

中药复方防治实验性糖尿病肾病的研究进展

李彦林¹，李琳¹，周云丰¹，王丽丽¹，李志强¹，葛争艳²，郭宇洁²，金龙²，任烨²，许扬^{1*}
(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所，北京 100093；
2. 中国中医科学院 西苑医院实验研究中心，北京 100091)

〔摘要〕 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的主要微血管并发症之一, DN 对患者身体造成的损伤一般较为严重, 甚至需要透析治疗的方法来延续生命。长期高血糖会导致慢性代谢异常和血流动力学改变, 引起胞内信号转导通路、转录因子、细胞因子、趋化因子和生长因子的调节变化, 导致肾脏结构畸形的发生, 进而发展成 DN。近年来, 中药复方防治实验性糖尿病肾病的研究文献增多, 显示出中药复方在防治 DN 方面所具有的一定优势。通过对较有代表性的研究文献进行分析和总结, 对 DN 主要发病机制的六大方面进行梳理, 如调控异常糖代谢、抑制氧化应激反应、调节肾血管血流动力学、组织因子和细胞因子的活化、肾小球超微结构变化、改善肾功能等方面, 以期对 DN 的临床治疗及创新药物的研究开发提供参考。结果表明, 近年来针对实验性 DN 的中药复方研究围绕 DN 发病的核心机制, 主要通过影响糖异常代谢、氧化应激作用和肾血管血流动力学改变等方面展开, 达到控制 DN 大鼠过高的血糖, 抑制体内氧化应激状况, 调整肾脏血管血液动力学的目的, 最终改善 DN 的临床症状, 如降低尿蛋白、尿素氮含量和肌酐等指标。通过对研究文献的整理分析, 显示中药复方在防治实验性 DN 方面具有明显的效果, 而且处方的构成具有一定的规律性, 需要进一步深入研究。

〔关键词〕 中药复方; 实验性糖尿病肾病; 糖代谢; 氧化应激; 血流动力学

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903 (2015) 11-0224-04

〔doi〕 10. 13422/j. cnki. syfjx. 2015110224

Research Progress of Chinese Herb Compound on Treatment of Experimental Diabetic Nephropathy
LI Yan-lin¹, LI Lin¹, ZHOU Yun-feng¹, WANG Li-li¹, LI Zhi-qiang¹, GE Zheng-yan², GUO Yu-jie², JIN Long², REN Ye², XU Yang^{1*} (1. *Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100093, China*; 2. *Experiment Research Center of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*)

〔Abstract〕 Diabetic nephropathy (DN) is one of the major microvascular complications of diabetes and the most common cause of chronic kidney failure requiring dialysis. Prolonged hyperglycemia leads to chronic metabolic and hemodynamic changes that modulate the intracellular signaling pathways, transcription factors, cytokines, chemokines, and growth factors, promoting structural abnormalities in the kidney and the development and progression of DN. In recent years, the literatures on Chinese medicine compound in prevention and treatment of experimental diabetic nephropathy gradually increased, and Chinese medicine compound show certain advantage in combating DN. To summarize the major research progress on Chinese medicine compound in controlling DN in recent years, from six aspects of the pathogenesis of DN, we analyzed and classified the latest research achievements of Chinese medicine compound in experimental DN and probed into the mechanism of these compounds, including regulating abnormal glucose metabolism, oxidative stress and renal vascular hemodynamics and so on in rats. We hope to provide some references for clinical research and develop innovative drug for prevention and treatment of DN. Overview of the research literatures on Chinese medicine compound suggested that Chinese medicine compound could reduce glycaemic index, inhibit oxidative stress *in vivo*, adjust the renal vascular

〔收稿日期〕 2014923 (011)
〔基金项目〕 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09301-005-007, 2010ZX09102-213); 药植所创新团队发展计划项目 (IT1305); 北京市自然科学基金资助项目 (7152100)
〔第一作者〕 李彦林, 硕士, 从事中药药理学及创新中药研究开发, Tel: 15712976691, E-mail: yanlinli_yk@gmail.com
〔通讯作者〕 * 许扬, 医学博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药药理学及创新中药研究开发, Tel: 010-57833234, E-mail: vascular888@126.com

hemodynamics, and improve kidney function in DN indicators like reducing urinary albumin, urea nitrogen and creatinine and so on. Based on the research literatures, Chinese medicine compound has obvious effect in the aspect of prevention and treatment of experimental DN, and there is some regularity in composition of these prescriptions. The further mechanism needs more in-depth studies.

