

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.012

黄连解毒汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨 *

王艺萍¹ 张丽艳² 王意忠^{2Δ} 崔晓兰³ 郭姗姗³

(1 航天中心医院(北京大学航天临床医学院)肾内科 北京 100049;

2 航天中心医院(北京大学航天临床医学院)内分泌科 北京 100049;3 中国中医科学院中药所 北京 100700)

摘要 目的:探讨黄连解毒汤(HLJDT)对链脲佐菌素(STZ)诱导的 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其可能的机制。**方法:**将雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组(n=10)和用 STZ 诱导的模型组。将成功造模的大鼠随机分为模型组(n=12)、低、中和高剂量组(每组 n=12),分别给予对照组和模型组灌胃饮用水,而给其他三组分别灌胃 HLJDT (60、120 和 240 g·kg⁻¹·d⁻¹)。12 周后处死大鼠并测量生化指标,实时荧光定量 PCR 和 western blot 检测 TGF-β1, p38MAPK 和 Caspase-3 的基因和蛋白表达。**结果:**与模型组比较,HLJDT 中高剂量组体重、肾脏重、肾重体重比和 FBG 显著提高。与对照组比较,模型组的 TG、BUN、Scr 和 UP 24 h 均显著提高;而与模型组比较,HLJDT 高剂量组均显著降低 TG、BUN、Scr、UP 24 h 和 MDA 的水平,升高 NO、SOD 的水平。另外,TGF-β1, P38MAPK 和 Caspase-3 的表达,模型组显著高于对照组,但经过 HLJDT 的治疗后,与模型组比较有显著降低。(所有取值为 P<0.05, P<0.01)。**结论:**我们的研究提供了 HLJDT 是通过调控血糖、降低氧化应激的水平和下调 TGF-β1, p38MAPK 和 Caspase-3 的表达来保护 DN 大鼠的实验依据。

关键词:黄连解毒汤;糖尿病肾病;氧化应激

中图分类号:R-33;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-858-05

Protective Effect and Mechanism of Huanglian Jiedu Tang on Diabetic Nephropathy Rats*

WANG Yi-ping¹, ZHANG Li-yan², WANG Yi-zhong^{2Δ}, CUI Xiao-lan³, GUO Shan-shan³

(1 Department of Nephrology, China Aero-space Center Hospital, Beijing, 100049, China;

2 Department of Endocrinology, China Aero-space Center Hospital, Beijing, 100049, China;

3 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT Objective: To explore the protective effect and possible mechanisms of Huanglian Jiedu Tang (HLJDT) on Streptozocin (STZ)-induced diabetic nephropathy (DN) rats. **Methods:** Male Wistar rats were randomly divided into the control group (n=10) and the model group received intraperitoneal injection of STZ (55 mg/kg). All successful model rats with blood glucose ≥ 16.7 mmol/L and urine glucose $\geq 4+$ were then divided into the model group (n=12), the low dose one, the middle dose one and the High dose one (each n=12). Water was orally given to the rats in the control group and the model group, and HLJDT (60, 120 and 240 g·kg⁻¹·d⁻¹) were orally given into the other three groups respectively for 12 weeks. 12 weeks later, all the rats were sacrificed and the biochemical indicators such as the fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), urine protein 24 h (UP 24 h), nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were measured. TGF-β1, p38MAPK and Caspase-3 gene and protein expression in kidney were detected by RT-qPCR and western blot. **Results:** Compared with model group, the body weight (BW) increased, the kidney weight (KW), KW/BW ratio and FBG were significantly decreased in HLJDT-Middle and HLJDT-High groups. BG, BUN, Scr and UP 24 h were significantly increased in model group compared with the control group, but decreased markedly in HLJDT-High group compared with model group. And HLJDT-Middle and HLJDT-High groups also decreased biochemical parameters: MDA, and increased NO and SOD compared with the model group. Moreover, the mRNA and protein expression of TGF-β1, p38MAPK and Caspase-3 in model group were significantly higher than the control group and were significantly lower than the model group after HLJDT treatment (all P<0.05, P<0.01). **Conclusion:** Our research provides experimental evidence that HLJDT protects kidneys in DN through blood glucose control, reducing oxidative stress and down-regulating expressions of TGF-β1, p38MAPK and Caspase-3.

