

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.011

文章编号: 1005-8982(2020)07-0053-06

骨化三醇联合坎地沙坦对早期糖尿病肾病的疗效及对血清 Klotho 与 Vaspin 水平的影响

黄敏¹, 陈颖¹, 成水芹², 韩丽君¹, 李靖¹

(中国人民解放军东部战区总医院 1. 药品科, 2. 肾脏科, 江苏 南京 210000)

摘要: **目的** 研究骨化三醇联合坎地沙坦治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效,以及对血清抗衰老蛋白 Klotho 与脂肪因子 Vaspin 表达水平的影响。**方法** 选取2016年1月—2018年1月中国人民解放军东部战区总医院收治的DN患者100例,采取随机数字表法分成观察组和对照组,每组50例。对照组给予坎地沙坦治疗,观察组给予骨化三醇联合坎地沙坦治疗。比较两组的临床疗效及治疗前后肾功能、血脂、肾间质纤维化指标,以及血清 Klotho 与 Vaspin 表达水平的差异。**结果** 观察组治疗有效率为92%,对照组为76%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组的血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UAER)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血清同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);两组高密度脂蛋白(HDL)治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组血清 Klotho 与 Vaspin 水平均高于治疗前($P < 0.05$),且治疗后观察组血清 Klotho 与 Vaspin 水平较对照组的升高($P < 0.05$)。**结论** 骨化三醇联合坎地沙坦治疗早期DN可提高临床疗效,同时对血清 Klotho、Vaspin 水平也有一定的提高作用。

关键词: 糖尿病肾病;骨化三醇;坎地沙坦;Klotho;Vaspin

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Effects of calcitriol combined with candesartan on serum Klotho and Vaspin expression in treatment of early diabetic nephropathy

Min Huang¹, Ying Chen¹, Shui-qin Cheng², Li-jun Han¹, Jing Li¹

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Drug, General Hospital of Eastern Theater of the People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of calcitriol combined with candesartan in the treatment of early diabetic nephropathy and the effect on the expression level of serum anti-aging protein Klotho and Vaspin. **Methods** A total of 100 patients with early diabetic nephropathy who visited our hospital from January 2016 to January 2018 were selected, and were randomly divided into observation group and control group by use random number table method, with 50 patients in each group. The control group was treated with candesartan and the observation group was treated with combination of calcitriol and candesartan. The clinical efficacy, renal function, blood lipid, renal interstitial fibrosis, and serum Klotho and Vaspin expression levels of the two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficiency in the observation group was 92% higher than 76% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); levels of Scr, BUN, UAER, VEGF, TGF- β_1 , Hcy, TC, TG and LDL were decreased in both groups, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference between the two groups before and after HDL treatment

收稿日期: 2019-10-10

[通信作者] 李靖, E-mail: Lijing3912@sina.com

($P > 0.05$). After treatment, the serum Klotho and Vaspin content in two group increased ($P < 0.05$), which in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of calcitriol and candesartan in the treatment of early diabetic nephropathy can significantly improve clinical efficacy, improve renal function, blood lipid and reduce renal fibrosis, and also increase serum Klotho and Vaspin levels, which is worthy of clinical reference.

Keywords: diabetic nephropathies; calcitriol; candesartan; klotho protein; vaspin protein

