

糖肾方颗粒不同制备工艺治疗 UUO 小鼠 肾间质纤维化的药效学研究

刘言振^{1,2} 刘 鹏² 赵婷婷² 张浩军² 赵海玲² 严美花² 陈娇伊² 李丹丹² 孙建波² 李 平²

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 中日友好医院临床医学研究所,免疫性疾病北京市重点实验室,北京,100029)

摘要 目的:利用单侧输尿管梗阻模型小鼠筛选糖肾方颗粒的最佳制备工艺。方法:根据大孔树脂富集、醇提、水提方法设计糖肾方制备工艺 1、2、3 组。选用 C57BL/6 小鼠,随机分为假手术组,模型组,工艺路线 1、2、3 组,阳性药福辛普利组,连续给药 6 d 后,进行单侧输尿管结扎手术。手术后再连续给药 7 d,检测小鼠血清肌酐和尿素氮,根据 MASSON 染色半定量分析各组小鼠的肾间质纤维化,根据 HE 染色进行肾间质细胞浸润评分。结果:各工艺路线组均对 UUO 引起的小鼠肾病理损伤有一定的改善作用,均显著改善肾间质纤维化,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中工艺路线 1、3 组作用更佳。工艺路线 3 组能显著改善小鼠 UUO 后的血肌酐和尿素氮水平,显著减少肾间质细胞浸润,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:糖肾方颗粒的制备工艺确定为水提工艺。

关键词 糖肾方;肾间质纤维化;制备工艺筛选;UUO

Study on Pharmacodynamics of Renal Interstitial Fibrosis in UUO Mice Treated by Different Preparation Processes of Tangshen Formula

Liu Yanzhen^{1,2}, Liu Peng², Zhao Tingting², Zhang Haojun², Zhao Hailing², Yan Meihua²,
Chen Jiaoyi², Li Dandan², Sun Jianbo², Li Ping²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Institute of Clinical Medicine, China-Japan
Friendship Hospital; Beijing Key Laboratory of Immune Inflammatory Diseases, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To select the optimal preparation process of sugar-based kidney granules in unilateral ureteral obstruction model mice. **Methods:** According to macroporous resin enrichment, alcohol extraction and water extraction methods, the preparation process of Tangshen Formula I, II and III were designed. C57BL/6 mice were randomly divided into sham operation group, model group, route I, II and III groups, and positive drug furosemide group. Six days after continuous administration, unilateral ureteral ligation was performed. Seven days after surgery, mice were given serum creatinine and urea nitrogen for 7 days. Semiquantitative analysis of renal interstitial fibrosis in each group was performed according to MASSON staining. Renal interstitial cell infiltration scores were evaluated by HE staining. **Results:** Each route group had a certain improvement on the pathological damage of kidney induced by UUO in mice, all of which significantly improved renal interstitial fibrosis ($P < 0.05$). Among them, the first and third groups of the process route had better effects. The three routes can significantly improve the serum creatinine and urea nitrogen levels of mice after UUO, and significantly reduce renal interstitial cell infiltration ($P < 0.05$). **Conclusion:** The preparation process of Tangshen Formula was determined as the water extraction process.

Key Words Tangshen Formula; Renal interstitial fibrosis; Preparation process screening; UUO

中图分类号:R943.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.003

肾间质纤维化(Renal Interstitial Fibrosis, RIF)是许多类型肾脏疾病的主要病理基础,造成肾脏功能的不可逆损伤,同时在糖尿病肾病中肾间质纤维化促进病情进展,因此抑制 RIF 是保护肾脏的有效治疗策略。中医药防治肾间质纤维化有其独特的优势。糖肾方(Tang Shen Formula, TSF)是本课题组继承前人经验,结合临床实践,以益气养阴、活血通络

立法,组方而来。它是由黄芪、生地黄、山茱萸、三七、卫矛、熟地黄、枳壳七味中药组成的复方制剂。临床试验和基础研究证明 TSF 可以较好的防治糖尿病肾病和改善肾间质纤维化^[1-2]。本研究利用经典的单侧输尿管梗阻(Unilateral Ureteral Obstruct, UUO)小鼠动物模型,对大孔树脂富集、醇提以及水提工艺制备的糖肾方颗粒进行评价,以确定糖肾方

