

# 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究

珠海市人民医院 王力\*, 珠海 519000

**摘要** 目的:分析糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性。方法:选取接受血液透析治疗的糖尿病肾病患者 106 例,随机分成常规血液透析组和联合血液透析组(常规血液透析+血液灌流),另选取不需接受血液透析治疗的糖尿病肾病患者 53 例为对照组,分析 3 组患者治疗前及治疗后 3、6、9、12 个月血清 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、血清白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、胆固醇(Ch)、血肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)水平。结果:①常规透析组中的 CRP 和 IL-6 水平低于对照组(均  $P < 0.05$ );而联合透析组中的 CRP 和 IL-6 水平低于对照组和常规透析组(均  $P < 0.05$ )。②常规透析组中的 Hb、Ch 和 Alb 水平高于对照组(均  $P < 0.05$ );联合透析组中的 Hb、Ch 和 Alb 水平高于对照组和常规透析组(均  $P < 0.05$ )。③CRP 与 IL-6、Hb、Ch 和 Alb 之间有相关性。结论:联合血液透析能改善糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良状况,微炎症指标与营养指标在糖尿病肾病发生过程中有相关性。

**关键词** 糖尿病肾病;微炎症;营养

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180314

**Relationship between microinflammatory status and malnutrition in patients with diabetic nephropathy** WANG Li\*.

Zhuhai People's Hospital. Zhuhai 519000, China

**Abstract** Objective: To analyze the relationship between microinflammation and malnutrition in patients with diabetic nephropathy. Methods: 106 cases of diabetic nephropathy receiving hemodialysis in our hospital were selected as the research objects during the period from May 2014 to May 2016, and were randomly divided into routine hemodialysis group and combined hemodialysis group (conventional hemodialysis + hemoperfusion). Fifty-three cases of diabetic nephropathy not receiving hemodialysis treatment served as control group. Before and at 3rd, 6th, 9th and 12th month after treatment, serum C-reactive protein (CRP) and interleukin -6 (IL-6), serum albumin (Alb), hemoglobin (Hb), cholesterol (Ch), serum creatinine (SCr), and blood urea nitrogen (BUN) were analyzed by SPSS20.0 statistical software. Results: ①The CRP and IL-6 levels in the conventional hemodialysis group were lower than in the control group with the difference being significant between the two groups ( $P < 0.05$ ). The CRP and IL-6 levels in the combined hemodialysis group were lower than in the control group and conventional hemodialysis group with the difference being significant between the combined hemodialysis group and control group or conventional hemodialysis group ( $P < 0.05$ ). ②Hb, Ch and Alb levels in the conventional hemodialysis group were higher than in the control group with the difference being significant between the two groups ( $P < 0.05$ ). Hb, Ch and Alb levels in combined hemodialysis group were significantly higher than those in control group and conventional hemodialysis group ( $P < 0.05$ ). ③There was a correlation between CRP with IL-6, Hb, Ch and Alb. Conclusion: Combined hemodialysis can improve the microinflammatory status and malnutrition in patients with diabetic nephropathy, and there is correlation between microinflammatory indicators and nutritional indicators in the process of diabetic nephropathy.

**Key words** Diabetic nephropathy; Microinflammation; Nutrition

糖尿病肾病患者均存在着不同程度的营养不良,影响患者的预后及生存质量<sup>[1]</sup>。而微炎症状态与营养不良关系密切<sup>[2]</sup>。本文基于不同透析模式治疗糖尿病肾病患者基础上,分析糖尿病肾病患者微炎症状态及营养不良状况及相关性,为临床治疗提供参考。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2014 年 5 月~2016 年 5 月在