糖尿病肾病 (diabetes nephropathy, DN) 是糖尿病较严重的并发症。其主要是以肾小球中系膜细胞增生、肾小球硬化及基底膜增厚为病理表现^[1]。随着糖尿病发病率逐年升高, 预计至 2030 年糖尿病患者将达 3.66 亿, DN 患者将超过 1 亿^[1]。目前, 临床常通过限制蛋白饮食的摄入、控制血压及血糖基础治疗, 同时采用血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 进行 DN 治疗^[2]。骨化三醇作为一种活性维生素 D, 在临床得到广泛使用。已有研究^[3]表明, 其不仅能改善胰岛素的抵抗, 还有一定的抗炎作用。近年来发现血清 Klotho 是一种调控衰老相关的基因, 与许多疾病发生、发展以及预后有关, 已被证实其与 DN 的严重程度有关^[4]。Vaspin 是一种脂肪因子, 通过对胰岛素的增敏以及抑制炎症的作用进一步保护肾脏, 被证实与 DN 的发展密切相关^[5]。本研究通过将骨化三醇与坎地沙坦联合用于早期 DN 的治疗, 评估其治疗效果, 以及对肾功能、血脂、肾间质纤维化指标的影响, 同时观察 Klotho、Vaspin 表达水平的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月中国人民解放军东部战区总医院收治的 DN 患者 100 例。以随机数字表法分成观察组和对照组, 每组 50 例。研究经本院医学伦理委员会批准 (批件号: KY-201601), 患者签署知情同意书。

纳入标准: ①有糖尿病病史, 并符合糖尿病诊断标准^[6]; ② Mogensen 分期^[7] III 期 (UAER 30 ~ 300 mg/24 h)。排除标准: ①原发或继发其他疾病所致的肾脏疾病; ②由酮症酸中毒、原发性高血压或泌尿系感染等所致尿蛋白升高者; ③合并炎症应激反应者; ④对骨化三醇过敏者; ⑤肿瘤患者。

1.2 药物、试剂与仪器

坎地沙坦片 (天津武田药品有限公司, 批准文号: 国药准字 J20110008), 骨化三醇胶丸 (上海罗氏有限公司, 批准文号: 国药准字 J20150011), AU-640 型

号生化分析仪 (日本奥林巴斯公司), DG5033A 全自动酶标仪 (南京华东电子集团医疗装备有限责任公司), 酶联免疫吸附法检测试剂盒 (广州润坤生物科技有限公司), 总 RNA 试剂盒 (美国 Biomiga 公司), 定量酶联免疫吸附试验试剂盒 (上海歌凡生物科技)。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 所有患者糖尿病饮食、适当运动, 给予降糖药或注射胰岛素, 控制 FBG < 7 mmol/L、HbA1c < 7%; 口服坎地沙坦片, 8 mg/次, 1 次/d。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上加用骨化三醇胶丸, 0.25 μ g/次, 1 次/d, 口服。两组均治疗 3 个月。

1.4 评估标准及检测指标

1.4.1 临床疗效评估标准^[8] 比较两组治疗 3 个月后的临床疗效。无效: 症状及体征无好转, 24 h 尿蛋白含量减少 < 30%, Scr 减少 < 10%; 有效: 症状及体征较前好转, 24 h 尿蛋白含量减少 30% ~ 50%, Scr 减少 10% ~ 30%; 显效: 症状及体征明显好转, 24 h 尿蛋白含量减少 \geq 50%, Scr 减少 \geq 30%。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 \times 100%。

1.4.2 肾功能和血脂的检测 均于治疗前及治疗 3 个月后采集患者空腹肘静脉血各 4 ml, 3 000 r/min 离心, 取上清液, 应用 AU-640 型生化分析仪检测肾功能 (UAER、Scr、BUN)、血脂 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)]。

1.4.3 肾间质纤维化指标的检测 两组患者于治疗前及治疗 3 个月时, 采集患者空腹肘静脉血各 4 ml, 3 000 r/min 离心, 取上清液, 应用 DG5033A 型全自动酶标仪, 用酶联免疫吸附法检测转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血清同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 水平。

1.4.4 血清 Klotho mRNA 的检测 两组患者于治疗前及治疗 3 个月时, 采集空腹肘静脉血, 3 000 r/min 离心, 取上清液, 运用 Trizol 的总 RNA 试剂盒进行总

