

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.001

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190401.1054.012.html>(2019-04-02)

丹红注射液通过脂代谢通路对糖尿病大鼠肾脏的保护作用研究*

杨雪^{1,2},肖祥²,李怡²,钟翔²,王莉²,李贵森^{1,2△}

(1.西南医科大学临床医学院,四川泸州 646000;2.四川省医学科学院/四川省人民医院肾内科,成都 610072)

[摘要] **目的** 探讨丹红注射液对糖尿病肾病(DKD)大鼠的保护作用及其潜在机制。**方法** 使用单侧肾脏切除术,高脂饮食和链脲佐菌素诱导 Sprague-Dawley 大鼠发生 DKD。选取 3 只单侧肾脏切除术和高脂饮食处理的大鼠作为正常对照组(NM组, $n=3$),模型建立成功后将大鼠分为丹红注射液组(DH组, $n=4$)和生理盐水注射组(NS组, $n=3$)。DH组大鼠每天腹腔注射丹红注射液(2 mL/kg, 2周),NS组和NM组大鼠每天腹腔注射生理盐水(2 mL/kg, 2周)。在给药后第 10 周后收集大鼠的尿液,麻醉处死大鼠后收集其血清和肾脏。全自动生化分析仪检测大鼠的肾功能和血脂水平,制备超薄切片进行肾脏病理染色,微阵列检测差异表达基因。**结果** 与 NS 组比较,DH 组的血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、24 h 尿总蛋白(24 h TP)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高($P<0.05$)。HE 染色显示,丹红注射液可以减轻 DKD 大鼠的肾脏病理损伤。微阵列共筛选出 464 个差异表达基因,其中包括 185 个上调基因和 279 个下调基因。KEGG 通路富集分析表明,与 NS 组相比,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路、脂肪细胞因子信号通路及脂肪的消化和吸收 3 条通路在 DH 组明显上调,而初级胆汁酸生物合成和胆汁合成 2 条通路在 DH 组明显下调。5 条通路涉及的主要基因包括 ACSBG1、ADIPOQ、FABP4、SLC27A5、ABCA1 和 CYP8B1。STEM 趋势分析差异表达的 mRNA 聚类有 7 个趋势明显。GO 分析显示,差异表达基因的功能与对糖尿病的发生、发展至关重要的生物学过程有关。免疫组织化学染色显示 PPAR 信号通路关键基因 PPAR γ 在 NS 组表达明显低于 NM 组,而使用丹红注射液处理后 PPAR γ 表达相比 NS 组明显升高。**结论** 丹红注射液能够改善 DKD 大鼠的肾功能和病理损伤,明显改变其基因表达谱,且此作用与脂代谢通路有关。

[关键词] 糖尿病肾病;丹红注射液;脂代谢障碍**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2161-06**Protective effect of Danhong Injection on kidney of diabetic rats through lipid metabolism pathway***YANG Xue^{1,2}, XIAO Xiang², LI Yi², ZHONG Xiang², WANG Li², LI Guisen^{1,2△}

(1. Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of Danhong Injection on the rats with diabetic kidney disease (DKD) and its underlying mechanism. **Methods** Unilateral nephrectomy, high-fat diet, and streptozotocin were used to induce DKD in Sprague-Dawley rats. Three rats with unilateral nephrectomy and high-fat diet treatment were selected as the normal control group(NM, $n=3$). After the model was successfully established, the rats were divided into the Danhong Injection group (DH, $n=4$) and saline injection group (NS, $n=3$). The rats in the DH group were intraperitoneally injected with Danhong Injection daily (2 mL/kg, 2 weeks), and the rats in the NS and NM group were intraperitoneally injected with saline daily (2 mL/kg, 2 weeks). The urine was collected at 10 week after medication, and the serum and kidneys were collected after the rats were anesthetized and sacrificed. The automatic biochemical analyzer was used to detect the renal function and blood lipid levels of rats. Ultrathin sections were prepared for conducting renal pathological staining. Differentially expressed genes were detected by microarray. **Results** Compared with the NS group, serum creatinine (Scr), cystatin C (Cys-C), 24-h total protein (24 h TP), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the DH group decreased, while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level increased. The HE staining showed that Danhong Injection could alleviate renal pathological damage in DKD rats. A total of 464 differentially expressed genes were screened out by the microarray, including