珠海市人民医院接受血液透析治疗的糖尿病肾病患者 106 例,随机分成常规血液透析组和联合血液透析组,每组 53 例。常规血液透析组(男 23,女 30),平均年龄( $40.3 \pm 5.4$ )岁,平均病程( $11.8 \pm 2.9$ )月,采用常规血液透析治疗;联合血液透析组(男 28,女 25),平均年龄( $38.7 \pm 4.2$ )岁,平均病程( $12.3 \pm 3.7$ )个月,在常规血液透析的基础上加血液灌流治疗;另选取不需接受血液透析治疗的糖尿病肾病患者 53 例为对照组(男 27,女 26),平均年龄( $39.8 \pm 5.6$ )岁,平均病程( $13.1 \pm 3.4$ )个月,采用一般治疗。性别、年龄和病程在 3 组之间比较,差异

\* 通信作者:王力, E-mail: huangmeitg@163.com

无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**纳入和剔除标准** 确诊为糖尿病肾病,血糖控制基本正常,近期无感染,无严重的心、脑、肝及肿瘤病史的患者。排除伴有急性损伤、感染及风湿等炎症性疾病的患者。

**分组治疗** 对照组:给予饮食指导、改善循环、调血脂、控制血压、胰岛素降血糖等一般治疗;常规血液透析组:每周透析 2~3 次,每次透析 4 h;联合透析组:在常规血液透析组的基础上加血液灌流,开始 1 个月每周灌流 1 次,每次 2 h,与血液透析串联进行,待病情稳定后,改为每 2 周灌流 1 次。常规透析组及联合透析组均采用碳酸氢盐透析液及低分子肝素抗凝,血流量 200~250 mL/min,透析液流量为 500 mL/min。

**研究指标** 患者均于治疗前及治疗后 3、6、9、12 个月清晨抽取上臂静脉血 6 mL 置入无菌试管中,取 3 mL 通过日立 7600-020 全自动生化分析仪检测白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、胆固醇(Ch)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等营养指标。另取 3 mL 分离血清(3 000 r/min、离心 10 min)、取上清液。通过普朗 DN-9602G 酶标分析仪采用酶联免疫吸附法检测 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等微炎症指标,试剂盒均购自北京热景生物技术有限公司。所有样品均重复检测 3 次,取平均值。

**统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计学软件,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**微炎症状态分析** 随着时间的延长,对照组与常规透析组中 CRP 和 IL-6 水平逐渐升高,且治疗 3、6、9 和 12 个月后,常规透析组中的 CRP 和 IL-6 水平均低于对照组(均 $P < 0.05$ );而联合透析组中的 CRP 和 IL-6 水平逐渐降低,且低于对照组和常规透析组(均 $P < 0.05$ ),见表 1。

**营养指标** 随着时间的延长,联合透析组中的 SCr 和 BUN 水平逐渐下降,Hb、Ch 和 Alb 水平逐渐上升,且治疗后 3、6、9 和 12 个月后,常规透析组中的 Hb、Ch 和 Alb 水平高于对照组(均 $P < 0.05$ );联合透析组中的 Hb、Ch 和 Alb 水平分别高于对照组和常规透析组(均 $P < 0.05$ ),见表 2。