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81620108031);国家科技重大专项课题项目(2017ZX090301032)

作者简介:刘言振(1992.02—),男,北京中医药大学在读硕士研究生,研究方向:中医药防治糖尿病肾病,E-mail:1134271383@qq.com

通信作者:李平(1956.12—),女,博士,教授,研究员,中日友好医院免疫性疾病北京市重点实验室主任,研究方向:中医药防治糖尿病肾病,E-mail:lp8675@163.com

最优提取方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 实验选用雄性 C57BL/6 小鼠, SPF 级, 8 周龄, 22 ~ 24 g, 共 48 只, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京)2007-0001。在中日友好医院动物室屏障系统饲养, 许可证号: SYXK(京)2005-0019。实验期间, 小鼠自由进食、饮水。

1.1.2 药物 糖肾方由黄芪、生地黄、三七、大黄、酒山萸肉、鬼箭羽及枳壳 7 味药组成, 草药和最终粉末的原料进行质量控制, 符合中华人民共和国 2010 年药典规定的准则^[2]。福辛普利片(蒙诺片)由施贵宝制药有限公司提供, 国药准字(1998)第 J-57 号。

1.1.3 试剂与仪器 CD-1600 全自动生化分析仪(美国, 雅培公司), BX-51 显微镜(日本, 奥林巴斯公司), DP70 图形采集系统(日本, 奥林巴斯公司), BS 224S 精密分析天平(德国, 赛多利斯公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 48 只小鼠按体重随机分为假手术组(sham)、模型组(UUO)、模型+糖肾方工艺 1 组(TSF-1)、模型+糖肾方工艺 2 组(TSF-2)、模型+糖肾方工艺 3 组(TSF-3)以及模型+福辛普利组(Fosinopril)。采用单侧输尿管结扎方法建立单侧输尿管梗阻模型^[3], 结扎小鼠左侧输尿管, 假手术组小鼠输尿管只游离不结扎。

1.2.2 工艺选择 工艺路线 1: 三七、卫矛、麸炒枳壳分别提取后经大孔树脂富集得到提取物①; 熟大黄氨水处理后醇沉得到提取物②; 黄芪、生地黄采取水提醇沉法得到提取物③; 酒山萸肉采取乙醇回流提取工艺得到提取物④; 合并提取物①②③④所得。工艺路线 2: 三七、酒山萸肉、熟大黄、卫矛采取乙醇回流提取, 得提取物①; 黄芪、生地黄、麸炒枳壳采取水煎煮提取, 得提取物②; 合并提取物①②所得。工艺路线 3: 黄芪、生地黄、大黄、酒山萸肉、鬼箭羽及枳壳六味药水煎煮 2 次, 浓缩干燥, 三七细粉混合加入过筛, 得糖肾方颗粒提取物。

1.2.3 给药方法 小鼠每日每克生药用量为 6.375 mg/g/d。由于 3 种工艺出膏率不同, 配置药物浓度为: 工艺一药物浓度 125.65 mg/mL; 工艺二药物浓度 168.49 mg/mL; 工艺三药物浓度 222.23 mg/mL。根据小鼠体重, 每天灌胃体积为: 0.1 mL/10 g。福辛普利小鼠用药量为 1.5 mg/(kg·d), 即 0.0015 mg/(g·d)。根据小鼠体重, 每天灌胃体积: 0.1 mL/10 g。配置的药物浓度 0.15 mg/mL。空白组和模型

组灌蒸馏水, 体积: 0.1 mL/10 g。

1.3 标本采集 手术后第 7 天, 禁食给水, 水合氯醛麻醉, 腹主动脉取血, 分离血清, 摘取肾脏中间部分横切后固定在 10% 中性甲醛溶液中进行组织病理学检查。