[Key words] Chinese medicine compound; experimental diabetic nephropathy; glucose metabolism; oxidative stress; hemodynamics

近年来,随着我国人民生活水平的提高,糖尿病患者的数量正逐年增加。据统计,目前我国已有 9 200 万糖尿病患者,1.48 亿糖尿病前期患者^[1]。而随着我国人口老龄化的出现,糖尿病及其并发症已越来越成为困扰我国老年人的重大疾病之一,因此对于糖尿病及其并发症的研究正逐渐引起广大研究者的重视。其中,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种常见的糖尿病慢性并发症, DN 对患者造成的身体和心理健康的损伤都不容小觑, DN 已逐渐成为是造成慢性肾衰的重要原因之一。DN 的基本病理变化为肾小球肥大、肾小球基底膜的增厚、细胞外基质增多、肾小球硬化和血管损伤^[2,3]。肾小球基底膜的增厚和系膜基质的扩张会逐渐影响肾小球的滤过功能^[4]。近年来,随着对 DN 的深入研究,中医药防治实验性 DN 的研究逐渐增多,并取得了一定的成果。尤其是在体现中医特色的复方研究方面,研究文献不断丰富,研究成果也在不断的更新。总结已有研究成果发现,虽然已出现了一些具有一定成效的中药复方,但目前对其防治 DN 的机制和复方组成的分析归纳并不充分。现以 DN 的不同发病机制为纲,对中药复方防治实验性 DN 的研究状况进行归纳,并对具有一定防治成果的中药复方的组方方式进行分析,以期对中药防治 DN 的临床治疗及创新药物研究开发提供参考。

1 调控异常糖代谢

大量的动物实验证明, DN 的大多数发病机制都与糖代谢异常有密切的关系,因此对糖代谢异常的调控在 DN 的防治中占有重要地位。

1.1 多元醇代谢通路 多元醇代谢通路是由醛糖还原酶(aldose reductase, AR)和山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)共同构成的葡萄糖代谢通路之一。正常生理状况下, AR 对葡萄糖的亲合力极低,多元醇通路处于抑制状态。而糖尿病状态下的高糖会激活 AR,导致大量山梨醇在组织内堆积,二者共同作用导致细胞结构和功能异常,从而影响肾小球和肾小管功能。而醛糖还原酶抑制剂(aldose reductase inhibition, ARI)可以减轻多元醇通路代谢,从而减轻 DN 的症状^[3,5,6]。方朝晖等^[7]发现参丹健胰丸在改善 DN 大鼠糖尿病表观症状的同时,一定程度上抑制模型大鼠尿蛋白水平升高,并显著抑制 AR 活性,认为参丹健胰丸可通过抑制 DN 大鼠肾脏 AR 活性来发挥其对 DN 的防治作用。

1.2 糖基化终末产物 糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是由蛋白质、脂质及 DNA 等与还原糖形成的非酶促糖基化终末产物,一经形成即不断累积于组织中,造成 DN 患者肾小球系膜基质堆积、肾小球和肾小管基

底膜增厚,选择性通透能力丧失和蛋白尿发生,影响组织的结构和功能^[2,3,8-9]。宫彩霞等^[10]利用单侧肾脏切除并腹腔注射 STZ 的方法制备 DN 大鼠模型,证实芪丹益肾胶囊在降低 DN 大鼠尿素氮、肌酐等指标的同时,显著抑制 AGEs 的表达,对 DN 的防治起到一定的作用。

1.3 蛋白激酶 C 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)与细胞信号转导、增殖、分化及凋亡等过程密切相关,二酰基甘油(DAG)合成的增多会激活 PKC,进一步激活不同的细胞内信号转导系统,如细胞外调节激酶(ERK)。DAG-PKC-ERK 通路的激活被认为是糖尿病肾病发展的重要分子机制之一^[11]。高糖状态激活 PKC 以及相应细胞因子表达的上调,将使细胞黏附因子在肾小球系膜细胞中的表达增加,导致细胞外基质蛋白质的合成和分泌增多,从而加速肾小球损伤^[12]。肾小球系膜细胞上的葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)是调控细胞内糖摄入及糖代谢的第一关,它的状态决定着系膜细胞内葡萄糖的摄入量^[2-3]。魏聪等^[13]利用电镜、流式细胞仪等设备和免疫组化的方法,发现通肾络胶囊可以明显降低链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠葡萄糖转运蛋白 I(GLUT-I)和 PKC 的表达。