**微炎症指标与营养指标的相关分析** CRP 与 IL-6、SCr、Hb、Ch、Alb 和 BUN 之间有相关性,见表 3。

表 1 3 组患者微炎症状态比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例  | CRP(mg/L)                 | IL-6(ng/L)               |
|-------|----|---------------------------|--------------------------|
| 对照组   | 53 |                           |                          |
| 治疗前   |    | 16.7 ± 13.9               | 16.7 ± 12.8              |
| 3 个月  |    | 20.4 ± 10.6 <sup>#</sup>  | 22.8 ± 11.5 <sup>#</sup> |
| 6 个月  |    | 25.3 ± 11.5 <sup>#</sup>  | 31.4 ± 13.9 <sup>#</sup> |
| 9 个月  |    | 27.2 ± 12.8 <sup>#</sup>  | 33.6 ± 12.1 <sup>#</sup> |
| 12 个月 |    | 29.4 ± 7.6 <sup>#</sup>   | 36.4 ± 11.6 <sup>#</sup> |
| 常规透析组 | 53 |                           |                          |
| 治疗前   |    | 15.9 ± 5.2                | 16.3 ± 7.1               |
| 3 个月  |    | 18.2 ± 6.8 <sup>*</sup>   | 21.4 ± 5.7 <sup>*</sup>  |
| 6 个月  |    | 20.8 ± 8.1 <sup>*</sup>   | 26.4 ± 5.1 <sup>*</sup>  |
| 9 个月  |    | 24.4 ± 7.5 <sup>*</sup>   | 28.6 ± 6.4 <sup>*</sup>  |
| 12 个月 |    | 26.6 ± 6.3 <sup>*</sup>   | 29.2 ± 8.3 <sup>*</sup>  |
| 联合透析组 | 53 |                           |                          |
| 治疗前   |    | 17.1 ± 11.4               | 16.2 ± 7.6               |
| 3 个月  |    | 16.3 ± 10.9 <sup>*#</sup> | 15.4 ± 5.3 <sup>*#</sup> |
| 6 个月  |    | 16.2 ± 10.8 <sup>*#</sup> | 14.8 ± 6.9 <sup>*#</sup> |
| 9 个月  |    | 14.1 ± 6.2 <sup>*#</sup>  | 13.2 ± 5.2 <sup>*#</sup> |
| 12 个月 |    | 11.9 ± 4.4 <sup>*#</sup>  | 11.2 ± 5.3 <sup>*#</sup> |

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与常规透析组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

Cheng 等<sup>[3]</sup>提出了实质上是免疫性炎症的一个概念叫做“微炎症状态”,有别于我们经常说的因为微生物而产生的炎症,它的标志是某一些炎症标志物的血液含量升高的程度非常微小,主要表现在细胞因子活化以及相应的反应蛋白急性变化。它是体内的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  被激活之后产生炎症反应蛋白 CRP,进而引发全身性或者局部的炎症反应<sup>[4]</sup>。当前已经将 IL-6 和 CRP 等作为微炎症状态的主要敏感指标<sup>[5,6]</sup>。很多实验已经证明了持续进行血液透析的患者大多都会出现微炎症状态,特别是糖尿病肾病患者,并且还会出现营养不良的症状,影响患者日常生活,也增加并发症和死亡的风险<sup>[7]</sup>。

Snehal<sup>[8]</sup>发现 CRP 结合 C-多糖或者磷脂结可以产生激活 CRP 补体的复合物<sup>[9]</sup>。而 Onur 发现精氨酸也可以起到同样的作用。但是这些复合物会抑制到其他路径产生复合物的作用,研究发现,复合物的形成是通过合成作用来得到的。

Klein<sup>[10]</sup>发现 CD11b 在单核细胞中明显的高度表达。Mold<sup>[11]</sup>发现吞噬细胞在 CRP 的作用下功能会增强,并且具有调节中性粒细胞的作用,还能促进身体对革兰氏细菌的消灭作用。在体外实验发现 SAP(serum amyloid P component 血清淀粉样 P 复合物)和 CRP 能够结合对细胞因子的产生进行调节,

