h urinary protein were significantly increased in DN group ($P < 0.01$). The expression of CTGF protein was increased in DN group compared with control group ($P < 0.01$); After intervention with tripterygium glycosides, these indexes were all significantly declined except blood glucose ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The TG on reducing the urinary protein in DM rats and improving renal injury in diabetic nephropathy may related to the inhibition of renal CTGF expression.

[Key words] tripterygium glycosides; diabetic nephropathy; CTGF; blood glucose; BUN; Cr; 24 h urinary protein

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见最严重的全 身微血管并发症,是糖尿病患者最主要的死因之一, DN 已成为终末期肾功能衰竭的首位病因^[1]。DN 早期的病理特征主要表现为微量蛋白尿、肾小球细胞外基质(ECM)增生,肾小球基底膜增厚^[2],肾小球肥大,最终将发展为肾小球硬化、肾小管间质纤维化的特征,出现持续性白蛋白尿而导致病情不可逆转,最终导致终末期肾衰竭。结缔组织生长因子(CTGF)是近年来新发现的一种致纤维化细胞因子,它广泛存在于多种人类组织器官中,具有促有丝分裂、趋化细胞、诱导黏附、促进细胞增生和 ECM 合成等作用,并参与机体组织的创伤修复过程。在生理状态时,机体组织细胞可有基础量 CTGF 分泌,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^[3]。在 DN 发病过程中可导致肾小球肥大、细胞外基质积聚以及肾小球基底膜增厚等作用,所以在 DN 的发病机制中占有重要的地位。在各种肾脏疾病中,伴有细胞增生及细胞外基质沉积的各种炎症性的肾小球和肾小管间质病变,如糖尿病肾病、膜增生性肾小球肾炎、局灶性肾小球肾炎等,CTGF 表达均明显增多。

近来研究发现^[4]雷公藤多苷可明显减少糖尿病肾病患者蛋白尿,缓解症状,提高免疫球蛋白和补体水平,改善患者免疫功能。本实验以 STZ 成功建立糖尿病肾病大鼠为研究对象,观察 TG 对不同时期糖尿病大鼠肾组织中 CTGF 表达的影响作用及其与临床生化指标的相关性,为 TG 的实际应用提供科学的实验依据。

1 材料

1.1 动物 取 45 只健康雄性 SD 大鼠,2~3 月龄,体重 160~180 g,由华中科技大学同济医学院实验

动物中心提供,动物合格证号 2009A01。饲养条件温度 18~26℃,相对湿度 65%~75%。

1.2 药品和试剂 雷公藤多苷片,安徽新陇海药业有限公司,批号 20101011;链脲佐菌素(STZ),美国 Sigma 公司,批号 S0130;免疫组化检测试剂盒,福州迈新生物技术有限公司,批号 1010299710;兔抗大鼠 CTGF 多克隆抗体,美国 Lifespan 公司,批号 LS-C48913;大鼠 CTGF 酶联免疫试剂盒,美国 R&D 公司,批号 P155-80。

1.3 仪器 Accu-Chek 血糖检测仪(德国罗氏公司);7600 型全自动生化分析仪(日立全自动生化分析仪);BI-2000 医学图像分析系统(成都泰盟科技有限公司)。

2 方法

2.1 实验性糖尿病大鼠模型制备 45 只健康雄性大鼠(体重 160~180 g)适应性喂养 4 d 后,随机分为 3 组,其中 2 组单剂量腹腔内注射 1% 链脲佐菌素(STZ)55 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。72 h 后尾静脉采血,用德国罗氏 Accu-Chek 血糖检测仪测定全血血糖,血糖 $\geq 16.65 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为造模成功。剩余 15 只仅注射等量的枸橼酸钠缓冲液。

2.2 动物分组及给药 30 只造模成功大鼠随机分为糖尿病模型组(B组),雷公藤多苷治疗组(C组),另 15 只大鼠腹腔注射枸橼酸钠缓冲液为正常对照组(A组)。雷公藤多苷治疗组造模成功后给予雷公藤多苷片混悬液 $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,糖尿病模型组造模成功后以等量自来水灌胃,正常对照组给予等量自来水灌胃。实验期间大鼠自由饮水、标准饮食,不使用胰岛素及其他降糖药物。