1.4 检测指标与方法 一般状态: 密切观察动物毛色, 反应性, 手术切口愈合情况, 有无感染。血生化指标: 小鼠血清样本使用全自动血生化分析仪来测定血清高密度脂蛋白胆固醇(High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、肌酐(Creatinine, Cre)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)。组织病理学指标: 肾脏组织用 10% 的中性甲醛溶液固定 24 h 后, 然后乙醇脱水, 石蜡包埋后切片, 厚度为 3 μ m, 分别进行 HE 染色、Masson 染色, 光镜下观察小鼠肾组织的病理形态学变化。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析, 进行单变量方差分析(One-Way ANOVA), 组间的两两比较选用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠一般状态 手术完成后, 各组小鼠全部生存, 手术切口愈合良好, 未见感染征象。各组小鼠活动能力、毛色差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3 种制备工艺的糖肾方颗粒对 UUO 小鼠血清肌酐、尿素氮水平的影响 与假手术组比, 模型组血肌酐和尿素氮显著升高。与模型组比较, 糖肾方工艺 3 组可以显著降低肌酐和尿素氮水平, 工艺 1 组显著降低肌酐水平, 工艺 2 组显著性降低尿素氮水平; 阳性药福辛普利的肌酐和尿素氮水平、工艺 1 组的尿素氮水平以及工艺 2 组的肌酐水平无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

2.3 3 种制备工艺的糖肾方颗粒对 UUO 小鼠肾间质纤维化的影响 每只小鼠左肾的 Masson 染色切片在光镜 200 倍视野下分别观察 8 个互不重叠的皮质视野, 借助 DP70 图形采集系统, 计算纤维化的面积占全部视野间质面积(排除肾小球、血管所占面积)的百分比值, 取其平均值, 进行半定量分析。与假手术组比较, 模型组纤维化面积显著增多, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 糖肾方 3 个工艺组和阳性药福辛普利组均能显著改善肾间质纤维化的程度, 减轻小鼠肾小管坏死程度, 其中以糖肾方工艺三效果最为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 工艺 1 次之, 工艺 2 最差。见图 2。

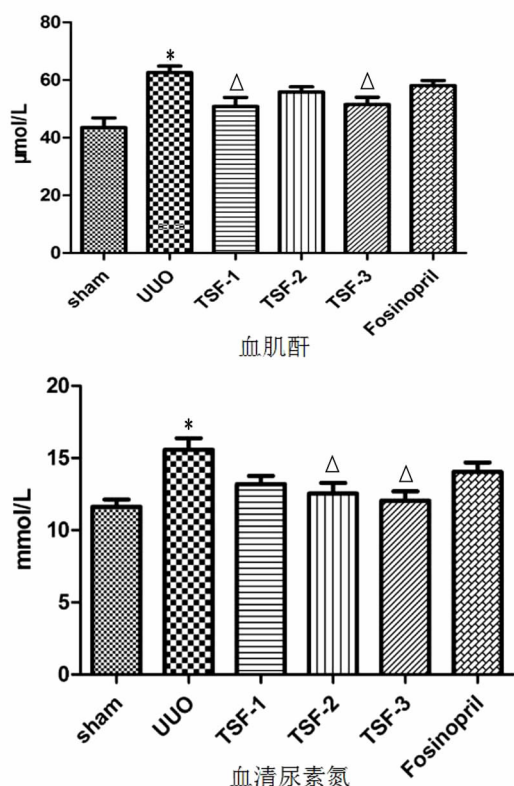


图1 TSF 各工艺组小鼠血肌酐和尿素氮水平变化

注:UUO 组与 sham 组比较, * $P < 0.05$, UUO 组与 sham 组比较;
TSF 工艺组与 UUO 组比较, $\Delta P < 0.05$

