

文章编号 :1004-0374(2011)01-0090-06

糖尿病肾病动物模型的研究进展

李志杰, 张悦*

(上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病的主要并发症之一, 也是终末期肾衰的元凶, 其发病机制至今尚未阐明。因此, 建立理想的实验动物模型是研究糖尿病肾病发病机制、疾病防治、新药开发的关键环节。本文回顾并分析了有关该疾病模型的国内外文献, 从造模方法、发病机制、病理改变、适用条件、模型的优缺点等方面进行比较分析, 为选择合适的动物模型应用于糖尿病肾病的研究提供参考。

关键词: 糖尿病; 糖尿病肾病; 动物模型

中图分类号: R332; R587.2 文献标识码: A

The advances in research on animal model of diabetic nephropathy

LI Zhi-Jie, ZHANG Yue*

(Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the main complications of diabetes, it has become the leading cause of end stage renal failure, the pathogenesis of DN has not been completely clarified so far. Thus, it is important to establish ideal animal models of DN for pathogenesis investigation, generating treatment strategy, new drugs research and development, et al. Thus, we reviewed diabetic nephropathy models, and compared the advantages and disadvantages of the models from some aspects, such as modeling methods, pathogenesis, pathological changes and conditions of application. The new clues can be provided to apply appropriate animal models for research of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus; diabetic nephropathy; animal model

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN), 又称糖尿病肾小球硬化症, 是糖尿病常见的慢性微血管并发症, 其特点以肾小球血管受损、硬化为主, 形成结节性病变, 进而出现肾功能的异常, 最终形成终末期肾病。据 WHO 预计, 2030 年全球糖尿病患者将达 3.7 亿, 其中 1/3 发展为 DN。同时, 我国 DN 的发病率也呈逐年升高趋势, 已成为糖尿病致命的主要原因之一。糖尿病肾病的防治已迫在眉睫, 但是其确切的发病机制尚未阐明。因此, 建立理想的 DN 动物模型, 深入探讨其病因病机, 将为临床防治该疾病提供依据。目前, DN 动物模型制备方法主要有: 手术切除胰腺、化学药物诱导、自发性 DN 动物模型、转基因动物等。一般手术切除胰腺形成恶性糖尿病, 动物常常在未形成并发症

时死于糖尿病本身, 因此, 本篇主要介绍后几种造模方法。

1 化学药物诱导的糖尿病肾病模型

制备 DN 动物模型的诱发药物包括链脲佐菌素(STZ)、四氧嘧啶(ALX)、链脲佐菌素联合弗氏完全佐剂以及四氧嘧啶加嘌呤霉素等。常用的是链脲佐菌素(STZ)、四氧嘧啶(ALX)。STZ 和 ALX 通过破坏动物胰岛 β 细胞, 使其丧失分泌功能, 形成不

收稿日期: 2010-06-28; 修回日期: 2010-11-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(30371834); 上海市教育委员会重点学科(第五期)(J50301)

* 通讯作者: E-mail: yuezhang_shanghai@yahoo.com.cn

可逆的胰岛素依赖性的糖尿病^[1],随着病程的进展形成糖尿病肾病。鉴于STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高等优点,利用该药诱导造模较多。

1.1 1型糖尿病肾病模型

常用造模方法是选择SD大鼠,STZ最佳腹腔注射剂量为60 mg/kg^[2-5],其造模周期为糖尿病成模后8~24周。一些学者对原有模型进行优化,通过行一侧肾全部或部分切除术,可缩短实验周期、减少化学药物的剂量^[6,7]。用于造模的小鼠品系包括C57BL/6、CD1、DBA/2等,STZ注射剂量在100~200 mg/kg之间,造模周期4~24周^[8]。