2 抑制氧化应激反应

高糖状态会促使机体产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致肾脏组织的损伤,它介导的氧化应激过程与细胞增殖、凋亡以及激活生长因子等机制有关^[9]。邢玉微等^[14]的研究证实,复方血栓通胶囊在减少 DN 大鼠尿蛋白同时,还可以使其氧化应激指标和过氧化产物丙二醛(MDA)含量降低,血和尿中超氧化物歧化酶(SOD)活性升高,认为其防治 DN 的作用的产生可能与抗氧化应激有关。Hao-Ran Liu 等^[15]的研究表明,六味地黄丸具有抑制 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾重、尿蛋白、尿素氮(BUN)增加的作用,与其抑制机体氧化应激作用有很大关系。

3 调节肾血管血流动力学

糖尿病患者早期会出现血流动力学的改变,这对 DN 的发生起着重要的作用,它将使肾脏发生微血管病变,导致肾小球滤过性增高,系膜区增宽和肾小球基底膜增厚等不良变化^[8-9]。

3.1 氧诱导因子 HIF-1 α 的表达 缺氧和微血管病变在肾脏疾病进展中起重要作用,同时糖尿病肾脏缺氧状态又有可能参与其微血管结构的改变。缺氧诱导因子(HIF-1 α)是机体适应氧损伤的最重要调节因子,低氧条件下,多个靶基因表达上调,从而减少缺氧性损伤。肾组织对缺氧高度敏感,因此在任何氧浓度降低的情况下都可能诱导肾内 HIF-1 α 的快速大量表达^[16]。黄贤珍等^[17]在探讨参芪降糖颗粒对肾

脏的保护试验中发现,参芪降糖颗粒可明显降低 DN 大鼠肾组织中 HIF-1 α 的表达,实现对 DN 大鼠肾脏的保护作用。

3.2 微血管病变及血液流变学 血液流变学异常是糖尿病微循环障碍的主要表现形式,控制血糖和血黏度过高是防治 DN 恶化的重要方式之一^[8]。范平等^[18]的实验证实,通脉口服液干预组 DN 大鼠的肾小球截面积(MGA),细胞外基质截面积(MMA),肾小球基底膜(GBM)厚度,MMA/MGA 均明显降低,总胆固醇、甘油三酯的量也有所降低。刘胜等^[19]在探讨复方黄连胶囊(CRCC)干预 STZ 诱导的糖尿病大鼠 DN 及血液流变学异常的试验中发现,与模型组相比,CRCC 组大鼠全血黏度、血浆黏度和蛋白原(FIB)的量明显降低。同时各 CRCC 组肾小球系膜基质增厚减轻,肾小管上皮细胞胞浆内颗粒减少。

另外有文献报道在 STZ 糖尿病大鼠体内,固醇调节元件结合蛋白(SREBP)和脂肪酸合酶(FAS)的量会显著增加,导致甘油三酯的大量合成,加重实验动物 DN 症状^[20]。Xiuying Wen 等^[21]的实验表明,贞清方治疗组显著降低大鼠 STZ 尿中尿蛋白,BUN,SCr 等指标的含量,其作用的发挥与抑制 SREBP-1c 有直接关系。

4 组织因子和细胞因子的活化

DN 的发生发展与某些组织因子(TGF)和细胞因子的活化有密切关系。如 DN 大鼠肾组织中某些细胞过分表达的 TGF- β_1 ,将通过其 Smad3 信号传导通路促进糖尿病大鼠肾脏肥大、肾小球系膜细胞胞外基质堆积^[22]。高糖、糖基化终末产物的增多将损伤血管内皮细胞,从而导致肾脏血流动力学改变,血管通透性增强而导致尿蛋白的产生^[9]。张建梅等^[23]报道了不同剂量的栝楼瞿麦丸可以不同程度地改善 DN 大鼠肾脏的病理变化,并具有抑制 DN 大鼠肾脏结缔组织生长因子(CTGF)表达的作用。马建等^[24-25]研究了糖肾康饮在改善 DN 大鼠肾功能相关指标的同时,还可降低其肾组织 AGES,PKC 和 TGF- β_1 的表达,从而减少肾小球细胞外基质积聚,改善 DN 大鼠肾脏病理结构。

5 肾小球超微结构变化

纤维粘连蛋白(fibronectin, FN),层粘连蛋白(laminin, LN),和Ⅳ型胶原等细胞外基质在肾组织内积聚,可以改变肾小球的超微结构导致其硬化,进而引起 DN。因此,减少 FN, LN 和Ⅳ型胶原等细胞外基质的积聚是延缓 DN 发生的关键环节。张铨等^[26]的实验表明,加味消渴胶囊可以改善 DN 大鼠血糖和部分肾功能指标,加味消渴胶囊组 FN, LN 和Ⅳ型胶原的表达均明显少于模型组。洪晓华等^[27]证实益肾颗粒能明显降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠血清 LN 和Ⅳ-胶原含量。其作用可能是通过减少肾小球分泌 LN 和Ⅳ-胶原,维持合成和降解生理平衡状态,延缓 ECM 的积聚,从而减轻肾小球超微结构病理性变化。