Key words: Huanglian Jiedu Tang; Diabetic nephropathy; Oxidative stress

* 基金项目:院级课题基金项目(2015B-0A16)

作者简介:王艺萍(1970-),硕士研究生,主任医师,主要研究方向:老年急性肾脏病及现代血液净化治疗,

E-mail: wypdoc@sohu.com, 电话:010-59972039

Δ 通讯作者:王意忠(1959-),主任医师,研究生导师,研究方向:糖尿病及其并发症、干细胞治疗,

E-mail: vipwyz@126.com, 电话:010-59971356

(收稿日期:2017-03-28 接受日期:2017-05-18)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)05-858-05

前言

糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN)^[1-3] 是糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 最常见最严重的并发症, 其中相当一部分 DM 患者最终继续发展为终末端肾病 (End-stage renal disease), 是 DM 患者死亡的重要原因^[4,5]。DN 的临床表现为水肿、高血压并伴随着肾功能减退以及蛋白尿等, 组织切片显示肾小球毛细血管基膜增厚以及系膜区增宽^[6]。DN 是渐进性疾病, 由早期的微量蛋白尿到后期的蛋白尿增多, 在此期间会发生不可逆转的肾小球滤过率下降, 造成肾功能性的损伤。因此, 早发现早治疗对于尚未完全阐明发病机制的 DN 而言尤为重要。机体的高糖状态是引起 DN 发生发展的首要因素。机体高糖状态是多种级联反应的启动因素, 可导致氧化应激反应, 影响 DN 的发生发展。

TGF- β 1 属于调节细胞生长分化以及免疫功能的 TGF- β 超家族成员^[9]。作为重要的促肾纤维化的促生长因子, TGF- β 1 可通过促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)^[7] 进行性的积聚而使肾小球硬化和小管间质的纤维化。近年来, 越来越多的研究人员注意到 TGF- β 1 可以导致 DN 肾脏肥大、肾小球 ECM 沉积^[8]。此外, 在 DN 的肾小球和小管间质的损伤的过程中, 肾小球 p38MAPK^[9] 的 mRNA 和蛋白表达量均提高, 提示 p38MAPK 可能参与 DN 的形成与发展过程。也有证据表明氧化应激反应可以 p38MAPK 激活进而引起 Caspase-3 的活化促进细胞凋亡^[10]。

黄连解毒汤 (Huanglian Jiedu Tang, HLJDT) 始载于《肘后备急方》^[11], 名称始见于《外台秘要》, 由黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味药按 3:2:2:3 配伍组成, 是泻火解毒的方剂, 目前临床广泛应用于心脑血管、炎症、老年痴呆、糖尿病等, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、神经保护等广泛的药理活性。据报道, HLJDT 可以有效控制 2 型 DM 大鼠的体重, 对 2 型 DM 引起的 T 细胞亚群异常有良好的调节作用。刘蔚华等^[12] 观察 HLJDT 对 2 型 DM 大鼠 FBG、空腹胰岛素 (FINS) 及腹主动脉血管内皮形态、缺氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 表达的影响, 发现 HLJDT 通过抑制 HIF-1 α 表达对损伤的血管内皮细胞有保护作用。盐酸小檗碱作为 HLJDT 中有效成分的组成部分, 可明显降低 DN 模型 MDA 和 SOD 活性, 也使 Scr、BUN 和 UP 的水平逐步恢复。李凝等^[13] 报道经过盐酸小檗碱治疗 DM 大鼠模型的肾组织 TGF- β 1 蛋白及其 mRNA 表达均被抑制, 且对 DM 大鼠的肾脏结构与功能均具有很好的保护作用。本研究采用单侧肾切除后腹腔注射 STZ 的方法诱导大鼠 DN 模型, 观察 HLJDT 对 DN 大鼠血糖调控以及肾功能的保护作用, 并探讨了其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物

HLJDT 方剂 (黄连 90 g, 黄柏 60 g, 黄芩 60 g 和栀子 90 g) 购于航天中心医院, 以 1:10 的体积比在开水里煮两遍, 各 1 小时。水溶液过 5 层医用纱布, 浓缩液合并之后冻干, 以 30 mg 冻

干粉经由 50 mL 甲醇比例萃取 30 分钟后, 12000 rpm 离心 10 min, 取上清过 0.45 μ m 的滤膜制成 4 mg/mL 浓度的 KLJDT 溶液, 4 $^{\circ}$ C 冰箱冷存。STZ (货号: S0130, 美国 Sigma 公司)。