成功的大鼠1型糖尿病肾病模型从4周起出现早期肾脏病变,主要表现为系膜细胞增生,系膜基质扩张,基底膜增厚^[9]。12周时肾小球系膜细胞增生,系膜扩张,基底膜增厚,部分足细胞融合^[5]。随着病程延长至14周,除上述病变加重外,还出现肾小管上皮细胞肥大、空泡变性、管腔变窄、肾间质小血管玻璃样变等肾小管-间质的病理改变^[10],至24周出现肾小球节段性硬化。行单侧肾切除的大鼠在糖尿病成模后17周出现明显的肾小球硬化^[7]。1型糖尿病小鼠3.5月龄时出现明显的小管间质性肾炎和小管间质性纤维化^[11];24周时出现肾脏肥大,弥漫性的肾小球系膜基质增加、系膜区增宽^[12];6月龄时小鼠肾小球损伤加重,肾小球系膜扩张,系膜基质沉积,弥漫性肾小球硬化,间质纤维化明显,肾小管萎缩主要见于皮质部分,肾小管上皮细胞浆嗜酸性染色消失,小管内腔包囊状扩张^[11]。

DN的高血糖环境激活肾脏蛋白激酶C (protein kinase C, PKC),诱导内皮细胞和系膜细胞表达细胞间黏附分子和单核细胞趋化因子;而内皮素A (endothelin, ET)与内皮素受体结合后促进巨噬细胞浸润,刺激转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)和前列腺素(prostaglandin E₂, PGE₂)产生,介导炎症反应,使肾小球体积肥大,小管间质损伤,尿蛋白排泄率增加^[13,14]。Tikoo等^[15]研究发现,STZ所致DN模型,p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38MAPK)磷酸化使组蛋白去乙酰化和去磷酸化修饰,损伤肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞;同时热休克蛋白-27(heat shock protein 27, HSP-27)表达增加,共同参与DN的发生。Li等^[16]研究发现DN小鼠出现肾小球肥大、系膜扩张、基质沉积和大量蛋白尿;同时足细胞TGF- β 1受体、结蛋白(desmin)、

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases, MMP-9)表达均升高,而足细胞裂孔隔膜蛋白nephrin表达下降,提示足细胞发生EMT,导致肾小球硬化。普通大鼠利用STZ诱导DN,血管紧张素(angiotensin II, AngII)表达增加,改变肾脏血流动力学,TGF- β 1、糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)表达增多,单核吞噬细胞浸润通过多种途径促成DN的形成^[17]。高糖环境下,DN大鼠足细胞的Notch-1蛋白表达上调,后者诱导VEGF表达增加,使裂孔隔膜蛋白nephrin表达受阻,最终导致足细胞凋亡^[18]。CD-1小鼠单侧肾切除STZ造模12周后,DN小鼠肾脏表达Gremlin(BMP-7的抑制剂)是正常小鼠的1.5倍,伴有蛋白尿、血肌酐升高和肾脏肥大等DN典型病变。造模同时给予干预组小鼠尾静脉注射Gremlin的siRNA质粒,干预组小鼠蛋白尿降低,肾组织IV型胶原的集聚减少。提示Gremlin的抑制与恢复和维持DN小鼠BMP-7的信号表达有关,从而发挥保护肾脏的作用^[19]。

1.2 2型糖尿病肾病

2型糖尿病模型制备,目前最常见的化学药物诱导方法是:采用SD大鼠高糖高脂饮食联合40 mg/kg的STZ腹腔注射^[20]。此方法模拟人类2型糖尿病形成过程,高能量饮食(包括高糖、高脂、高糖高脂饮食)饲喂诱发大鼠胰岛素抵抗,加之小剂量的STZ破坏胰岛 β 细胞的部分功能,使胰岛素分泌减少,形成非胰岛素依赖性(2型)糖尿病,后期形成DN模型。