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81300618);四川省科技青年创新团队项目(2015TD0013)。 作者简介:杨雪(1991-),硕士,主要从事肾脏病的临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: guisenli@163.com。

185 up-regulated genes and 279 down-regulated genes. The KEGG pathway enrichment analysis showed that the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathway, adipocytokine signaling pathway, and the fat digestion and absorption pathways were significantly up-regulated in the DH group compared to the NS group, while primary biliary acid biosynthesis and bile synthesis pathways were significantly down-regulated in the DH group. The major genes involved in the five pathways included ACSBG1, ADIPOQ, FABP4, SLC27A5, ABCA1, and CYP8B1. The STEM trend analysis showed that there were 7 significant trends in differentially expressed mRNA clustering. The GO analysis showed that the function of differentially expressed genes was related to vital biological processes of diabetes occurrence and development. The immunohistochemical staining showed that the expression level of PPAR γ , a key gene of PPAR signaling pathway, was significantly lower in the NS group than that in the NM group, while the PPAR γ expression significantly increased compared with the NS group after treatment with Danhong Injection. **Conclusion** Danhong Injection can improve the renal function and pathological injury of rats with DKD, and significantly change the gene expression profile, moreover this effect may be related to the lipid metabolism pathway.

[Key words] diabetic nephropathies; Danhong Injection; lipid metabolism disorders

糖尿病肾病(DKD)是以蛋白尿和进行性肾功能损害为主要特征的糖尿病微血管并发症之一,并且也是终末期肾脏病(ESRD)的主要原因。近年来,随着经济的发展、城市化进程、人口老龄化和生活饮食方式的改变,糖尿病的患病率逐年增高。2007—2008年调查显示,我国成人糖尿病患病率为9.7%^[1],而2010年的成人糖尿病患病率为11.6%^[2]。人们一直在努力寻找治疗DKD的新策略,但结果并不理想^[3]。在最近一项纳入8561例患有2型糖尿病和慢性肾脏病(CKD)患者的多国前瞻性随机对照研究(PRCT)中,由于阿利吉仑的严重不良事件(包括急性肾损伤、高钾血症、低血压和中风)试验被提前终止^[4]。另一项研究表明,在患有2型糖尿病的CKD4期患者中,二氢睾酮甲基不能降低ESRD或心血管疾病的死亡风险^[5]。因此,寻找可以更有效地延缓或阻止DKD进展的药物刻不容缓。

丹红注射液是由传统中药丹参、红花科学配方经现代工艺提取精炼而成的复方注射液,其中丹参微寒性苦为君药,红花性温味辛为臣药^[6]。研究表明,丹红注射液可以降低DKD患者尿清蛋白排泄率(UAER)和24h尿蛋白水平^[7-8]。本课题组前期的一项荟萃分析也发现,丹红注射液能够降低包括DKD在内的CKD患者的24h尿蛋白、UAER、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平^[9]。动物实验发现,丹红注射液可以抑制糖尿病性db/db小鼠的糖尿病视网膜病和DKD的进展^[10]。而在实验性DKD大鼠中,丹参酮II A明显改善肾脏的肥大和24h尿蛋白排泄^[11]。这些数据表明丹红注射液可以有效延缓DKD的进展,但丹红注射液的肾脏保护作用机制仍不清楚。本研究探讨丹红注射液对DKD大鼠的保护作用及其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及处理 雄性 Sprague-Dawley 大鼠(4~5周,200~250g)由成都达硕生物科技有限

公司提供。将大鼠置于12h明暗交替的房间内(温度18~29℃,相对湿度40%~70%),自由进食与饮水。适应性喂养1周后,所有动物均进行左侧肾脏切除术,然后予以高脂饮食4周。选择3只大鼠作为正常对照组(NM组, $n=3$),其余大鼠禁食12h,然后腹腔注射链脲佐菌素(38mg/kg)。72h和7d后,尾静脉取血测量葡萄糖水平,NM组血糖水平正常,模型组血糖水平大于16.7mmol/L,视为造模成功。将造模成功的大鼠分为丹红注射液组(DH组, $n=4$)和生理盐水组(NS组, $n=3$)。DH组大鼠每天腹腔注射丹红注射液(2mL/kg,2周),NM组和NS组大鼠每天腹腔注射生理盐水(2mL/kg,2周)。