2.3 标本的收集 实验第 4 周、第 8 周末分 2 批处死动物处死各组大鼠,处死前称重、用代谢笼留取大

鼠 24 h 尿,记录总尿量后留取 5 mL,待测 24 h 尿蛋白定量。称质量后 10% 水合氯醛 300 mg·kg⁻¹腹腔注射麻醉,打开腹腔,腹主动脉取血,离心留取血清待测血生化指标。大鼠处死后迅速取出肾脏,冲洗干净后剥离包膜,用滤纸吸干水分后称重;分离肾皮质,取部分用中性甲醛固定,用于制作病理切片及免疫组织化学。

2.4 生化指标测定 分别于灌胃后第 4 周、第 8 周末采用金属代谢笼收集大鼠 24 h 尿,收集时预先将大鼠放入洗净的代谢笼中,收集 24 h 尿,记录尿总量后取 10 mL,5 000 r·min⁻¹离心 10 min,去除沉渣,用酶联免疫法测 24 h 尿蛋白定量。灌胃后第 4 周、第 8 周末分 2 批各组随机处死大鼠,取血、尿及肾组织检测相关指标。分别于各时间点称量大鼠体重后,大鼠腹主动脉取血 5 mL,用于检测血糖、血肌酐。血糖采用德国罗氏 Accu-Chek 血糖检测仪测定;血肌酐 (SCr) 按试剂盒说明测定,并计算肌酐清除率 (Cr)。

2.5 肾组织 HE 染色及 CTGF 免疫组织化学染色

肾脏沿正中剖开,取下部分肾组织放置下 10% 中性缓冲福尔马林固定,用于 HE 染色及免疫组化染色;免疫组织化学采用 SP 法,①用 10% 中性缓冲福尔马林及时固定,常规脱水,石蜡包埋,间断均匀切片,切片厚度为 3 μm,贴片。②将切片入置于 0.1 mol·L⁻¹ PBS (pH 7.4) 浸泡、漂洗、微波加热法修复抗原。③滴加正常封闭液羊血清。④滴加适量工作浓度的羊抗 CTGF 抗体。⑤滴加辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗。⑥二氨基联苯胺 (DAB) 显色,光镜下控制。⑦及时终止显色,苏木素轻度复染后,依次进行脱水、透明、中性胶封片及光镜下观察。每组切片均以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

2.6 图像分析处理 以 BI-2000 医学图像分析软件对肾组织免疫组化结果进行半定量分析,随机在每张切片上选 5 个不重复视野 (每个视野内至少包含 1 个肾小球),图像放大 400 倍,计算机自动测定并计算 CTGF 阳性染色积分吸光度 (IA) 值和阳性染色的面积 (area),将各个平均值进行分析,CTGF 蛋白相对量以平均 (IA/area) 表示。

2.7 统计方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验分析,*P* < 0.05 为有统计意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体重、血糖的变化 造模成功后,模型组和 TG 组 4,8 周末体重较正常组均明显减轻

(*P* < 0.01),且两组的体重随着病程的进展呈递减的趋势。TG 组各周的体重较模型组明显增加 (*P* < 0.05),模型组和 TG 组 2 组间第 4,8 周末血糖水平无显著差异,但两组均高于正常对照组 (*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 TG 对大鼠的体重、血糖水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	周数	<i>n</i>	TG /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	体重 /g	血糖 /mmol·L ⁻¹
正常	1	15	—	210.17 ± 12.9	4.90 ± 0.59
	4	15	—	243.69 ± 11.6	6.24 ± 0.38
	8	15	—	258.69 ± 19.3	6.34 ± 0.26
模型	1	15	—	204.32 ± 15.1 ¹⁾	19.28 ± 2.66 ¹⁾
	4	12	—	189.39 ± 5.6 ¹⁾	28.17 ± 1.68 ¹⁾
	8	10	—	165.79 ± 18.9 ¹⁾	26.31 ± 1.58 ¹⁾
TG	1	15	1.8	206.19 ± 5.01 ¹⁾	19.46 ± 3.01 ¹⁾
	4	13	1.8	203.72 ± 6.4 ^{1,2)}	25.78 ± 1.88 ¹⁾
	8	12	1.8	189.11 ± 17.9 ²⁾	21.12 ± 1.43 ¹⁾