1.2 动物和动物饲料

雄性 Wistar 大鼠, 体重 (300 $\pm$ 30) g, 3 月龄, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK (京) 20120001。中医科学院中药所动物实验中心饲养, 室温: 22~25 $^{\circ}$ C, 湿度: 50%~60%。光照时间和黑暗时间各 12 小时, 普通饲料中医科学院中药所动物实验中心提供。

1.3 造模

术前大鼠禁食 24 小时, 大鼠 10% 水合氯醛麻醉, 俯卧右腹部去毛, 右背部皮肤以右肋脊角为中点切至腹膜后, 小心剥离肾包膜, 取出右肾后结扎血管和输尿管, 缝合皮肤。常规饲养一周, STZ 溶于枸橼酸缓冲液中, 以 55 mg/kg 的剂量要求腹腔注射手术大鼠, 对照组仅注射相同体积的枸橼酸缓冲液。STZ 造模后 72 h 后, 血糖由 Oone Touch 血糖仪 (美国强生公司) 经尾静脉采血测定。模型成功的标准为血糖 $\geq$ 16.7 mmol/L, 尿糖为 4+。

1.4 分组与给药

对照组, 10 只。模型成功大鼠, 随机分组, 模型组 12 只; HLJDT 低剂量组、HLJDT 中剂量组和 HLJDT 高剂量组各 12 只。HLJDT 低、中和高剂量组分别以 1 mL/100 g 体重的比例灌胃, 剂量分别达到 6 g/100 g, 12 g/100 g 和 24 g/100 g。对照组、模型组分别给予等体积的蒸馏水。12 周的给药期, 记录大鼠形态学变化, 如毛色变化、饮食情况、活动多少等, 12 周后测 BW、KW 以及 FBG 等。

1.5 肾功能指标

Olympus AU400 全自动生化分析仪测量 FBG、TG、BUN、Scr、UP 24 h 等肾脏指标。

1.6 氧化应激指标检测

同上, NO、SOD 和 MDA 均采用 Olympus AU400 全自动生化分析仪检测。

1.7 荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 表达

荧光定量 PCR 具体方法均参照^[10]。利用 SYBR Green I 方法进行荧光定量 PCR 检测 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 在基因表达。逆转录和 PCR 扩增反应试剂盒均购自 TaKaRa 公司。引物购买、设计及合成均来自生工生物工程 (上海) 股份有限公司。其中, GAPDH 引物, 产品编号为 PRN04。TGF- β 1 引物序列为: (正义) 5'-TGGAGCCTGGACACACAGTA-3', (反义) 5'-TAGTAGACGATGGGCAGTGG-3'; p38MAPK 引物序列为: (正义) 5'-GACGAATGGAAGAGCCTGAC-3', (反义) 5'-GGGATGGACAGAACAGAAGC-3'; Caspase-3 引物序列为: (正义) 5'-ACGGGACTTGGAAGCATC-3', (反义) 5'-TAAGGAAGCCTGGAGCACAG-3'。收集蛋白样品后, 电泳、转膜、封闭、抗体孵育, 检测 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 的蛋白表达。TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 一抗均购自 abcam 公司,

货号分别为 (ab64715、ab7952、ab17815), 稀释浓度分别为:1:1000、1:500 和 1:1000。图像采集采用美国 Bio-Rad 公司凝胶成像系统 Gel Doc。Quantity One 软件分析条带灰度。

1.8 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件分析数据。结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLJDT 对 DN 大鼠行为的影响

3 天后, 模型组大鼠出现体型消瘦, 体毛粗糙, 与正常组比

较, 四驱光泽, 活动减少, 精神不振。第 7 周后, DN 的并发症出现, 具体表现为腹部包块溃烂, 白内障明显。HLJDT 各组较模型组症状减轻, 随剂量增加而症状减轻。

2.2 HLJDT 对 DN 大鼠肾脏重量的影响

如图 1A 所示, 模型组大鼠的体重在 12 周时明显低于对照组 ($P < 0.01$), 提示 DN 并发症使大鼠 BW 下降明显; 而 HLJDT 各剂量组随剂量增加而 BW 逐渐增加, 其中中、高剂量组增长明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。如 1B 所示, 肾脏的变化趋势与体重相反, 模型组增加 ($P < 0.05$), HLJDT 高剂量组降低 ($P < 0.05$)。如图 1C 和图 1D 所示, KW/BW 与 FBG 的变化趋势也与体重相反, 模型组增加 ($P < 0.05$), HLJDT 高剂量组降低 ($P < 0.05$)。