表 2 3 组患者治疗前的营养指标比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例  | SCr( $\mu\text{mol/L}$ ) | Hb(g/L)             | Ch(mm $\text{mol/L}$ ) | Alb(g/L)          | BUN(mm $\text{mol/L}$ ) |
|-------|----|--------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| 对照组   | 53 |                          |                     |                        |                   |                         |
| 治疗前   |    | 163.4 $\pm$ 83.2         | 91.6 $\pm$ 12.7     | 4.5 $\pm$ 0.6          | 26.3 $\pm$ 5.1    | 34.3 $\pm$ 12.3         |
| 3 个月  |    | 172.8 $\pm$ 86.4         | 83.3 $\pm$ 13.4     | 1.1 $\pm$ 0.6          | 24.4 $\pm$ 5.3    | 30.3 $\pm$ 11.9         |
| 6 个月  |    | 190.4 $\pm$ 95.6         | 78.1 $\pm$ 15.6     | 2.1 $\pm$ 0.8          | 23.5 $\pm$ 5.3    | 27.4 $\pm$ 11.2         |
| 9 个月  |    | 201.6 $\pm$ 103.4        | 76.8 $\pm$ 15.1     | 3.6 $\pm$ 0.9          | 22.2 $\pm$ 5.1    | 23.3 $\pm$ 10.8         |
| 12 个月 |    | 212.7 $\pm$ 118.1        | 73.6 $\pm$ 14.8     | 4.3 $\pm$ 0.4          | 21.1 $\pm$ 4.9    | 20.4 $\pm$ 11.9         |
| 常规透析组 | 53 |                          |                     |                        |                   |                         |
| 治疗前   |    | 629.4 $\pm$ 273.1        | 88.6 $\pm$ 23.6     | 4.1 $\pm$ 0.7          | 26.1 $\pm$ 6.2    | 13.7 $\pm$ 9.8          |
| 3 个月  |    | 556.7 $\pm$ 179.4 *      | 91.1 $\pm$ 21.2 *   | 2.3 $\pm$ 1.4 *        | 24.9 $\pm$ 7.1 *  | 17.1 $\pm$ 8.7 *        |
| 6 个月  |    | 439.5 $\pm$ 134.6 *      | 96.1 $\pm$ 20.6 *   | 3.5 $\pm$ 1.6 *        | 23.2 $\pm$ 5.9 *  | 20.1 $\pm$ 10.6 *       |
| 9 个月  |    | 388.2 $\pm$ 157.4 *      | 97.1 $\pm$ 21.2 *   | 4.7 $\pm$ 1.2 *        | 24.1 $\pm$ 6.3 *  | 21.3 $\pm$ 9.2 *        |
| 12 个月 |    | 349.3 $\pm$ 102.1 *      | 100.1 $\pm$ 19.6 *  | 5.9 $\pm$ 1.3 *        | 24.9 $\pm$ 5.4 *  | 23.6 $\pm$ 8.5 *        |
| 联合透析组 | 53 |                          |                     |                        |                   |                         |
| 治疗前   |    | 615.1 $\pm$ 271.4        | 89.6 $\pm$ 26.3     | 4.2 $\pm$ 1.0          | 24.9 $\pm$ 7.1    | 24.8 $\pm$ 8.1          |
| 3 个月  |    | 537.7 $\pm$ 216.5 **     | 102.2 $\pm$ 24.9 ** | 3.1 $\pm$ 0.9 **       | 27.7 $\pm$ 6.8 ** | 20.2 $\pm$ 8.6 **       |
| 6 个月  |    | 416.4 $\pm$ 156.7 **     | 116.4 $\pm$ 21.3 ** | 4.2 $\pm$ 1.1 **       | 32.7 $\pm$ 6.3 ** | 17.3 $\pm$ 11.2 **      |
| 9 个月  |    | 351.1 $\pm$ 135.5 **     | 119.5 $\pm$ 21.8 ** | 5.2 $\pm$ 1.0 **       | 34.2 $\pm$ 6.4 ** | 13.9 $\pm$ 9.2 **       |
| 12 个月 |    | 303.6 $\pm$ 99.5 **      | 123.4 $\pm$ 17.1 ** | 6.4 $\pm$ 1.2 **       | 35.7 $\pm$ 7.2 ** | 11.9 $\pm$ 9.1 **       |

表 3 微炎症指标与营养指标的关联分析(R 值)

|      | IL-6  | SCr   | Hb    | Ch    | Alb   | BUN   |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| CRP  | 0.021 | 0.033 | 0.002 | 0.014 | 0.016 | 0.027 |
| IL-6 |       | 0.742 | 0.622 | 0.753 | 0.887 | 0.694 |
| SCr  |       |       | 0.023 | 0.034 | 0.010 | 0.538 |
| Hb   |       |       |       | 0.587 | 0.718 | 0.031 |
| Ch   |       |       |       |       | 0.644 | 0.047 |
| Alb  |       |       |       |       |       | 0.038 |
| BUN  |       |       |       |       |       |       |