注:与正常组相比¹⁾ *P* < 0.01;与模型组相比²⁾ *P* < 0.05 (表 2 ~ 3 同)。

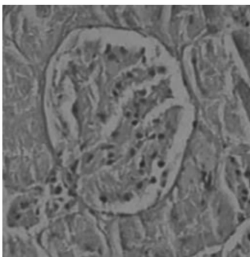
3.2 各组大鼠血尿素氮、肌酐清除率和 24 h 尿蛋白定量的变化 模型组及 TG 组各周血 Cr,血 BUN 和 24 h 尿蛋白定量水平在第 4,8 周末较正常组均明显增加 (*P* < 0.01),且随着病程的进展血 Cr,血 BUN 和 24 h 尿蛋白定量水平呈递加的趋势。TG 组各周的血 Cr,血 BUN 和 24 h 尿蛋白定量水平与模型组相比均明显降低 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 2。

3.3 各组大鼠肾病理形态的改变 正常对照相大鼠肾小球、肾小管及间质无病理变化,结构均正常,模型组大鼠肾小球肥大,系膜增生、基底膜增厚;肾小管上皮细胞胞浆透明,细胞增大,严重者可见肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚,肾小球系膜细胞增生,肾近端小管上皮细胞肥大,可见空泡样变性。部分小血管出现动脉硬化。而 TG 治疗组大鼠经 TG 治疗后,上述病变有所减轻,肾组织病理改变轻微,仅见肾小球内细胞数目稍有增多,见图 1。

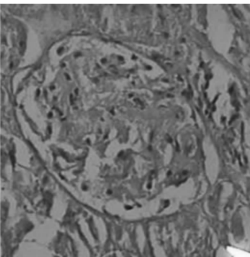
3.4 各组大鼠肾组织 CTGF 表达的比较 正常组大鼠肾组织可见 CTGF 少量表达。模型组及 TG 组 4 周,8 周末肾组织 CTGF 蛋白表达均较正常组明显增高 (*P* < 0.01 或 *P* < 0.05);且随着病程的进展肾组织 CTGF 表达有逐渐增加的趋势;与模型组比较,TG 组 CTGF 表达被抑制,明显减少 (*P* < 0.01 或 *P* < 0.05)。见表 3,图 2。

表 2 TG 对大鼠血肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量的变化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

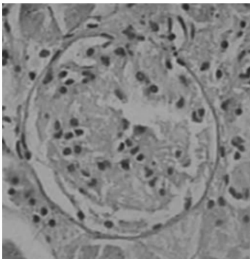
分组	周数	n	TG/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Cr μmol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	24 h 尿蛋白/mg
正常	4	15	—	2.12 ± 0.69	7.31 ± 1.46	0.76 ± 0.22
	8	15	—	1.59 ± 0.82	6.81 ± 1.41	0.81 ± 0.13
模型	4	12	—	4.68 ± 0.41 ^{1,3)}	16.44 ± 2.81 ¹⁾	5.83 ± 1.75 ¹⁾
	8	10	—	4.32 ± 0.79 ¹⁾	19.88 ± 2.43 ¹⁾	8.22 ± 0.56 ¹⁾
TG	4	13	1.8	3.31 ± 0.41 ^{1,3)}	14.27 ± 2.21 ^{1,2)}	4.29 ± 1.15 ^{1,3)}
	8	12	1.8	2.89 ± 0.37 ¹⁾	10.98 ± 2.11 ^{1,2)}	3.28 ± 0.76 ^{1,3)}



A



B



C

A. 正常对照组;B. 糖尿病模型组;C. 雷公藤多苷 1.8 g·kg⁻¹

图 1 各组大鼠肾组织病理检查 (HE, ×200)

表 3 大鼠各组大鼠肾组织 CTGF 平均吸光度 ($\bar{x} \pm s$)