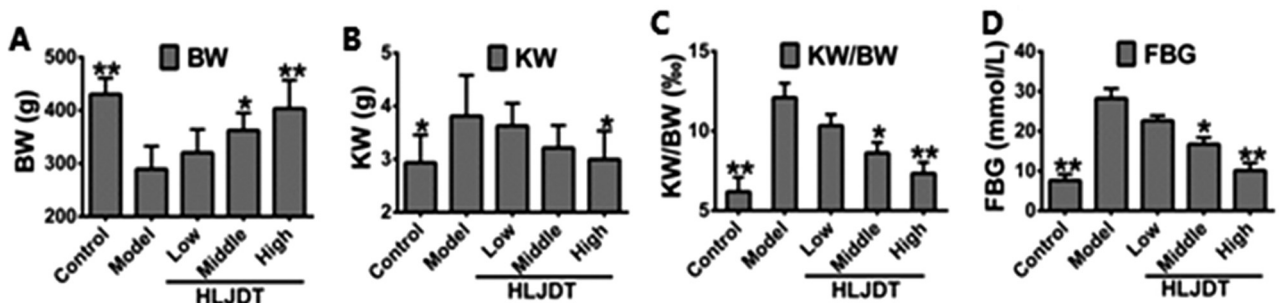


图 1 HLJDT 对 DN 大鼠体重、肾脏重、肾脏重 / 体重和血糖的影响

Fig.1 Effects of HLJDT on the BW, KW, KW/BW and FBG of DN mice

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs the model group.

2.3 HLJDT 对 DN 大鼠肾功能的影响

选取 TG、BUN、Scr 和 Up 24 h 作为肾功能指标。模型组大鼠的 TG、BUN、Scr 和 Up 24 h 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),

HLJDT 各剂量组与模型组比较随剂量增加而降低, 其中高剂量组 TG、BUN 显著降低 ($P < 0.05$), 中、高剂量组 Scr 和 Up 24 h 水平显著降低 ($P < 0.05$)。

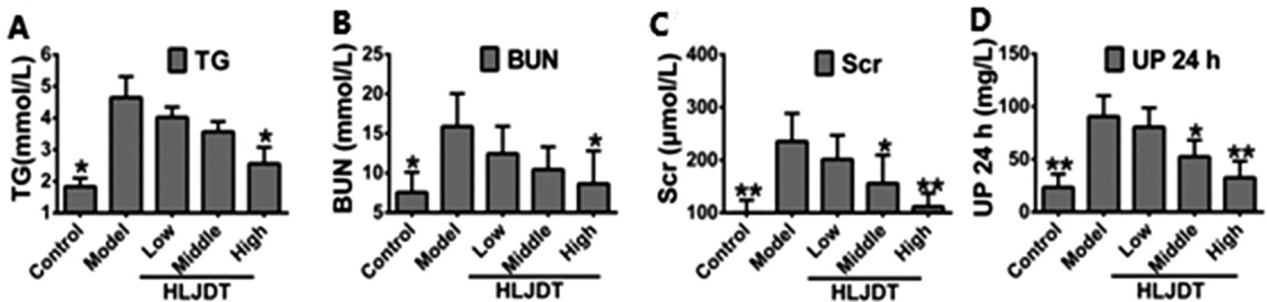


图 2 HLJDT 对 DN 大鼠的血三酰甘油、尿素氮、血肌酐和 24 h 尿蛋白量的影响

Fig. 2 Effects of HLJDT on the TG, BUN, Scr and UP 24 h of DN mice

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs the model group.