更有实验说明 CRP 能够增加内皮细胞表达粘附因子-1,并促进细胞趋化蛋白的产生,使内皮细胞产生炎症反应<sup>[12]</sup>。

研究发现血小板中的介导细胞毒性可以与 CRP 结合,产生促进血小板聚集的 PAF 并分泌花生四烯酸,使中性粒细胞结合作用被抑制,并且还能够氧化作用下刺激血小板,让身体在炎症状态下依旧有调节作用<sup>[13]</sup>。大部分糖尿病肾病患者已经在长期的饮食控制治疗的过程中发生营养不良,再加上身上存在微炎症状态让营养不良的程度发展更深。透析也会消耗患者的营养,每一次的透析会导致患者丢失 10-13g 氨基酸以及肽物质<sup>[14]</sup>。

本研究显示,常规透析组中的 CRP 和 IL-6 水平低于对照组(均  $P < 0.05$ );而联合透析组中的 CRP 和 IL-6 水平低于对照组和常规透析组(均  $P < 0.05$ )。常规透析组中的 Hb、Ch 和 Alb 水平分别高于对照组(均  $P < 0.05$ );联合透析组中的 Hb、Ch 和

Alb 水平分别高于对照组和常规透析组。CRP 与 IL-6、Hb、Ch 和 Alb 之间有相关性。表明糖尿病肾病患者都有营养不良和微炎症状态。CRP 促进炎症的消退和损伤的修复,提高肾小球的过滤功能,使体内 IL-6 及 SCr、BUN 水平降低,而 Hb、Ch、Alb 水平增加。进行血液透析时血肌酐、尿素氮这类小分子物质能够在弥散作用下清除,对于大分子炎症因子等却没有很好的效果,甚至是会出现反作用,激活炎症因子使指标升高。但是血液透析联合血液灌流的患者血液在回流的时候通过吸附作用能够将一些大分子炎症因子等一并清除,提高患者营养指数,通过常规血液透析联合全身透析能够较好的改善患者营养情况并且降低尿素氮等含量。

联合血液透析能改善糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良状况,微炎症指标与营养指标在糖尿病肾病发生过程中有相关性。

(下转第 258 页)

此,STAT1 与 CD74/CD44 对肿瘤的发生和发展是多方面多层次影响的,其主要通过自身分泌、相关受体、胞内相关因子等环节影响肿瘤细胞的迁移和粘附以及凋亡和分化能力,进而影响肿瘤的发生发展以及侵袭和转移。

本研究显示,STAT1 与 CD74/CD44 在细胞内存在相互作用。荧光素酶报告基因检测结果显示,上皮-间质转化酪氨酸激酶受体-2(DDR2)启动子荧光表达质粒与 CD74/CD44 和 STAT1 共转染对上皮-间质转化酪氨酸激酶受体-2(DDR2)启动子的激活作用更强,同时也促进了上皮-间质转化酪氨酸激酶受体-2(DDR2)的表达。STAT1 与 CD74/CD44 的相互作用是否通过直接结合发挥协同作用尚不明确,仍需进一步探究。

STAT1 和 CD74/CD44 两者之间存在着相互的协调作用关系,为今后的肿瘤机制研究提供了一定的参考,为进一步对结肠癌的诊疗提供依据。

#### 参考文献

- 1 Afonja O, Juste D, Das S, et al. Induction of STAT1 CD74/CD44 tumor suppressor gene expression by RAR agonists, antiestrogen and HER-2/neu antagonist in breast cancer cells. Evidence for a role in