分组	CTGF/IA/ area	
	4 周	8 周
正常	0.076 ± 0.019	0.068 ± 0.026
模型	0.201 ± 0.004 ¹⁾	0.249 ± 0.135 ¹⁾
TG	0.173 ± 0.011 ^{1,2)}	0.191 ± 0.011 ^{1,2)}

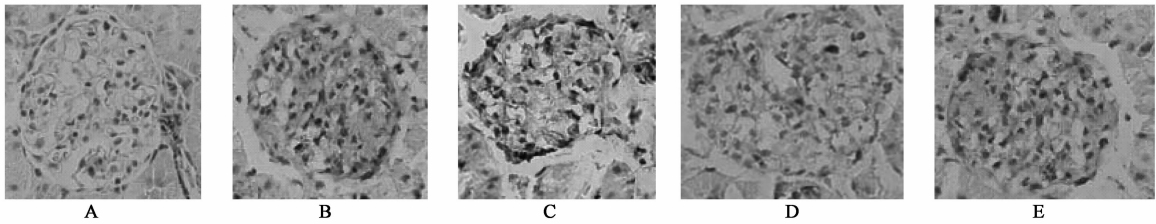
4 讨论

结缔组织生长因子 (CTGF) 被认为在糖尿病肾病 (DM) 发病过程中发挥着重要的作用, 是 1 种重要的促纤维因子。近来许多研究发现 CTGF 和糖尿病肾病的发生发展密切相关。CTGF 表达在 DN 发生和发展中的意义尚不完全清楚, 但研究显示,

CTGF 的阳性细胞数与肾间质纤维化的严重程度呈显著正相关。McIennan^[5] 等证实 CTGF 与纤维化程度呈剂量依赖性。Ito^[6] 等利用原位杂交方法对 DN 患者进行肾脏活检, 发现肾小球实质细胞 CTGFmRNA 表达显著增加, 并与纤维化程度相关。在链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠中, 其肾脏系膜与扩张的近端肾小管区域 CTGF 表达明显上升^[7]。Roestenbetg 等^[8] 人研究 1 型糖尿病患者, 伴有 DN 的糖尿病患者比不伴有蛋白尿的糖尿病患者血浆 CTGF 水平升高, 升高水平与蛋白尿的程度呈正相关, 与肌酐清除率呈负相关, 提示 CTGF 是糖尿病肾病进展的驱动子。可以作为糖尿病肾病的 1 个预测因子, 同时也可以作为 1 个治疗效果的标志。

雷公藤多苷是近年来国内临床上常用的抗炎、抗免疫的药物, 可在多环节上抑制免疫应答^[9]。近年来大量动物及临床试验证实雷公藤多苷对 DN 具有减少蛋白尿, 延缓肾功能恶化的作用。雷公藤多苷 (triptolide, TG) 是雷公藤根芯部分用水和氯仿提取, 系统性较大的脂溶性成分的混合物, 其生物活性是由多种成分协同产生^[10]。TG 与其他雷公藤制剂相比, 不仅具有免疫调节及抑制、抗炎、抗癌等作用, 还具有用量小、不良反应少等优点, 已广泛应用于临床, 主要用于自身免疫系统疾病的治疗^[11]。正是因为雷公藤多苷的免疫抑制效应, 所以它也被广泛地用于肾脏病治疗。黎磊石^[12] 在 1980 年发现了雷公藤治疗肾炎的作用, 经大量的动物实验和临床验证, 证明雷公藤多苷有抗炎、抑菌、抗癌、抑制细胞和体液免疫等多种药理作用^[13], 可维持肾小球基底膜完整性, 抑制肾小球系膜细胞增生及调控细胞因子网络, 延缓肾小球硬化及肾间质纤维化。近年来发现雷公藤多苷还可以减少 DN 患者蛋白尿、减少 DN 动物模型肾小球系膜区 ECM 堆积, 具有保护肾功能的作用。雷公藤多苷的上述作用可能与影响 CTGF 在肾组织的表达有关^[14]。

本实验用雷公藤多苷对糖尿病大鼠模型进行了干预, 探讨了雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的作用机