上述DN模型大鼠早期肾脏病变为细胞外基质积聚,系膜区增宽。至24周,可出现系膜细胞增生、细胞外基质增多、系膜区明显增宽,甚至弥漫性系膜硬化;肾小球基底膜、囊壁及小管基底膜增厚,内皮细胞泡沫样变^[21];肾小管扩张明显,上皮细胞水肿、坏死的程度加深,脂肪空泡增多、增大,管腔内可见脱落细胞碎片^[22]。病程达37周时出现肾小球硬化、肾小管间质纤维化等人类DN中晚期的典型病变^[23]。

研究发现,通过提高肾脏半胱氨酸水平和降低NO水平,增加肾小球基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases, MMP-2)活性,降低过氧化物酶体增殖子活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)活性,最终导致DN小鼠肾功能异常^[24]。胡波等^[25]发现,DN大鼠肾脏TGF- β 1表达增加,基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)表达上调,MMPs的活性抑制,ECM的降解减少,最终导致肾纤维化。

2 自发性糖尿病肾病动物模型

该模型是指动物未经任何有意识的人工处置,在自然情况下发生的糖尿病,或者由于基因突变的异常表现通过遗传育种保留下来的动物疾病模型,进而发生糖尿病肾病。这类动物模型特点是种类有限,疾病动物饲养条件要求高,发病率低,病程长,价格昂贵,但在一定程度上减少了人为的因素,更接近自然的人类疾病,此类动物模型在糖尿病及并发症机制及药效学研究领域的使用会越来越广泛。已用于研究的自发性DN动物约有20种,可分为两类。

2.1 1型糖尿病肾病自发性动物模型

该类模型缺乏胰岛素,起病快、症状明显,并伴有酮症酸中毒,没有肥胖,发病之初呈现胰腺炎的表现,人类组织相关性抗原(MHC)参与发病过程,这些都与人1型DM的特征相似。利用这些模型可以对人1型DM及DN的发病机制进行深入研究。如NOD(non-obesity diabetes)小鼠和LETL大鼠均可作为1型DM的动物模型使用。

NOD小鼠是ICR近交系小鼠,自发产生胰岛 β 细胞衰竭,从而形成自发性胰岛素依赖型糖尿病,是1型糖尿病的理想模型。这种小鼠大概在3月龄时出现胰岛 β 细胞损伤,随着胰岛 β 细胞破坏加重会发生典型的糖尿病,进而发展成为DN,表现为尿蛋白排泄增加。肾脏病理变化:系膜细胞增生,肾小球毛细血管基底膜增厚,细胞外基质增多,最后出现肾小球硬化^[26]。

LETL(long evans tukushima lean)大鼠也是一种1型DM模型的动物,通常于8~20周龄时发生DM。雄性大鼠发病率约为21%,雌性大鼠发病率约为15%,如果在5~7周龄时使用环磷酰胺处理大鼠,则其在16周龄时DM发病率增加1倍。LETL大鼠无外周血淋巴细胞减少,在明显DM症状发生前4~5天,胰岛可见有明显的淋巴细胞浸润。

2.2 2型糖尿病肾病自发性动物模型

2型糖尿病肾病自发性动物模型为胰岛素抵抗性高血糖症,其特点是病程长,不合并酮症。常用的2型DM自发性动物模型有 db/db 小鼠、 KKA^y 小鼠、OLETF大鼠、Zucker鼠。

db/db 小鼠是位于小鼠4号染色体的瘦素受体基因突变所致的先天肥胖性2型糖尿病模型。4~7周出现高血糖、高胰岛素,6~8周出现肥胖^[27],12~14周龄出现肾小球肥大、系膜增宽、肾小球基底膜增

厚^[28],20周龄时出现细胞外基质明显积聚^[29],7月龄出现明显的肾小球硬化^[28]。研究表明,葡萄糖通过NADPH氧化和线粒体途径,诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,激活p38MAPK和Caspase3,导致肾脏足细胞凋亡等一系列肾小球病变^[30]。DN时,足细胞裂孔隔膜上的紧密连接蛋白ZO-1表达减少,足细胞结构发生改变,出现蛋白尿^[31]。

