

## 通络方药对糖尿病肾病的保护作用与机制探讨

刘 岩, 邹俊杰, 李文桐, 李 翔, 夏培金, 孙亮亮, 张春阳, 刘志民\*

(第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003)

**[摘要]** **目的:**探讨通络方药对糖尿病大鼠肾脏损害的保护作用,及对肾皮质氧自由基代谢状态及抗氧化酶活性的影响。**方法:**选择雄性SD大鼠予链脲佐菌素55 mg/kg单次腹腔注射诱发糖尿病,3 d后血糖 $\geq 16.7$  mmol/L者视为造模成功。将糖尿病模型鼠随机分为模型组(DM)、通络方药处理组(TLR)、褪黑素处理组(MEL),正常鼠作为正常对照组(CN),每组7只。TLR组每天灌服通络方药水溶液1 g/kg, MEL组灌服褪黑素溶液5 mg/kg,其余两组均灌服等体积稀释液。连续处理12周,麻醉下取肾脏组织进行电镜病理观察并用比色法测定肾皮质超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性及丙二醛(MDA)含量。**结果:**与CN组相比,DM组大鼠24 h尿蛋白排泄量明显增加( $P < 0.01$ ),经通络方药及褪黑素处理后,蛋白排泄量明显降低( $P < 0.01$ )。电镜下可见DM组大鼠肾小球系膜细胞和内皮细胞增生肿胀,足突融合、消失,系膜基质增多,基底膜厚度不均匀增加,线粒体数目增多、肿胀,线粒体嵴减少、形态紊乱。经Mel、通络方药处理后,上述改变有所好转。与CN组比较,DM组大鼠肾皮质内MDA含量升高,GSH-Px、SOD水平下降( $P < 0.05$ ),经通络方药与褪黑素处理后,MDA含量较DM组有所下降,其中MEL组MDA含量下降更明显,显著低于DM组( $P < 0.05$ ),GSH-Px、SOD水平稍有升高,但较DM组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**通络方药可降低糖尿病大鼠肾脏蛋白排泄,改善肾小球基底膜结构,具有保护糖尿病肾病的作用;但其仅轻微降低肾脏MDA含量,抗氧化损伤作用不明确。

**[关键词]** 糖尿病肾病;通络方药;褪黑素;氧化性应激

**[中图分类号]** R 587.24

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2007)03-0281-05

### Protective effect of *Tongluo* recipe on diabetic nephropathy and its mechanism

LIU Yan, ZOU Jun-jie, LI Wen-tong, LI Xiang, XIA Pei-jin, SUN Liang-liang, ZHANG Chun-yang, LIU Zhi-min\* (Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the protective effect of *Tongluo* recipe on renal function of rats with diabetic nephropathy and its influence on the oxidative stress and antioxidative system in renal cortex. **Methods:** Diabetes mellitus was induced in male SD rats by intraperitoneal injection of streptozotocin(55 mg/kg). Rats with a blood glucose level  $\geq 16.7$  mmol/L after 3 days were taken as diabetic rats. Twenty-one diabetic rats were evenly randomized into 3 groups, namely, untreated diabetic control (DM group), *Tongluo* recipe gavaged (1 g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> for 12 weeks, TLR group), and melatonin gavaged (5 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> for 12 weeks, MEL group) groups; normal rats were taken as normal control(NC group). The treatments were started 3 days after streptozotocin injection and continued for 12 weeks. Kidney cortex was collected under anesthesia for electron microscopic observation; the kidney homogenates were prepared to determine the renal anti-oxidant enzyme(SOD, GSH-Px) activities and lipid prooxide (MDA) levels by chromatometry. **Results:** Compared with NC group, rats in DM group had a higher 24 hour-urinary protein excretion ( $P < 0.01$ ), while those in TLR group and MEL group were significantly lower than that of DM group ( $P < 0.01$ ). Electron microscopic results showed that the mesangial cells and endothelial cells in DM group were swollen and had fusion/disappearance of podocytic process, increased mesenteric matrix, uneven basal membrane, and increased mitochondria with morphological disorders; while the above changes were improved in TLR and MEL group. GSH-Px and SOD activities were lower and MDA levels were higher in renal cortex of DM group than those of NC( $P < 0.05$ ); treatment with *Tongluo* recipe and melatonin slightly increased SOD and GSH-Px activities and decreased MDA levels, with the level in MEL group significantly lower than that of DM group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** *Tongluo* recipe can protect the renal function of diabetic rats by lowering urinary protein excretion and improving the structure of glomerular basement membrane, but it can only slightly decrease MDA level in the renal cortex, showing an unclear anti-oxidative effect.