2.4 HLJDT 对 DN 大鼠肾组织 NO、MDA 和 SOD 水平的影响

选取 NO、MDA 和 SOD 作为大鼠氧化应激的指标, 与对照组相比, 模型组的肾组织 MDA 水平显著提高, 而 NO 和 SOD 水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 提示 DN 发生发展过程中伴随着强烈的氧化应激反应。而 HLJDT 处理的大鼠肾组织 MDA 水平较模型组显著降低, 且随 HLJDT 剂量增加而逐渐降低; 肾组织 NO 和 SOD 的水平较模型组显著升高, 随剂量的增加而增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明黄连解毒汤可以剂量依赖性方式有效缓解 DN 大鼠肾组织的氧化应激水平。见图 3。

2.5 HLJDT 对 DN 大鼠肾组织 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 的影响

图 4A 显示模型组大鼠肾组织的 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 的 mRNA 表达较对照组显著提高 ($P < 0.01$), 表明 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 可能均参与了 DN 的发生发展, 而经过 HLJDT 的治疗, 各剂量组均显示出不同程度的降低, 其中中、高剂量组显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 图 4B 和 4C 显示在蛋白水平上, 肾组织 TGF- β 1、p38MAPK 和 Caspase-3 蛋白表达显示出与 mRNA 表达相同的变化趋势。见图 4。

3 讨论

DN 所引起的肾脏结构和功能的改变是 DM 常见的严重并发症。为在动物实验上很好的模拟 DN 的临床表现, STZ 为

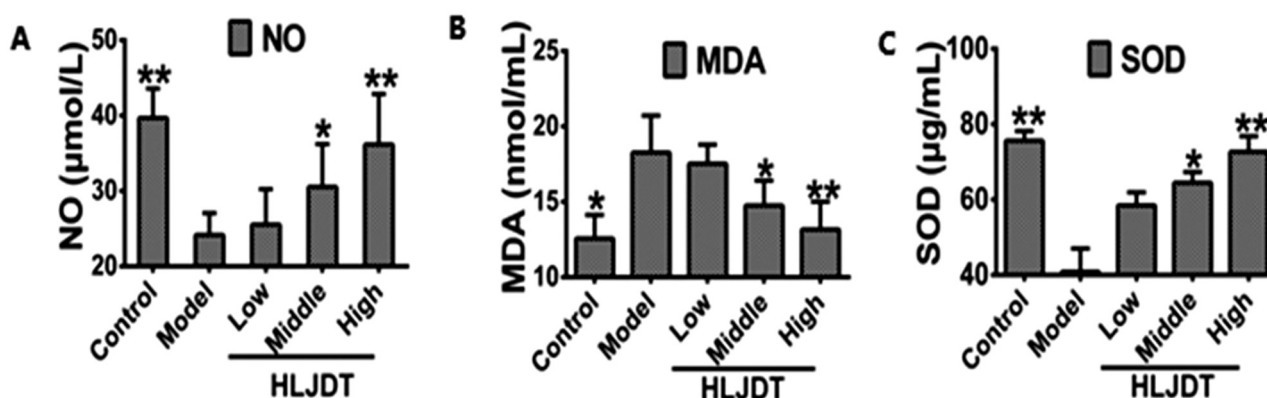


图3 HLJDT对DN大鼠的肾脏一氧化氮、丙二醛和超氧化物歧化酶活性的影响

Fig.3 Effects of HLJDT on the NO, MDA and SOD activity in kidney of DN mice

Note: *P<0.05, **P<0.01 vs the model group.

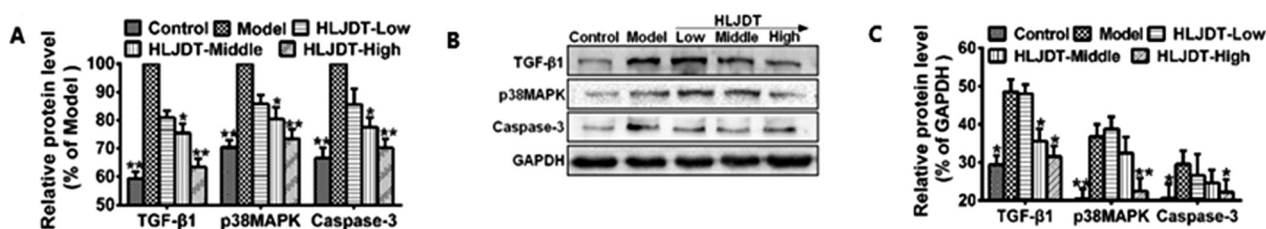


图4 HLJDT对DN大鼠肾组织的TGF-β1, p38MAPK, Caspase-3 mRNA及蛋白表达的影响

Fig. 4 Effect of HLJDT on the mRNA and protein expressions of TGF-β1, p38MAPK and Caspase-3 of DN mice

Note: *P<0.05, **P<0.01 vs the model group.