KKA^y 小鼠是一种毛色基因(Ay)突变2型糖尿病小鼠, Ay 基因不仅影响小鼠的毛色而且可引起代谢紊乱,表现为肥胖、高血糖、脂质代谢紊乱和高胰岛素血症等代谢异常综合征。随着糖尿病的进展,24、28周龄的 KKA^y 小鼠肾脏系膜基质增多,肾小管上皮细胞胞浆出现明显空泡,肾间质纤维化^[32]。

OLETF大鼠是胆囊收缩素(CCK)2A受体mRNA的表达完全缺失的2型糖尿病大鼠,有高血糖、高血脂、肥胖、蛋白尿表现。30周龄时,OLETF大鼠肾脏膜基质增生,基底膜增厚,肾小球透明性变、缩小,出现结节性肾小球硬化^[33]。Oh等^[34]研究发现,在DN发病过程中,OLETF大鼠肾小管上皮细胞 Na^+ 转运通道结构发生改变, β 亚单位增加, γ 亚单位下降,使细胞内外钠失衡从而改变了血流动力学,最终导致DN一系列病变。Nishiyama等^[35]利用该模型研究发现增加肾脏的血管紧张素II的水平使肾血流动力学发生改变,从而引起模型的蛋白尿和肾脏足细胞的异常,并使病情不断进展。

Zucker大鼠是编码瘦素受体的基因错义突变,表现出高血糖、高血脂、高血压。27周龄大鼠肾脏出现肾小球囊膜基质弥散或结节状的增生,基底膜增厚,近曲小管萎缩^[36]。该模型肾脏产生大量的AGEs,激活NADPH氧化酶产生大量的活性氧,诱导核因子 κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB)和TGF- β 表达增加,通过炎症反应和TGF- β /Smad通路损伤肾脏^[36]。Reisin等^[37]采用Zucker大鼠高脂喂养的方法制作模型,大鼠蓄积大量胆固醇、脂肪酸,在体内发生脂质过氧化反应,产生细胞毒性,引起肾脏细胞凋亡和器官损坏。

3 基因工程糖尿病肾病动物

基因工程动物是通过遗传工程的手段对动物基因组的结构或组成进行人为地修饰或改造,并通过相应的动物育种技术使得这些经修饰改造后的基因组在世代间得以传递和表现。利用这一技术,人们

可以在动物基因组的特定位点引入所设计的突变基因,模拟造成人类遗传性疾病的基因结构或数量异常;可以通过对基因结构进行修饰,在动物发生、发育的全过程中研究体内基因的功能及其结构功能之间的关系。

3.1 Smad3 敲除小鼠

Wang等^[38]为研究TGF- β /Smad通路在糖尿病肾病进展过程中的作用,利用敲除Smad3基因的C57BL/6小鼠为病理组,以野生型Smad3的C57BL/6小鼠为对照组,腹腔注射STZ 100 mg/kg/d,连续注射3天造模;6周后病理观察到:较野生型Smad3的C57BL/6小鼠,Smad3基因敲除的C57BL/6小鼠的肾小球基底膜增厚减轻,系膜基质减少,纤连蛋白表达降低,肾小球硬化减轻,其机制与Smad3缺失导致TGF- β 信号转导通路中断有关。

3.2 eNOS 敲除鼠

敲除上皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因的C57BLKS/J (BKS) *db/db*小鼠,表现为高血糖、高血压、蛋白尿。26周后其病理改变为肾小球系膜基质扩张、伴小动脉瘤的肾小球系膜溶解及Kimmelstiel-Wilson结节性改变^[39]。eNOS可以减少内皮细胞间连接的开放,降低血管通透性,不含eNOS基因的小鼠更易形成糖尿病肾病损伤。Kosugi等^[40]利用eNOS敲除的wistar大鼠,STZ诱导成糖尿病肾病后研究发现,在该病发病过程中肾小球的损伤主要与血压相关,小管间质性损伤与血糖相关,介导肾小球损伤的可能是VEGF,而介导小管间质性损伤的是血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)-TGF- β 信号转导通路。