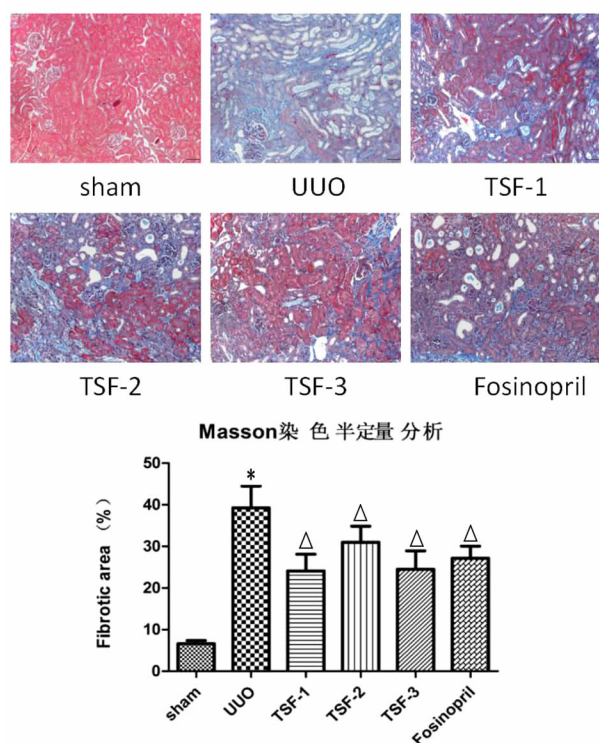


图2 TSF 各工艺组小鼠左肾 MASSON 染色
($\times 200$) 及半定量结果

注:UUO 组与 sham 组比较, * $P < 0.01$; TSF 工艺组及 Fosinopril 组与 UUO 组比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 3 种制备工艺的糖肾方颗粒对 UUO 小鼠肾组织形态学变化的影响 在光镜下观察,假手术组左肾均未见明显异常。模型组左肾在镜下可见肾盂扩张,肾实质变薄、皮髓分界不清,肾盏可见斑痕。镜下部分肾小管上皮细胞萎缩,消失,小管扩张;肾间质细胞增多及炎性细胞浸润,基质增多。见图 3。

2.5 3 种制备工艺的糖肾方颗粒对 UUO 小鼠肾间质细胞浸润的影响 显微镜下盲法每只小鼠随机取互不重叠的 8 个视野,按下列标准计量肾脏病理改变并分别进行肾间质细胞浸润情况评分 (Cell Infiltration Score, CIS): 间质细胞浸润: 无 (0 分)、局灶细胞浸润 (1 分)、多灶细胞浸润 (2 分)、弥漫细胞浸润 (3 分); 取评分均值代表各样品的肾间质细胞浸润程度。与假手术组比较,模型组小鼠肾间质纤维化炎细胞显著聚集,糖肾方的工艺 1 和工艺 3 组及福辛普利组均能够改善肾间质的炎细胞聚集,其中以糖肾方工艺 3 组改善情况最为显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3-4。

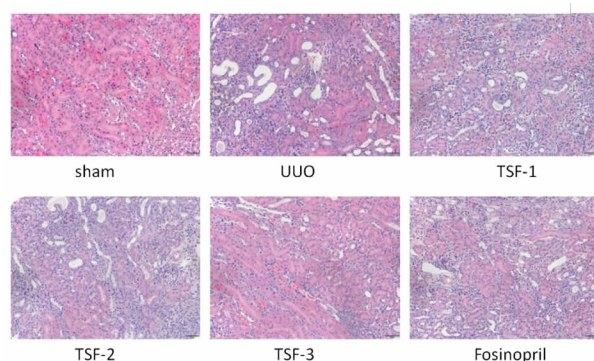


图3 TSF 各工艺组小鼠左肾病理变化 (HE, $\times 200$)

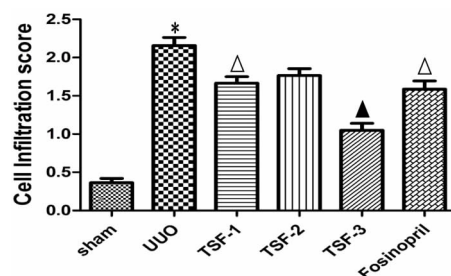


图4 TSF 各工艺组小鼠的肾小管间质细胞浸润评分

注:UUO 组与 sham 组比较, * $P < 0.001$; TSF-1 组及 Fosinopril 组与 UUO 组比较, $\Delta P < 0.05$; TSF-3 组及 Fosinopril 组与 UUO 组比较, $\Delta P < 0.001$