**[KEY WORDS]** diabetic nephropathies; *Tongluo* recipe; melatonin; oxidative stress

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(3): 281-285]

糖尿病肾病(DN)是最常见的糖尿病微血管并发症之一,多数研究认为约30%~50%的糖尿病患者合并糖尿病肾病。近年来发病率逐年增高,已经成为终末期肾病(ESRF)的首位致病原因和糖尿病

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2005CB523304)。Supported by National Program on Key Basic Research Projects (973 Program)(2005CB523304)。

**[作者简介]** 刘岩,博士,主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: LZM@sh163.net

主要的致死、致残原因之一。同时由于本病伴有糖代谢紊乱、血流动力学障碍、细胞因子分泌紊乱及常合并比较严重的心血管等并发症,其治疗远较一般肾病复杂。因此,全面和系统地认识 DN 的基本概念、临床特征、发病机制以及诊断和防治方法具有重要的医学价值和社会价值。在过去的 20 年里,强调降压治疗和阻断肾素-血管紧张素活性的治疗在一定程度上延缓了 DN 的进展,但是如何防止 DN 发生或阻断 DN 的进展依然是个难题。DN 发病机制的复杂性决定了其治疗的特殊性。因而,探索 DN 的发病机制及有效的防治措施备受关注。

通络方药由人参、水蛭、全蝎、蜈蚣、土鳖虫、赤芍等药物组成。现代药理学研究表明,人参具有降血脂、血糖的功能,能延缓糖尿病的发生时间,降低尿糖,增高胰岛神经丛特别是内神经丛的胆碱酯酶活性;水蛭有利尿、消除尿蛋白的作用,并能改善微循环;土鳖虫、全蝎具有抗凝、抗血栓形成的作用;赤芍具有降低全血浓度、抑制血小板聚集、降低血小板黏附性、降低纤维蛋白原,限制血栓形成时间等作用。全方具有扩张血管、抗凝、降低血浓度、改善微循环的作用<sup>[1]</sup>。临床研究显示,通络方药具有降低早期糖尿病肾病的内皮素(ET)水平、降低肾小球高滤过、改善肾小球基底膜的作用,可有效地延缓糖尿病肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。根据通络方药的药物组成分析,该药具有降血脂、血糖的成分,而高血脂、高血糖是糖尿病两大氧化损伤因素,因此推测其对糖尿病患者可能同时具有抗氧化损伤与改善血流动力学双重作用。

本研究采用通络方药治疗糖尿病大鼠,并与褪黑素治疗组进行对比,拟从病理结构方面证实通络方药对 DN 的保护作用,同时从氧化应激方面探讨其对糖尿病肾脏病变干预作用的可能机制。

## 1 材料和方法

1.1 动物和试剂 雄性 SD 大鼠,40 只,购自上海中国科学院实验动物中心,体质量 160~180 g。褪黑素(MEL)、链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司,通络方药超微颗粒由以岭药业提供。血糖测定采用美国罗氏公司血糖测定仪。电镜由上海复旦大学医学院电镜室协助完成。超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、脂质过氧化物的产物丙二醛(MDA)测定试剂盒购自南京建成公司。血三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度

脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血肌酐、24 h 尿蛋白含量、尿肌酐等指标由我院检验科生化室完成。

1.2 糖尿病大鼠模型的制备与处理 大鼠适应性饲养 5 d,禁食 18 h 后随机分为 2 组,33 只大鼠单次腹腔注射 STZ 55 mg/kg 诱发糖尿病;剩余 7 只大鼠同时腹腔注射等体积的上述缓冲液作为正常对照组(CN)。注射 STZ 的动物于注射 3 d 后,以空腹血糖持续高于 16.7 mmol/L,尿糖呈强阳性的动物确定为糖尿病动物。将糖尿病模型动物随机分为糖尿病组(DM)、通络方药处理组(TLR)和褪黑素处理组(MEL),空白对照每组各 7 只。TLR 组每天上午灌服通络方药水溶液 1 g/kg, MEL 组每天上午灌服褪黑素溶液 5 mg/kg,其余 2 组均灌服等体积稀释放液,连续处理 12 周。动物自由进食、饮水,每周测量血糖、体质量。