1.2 方法

1.2.1 肾功能和血脂检测 每组大鼠在给药后第10周收集尿液,并在麻醉处死后收集腹主动脉血样。使用全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)测定BUN、Scr、胱抑素C(Cys-C)、24h尿总蛋白(24hTP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

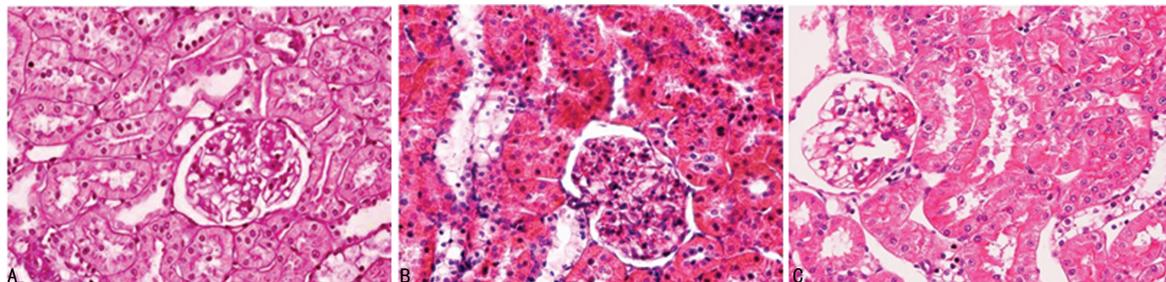
1.2.2 肾组织病理学检查 在上述时间点处死大鼠后,取出右肾,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋。制备3 μ m石蜡切片,采用苏木素-伊红(HE)染色评估肾脏病理改变。

1.2.3 微阵列分析 使用TRIzol[®]试剂(美国Invitrogen公司)提取大鼠肾脏总RNA($n=3$),通过NanoDrop ND-1000鉴定RNA浓度和质量。RNA完整性通过标准变性凝胶电泳进行评估。样品由Arraystar RNA Flash Labeling Kit标记,通过Agilent SureHyb进行杂交。Agilent DNA微阵列扫描仪(部件号G2505C)洗涤、固定和扫描杂交阵列。Agilent Feature Extraction软件(v11.0.1.1)用于捕获芯片探针信号值。采用Agilent GeneSpring GX v12.1软件对芯片进行标准化并选择差异表达mRNA(倍数变化大于或等于2.0, $P\leq 0.05$)。

表 1 各组大鼠肾功能和血脂情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	Cys-C (mg/L)	24 h TP (mg/24 h)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
NM	3	5.89 \pm 0.36	37.65 \pm 2.83	0.96 \pm 0.15	12.74 \pm 2.07	0.31 \pm 0.04	0.84 \pm 0.07	0.19 \pm 0.02	0.54 \pm 0.05
NS	3	14.94 \pm 3.69 ^a	27.23 \pm 0.49 ^a	1.52 \pm 0.25 ^a	49.28 \pm 20.37 ^a	0.20 \pm 0.07	1.47 \pm 0.28 ^a	0.35 \pm 0.04 ^a	0.36 \pm 0.03 ^a
DH	4	18.35 \pm 3.80 ^b	26.08 \pm 1.92 ^b	1.16 \pm 0.06	36.93 \pm 10.48	0.40 \pm 0.01	0.81 \pm 0.11 ^b	0.17 \pm 0.04 ^b	0.68 \pm 0.07 ^b

^a: $P < 0.05$,与 NM 组比较;^b: $P < 0.05$,与 NS 组比较



A:NM 组;B:NS 组;C:DH 组

图 1 各组大鼠肾脏 HE 染色($\times 400$)