最常用的造模工具。STZ含有葡萄糖胺-亚硝基脲^[14],易使机体胰岛素匮乏,主要是因为葡萄糖转运子-2可以轻易的将STZ的葡萄糖部分转入到胰腺β细胞。STZ诱导的DN模型,均可以出现DN典型的病理症状,如血液中的Scr的升高,BUN的出现以及肾小球系膜的扩张硬化和肾小球基底膜的增厚等。本实验中采取的STZ腹腔注射辅以单侧肾的切除,旨在加快肾损伤^[11]。DN模型大鼠的形态学、KW/BW、FBG以及各种肾功能损伤的指标均指示本实验模型的成功。中医认为DN的病机核心为“热毒”。而HLJDT为大苦大寒方剂,功效在于泻火解毒,主治焦火毒证。本实验结果表明HLJDT各剂量组,尤其是高剂量组有效的降低了KW/BW,FBG以及缓解了各种肾功能损伤的指标的病变趋势,提示提示HLJDT可缓解DN发生时对肾脏的损伤,起到肾保护的作用。

DN是一类糖代谢紊乱的疾病,高糖与高脂相伴随,也能导致细胞中自由基以及氧化应激的变化^[15]。氧化应激信号分子活性氧簇(Ros)促进DN的发生与发展^[16]。我们选取的氧化应激的三个指标NO、MDA和SOD在机体中起着不同的作用,其中MDA由脂质过氧化而来,因此细胞中含量的高低很好地指示脂质在体内过氧化速率或强度;SOD可将细胞中不稳定的超氧阴离子变为过氧化氢,因此起着平衡机体氧化还原反应的作用;而NO在体内作用广泛,包括降低超氧阴离子的浓度与抑制NADPH氧化酶活性^[17,18]等,均使氧化应激反应缓解。本实验中,模型组中MDA水平显著升高而NO和SOD水平显著降低,提示氧化应激反应在DN的发生发展中起到重要的作用。而HLJDT各剂量组,尤其是高剂量组显著的逆转MDA的升高和NO及其SOD的降低趋势,提示缓解氧化应激反应是

HLJDT改善DN症状并提供肾保护的机制之一,可能还有其他机制,这需要我们实验进一步研究。

近年来研究显示DN的主要的病理病变肾小球硬化与纤维化与TGF-β1关系密切^[14],并有证据证明TGF-β1直接参与肾小球硬化以及蛋白尿的形成^[15]。TGF-β1激活p38MAPK, p38MAPK的活性与TGF-β1浓度正相关^[16]。p38MAPK信号通路生物效应广泛,诸如细胞增长、分化、凋亡等均受其调控,而活化p38MAPK的细胞外应激源也十分广泛,如(高糖、氧化应激等)均可将效应激酶信号由胞外转至胞内从而引起级联反应。Manoka等^[19]在DN病人中的肾组织系膜细胞、内皮细胞、足细胞和小管上皮细胞上发现p-p38MAPK高表达,表明p38MAPK参与DN的肾小球和肾小管间质的损伤。凋亡是引起肾实质细胞减少的重要因素。氧化应激可促进TGF-β1、Caspase-3的活化从而引起细胞凋亡。也有证据^[20]表明氧化应激反应可以p38MAPK激活而引起Caspase-3的活化促进细胞凋亡。Mario Schiffer等^[21]的研究证实,TGF-β1、p38MAPK和Caspase-3存在效应关系。本实验结果显示DN肾组织中TGF-β1、p38MAPK和Caspase-3的mRNA和蛋白表达显著升高,提示TGF-β1、p38MAPK和Caspase-3三者均参与DN的发生发展。而HLJDT各剂量组,尤其是高剂量组显著的下调三者表达水平,提示HLJDT缓解DN症状的机制可能为调控TGF-β1/p38MAPK信号通路,下调Caspase-3表达来抑制细胞凋亡;在临床上对病人是否有相同效应,需进一步研究。

总之,本研究结果表明HLJDT对DN具有一定的保护作用,可能与其抑制氧化应激,调控TGF-β1/p38MAPK信号通路,下调Caspase-3表达,抑制细胞凋亡有关。

参考文献(References)