实验结束前大鼠入代谢笼禁食过夜留取 24 h 尿,后乙醚麻醉下腹主动脉取血至死,留取血清。迅速切除双侧肾脏,左肾称重,取部分肾皮质置于戊二醛固定,用于电镜检查;切取部分肾皮质,液氮中保存备用。

1.3 检测指标与方法 血糖水平用葡萄糖氧化酶法测定;自动生化分析仪测定血 TG、TC、HDL、LDL、血肌酐水平、24 h 尿蛋白含量;透射电镜观察肾皮质微结构改变;制备肾皮质组织匀浆液,比色法测定 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量。

1.4 统计学处理 实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间数据差异显著性均采用方差分析。

## 2 结果

2.1 一般情况及血生化检查 大鼠注射 STZ 后 24~48 h 出现多饮、多尿,第 3~4 天多食明显。与正常对照组大鼠相比,其他各组大鼠体质量均显著降低( $P < 0.01$ ),用药后 MEL 组大鼠体质量明显升高,与 DM 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组糖尿病大鼠血糖水平均显著高于 CN 组( $P < 0.01$ ),经通络方药、褪黑素处理后血糖无显著降低;DM 组、TLR 组大鼠 TC 水平升高,与 CN 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),褪黑素组 TC 水平较 DM 组稍有下降,但差异无显著性( $P > 0.05$ )。各组间 TG、HDL、LDL 差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 各组大鼠的一般情况  
Tab 1 Characteristics of SD rats

(n=7,  $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Body weight(m/g)	Glucose (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	TC (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	TG (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	LDL (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	HDL (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )
CN	398.8±35.6*	6.4±0.8	0.17±0.03	1.46±0.22	0.38±0.08	0.99 ±0.09
DM	242.6±43.6△△	32.0±6.2△△	0.53±0.48△△	1.59±0.39	0.39±0.14	0.93 ±0.23
TLR	267.3±25.0△△	30.7±3.6△△	0.57±0.42△△	1.41±0.38	0.35±0.07	0.832±0.31
MEL	293.0±42.3*△△	28.2±4.9△△	0.31±0.13	1.71±0.34	0.32±0.07	1.05 ±0.24

\* P<0.05 vs DM group; △△P<0.01 vs CN group; CN:Normal control; DM:Diabetic control; TLR:Tongluo recipe gavaged; MEL: Melatonin gavaged; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride cholesterol; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein

2.2 肾脏功能与形态学改变 DM组大鼠24小时蛋白排泄量明显增加,显著高于CN组(P<0.01),经通络方药及褪黑素处理后,蛋白排泄量明显降低,显著低于DM组(P<0.01),与CN组差异无统计学意义。所有实验大鼠血肌酐水平无统计学差异(表2)。

高,差异有统计学意义(P<0.01);经TLR及MEL处理后大鼠肾质量/体质量比明显降低,与DM组相比差异有统计学意义(P<0.01,表3)。

表 2 各组大鼠肾功能结果

Tab 2 Difference in renal function of rats in all groups

(n=7,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	24 hours urine protein(mg · d <sup>-1</sup> )	Serum creatinine (c <sub>B</sub> /μmol · L <sup>-1</sup> )
CN	6.66±2.14**	41.42±5.77
DM	13.71±3.54	47.71±4.46
TLR	6.79±1.19**	44.57±9.88
MEL	5.06±1.08**	46.57±7.97

\*\* P<0.01 vs DM group

各组大鼠肾脏本身重量差异并无显著性。与CN组相比,各模型组大鼠肾重/体质量比值明显升

表 3 各组肾重/体质量比值变化情况

Tab 3 Changes in renal weight/body weight ratio

(n=7,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	Left renal mass(m/g)	Renal mass/ body mass (ω <sub>B</sub> /mg · g <sup>-1</sup> )
CN	1.36±0.05	3.45±0.37**
DM	1.49±0.32	6.15±0.80△△
TLR	1.37±0.11	5.15±0.16**△△
MEL	1.29±0.14	4.46±0.66**△△