3.3 转基因 RAGE 小鼠

利用转基因技术,将人类RAGEs基因转入糖尿病鼠模型,使其血管内皮细胞过度表达RAGE。4月后转基因鼠肾脏体积增大,肾小球肥大,基底膜增厚,肾小球硬化,尿蛋白增加^[41]。由于长期处于高糖环境中,动物模型体内大量的蛋白发生糖基化形成AGEs,转基因技术增加了该类模型中RAGE的表达,AGEs与RAGEs结合效率增加,并通过激活NF- κ B系统,介导了肾小球血管内皮细胞的炎症反应,从而导致肾脏病理改变。

3.4 转基因 OVE26 小鼠

利用转基因技术使钙调蛋白在OVE26自发性糖尿病小鼠胰岛 β 细胞中过量表达。小鼠2月龄时出现蛋白尿,6月龄时出现大量蛋白尿,9月龄时肾小球基底膜增厚,系膜扩张,出现肾小球硬化和小

管间质性纤维化等病理改变,伴有肾小球滤过率降低^[42]。

3.5 转基因(mRen-2)27大鼠

Kelly等将小鼠Ren2基因转入SD大鼠基因组中以观察血管紧张素在糖尿病肾病发生发展中的作用。TG(mRen-2)27大鼠利用STZ诱导成糖尿病后,具有生物活性肾素大量增加,使肾脏血流动力学发生改变从而损伤肾脏,同时TGF- β 表达增加,介导肾纤维化^[43]。

3.6 SR-A 敲除小鼠

为研究炎症在糖尿病肾病形成过程中的作用,敲除糖尿病C57BL/6J小鼠(腹腔注射STZ 200 mg/kg)的巨噬细胞表面清道夫受体(macrophage scavenger receptor-A, SR-A),基因未敲除小鼠6月龄时出现蛋白尿、肾小球肥大、系膜基质增多,而基因敲除小鼠肾小球体积与之比较明显减小,系膜扩张程度较轻,巨噬细胞浸润程度接近正常小鼠^[44]。提示炎症反应是DN形成的一个重要机制,而巨噬细胞清道夫受体的存在介导了这一病理改变,缺失则减轻炎症反应同时减轻了DN的病态。

3.7 Nrf2 敲除小鼠

Nrf2是维持细胞氧化还原平衡的初级转录因子,具有抗氧化反应。利用STZ造模后,Nrf2^{-/-}DN小鼠体内产生大量的ROS,激活TGF- β 1信号途径,增加细胞外基质,损伤肾脏。Nrf2^{+/+}DN小鼠Nrf2表达增加,ROS产生减少,阻断TGF- β 1信号途径的激活,减少细胞外基质,保护肾脏。提示Nrf2的表达能够减轻糖尿病肾病过程中的氧化损伤,保护肾脏。因此,Nrf2可能成为治疗DN的新靶点^[45]。

利用基因工程方法建立DM动物模型与其他方法相比具有许多优点。诸如遗传背景清楚,遗传物质改变单一,建立的模型更自然或更接近患者病症;建模周期短,而且建立的该类动物模型不需要特殊的饲养条件即可保持病变稳定。鉴于基因工程方法和技术上的原因,如(1)有时动物模型缺乏典型的类似于人类的病症;(2)外源基因插入宿主基因组而引起插入突变;(3)破坏宿主基因组基因而产生异常;(4)制备该动物模型对技术要求高、价格昂贵等,限制了该类模型的应用,但用基因工程方法建立动物模型仍然是未来各种动物模型研究的方向。