2.6 3 种制备工艺的糖肾方颗粒对 UUO 小鼠血清 HDL-C 和 LDL-C 的影响 与假手术组比较,模型组 HDL-C 显著降低。与模型组比较,糖肾方工艺 3 和福辛普利组均显著升高 HDL-C 水平,工艺 1 和工艺 2 差异无统计学意义。与假手术组比较,模型组

LDL-C 变化差异无统计学意义($P > 0.05$),糖肾方 3 个工艺各剂量和阳性对照药对模型小鼠血清 LDL-C 水平无显著影响。见图 5。

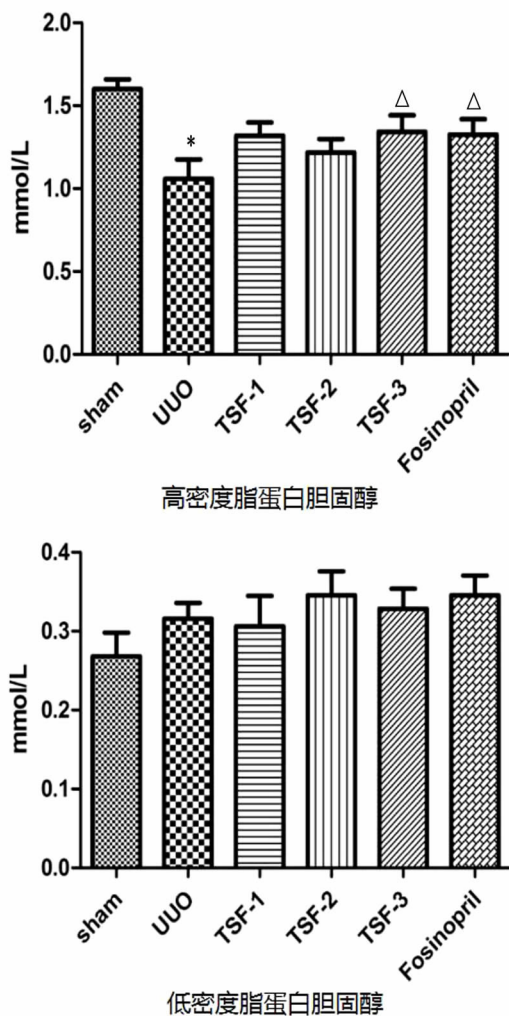


图5 TSF 各工艺组小鼠高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平变化

注:UUO 组与 sham 组比较,* $P < 0.05$;TSF 工艺组与 UUO 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

3 讨论

糖肾方作为本课题组继承前人经验,结合临床实践组方,用于治疗糖尿病肾病的中药复方,前期开展的动物实验和多中心 RCT 临床试验已经证实了糖肾方治疗 DN 疗效确切^[1-5]。在单侧肾切除并链脲佐菌素注射诱导大鼠模型中^[4],糖肾方能降低尿蛋白排泄,改善肾功能;显著减轻模型大鼠的肾间质纤维化水平。

肾间质纤维化不仅是 DN 的病理基础,也是诸多慢性肾脏病进展至慢性肾衰的必然途径^[6]。UUO 模型是研究肾间质纤维化的常见模型,高度契合人类肾脏疾病过程,在相对较短的时间跨度内,基本上