\*\* P<0.01 vs DM group; △△P<0.01 vs CN group

电镜下可见DM组大鼠肾小球系膜细胞和内皮细胞增生肿胀,足突融合、消失,系膜基质增多,基底膜厚度不均匀增加,线粒体数目增多、肿胀,线粒体嵴减少、形态紊乱。经通络方药、褪黑素分别处理后上述改变有所好转(图1A~1D)。

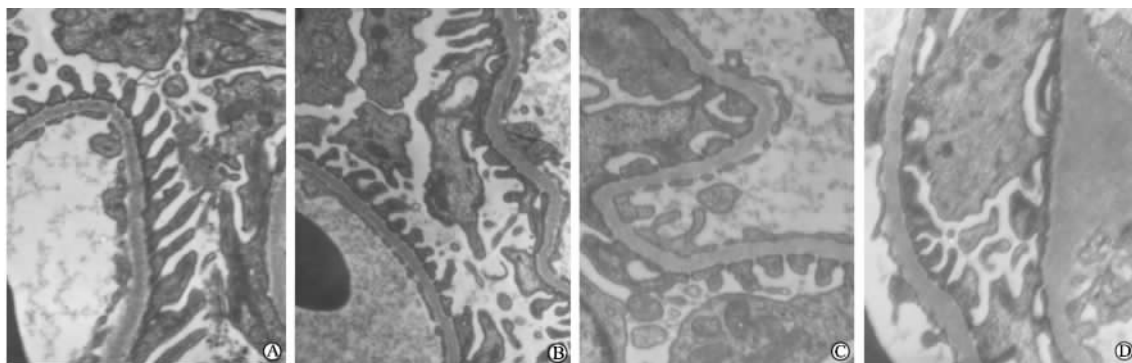


图 1 各组透射电镜结果

Fig 1 Transmission electron micrographs of kidney of rats in 4 groups(×10 000)

A:Control group;B:Melatonin treated diabetic rats;C:Tongluo recipe treated diabetic rats;D:Diabetic rats

2.3 通络方药对糖尿病大鼠肾脏氧自由基产生及抗氧化防御体系的影响 DM组大鼠肾皮质内

MDA含量升高,显著高于CN组(P<0.05),通络方药与褪黑素处理MDA含量较DM组有所下降,

其中 MEL 组 MDA 含量下降更明显,显著低于 DM 组( $P < 0.05$ )。各糖尿病模型组 GSH-Px、SOD 水平较 CN 组均显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),经通络方药、褪黑素处理后 GSH-Px、SOD 水平稍有升高,但较 DM 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 4)。

表 4 各组肾皮质内 MDA、GSH-Px 及 SOD 水平

Tab 4 Changes of oxyradical and antioxygen enzyme levels in rat renal cortex in 4 groups

( $n = 7, \bar{x} \pm s$ )

Group	MDA ( $c_B/nmol \cdot ml^{-1}$ )	GSH-Px ( $\lambda_B/U \cdot ml^{-1}$ )	SOD ( $\lambda_B/U \cdot ml^{-1}$ )
DM	3.26 ± 0.93	84.0 ± 14.0 <sup>△</sup>	88.7 ± 13.1 <sup>△</sup>
TLR	2.67 ± 0.50	85.1 ± 11.1 <sup>△</sup>	105.1 ± 24.3 <sup>△</sup>
MEL	2.43 ± 0.80*	89.0 ± 27.1 <sup>△</sup>	99.2 ± 19.8 <sup>△</sup>
CN	2.03 ± 0.81*	121.5 ± 35.4	146.0 ± 42.1

\*  $P < 0.05$  vs DM group; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs CN group; MDA: Malondialdehyde; GSH-Px: Glutathione peroxidase; SOD: Superoxide dismutase