4 小结

随着对糖尿病肾病研究的不断深入,一些较为

理想的动物模型业已建立,并在糖尿病肾病的研究中发挥了重要作用。但是,人类糖尿病肾病是一个有着非常复杂病因的并发症,而动物模型仅仅模拟人类糖尿病肾病的病理改变以及部分功能性的改变,其与人类糖尿病患者之间还存在着一定的差距。因此,糖尿病肾病模型的制备应以由单纯病症的模仿转向对复杂病因的模拟为方向,不断完善模型制备技术,为糖尿病肾病发病机制的阐明奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Szkudelski J. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physics Res*, 2001, 50(6): 537-46
- [2] 丁鹤林, 徐明彤, 陈黎红. 洛沙坦降低糖尿病大鼠肾组织膜3型基质金属蛋白酶mRNA的表达. *中华内分泌杂志*, 2002, 18(4): 264-7
- [3] 杨亦彬, 张翥, 苏克亮. 链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病肾病模型的方法学探讨. *华西医学*, 2005, 20(2): 299-300
- [4] 李伟, 张红, 殷松楼. 不同剂量链脲佐菌素诱导SD大鼠糖尿病肾病模型的研究. *徐州医学院学报*, 2006, 26(1): 52-5
- [5] Wang Y, Li Q, Sun SZ, et al. Effects of benazepril on renal function and kidney expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in diabetic rats. *Chin Med J*, 2006, 119(10): 814-21
- [6] 查冬青, 吴小燕, 徐联芳. 两种2型糖尿病肾病动物模型比较. *武汉大学学报(医学版)*, 2006, 27(2): 253-5
- [7] Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, et al. Regression of nephropathy developed in diabetes by (pro)renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7): 2054-61
- [8] Jiang HJ, Liu JS, Zhu ZH, et al. The effect and significance of candesartan on the SGK1 expression in murine diabetic nephropathy kidney. *Chin Pharm Acol Bull*, 2006, 22(5): 547-51
- [9] Ye SD, Chen Y, Wang YX, et al. Renoprotection of diabetic rats with losartan. *Chin J N W Drugs*, 2007, 16(8): 610-3
- [10] Lei ZX, Luo R, Dong XL, et al. Establishment of STZ-2 induced diabetic nephropathic rat model. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2005, 13(3): 163-6
- [11] Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, et al. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1825-33
- [12] Hamada Y, Fukagawa M. A possible role of thioredoxin interacting protein in the pathogenesis of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(2): 53-61
- [13] Wu Y, Wu G, Qi X, et al. Protein kinase C inhibitor LY333531 attenuates intercellular adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 expression in the kidney in diabetic rats. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101(4): 335-43
- [14] Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, et al. Endothelin a receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(1): 143-54
- [15] Tikoo K, Meena RL, Kabra DG, et al. Change in post-translational modifications of histone H3, heat-shock protein-27 and MAP kinase p38 expression by curcumin in streptozotocin induced type I diabetic nephropathy. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6): 1225-31
- [16] Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 299-308
- [17] Kim SK, Jung KH, Lee BC, et al. Protective effect of tanshinone IIA on the early stage of experimental diabetic nephropathy. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 220-4
- [18] Lin CL, Wang FS, Hsu YC, et al. Modulation of notch-1 signaling alleviates vascular endothelial growth factor-mediated diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2010, 59(8): 1915-25
- [19] Zhang Q, Shi Y, Wada J, et al. *In vivo* delivery of Gremlin siRNA plasmid reveals therapeutic potential against diabetic nephropathy by recovering bone morphogenetic protein-7. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11709
- [20] 李桂云, 吴正治. STZ建立2型糖尿病大鼠模型的剂量探讨. *深圳中西医结合杂志*, 2007, 17(2): 74-7
- [21] 郭啸华, 刘志红, 李恒. 高糖高脂饮食诱导的2型糖尿病大鼠模型及其肾病特点. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(5): 290-4
- [22] 姚敏, 王瑞英, 王绵. 罗格列酮对2型糖尿病大鼠肾小管上皮细胞中 α -SMA表达的影响. *中国现代应用药理学杂志*, 2006, 23(2): 97-100
- [23] Uo XH, Liu ZH, Li H, et al. Type 2 diabetes mellitus induced by diets and its features of renal involvement in rat. *Chin J Diabete*, 2002, 10(5): 290-4
- [24] Rodriguez WE, Tyagi N, Joshua IG, et al. Pioglitazone mitigates renal glomerular vascular changes in high-fat, high-calorie-induced type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(3): F694-F701
- [25] 胡波, 李锋, 王燕午. 丹参对糖尿病肾病大鼠MMP-2, TIMP-1, TGF- β 1和IV-C表达的影响. *时珍国医国药*, 2008, 19(12): 3020-3
- [26] Maeda M, Yabuki A, Suzuki S, et al. Renal lesions in spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus in the nonobese diabetic mouse: acute phase of diabetes. *Vet Pathol*, 2003, 40(2): 187-95
- [27] Guo M, Ricardo SD, Deane JA, et al. A stereological study of the renal glomerular vasculature in the *db/db* mouse model of diabetic nephropathy. *J Anat*, 2005, 207(6): 813-21
- [28] Sharma K, McCue P, Dunn SR. Diabetic kidney disease in the *db/db* mouse. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(62): 1138-44
- [29] Huang Y, Border WA, Yu L, et al. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2): 329-38
- [30] Katalin S, Amanda C, Mario S, et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2006, 55(2): 225-33
- [31] Rincon-Choles H, Vasylyeva TL, Pergola PE, et al. ZO-1 expression and phosphorylation in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2006, 55(4): 894-900
- [32] 王谦, 贾德贤, 姜金丽. 2型糖尿病动物模型KKA^y小鼠