- [1] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014[J]. JAMA, 2016, 316(6): 602-610
- [2] Albayrak B, Cankaya E, Cetinkaya R, et al. The effects of dual and triple combinations of trandolapril, telmisartan, and verapamil on overt proteinuria in the patients with diabetic nephropathy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(3): 512-518
- [3] Buraczynska M, Zukowski P, Ksiazek K, et al. The effect of Toll-like receptor 4 gene polymorphism on vascular complications in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 116: 7-13
- [4] Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, et al. Urinary: microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54662
- [5] Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, et al. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snai1 pathway[J]. Am J Pathol, 2013, 183(1): 119-130
- [6] Barallobre-Barreiro J, Gupta SK, Zoccarato A, et al. Glycoproteomics Reveals Decorin Peptides With Anti- Myostatin Activity in Human Atrial Fibrillation[J]. Circulation, 2016, 134(11): 817-832
- [7] Chisini LA, Conde MC, Alcazar JC, et al. Immunohistochemical Expression of TGF-beta1 and Osteonectin in engineered and Ca(OH)2-repaired human pulp tissues[J]. Braz Oral Res, 2016, 30(1): e93
- [8] Yoon SJ, Yang DH, Kim EC, et al. In Vitro Osteogenic Differentiation Enhanced by Zirconia Coated with Nano- Layered Growth and Differentiation Factor-5[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2016, 16(1): 280-286
- [9] Gomes LR, Terra LF, Wailemann RA, et al. TGF-beta1 modulates the homeostasis between MMPs and MMP inhibitors through p38 MAPK and ERK1/2 in highly invasive breast cancer cells [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 26
- [10] Hoberg M, Rudert M, Pap T, et al. Attachment to laminin-111 facilitates transforming growth factor beta-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in synovial fibroblasts[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(4): 446-451
- [11] 梁永宣. 葛洪《肘后备急方》与张仲景《金匱要略方》对比研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(6): 413-416
Liang Yong-xuan. A Comparative Study between Ge Hong's Zhouhoubeijifang (Handbook of Prescriptions for Emergencies) and Zhang Zhongjing's Jinguiyaoluefang (Synopsis of Prescriptions of the Golden Chamber)[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2008, 14(6): 413-416
- [12] 刘慰华, 黄河清, 邓艳辉, 等. 黄连素对糖尿病肾损伤大鼠肾功能, 氧化应激, 肾脏醛糖还原酶的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(7): 955-959
Liu Wei-hua, Huang He-qing, Deng Yan-hui, et al. Effects of berberine on renal function, oxidative stress and renal aldose reductase in rats with diabetic nephropathy [J]. Chin Pharmacol Bull, 2008, 24(7): 955-959
- [13] 李凝, 陆付耳, 董慧, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠早期肾脏高滤过状态的干预作用[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(4): 192-196
Li Ning, Lu Fu-er, Dong Hui, et al. Protective Effects of Berberine on Early Renal Hyperfiltration in Diabetic Rats [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2007, 17(4): 192-196
- [14] Grieb P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1741-1752
- [15] Shukla S, Kumar DA, Anusha SV, et al. Antihyperglucolipidaemic and anticarbonyl stress properties in green, yellow and red sweet bell peppers (Capsicum annuum L.) [J]. Nat Prod Res, 2016, 30(5): 583-589
- [16] Altinoz E, Ozmen T, Oner Z, et al. Effect of crocin on oxidative stress in recovery from single bout of swimming exercise in rats [J]. Pharm Biol, 2016, 54(3): 458-464
- [17] Ribeiro SM, Braga CB, Peria FM, et al. Effect of Zinc Supplementation on Antioxidant Defenses and Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Placebo-Controlled, Prospective Randomized Trial [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 169(1): 8-16
- [18] Kumar M, Lalit M, Thakur R. Natural Antioxidants Against Arsenic-Induced Genotoxicity [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 170(1): 84-93
- [19] Manoka S, Sungthong B, Sato H, et al. Hypoglycemic and Antioxidant Activities of the Water Extract of Aquilaria crassna Leaves in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Type-2 Diabetic Mice [J]. Nat Prod Commun, 2016, 11(6): 757-761
- [20] Selim ME, Hendi AA, Alfallaj E. The possible counteractive effect of gold nanoparticles against streptozotocin-induced type 1 diabetes in young male albino rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(3): 823-836
- [21] Mario S, Peter M, Andrey S. et al. A Novel Role for the Adaptor Molecule CD2-associated Protein in Transforming Growth Factor-beta-induced Apoptosis [J]. J Biol Chem, 2004, 279(35): 37004-37012