1.2.4 免疫组织化学染色 在给药后第 10 周麻醉后处死大鼠,取出右肾,用 4%多聚甲醛固定,然后进行石蜡包埋并制备 3 μ m 石蜡切片。常规脱蜡水化,使用柠檬酸缓冲液高温高压抗原修复法修复组织抗原。山羊血清封闭,抗过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 抗体(美国 Proteintech 公司)4 $^{\circ}$ C 孵育切片过夜。磷酸缓冲盐溶液 4 $^{\circ}$ C 孵育切片过夜作为阴性对照。山羊抗兔二抗室温孵育切片 30 min。DAB 显色液显微镜下显色。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 S-N-K 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能和血脂 NS 组大鼠的 BUN、Cys-C、24 h TP、TC 和 LDL-C 均高于 NM 组,而 HDL-C 明显低于 NM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 NS 组比较,DH 组大鼠的 Scr、Cys-C、24 hTP、TC 和 LDL-C 均降低,而 HDL-C 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 肾脏病理 NS 组大鼠肾脏病理改变主要表现为肾小球体积增大,系膜基质增生,系膜细胞增多,基底膜增厚等。与 NS 组相比,DH 组大鼠的上述肾脏病理损伤在丹红注射液治疗后明显减轻,见图 1。

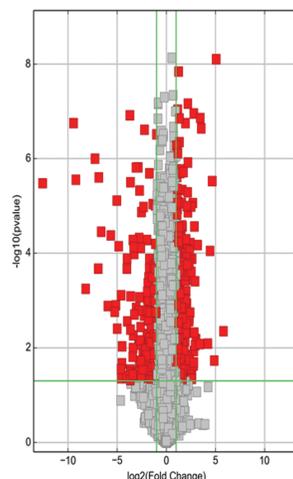


图 2 NS 组和 DH 组差异表达的 mRNA

Profiles ordered based on the p-value significance of number of genes assigned versus expected

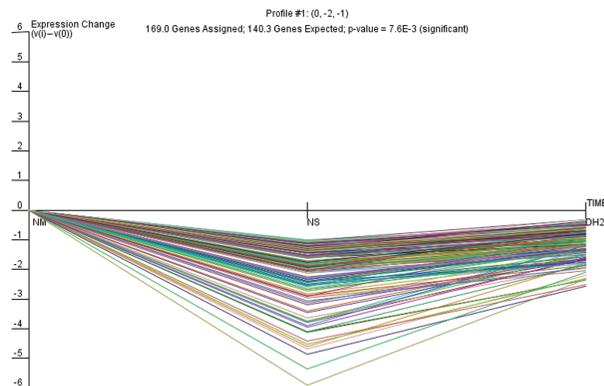
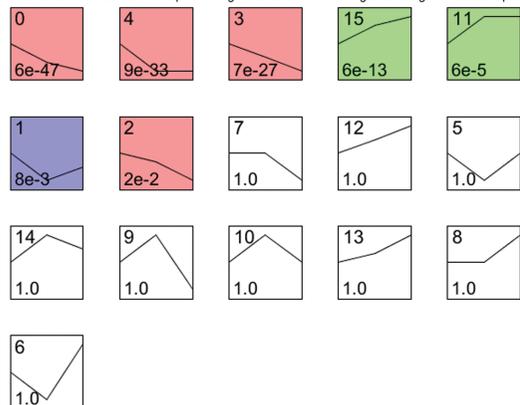


图 3 各组差异表达 mRNA 的趋势分析

表 2 主要基因及信号通路

基因	全称	调节	参与通路
ACSBG1	acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1	上调	PPAR 信号通路;脂肪细胞因子信号通路;
ADIPOQ	adiponectin,C1Q and collagen domain containing	上调	PPAR 信号通路;脂肪细胞因子信号通路;
FABP4	fatty acid binding protein 4	上调	PPAR 信号通路
SLC27A5	solute carrier family 27 member 5	上调	PPAR 信号通路
RGD1565355	similar to fatty acid translocase/CD36	上调	PPAR 信号通路;脂肪细胞因子信号通路;脂肪的消化和吸收
ABCA1	ATP binding cassette subfamily A member 1	上调	脂肪的消化和吸收
CYP8B1	CYP8B1 cytochrome P450 family 8 subfamily B member 1	下调	初级胆汁酸生物合成