概括了典型的肾间质损伤纤维化形成的关键特征,是一种较为理想的肾间质纤维化药效学评价模型^[7]。本研究采用 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠进行 UUO 手术,7 d 后出现肾盂扩张、实质变薄、肾小管上皮细胞萎缩、消失,管腔明显扩张、间质炎细胞大量聚集、Masson 染色可见大量蓝色胶原纤维增生、肾功能下降^[8]、脂代谢紊乱^[9]等变化,高度吻合以往文献报告的 UUO 模型病变特点^[7],表明模型建立成功。并在此基础上进行糖肾方不同提取工艺的药效学评价。结果表明工艺 3 显著改善肾间质纤维化、减少肾间质炎细胞聚集、降低血肌酐和尿素氮水平且显著升高模型小鼠血清 HDL-C 水平,提示其也有改善脂代谢异常的作用,主要改善了 HDL-C 水平,LDL-C 水平未见明显改变,在之前的研究中也发现了糖肾方能改善脂代谢的作用^[10]。工艺 1 也能改善 UUO 小鼠的肾功和肾间质损伤,但不及工艺 3。可能是因为醇沉工艺除去了相当部分的具有减轻肾间质损伤的活性多糖,如:黄芪中的皂苷、枳壳中的柚皮苷以及地黄中的梓醇^[7]、橙皮苷等,使其药效降低有关。研究发现工艺 2 改善肾损伤的作用不明显,这可能与大黄醇提后有肾毒性蒽醌类^[7,11]的溶出增加有关。

综上所述,糖肾方在慢性肾脏病具有多重治疗功效,对肾间质损伤也具有一定的治疗作用,三七干粉加入其余 6 味药水煎煮提取的工艺 3,在改善 UUO 模型小鼠肾组织病理损害、减少肾间质炎细胞聚集、降低血肌酐尿素氮方面药效显著优于工艺 1 和工艺 2,为最佳提取工艺,故糖肾方颗粒提取工艺确定为三七细粉加入其余全方 6 味药采取水煎煮提取,为糖肾方进一步的研究奠定了基础。

参考文献

- [1] H Zhao, X Li, T Zhao, et al. Tangshen formula attenuates diabetic renal injuries by upregulating autophagy via inhibition of PLZF expression[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171475.
- [2] Kong Q, Zhang H, Zhao T, et al. Tangshen formula attenuates hepatic steatosis by inhibiting hepatic lipogenesis and augmenting fatty acid oxidation in db/db mice[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(6): 1715-1726.
- [3] Man JL, Ding HF, Shuang H, et al. Persistent activation of autophagy in kidney tubular cells promotes renal interstitial fibrosis during unilateral ureteral obstruction[J]. Autophagy, 2016, 12(6): 976-98.
- [4] Zhao T, Sun S, Zhang H, et al. Therapeutic Effects of Tangshen Formula on Diabetic Nephropathy in Rats[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147693.

(下接第 1319 页)