RNA 的提取,以紫外分光光度计进行样品纯度的检测,当 A260 与 A280 的比值 ≥ 1.80 为合格样品。再将总 RAN 用逆转录试剂盒逆转录成模板单链的 cDNA,并以之为模板运用 PCR 试剂盒进行 PCR 反应。Klotho 基因和内参引物的序列均由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成。Klotho,正向 5'-ACCTG GTGGCGCACAC-3',反向 5'-TTGGCAAACCAACCTAG TACA-3'; GAPDH,正向 5'-GACCTGCTGGCGCACAC -3',反向 5'-GAAGATGGTGGTATGGGATTTC-3'。反应条件:94℃水浴 5 min,94℃变性 30 s,56℃退火 30 s,72℃延伸 45 s,持续 36 个循环,每个样本均设 3 个平行的反应复孔。最后再以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算血清 Klotho mRNA 的相对表达量^[5]。

1.4.5 血清 Vaspin 的检测 两组患者于治疗前及治疗 3 个月时,采集空腹肘静脉血各 4 ml,3 000 r/min 离心,

分离血清,置于 -40℃ 冷冻保存。以酶联免疫吸附测定血清 Vaspin 的含量。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用成组 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料

两组治疗前的性别、年龄、BMI、HbA1c、FBG、Scr、BUN、UAER、SBP 及 DBP 比较,差异无统计意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组的一般资料比较 ($n = 50$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	HbA1c 例 (%)	FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	25/25	63.00 \pm 5.80	23.60 \pm 3.30	7.10 \pm 2.20	7.90 \pm 2.50
观察组	27/23	62.00 \pm 6.10	23.50 \pm 3.20	7.20 \pm 2.10	8.10 \pm 2.30
χ^2/t 值	0.160	0.840	0.154	0.232	0.416
P 值	0.689	0.403	0.878	0.817	0.678

组别	Scr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	UAER/(mg/24 h, $\bar{x} \pm s$)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	105.02 \pm 17.62	9.09 \pm 1.94	179.61 \pm 24.37	129.00 \pm 27.00	86.00 \pm 24.00
观察组	104.62 \pm 15.57	8.88 \pm 1.73	182.95 \pm 21.83	130.00 \pm 25.00	87.00 \pm 26.00
t 值	0.120	0.571	0.722	0.192	0.200
P 值	0.905	0.569	0.472	0.848	0.842

2.2 两组临床疗效比较

两组治疗总有效率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.760, P = 0.029$),观察组高于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后的肾功能比较

两组治疗前 Scr、BUN、UAER 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗后 Scr、BUN、UAER 比较,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组较对照组降低。见表 3。

表 2 两组的疗效比较 ($n = 50$)

组别	无效/例	有效/例	显效/例	总有效率/%
观察组	4	16	30	92
对照组	12	20	18	76

表 3 两组治疗前后肾功能的比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	Scr/(μ mol/L)		t 值	P 值	BUN/(mmol/L)		t 值	P 值	UAER/(mg/24 h)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	104.62 \pm 15.57	70.22 \pm 9.55	13.317	0.000	8.88 \pm 1.73	6.02 \pm 1.44	8.985	0.000	182.95 \pm 21.83	121.98 \pm 9.05	18.244	0.000
对照组	105.02 \pm 17.62	88.71 \pm 16.82	4.734	0.000	9.09 \pm 1.94	7.92 \pm 1.22	3.601	0.001	179.61 \pm 24.37	153.21 \pm 16.42	6.353	0.000
t 值	0.120	6.760	-	-	0.571	7.119	-	-	0.722	11.778	-	-
P 值	0.905	0.000	-	-	0.569	0.000	-	-	0.472	0.000	-	-

2.4 两组治疗前后血脂比较

两组治疗前 TC、TG、LDL、HDL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 TC、TG、LDL 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组较对照组降低; 两组治疗后 HDL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 两组肾间质纤维化指标比较

两组治疗前 Hcy、VEGF、TGF- β_1 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 Hcy、VEGF、

TGF- β_1 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组治疗后 Hcy、VEGF、TGF- β_1 较治疗前降低, 观察组较对照组降低。见表 5。