6 改善肾功能

尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)是常用的临床上判定肾功能指标。徐意等^[28]发现,参丹健胰丸可以改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠的身体状态,改善肾病标志蛋白的失调,使肾小球增大和基底膜增厚均不至过于明显。杨李等^[29]的实验证实,芪莲汤颗粒剂可以改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠的认知和

记忆功能,降低其尿蛋白,BUN 和 SCr 等肾病标志性指标。Liu 等^[30]的实验证实,五苓散在改善机体代谢,降低尿中尿蛋白,BUN,SCr 等肾病标志物含量方面具有较明显的作用。严仲庆等^[31]通过生化检测证实,天合保肾合剂不同剂量组血糖、胆固醇、甘油三酯、糖化血红蛋白水平均明显降低,高密度脂蛋白含量升高,SCr,BUN,24 h 尿蛋白、肾质量指数都有不同程度的下降。蔡玉等^[32]证实真武汤可以有效抑制 STZ 诱导的糖尿病大鼠体重降低,减少血清 BUN 和 SCr 含量及尿蛋白排泄量。

7 中药复方整理

收集的研究文献共涉及 17 个中药复方,这些中药复方中出现频次最多的中药是黄芪,涉及 15 个复方,其次茯苓,涉及 7 个复方,再次是山药、附子,分别涉及 6 个及 5 个复方,再次是地黄,涉及 4 个复方,再次是丹参、川芎、水蛭、山茱萸、黄连,涉及 3 个复方,较少是三七、黄精、牡丹皮、麦冬、天花粉、黄芩、大黄,各涉及 2 个复方。从所涉及的频次较高的中药看,益气、除湿、健脾、温阳、活血、解毒的中药占有主导地位,说明在防治实验性 DN 方面,这些中药可收到确实的疗效。

8 小结

对 DN 发病机制的梳理和现有中药复方研究文献的分析发现,中药复方通过影响异常糖代谢、氧化应激反应和肾血管血流动力学等的改变,实现了其对 DN 大鼠过高血糖的控制,并在改善 DN 临床指标,如降低尿蛋白、BUN 和 SCr 等方面发挥了一定的作用,表明中药复方在防治 DN 方面具有良好的应用前景。但从研究内容方面分析,中药复方对 DN 的防治研究仍存在问题:①研究手段方面的问题。如实验动物模型的制作方面,有的选用单侧切除肾脏合并注射 STZ 的方法,有的则选择单纯注射 STZ,并且 STZ 的注射量也存在差异。实验研究的期限也不尽一致,从 4 周到 6 个月不等。实验条件的差异可影响实验结果的准确性。②分子机制研究深度有限,如抑制 PKC, AGEs, CGEF, 细胞因子表达、降低 DN 大鼠肾组织中 HIF-1 α 的表达和抑制 NO 作用的中药复方研究文献较少。因为 DN 的发病机制涉及多个复杂的因素,特定的中药复方是否对 DN 多个分子靶点均起作用,尚无文献报道。

分析文献涉及的 17 个复方的组成特点,发现这些复方的组成有着一定的规律性,有的中药多次出现于数个复方之中,根据出现的频次分析,益气、除湿、健脾、温阳、活血、解毒的中药占有绝对的主导地位,出现频次从 15 次到 3 次的中药为黄芪、茯苓、山药、附子、地黄、丹参、川芎、水蛭、山茱萸、黄连,共 10 种,表明这些中药在防治实验性 DN 中起到重要的作用,提示在进一步研究中,利用已有的科研成果,结合中医理论进行合理组方,可避免目前中药复方对于实验性 DN 的研究方面的多方并进、研究重点分散的弊端。

[参考文献]

[1] Yang W Y, Lu J M, Weng J P, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. New Engl J Med, 2010,362(12):1090-1101.

[2] 赵大鹏,隋艳波,栾仲秋,等. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报,2012,36(9):47-48.

[3] 李娜,孙汇,王拓,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 北华大学学报:自然科学版,2012,13(1):68-72.

[4] Badal S S, Danesh F R. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis,2014, 63(2):S63-S83.

[5] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(22):344-349.

[6] 廖钰,夏宁. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 医学综述,2011,17(22):3453-3455.