- 意义[J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(4): 398-400.
- [23] Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets[J]. Journal of Diabetes Research, 2013, 2013(6): 248563.
- [24] Wang YY, Liu RX, Guo B, et al. Down-regulation of PTEN expression in kidney and its role in development of diabetic nephropathy in rats[J]. Sheng li xue bao: Acta physiologica sinica, 2011, 63(4): 325-332.
- [25] Zhu L, Zhao S, Liu S, et al. PTEN Regulates Renal Extracellular Matrix Deposit via Increased CTGF in Diabetes Mellitus[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2016, 117(5): 1187-1198.
- [26] Takashima M, Parsons C J, Ikejima K, et al. The tumor suppressor protein PTEN inhibits rat hepatic stellate cell activation[J]. Journal of gastroenterology, 2009, 44(8): 847-855.
- [27] 邢玲玲, 傅淑霞, 橘林, 等. PTEN 在糖尿病肾病患者足细胞损伤中的作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 3(12): 1375-1378.
- [28] 王悦芬, 王树则, 赵文景, 等. 补肾活血方药对糖尿病肾病大鼠肾脏中晚期糖基化终末产物的影响及可能机制[J]. 河北中医, 2015, 37(12): 1827-1831.
- [29] 刘兴国, 杜冬琛, 付明洁. 六味地黄丸合生脉汤加减辅助治疗早中期糖尿病肾病效果及血清 Cys-C 水平变化[J]. 山东医药, 2018, 58(2): 74.
- [30] 王涓涓, 邵岩, 韩向莉, 等. 小陷胸汤合补阳还五汤治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 156.
- [31] 李晓冰, 武一婷, 展俊平, 等. 赵云芳教授治疗泌尿系病证经验[J]. 中医学报, 2014, 29(188): 40-41.
- [32] 郭娟英, 吕继宏, 尚粉青, 等. 真武汤加味治疗糖尿病肾病脾肾气虚证临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(233): 1885-1887.
- [33] Li P, Chen Y, Liu J, et al. Efficacy and safety of tangshen formula on patients with type 2 diabetic kidney disease: a multicenter double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e126027.
- [34] Yan M, Wen Y, Yang L, et al. Chinese herbal medicine Tangshen Formula treatment of patients with type 2 diabetic kidney disease with macroalbuminuria: study protocol for a randomized controlled[J]. Trial, 2016, 17(1): 1-8.
- [35] Yang X, Zhang B, Lu X, et al. Effects of Tangshen Formula on urinary and plasma liver-type fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetic kidney disease: post-hoc findings from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of Tangshen Formula in patients with type 2 diabetic kidney disease[J]. BMC Complement Altern Med, 2016(16): 246.
- [36] 蔡朕, 郑桂敏, 刘宝利, 等. 改良保肾方 II 号对糖尿病肾病大鼠肾脏病理和肾组织 MMP-2/TIMP-2 表达的影响[J]. 北京中医药, 2010, 29(6): 452-455.
- [37] 李素霞, 李建民, 哈那提·哈别什. 通络保肾复方对 LPS 刺激的肾小球足细胞增殖及其 nephrin 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5): 427-428.
- [38] 高彦彬, 周晖, 关崧, 等. 糖肾宁颗粒治疗糖尿病肾病多中心随机双盲对照临床试验[J]. 中华中医药杂志: 原中国医药学报, 2017, 32(11): 5212-5215.
- [39] 路文静, 武士锋, 洪涛. 尿毒清颗粒治疗糖尿病肾病相关机理研究进展[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 181-183.
- [40] 刘爱, 付秦娟. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 临床医学研究与试验, 2017, 1(1): 106-107.
- [41] 王荣, 张莲, 艾金伟, 等. 肾炎康复片联合西医常规疗法治疗糖尿病肾病有效性的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2017, 1(1): 180-185.
- [42] 赵文景, 马秋艳, 张胜容, 等. 中药药浴治疗 2 型糖尿病肾病水肿 30 例临床观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(11): 839-841.
- [43] 赵晨勇, 崔云竹. 浅析中药灌肠方在糖尿病肾病中的临床应用[J]. 光明中医, 2016, 31(20): 3052-3054.
- [44] 韩向莉, 姜志杰, 邵岩. 解郁健脾滋肾祛瘀汤配合针灸治疗糖尿病肾病 25 例[J]. 河南中医, 2017, 37(6): 1057-1059.
- [45] 刘焱, 白丽君. 温和灸联合血管通对早期糖尿病肾病患者血脂的影响[J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(4): 53-54.
- [46] 杜旭勤, 石立鹏, 李新华, 等. 中医药干预糖尿病肾病临床与基础研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1473-1476.
- [47] 陈利平. 中西医结合治疗糖尿病肾病 62 例[J]. 中医研究, 2013, 26(2): 37-38.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1314 页)

- [5] Li P, Chen Y, Liu J, et al. Efficacy and Safety of Tangshen Formula on Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease: A Multicenter Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e126027.
- [6] Eddy, A. A. and E. G. Neilson, Chronic kidney disease progression[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(11): 2964-2966.
- [7] Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy[J]. Kidney Int, 2009, 75(11): 1145-1152.
- [8] 孟立强, 屈磊, 李晓玫, 黄芪当归合剂对肾间质纤维化的多靶点抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 296-302.
- [9] Poosti F, Bansal R, Yazdani S. Interferon gamma peptidomimetic targeted to interstitial myofibroblasts attenuates renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction in mice[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54240-54252.
- [10] Liu P, Peng L, Zhang H. Tangshen Formula Attenuates Diabetic Nephropathy by Promoting ABCA1-Mediated Renal Cholesterol Efflux in db/db Mice[J]. Front Physiol, 2018, 9: 343.
- [11] Zhong Y, Deng Y, Chen Y, et al. Therapeutic use of traditional Chinese herbal medications for chronic kidney diseases[J]. Kidney International, 2013, 84(6): 1108-1118.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)