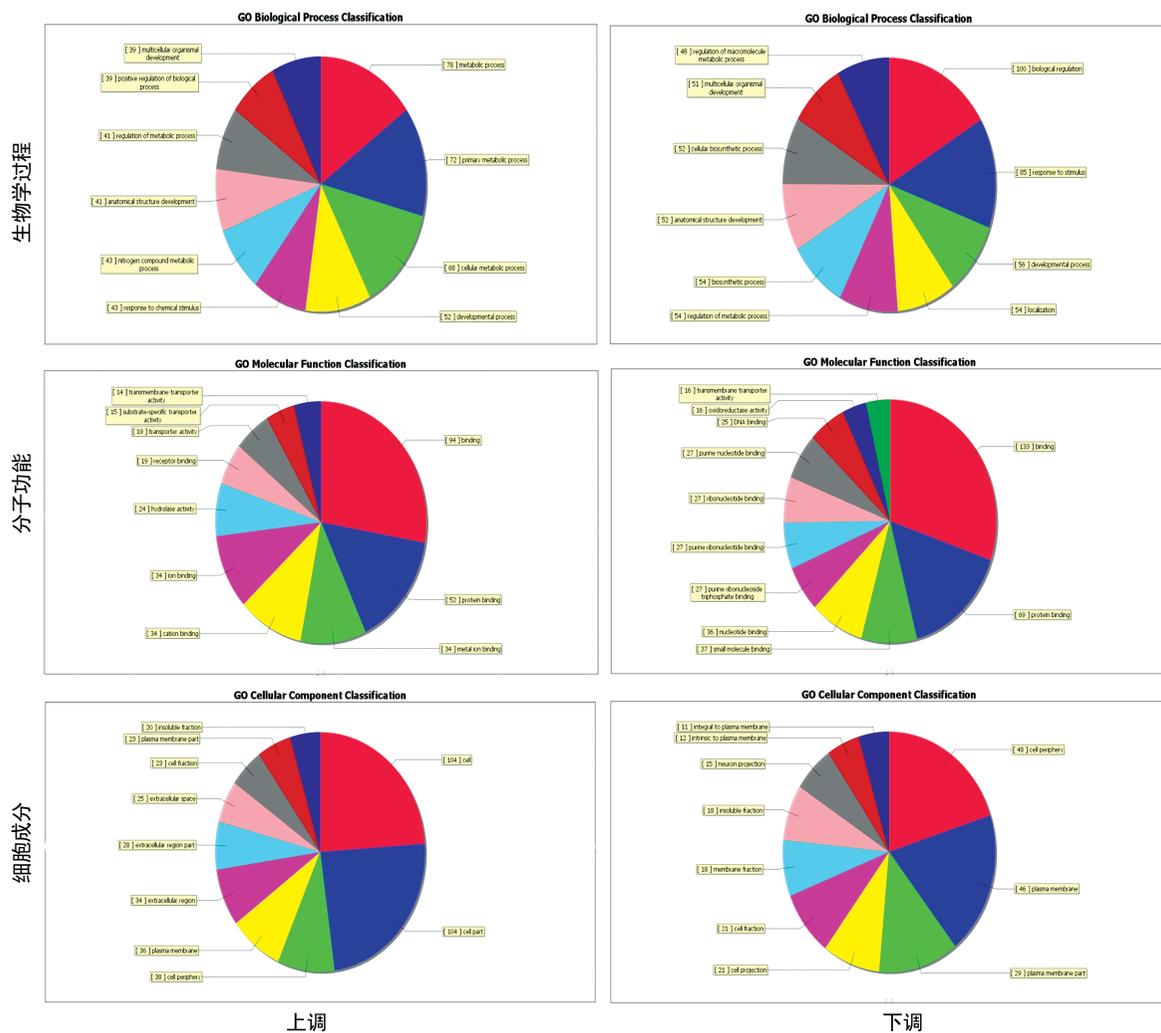
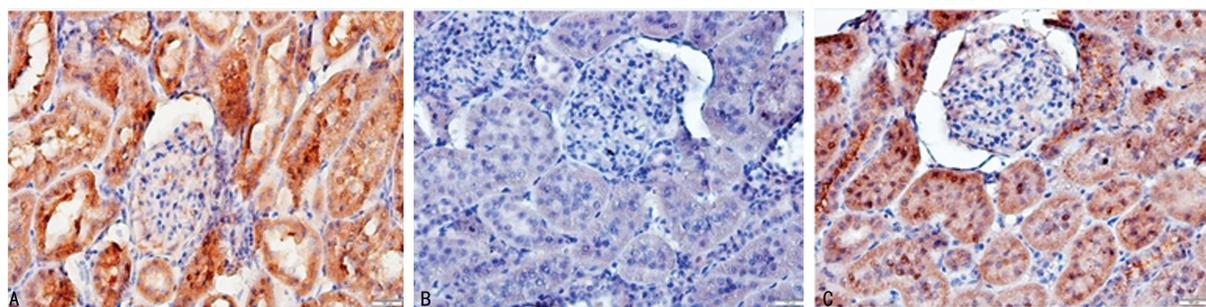