[7] 方朝晖,章小平,鲍道林,等. 参丹健胰丸对糖尿病大鼠肾醛糖还原酶活性的影响[J]. 中西医结合学报,2004,2(2):126-128.

[8] Tan A L Y, Forbes J M, Cooper M E. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy[C]. Semin Nephrol, 2007,27(2):130-143.

[9] 毛志敏,黄燕如,万毅刚,等. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志,2014,39(19):3707-3712.

[10] 宫彩霞,王旭璞,高艳峰,等. 芪丹益肾降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏 AGEs 表达的影响[J]. 中国中医急症,2012, 21(10):1607-1608.

[11] Haneda M, Koya D, Kikkawa R. Cellular mechanisms in the development and progression of diabetic nephropathy: activation of the DAG-PKC-ERK pathway [J]. Am J of Kidney Dis, 2001, 38(4):S178-S181.

[12] Arora M K, Singh U K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update [J]. Vasc Pharmacol, 2013,58(4):259-271.

[13] 魏聪,吴以岭,贾振华,等. 通肾络胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏蛋白激酶 C 通路及细胞外基质成分的影响 [J]. 中华中医药学刊,2008,26(2):271-273.

[14] 邢玉微,唐文佳,邹俊杰,等. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(10):1091-1094.

[15] Liu H R, Tang X Y, Dai D Z, et al. Ethanol extracts of Rehmannia complex (Di Huang) containing no Corni fructus improve early diabetic nephropathy by combining suppression on the ET-ROS axis with modulate hypoglycemic effect in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(3):466-472.

[16] Gunaratnam L, Bonventre J V. HIF in kidney disease and development[J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(9):1877-1887.

[17] 黄贤珍,杨亦彬. 参芪降糖颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(1):61-62.

[18] 范萍,郝莉,郑发春,等. 通脉口服液干预实验性糖尿病肾病模型大鼠的实验研究[J]. 中国中医急症, 2009,18(1):93-95.

[19] 刘圣,唐丽琴,陈象青,等. 复方黄连胶囊对大鼠糖尿病肾病及血液流变学异常的干预作用[J]. 中草药, 2008,39(7):1044-1048.

[20] Sun L, Halaihel N, Zhang W, et al. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus [J]. J Bio Chem, 2002, 277 (21): 18919-18927.

[21] Wen X Y, Zeng Y L, Liu L F, et al. Zhenqing recipe alleviates diabetic nephropathy in experimental type 2 diabetic rats through suppression of SREBP-1c [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(1):144-150.

[22] 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肾组织 TGF- β_1 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.

[23] 张建梅,马晓峰,张国骏,等. 栝楼瞿麦丸方对糖尿病肾病大鼠肾脏结缔组织生长因子表达的影响[J]. 陕西中医, 2009, 30(4):494-496.

[24] 马建,程妍,崔淑玫,等. 糖肾康饮对糖尿病肾病大鼠肾组织 AGES 和 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中医药信息,2012,29(6):37-40.

[25] 马建,傅静波,崔淑玫,等. 糖肾康饮对糖尿病肾病大鼠肾组织 AGES、PKC 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2012,19(2):122-124.

[26] 张铨,李凤婷,李梦,等. 加味消渴康对糖尿病肾病大鼠纤维粘连蛋白、层粘连蛋白和Ⅳ型胶原表达的影响[J]. 首都医科大学学报,2012,33(4):83-87.

[27] 洪晓华,刘建勋,于魏林,等. 益肾颗粒对糖尿病肾病大鼠血清层粘连蛋白和Ⅳ型胶原含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):213-215.

[28] 徐意,方朝晖,鲍道林,等. 参丹健胰丸对大鼠糖尿病肾病标志物的影响[J]. 中医药学刊,2006,24(11):2074-2076.

[29] 杨李,唐瑛,陈芳,等. 芪莲汤颗粒长期干预对大鼠糖尿病并发症的影响 [J]. 医药导报,2011,30(5):563-565.

[30] Liu I M, Tzeng T F, Liou S S, et al. The amelioration of streptozotocin diabetes-induced renal damage by Wu-Ling-San (Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription[J]. J Ethnopharmacol, 2009,124(2):211-218.

[31] 严仲庆,何敏尔,张菁,等. 天合保肾合剂治疗大鼠糖尿病肾病实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009,19(2):82-84.

[32] Cai Y, Chen J W, Jiang J M, et al. A blended traditional Chinese herbal medicine, ameliorates proteinuria and renal damage of streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(1):88-94.

[责任编辑 邹晓翠]