A. 正常对照组;B. 糖尿病模型组 4 周;C. 糖尿病模型组 8 周;D. 雷公藤多苷 $1.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 4 周;E. 雷公藤多苷 $1.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 8 周

图 2 各组大鼠肾组织中 CTGF 表达(免疫组化染色, $\times 400$)

制。实验 4 周和 8 周,分别观察 CTGF 表达在正常和糖尿病大鼠肾小球中的变化。结果显示,与正常对照组相比,DN 组大鼠血糖、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)及 24 h 尿蛋白定量在 4 周、8 周水平升高($P<0.01$),24 h 尿蛋白定量增加($P<0.01$),肾组织 CTGF 蛋白表达增加($P<0.01$),并且随着糖尿病肾病病程的不断进展,肾组织 CTGF 蛋白表达也呈逐渐增加的趋势,与文献报道相符^[15]。这就表明在糖尿病肾病的发生发展过程中 CTGF 起着一定的作用,并且与糖尿病肾病进展存在着密切的关系。TG 组治疗后,CTGF 蛋白表达减少,血 BUN,Cr 及 24 h 尿蛋白定量在 4 周、8 周水平减低,肾脏病理变化明显改善,与 DN 组相比,具有显著性差异($P<0.01$),而且 CTGF 蛋白表达减少与上述指标的改善呈正相关。提示雷公藤多苷很可能通过下调 CTGF 的表达而发挥了改善肾功能、减少蛋白尿和延缓糖尿病肾病肾脏损害的作用。

综上所述,雷公藤多苷对缓解糖尿病肾病模型大鼠肾脏损害、保护肾脏具有确切的疗效。雷公藤多苷能改善肾功能、减少蛋白尿,其机制可能与下调 CTGF 的表达,阻遏了肾脏纤维化程度的作用相关。本实验结果为雷公藤多苷临床应用治疗 DN 提供了重要的理论依据。

[参考文献]

[1] United states renal date system. USRDS 2004 annual date report. National institute of diabetes and digestive and kidney dieases, Bethesda, MA, USA, <http://www.usrds.org>.

[2] Mason R M, Wahab N A. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2003,14(5):1358.

[3] 周语平,郭宏亮. 理肺化纤方对肺纤维化 CTGF 和 FN 信号转导通路影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(14):201.

[4] 侯励,邓宏伟. 雷公藤多苷中抑制免疫反应和抗炎的主要成分及作用[J]. 中药研究, 2004,32(4):14.

[5] McLennan S V, Wang X Y, MorenoV, et al. Connective

tissue growth factor mediates high glucose effects on matrixde gradation through tissue inhibitor of matrix metalloproteinasetype 1: implications for diabetic nephropathy [J]. Endocrinology, 2004, 145(12):5646.

[6] Ito Y, Aten J, Bende R J, et al. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis [J]. Kidney Int,1998,53(4):853.

[7] Wang S, Denichilo M, Brubaker C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2001, 60(1):96.

[8] Roestenberg P, Van Nieuwenhoven F A, Wieten L, et al. Connective tissue growth factor is increased in plasma of type 1 diabetic patients with nephropathy [J]. Diabetes Care,2004,27(5):1164.

[9] 王常慧,于艳秋,高杰,等. 高压氧与雷公藤多甙对小鼠皮肤移植局部 T 淋巴细胞及其亚群和粘附分子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2000,6(3):46.

[10] Dong xinggang. Review and prospect of treatment of proteinuriaby *Tripterygium wilfordii* [J]. Chinese J of Integrative Medicine,2005,11(2):91.

[11] 张长明,周家俊. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病患者大量蛋白尿的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005,6(11):654.

[12] 黎磊石,刘志. 应用雷公藤治疗肾炎二十五载的体会 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(3):246.

[13] Chen B J. Trip tolide, a novel immunosupp ressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb *Tripterygium Wilfordii* hook F [J]. Leukemia and Lymphoma,2001,42(3):253.

[14] 吕海琳,刘丽秋. 雷公藤多甙对糖尿病肾病大鼠肾脏中 CTGF 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009,10(4):312.

[15] Wang S, Denichilo M, Brubaker C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2001, 60(1):96.

[责任编辑 李玉洁]