图 4 NS 组和 DH 组差异表达的 mRNA 的 GO 分析结果



A:NM 组;B:NS 组;C:DH 组

图 5 各组肾脏组织 PPAR γ 的表达情况($\times 400$)

2.3 微阵列分析 使用微阵列分析鉴定 DH 组和 NS 组之间差异表达的 mRNA,共筛选出 464 个差异表达 mRNA。与 NS 组比较,DH 组上调 185 个 mRNA,下调 279 个 mRNA,见图 2。KEGG 通路富集分析结果显示,与 NS 组比较,DH 组上调的差异表达 mRNA 的前 16 条富集通路中有 3 条通路与脂代谢相关,包括 PPAR 信号通路、脂肪细胞因子信号通路及脂肪的消化和吸收通路,相关的基因包括 ACSBG1、ADIPOQ、FABP4、RGD1565355、SLC27A5、UCP1、JAK2、ABCA1。与 NS 组比较,DH 组下调的前 18 条通路中有 2 条通路与脂代谢相关,包括初级胆汁酸生物合成通路和胆汁合成通路,相关的基因为 ACOX2、CYP8B1、ATP1A4、NMOB2、SLCO1B2,见表 2。使用 STEM 软件对差异表达的 mRNA 进行了趋势分析,结果显示 9 个样品中(每组 3 个样品)差异表达的 mRNA 谱有 7 个趋势明显。其中表达谱 1 显示 169 个分配基因中有 140.3 个基因的趋势为 NS 组较 NM 组降低,而 DH 组较 NS 组升高,主要基因包括 RGD1565355、LOC360228、PPARG 等,见图 3。

GO 分析显示,差异表达 mRNA 的功能与对糖尿病的发生、发展至关重要的许多生物学过程有关,如代谢过程、发育过程和对刺激的反应;相关的分子功能主要包括解酶活性、结合和转运活性等;相对应的细胞成分主要包括细胞、细胞部分、细胞周围和质膜,见图 4。

2.4 肾脏组织 PPAR γ 的表达 与 NM 组比较,采用链脲佐菌素诱导大鼠发生 DKD 后,大鼠肾脏组织的 PPAR γ 表达明显降低,丹红注射液干预后 PPAR γ 的表达相比于 NS 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 5。

3 讨论

DKD 作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,大约 30% 的 1 型糖尿病和 40% 的 2 型糖尿病患者会发生 DKD。目前 DKD 治疗措施主要包括调节生活方式、控制血糖、保护肾脏的药物、容量控制、降脂,以及抗血小板治疗等,但这些治疗均不能阻止甚至延缓 DKD 进展为 ESRD。最新研究报道显示,在我国普通人群和城市住院患者中,与糖尿病相关的 CKD 比肾小球肾炎相关的 CKD 更常见,而我国糖尿病相关的 CKD 患者估计有 2 430 万人^[12]。

丹红注射液中丹参微寒,归心、肝经,祛瘀止痛、活血通络、清心除烦;红花性温,归心、肝经,活血通经、散瘀止痛^[13]。研究报道丹参酮(丹参的活性成分之一)可以通过清除氧自由基,防止低密度脂蛋白氧化,减少炎症细胞浸润,保护血管内皮,从而改善肾小球基底膜通透性,减少尿蛋白;而丹参酮 II A 可通过抑制瘢痕来源的成纤维细胞的增殖来改善肾间质纤维化^[14]。红花的有效成分红花苷和红花黄色素具有抑制血小板聚集、改善微循环、扩张小动脉和增强纤维蛋白溶解活性的功能^[15]。在早期 DKD 患者中,丹