### 3 讨论

自由基对机体损伤的积累是衰老和许多慢性疾病的重要致病因子之一。自由基主要是依靠其强氧化作用直接或间接地引起生物大分子如蛋白质、脂质、核酸的损伤,导致细胞结构的破坏和机体的损害。正常情况下机体内自由基的产生与消除处于动态平衡,一旦氧化与抗氧化作用失衡,细胞将会因氧化应激而受损,损伤的日积月累最终导致各种疾病的发生。机体对自由基的防御主要通过以下途径进行:(1)酶类:如 SOD,过氧化氢酶(CAT),过氧化物酶(POD)及 GSH-Px 等;(2)抗氧化剂:如维生素 E、维生素 C、β-胡萝卜素及辅酶 Q<sub>10</sub> 等;(3)DNA 修复系统可修复自由基引起的 DNA 氧化损伤。已证实糖尿病患者和糖尿病实验模型肾脏中均存在氧化与抗氧化防御系统的紊乱,高糖应激导致糖尿病患者和动物模型体内抗氧化防御体系的功能下降,自由基清除下降而产生增加。肾组织中活性氧簇(ROS)生成过多、组织中抗氧化酶发生糖化或氧化、还原性物质消耗过多,是造成肾组织氧化损伤的重要机制。

Lelkes 等<sup>[3]</sup>已证明在肾小球系膜细胞和小管上皮细胞,高糖是以时间依赖方式诱导对二氯荧光素敏感的 ROS 的产生。ROS 攻击不饱和脂肪酸后,

肾皮质中所产生的脂质过氧化产物 MDA 含量、抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)活性及总抗氧化能力(T-AOC)改变可反映肾皮质的抗氧化能力和氧化应激程度。在糖尿病肾病的发生中,血流动力学也起着重要作用,表现为肾小球滤过率升高,肾血流量和肾小球毛细血管静水压力增加。输入和输出小动脉扩张使肾脏呈慢性高灌注状态,糖基化血红蛋白浓度的增加,降低了红细胞 2,3-二磷酸甘油酸水平,血液黏稠度增加,红细胞变形能力降低,肾缺氧而导致高灌注状态,这些改变能直接损害肾小管和系膜细胞,造成肾小球毛细血管通透性增加和蛋白尿的产生,最终导致肾小球硬化。

因此,可有效逆转高血糖引起的上述损伤因素改变的药物将有利于糖尿病肾病的预防与治疗。

3.1 通络方药对血糖的影响 现已公认,活性氧对肾组织的损伤作用是肾组织病变的主要发病机制之一,甚至是许多细胞因子损伤肾组织的最终介质,高血糖是诱导超氧化物过表达的主要因素。本研究结果显示,与糖尿病对照组及褪黑素处理组相比,通络方药在糖尿病诱导成功后给药,未发现有明显的降血糖、升高体质量的作用。张立斌等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,褪黑素对糖尿病大鼠血糖无显著影响,与本实验结果相同。故分析通络方药及褪黑素对糖尿病肾病的保护作用并不依赖于其调节血糖水平的效应。

3.2 通络方药对糖尿病肾病具有保护作用 临床研究显示,通络方药具有降低早期糖尿病肾病的 ET 水平、降低肾小球高滤过、改善肾小球基底膜的作用,可有效地延缓糖尿病肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。赵毅等<sup>[5]</sup>的研究显示通络方药胶囊可降低糖尿病肾病患者血浆 ET-1 及尿蛋白排泄率(UAER),并对肾小管-间质损伤的修复起一定促进作用;能够有效的延缓糖尿病肾病进程,改善肾功能,并有一定的辅助降血糖作用。本研究中选用目前研究较多、作用明确的强抗氧化剂褪黑素作比较,从肾脏保护的角度出发对通络方剂的作用进行评估。本实验结果表明,通络方药与褪黑素均可显著降低糖尿病大鼠肾脏尿蛋白排泄,减缓肾小球基底膜病变损伤,具有明确的肾脏保护作用。

3.3 通络方药对氧自由基产生及抗氧化防御系统的影响 高血糖可诱导肾系膜细胞及肾小管上皮细胞内 ROS 产生的增加<sup>[6]</sup>,当 ROS 的损伤作用超过