- apoptosis[J]. *Oncogene*, 2014, 23(49):8135-8145.
  - 2 Loh PG, Yang HS, Walsh MA, et al. Structural basis for translational inhibition by the tumour suppressor STAT1 with CD74/CD44[J]. *Embo J*, 2009, 28(3):274-285.
  - 3 Chang JH, Cho YH, Sohn SY, et al. Crystal structure of the eIF4A-STAT1 with CD74/CD44 complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9):3148-3153.
  - 4 葛仁英, 杨颖乔. 白藜芦醇的小分子类似物 RSVA314 对白血病 K562 细胞迁移和增殖的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(3):252-253.
  - 5 马刚, 刘江, 张浩, 等. 程序性细胞死亡因子 4 在胃癌组织中的表达及临床病理学意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(7):481-484.
  - 6 Xiong Y, Fang JH, Yun JP, et al. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3):836-845.
  - 7 Xu H, Cheng IY, Guo HF, et al. MicroRNA miR-29 modulates expression of immunoinhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(15):6275-6281.
  - 8 Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40):15805-15810.
  - 9 Yang J, Eckert MA. Targeting invadopodia to block breast cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(7):562-568.
  - 10 Pinho AV, Rooman I, Real FX. p53-dependent regulation of growth, epithelial mesenchymal transition and stemness in normal pancreatic epithelial cells[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(8):1312-1321.
- (2017-09-13 收稿 2018-04-09 修回)

(上接第 225 页)

#### 参考文献

- 1 Nehal M Elsherbiny, Mohammed M H Al-Gayyar, The Role of IL-18 in Type 1 Diabetic Nephropathy: The problem and future treatment[J], *Cytokine*, 2016, 19(4):1874-1883.
- 2 Liqun Ma, Rongguo Fu, Zhaoyang Duan, et al, Sirt1 is essential for resveratrol enhancement of hypoxia-induced autophagy in the type 2 diabetic nephropathy rat[J], *Pathology - Research and Practice*, 2016, 6(2):864-872.
- 3 Yanli Cheng, Jingjing Zhang, Weiying Guo, et al, Up-regulation of Nrf2 is involved in FGF21-mediated fenofibrate protection against type 1 diabetic nephropathy[J], *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 21(1):93-104.
- 4 Min Wang, Suyu Wang, Di Yao, et al, A novel long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 regulates proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy[J], *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, 7(2):365-372.
- 5 Yaeni Kim, Cheol Whee Park. AMP-Activated protein kinase in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2016, 26(3):487-495.
- 6 Xin Qian, Xinghui Li, Fenfen Ma, et al, Novel hydrogen sulfide-releasing compound, S-propargyl-cysteine, prevents STZ-induced diabetic nephropathy[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 14(1):395-403.
- 7 Samar M, Said, Samih H, et al, Silent diabetic nephropathy[J], *Kidney International*, 2016, 11(3):742-749.

- 8 Snehal Nitin Mestry, Jayesh Bachu Dhodi, Sangita Balbhini Kumbhar, et al, Attenuation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by Punica granatum Linn, leaves extract[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2016, 19(1):736-742.
  - 9 Onur Elmas, Oytun Erbas, Gurkan Yigiturk. The efficacy of aesculus hippocastanum seeds on diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J], *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 5(3):147-154.
  - 10 Julie Klein, Adela Ramirez-Torres, Anette Ericsson, et al, Urinary peptidomics provides a non-invasive humanized readout of diabetic nephropathy in mice[J], *Kidney International*, 2016, 18(3):1643-1654.
  - 11 Wenjuan Liu, Yeping Yang, Yemei Liu, et al. Exogenous kallikrein protects against diabetic nephropathy[J]. *Kidney International*, 2016, 38(2):1765-1773.
  - 12 Marjolein Garsen, Angelique LWMM, Rops, et al, Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy[J], *Kidney International*, 2016.
  - 13 Djamila Aroune, Farid Libdiri, Sophie Leboucher, et al. Changes in the NFkB and E-cadherin expression are associated to diabetic nephropathy in Psammomys obesus[J], *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2016, 8(2):1462-1471.
  - 14 Mohamed MA, Hussein, Mohamed K, Mahfouz. Effect of resveratrol and rosuvastatin on experimental diabetic nephropathy in rats[J], *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 17(3):275-284.
- (2016-10-31 收稿 2018-06-18 修回)