红注射液可通过降低 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素 6(IL-6)而改善患者的肾功能^[16]。而在临床 DKD 患者中,应用丹红注射液治疗后可使血浆丙二醛(MDA)、血管紧张素 II(Ang II)水平下降,从而改善病情^[17]。而 DKD 发病机制较为复杂,主要包括遗传因素、高血糖、晚期糖基化终末产物的形成、多元醇旁路活性增加、血流动力学异常、氧化应激、血脂异常、炎性反应等。上述研究表明丹红注射液可能通过减轻炎性反应、抑制氧化应激、改善血流动力学异常等途径延缓 DKD 的进展。

除了存在糖代谢紊乱外,DKD 患者还常伴有脂质代谢紊乱。一项流行病学调查显示,低 HDL-C 和高 TG 水平是 2 型糖尿病门诊患者发生肾病进展的独立危险因素^[18]。高脂血症通过引起胰岛素抵抗并损害胰岛 β 细胞的功能导致 2 型糖尿病的发生、发展^[19]。动物实验表明,高脂血症可激活 S100A8 TLR4 信号转导通路,导致糖尿病肾小球损伤^[20]。相反,降低血脂水平可以保护肾功能。YOKOYAMA 等^[21]发现多不饱和脂肪酸饮食可减少肾脏中的脂质沉积并延缓 DKD 的发展。而有研究报道丹红注射液能降低 TC、TG 和 LDL-C,并提高 HDL-C 的水平,从而改善脂质代谢,保护肾脏^[22-24]。动物实验也发现丹红注射液治疗高脂血症大鼠可使大鼠肝脏脂肪分解增加,脂肪酸合成减少^[25]。在本研究中,笔者发现丹红注射液减轻了 DKD 大鼠的肾脏病理损伤,降低 BUN、Cys-C 和 TC 水平,并升高了 HDL-C 水平。这些结果表明丹红注射液可以缓解 DKD 大鼠的肾功能恶化,并改善其血脂紊乱。微阵列分析表明丹红注射液明显改变了 DKD 大鼠的基因表达谱。而这些差异基因的功能包括代谢过程、发育过程、对刺激的反应、生物调控、生物合成过程等均与糖尿病的发生、发展密切相关。STEM 趋势分析表达谱 1 中丹红注射液上调的基因 RGD1565355 参与脂肪细胞因子信号通路和脂肪的消化与吸收;LOC360228 参与白色脂肪细胞分化过程;PPARG 参与 PPAR 信号通路,脂肪形成,白色和棕色脂肪细胞分化,脂肪酸、TC 和酮体代谢,以及脂质和脂蛋白代谢等通路。此外,差异表达基因的 KEGG 通路富集分析结果中,丹红注射液明显改变了 5 条与脂代谢相关的通路,其中基因 ACSBG1、ADIPOQ、FABP4、SLC27A5、ABCA1 和 CYP8B1 据报道主要参与游离脂肪酸、胆汁酸、胆固醇的代谢,而与代谢性疾病^[26-31]如糖尿病相关。本研究对差异表达基因的 KEGG 通路富集分析结果中,丹红注射液明显改变的主要通路 PPAR 信号通路中的关键基因 PPAR γ 进行性肾脏组织免疫组织化学染色以验证微阵列结果。同微阵列结果一致,PPAR γ 在 NS 组表达明显低于 MN 组,而使用丹红注射液后 PPAR γ 表达明显升高。而有研究报道,PPAR γ 激动剂可增加肝 X 受体基因的表达而介导在肾小球系膜细胞中胆固醇的外流,从而减少细胞内脂质积累^[32]。