- 肝、肾的病变. 中国实验动物学报, 2008, 16(4): 241-3
- [33] Kikuchi Y, Yamada M, Imakiire T, et al. A Rho-kinase inhibitor, fasudil, prevents development of diabetes and nephropathy in insulin-resistant diabetic rats. *J Endocrinol*, 2007, 192(3): 595-603
- [34] Oh YK, Joo KW, Lee JW, et al. Altered renal sodium transporter expression in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(6): 1034-41
- [35] Nishiyama A, Nakagawa T, Kobori H, et al. Strict angiotensin blockade prevents the augmentation of intrarenal angiotensin II and podocyte abnormalities in type 2 diabetic rats with microalbuminuria. *J Hypertens*, 2008, 26(9): 1849-59
- [36] Hirasawa Y, Matsui Y, Yamane K, et al. Pioglitazone improves obesity type diabetic nephropathy: relation to the mitigation of renal oxidative reaction. *Exp Anim*, 2008, 57(5): 423-32
- [37] Reisin E, Ebenezer PJ, Liao J, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin on early chronic kidney injury in obese Zucker rats fed with an atherogenic diet. *Am J Med Sci*, 2009, 338(4): 301-9
- [38] Wang A, Ziyadeh FN, Lee EY, et al. Interference with TGF- β signaling by Smad3-knockout in mice limits diabetic glomerulosclerosis without affecting albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(5): F1657-65
- [39] Zhao HJ, Wang S, Cheng H, et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2664-9
- [40] Kosugi T, Heinig M, Nakayama T, et al. Lowering blood pressure blocks mesangiolysis and mesangial nodules, but not tubulointerstitial injury, in diabetic eNOS knockout mice. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1221-9
- [41] Yamamoto Y, kato I, Doi T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest*, 2001, 108(2): 261-8
- [42] Zheng S, Noonan WT, Metreveli NS, et al. Development of late-stage diabetic nephropathy in OVE26 diabetic mice. *Diabetes*, 2004, 53(1): 3248-57
- [43] Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aliskiren on blood pressure albuminuria, and (pro)Renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension*, 2008, 52(1): 130-6
- [44] Usui HK, Shikata K, Sasaki M, et al. Macrophage scavenger receptor-A-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation. *Diabetes*, 2007, 56: 363-72
- [45] Jiang T, Huang Z, Lin Y, et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2010, 59(4): 850-60