机体的抗氧化作用时,便可通过激活 PKC、MAPK 及核因子 NF- $\kappa$ B<sup>[7]</sup> 而进一步影响血脂、蛋白及 DNA 的损伤,最终导致慢性并发症的发生。在机体的抗氧化防御机制中,一些具有代谢活性氧、清除自由基作用的酶类起着十分重要的作用,如 SOD、CAT、GSH-Px 等。已有一些动物实验和临床研究证实了通络方药具有保护 SOD 活性、清除氧自由基的作用。秦鉴等<sup>[8]</sup> 建立小鼠的缺血再灌注模型,观察高、中、低剂量的通络方药对心肌组织 SOD 活性、MDA 水平,发现通络方药能够提高缺血再灌注心肌的 SOD 活性,降低 MDA 水平,具有明显的抗氧自由基损伤作用。张子新等<sup>[9]</sup> 的动物实验同样观察到通络方药治疗的家兔 SOD 水平明显升高。杨昆<sup>[10]</sup> 观察通络方药胶囊对 25 例冠心病患者的疗效时发现,通络方药治疗组血浆 MDA 含量降低比对照组明显,而红细胞 SOD 活性则明显高于对照组。

褪黑素是公认的强效抗氧化剂,其一方面以电子供体的形式直接中和羟自由基和过氧化自由基,另一方面通过激活 GSH-Px、抑制一氧化氮合酶活性而起间接抗氧化作用<sup>[11-12]</sup>。涂晓文等<sup>[13]</sup> 的研究显示,褪黑素治疗可明显降低 STZ 诱发的糖尿病大鼠肾与血清 MDA 水平,以及增强抗氧化物酶活性。

本研究以褪黑素为对照,观察通络方药对糖尿病大鼠肾脏氧自由基产生及对抗氧化防御体系的影响。结果显示,与糖尿病大鼠相比,通络方药可以降低肾皮质脂质过氧化产物 MDA 的含量,增强抗氧化酶 GSH-Px 的活性,从而提高肾脏的抗氧化能力,但其差异不明显。与褪黑素治疗组相比,其改善幅度较小。以上结果显示,通络方药可在一定程度上清除过氧化物,降低高糖引起的氧化损伤,同时增加机体的抗氧化能力。但通络方药并没有直接的降糖作用,其是否具有中和自由基的能力尚不明确,因此其对氧化应激及抗氧化能力的影响机制尚有待进一步研究明确。

## [参考文献]

- [1] 董昆山,王秀琴,董一凡. 现代临床中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,1998:392-393.
  - [2] 孙世宁,黄红芳. 通络方药胶囊对早期糖尿病肾病患者血浆、尿内皮素的影响[J]. 新中医,2004,36:32-33.
  - [3] Lelkes E, Unsworth B R, Lelkes P I. Reactive oxygen species, apoptosis and altered NGF-induced signaling in PC12 pheochromocytoma cells cultured in elevated glucose: an *in vitro* cellular model for diabetic neuropathy[J]. Neurotox Res, 2001,3:189-203.
  - [4] 张立斌,张慧,刘志民,等. 褪黑素对糖尿病大鼠肾脏氧化应激的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19:60-62.
  - [5] 赵毅,张显林. 通心络胶囊对糖尿病肾病患者血浆内皮素的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25:131-133.
  - [6] Ha H, Yu M R, Choi Y J, et al. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2002,13:894-902.
  - [7] Thannickal V J, Fanburg B L. Reactive oxygen species in cell signaling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000,279:L1005-L1028.
  - [8] 秦鉴,刘红健,吴国珍,等. 通络方药胶囊抑制再灌注心肌细胞凋亡的实验研究[J]. 中药材,2003,26:801-804.
  - [9] 张子新,曾定尹,王旋菲. 通络方药对动脉粥样硬化家兔血管成形术后血管内皮功能的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2003,11:569.
  - [10] 杨昆. 通络方药治疗冠心病疗效观察及其机制初步探讨[J]. 海南医学,2003,14:20-21.
  - [11] Green K, Brand M D, Murphy M P. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes[J]. Diabetes,2004,53(Suppl 1):s110-s118.
  - [12] Klepac N, Rudes Z, Klepac R. Effects of melatonin on plasma oxidative stress in rats with streptozotocin induced diabetes[J]. Biomed Pharmacother,2006,60:32-35.
  - [13] 涂晓文,陈英剑,张爱平,等. 褪黑素对糖尿病大鼠肾脏抗氧化物酶的影响[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13:302-303.
- [收稿日期] 2006-08-25 [修回日期] 2007-02-01  
[本文编辑] 曹静