综上所述,本研究发现丹红注射液可能通过脂代谢通路改善血脂紊乱而延缓糖尿病大鼠的肾功能恶化,这些结果有助于理解丹红注射液治疗 DKD 的机制,为 DKD 的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *Jama*, 2013, 310(9): 948-959.
- [3] DE BOER I H, RUE T C, HALL Y N, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States [J]. *Jama*, 2011, 305(24): 2532-2539.
- [4] PARVING H H, BRENNER B M, MCMURRAY J J, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(23): 2204-2213.
- [5] DE ZEEUW D, AKIZAWA T, AUDHYA P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(26): 2492-2503.
- [6] 栗娜, 王战建. 丹红注射液治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20(11): 2026-2028.
- [7] 李鸿燕, 张丽敏, 王永和. 丹红注射液对 2 型糖尿病肾病患者蛋白尿的改善 [J]. *中国处方药*, 2016, 14(6): 75-76.
- [8] 井小娜. 福辛普利联合丹红注射液治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. *临床医学*, 2014, 34(4): 50-51.
- [9] 任松, 李贵森. 丹红注射液对尿蛋白和肾功能影响的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015(9): 825-828.
- [10] LIU M, PAN Q, CHEN Y, et al. Administration of Danhong Injection to diabetic db/db mice inhibits the development of diabetic retinopathy and nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11219.
- [11] KIM S K, JUNG K H, LEE B C. Protective effect of Tanshinone II A on the early stage of experimental diabetic nephropathy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 220-224.
- [12] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [13] 张付菊. 丹红注射液作用机制的研究进展 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(3): 7-9.
- [14] 孙健, 腊岩. 丹参及其组分的药理作用以及在肾脏病的最新应用进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(1): 89-91.
- [15] 王会玲. 红花黄色素的现代研究概述 [J]. *中国中医药科技*, 1998, 5(5): 333-334.
- [16] 张晨曦, 曲建昌. 常规加丹红注射液治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. *人民军医*, 2012, 55(10): 985-986.
- [17] 楼南方, 连续, 李桂芹, 等. 丹红注射液对糖尿病肾病患者血浆丙二醛、血管紧张素 II 水平的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2011, 32(4): 13-15.
- [18] RUSSO G T, DE COSMO S, VIAZZI F, et al. Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: the AMD annals initiative [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2278-2287.
- [19] OKADA T, INOUE R, YAMAZAKI K, et al. Molecular and functional characterization of a novel mouse transient receptor potential protein homologue TRP7. Ca²⁺ permeable cation channel that is constitutively activated and enhanced by stimulation of G protein-coupled receptor [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(39): 27359-27370.
- [20] KUWABARA T, MORI K, MUKOYAMA M, et al. Exacerbation of diabetic nephropathy by hyperlipidaemia is mediated by Toll-like receptor 4 in mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2256-2266.
- [21] YOKOYAMA M, TANIGAWA K, MURATA T, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids slow the progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Nutr Res*, 2010, 30(3): 217-225.
- [22] 周加兴. 丹红注射液治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. *四川中医*, 2014, 32(12): 161-162.
- [23] 贾凤玖, 杨立艳, 姚卫华, 等. 丹红注射液对 2 型糖尿病微血管病变患者血流变、血脂水平的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(4): 185-186.
- [24] 欧阳兴廷, 陈慧琴. 丹红注射液治疗糖尿病早期肾病的疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(10): 1685.
- [25] CHEN J, DENG J, ZHANG Y, et al. Lipid-lowering effects of Danhong injection on hyperlipidemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 437-442.
- [26] ASHEUER M, BIECHE I, LAURENDEAU I, et al. Decreased expression of ABCD4 and BG1 genes early in the pathogenesis of X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(10): 1293-1303.
- [27] DIEZ J J, IGLESIAS P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease [J]. *Euro J Endocrinol*, 2003, 148(3): 293-300.
- [28] FURUHASHI M, TUNCMAN G, GORGUN C Z, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2 [J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 959-965.
- [29] FISHER E, NITZ I, LINDNER I, et al. Candidate gene association study of type 2 diabetes in a nested case-control study of the EPIC-Potsdam cohort-role of fat assimilation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51(2): 185-191.
- [30] SCHMITZ G, LANGMANN T. Structure, function and regulation of the ABC1 gene product [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(2): 129-140.
- [31] ELLIS E C. Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(29): 4640-4645.
- [32] WU J, ZHANG Y, WANG N, et al. Liver X receptor- α mediates cholesterol efflux in glomerular mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal*, 2004, 287(5): F886-895.