2.6 两组治疗前后 Klotho、Vaspin 的比较

两组治疗前 Klotho、Vaspin 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 Klotho、Vaspin 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 Klotho、Vaspin 水平均升高, 且观察组较对照组高。见表 6。

表 4 两组治疗前后血脂的比较 ($n = 50$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC		t 值	P 值	TG		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	6.38 ± 3.08	4.34 ± 1.38	4.274	0.000	3.14 ± 1.69	1.89 ± 0.93	4.582	0.000
对照组	6.14 ± 2.95	5.07 ± 1.83	2.179	0.032	3.09 ± 1.41	2.45 ± 1.74	2.021	0.046
t 值	0.398	2.252	-	-	0.161	2.007	-	-
P 值	0.692	0.027	-	-	0.873	0.048	-	-

组别	LDL		t 值	P 值	HDL		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	3.41 ± 1.31	2.17 ± 0.92	5.477	0.000	1.28 ± 0.63	1.33 ± 0.21	0.532	0.596
对照组	3.09 ± 1.53	2.60 ± 0.73	2.044	0.045	1.22 ± 0.91	1.25 ± 0.53	0.201	0.841
t 值	1.123	2.589	-	-	0.383	0.992	-	-
P 值	0.264	0.011	-	-	0.702	0.325	-	-

表 5 两组治疗前后肾纤维化指标的比较 ($n = 50$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy/ (μ mol/L)		t 值	P 值	VEGF/ (pg/ml)		t 值	P 值	TGF- β_1 / (pg/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	29.61 ± 4.14	13.84 ± 1.68	24.958	0.000	426.7 ± 27.48	347.3 ± 24.03	15.38	0.000	194.7 ± 21.07	153.1 ± 19.01	10.366	0.000
对照组	29.54 ± 4.12	19.28 ± 2.52	15.022	0.000	426.6 ± 27.54	395.6 ± 25.02	5.891	0.000	194.6 ± 21.03	168.7 ± 20.04	6.304	0.000
t 值	0.085	12.701	-	-	0.018	9.845	-	-	0.024	3.993	-	-
P 值	0.933	0.000	-	-	0.986	0.000	-	-	0.981	0.000	-	-

表 6 两组治疗前后的 Klotho、Vaspin 水平比较 ($n = 50$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Klotho mRNA 相对表达量		t 值	P 值	Vaspin/ (ng/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	1.57 ± 0.14	2.87 ± 0.23	34.14	0.000	1.4 ± 1.12	2.4 ± 0.93	4.857	0.000
对照组	1.58 ± 0.13	1.99 ± 0.26	9.973	0.000	1.3 ± 1.21	1.9 ± 0.92	2.791	0.006
t 值	0.370	17.926	-	-	0.429	2.703	-	-
P 值	0.712	0.000	-	-	0.669	0.008	-	-

3 讨论

DN 常在糖尿病起病 10 年后发生,发病率占 40% ~ 50%^[9]。由于起病隐匿,微量的白蛋白尿是早期 DN 的唯一表现,容易被忽视,一旦发展至大量蛋白尿,则病情快速恶化难以逆转,故及早开始治疗干预尤其重要。坎地沙坦属于 ARB,可通过对肾脏血流动力学、滤过膜通透性的改善及尿蛋白排出的减少等作用进一步保护肾脏^[10]。而骨化三醇可通过补充维生素 D3 降低炎症因子水平,改善炎症状态^[11],从而对肾脏起保护作用。

研究结果显示,治疗后观察组治疗有效率 92% 高于对照组 76%,两组 Scr、BUN、UAER 均较治疗前降低,且观察组低于对照组,治疗后两组肾间质纤维化指标 VEGF、TGF- β_1 、Hcy 均降低,观察组改善程度优于对照组。提示骨化三醇联合坎地沙坦可改善肾功能,降低肾脏纤维化,并提高临床疗效。可能因为坎地沙坦通过降低肾小球滤过压以减少尿蛋白的排出,并降低成纤维细胞、系膜细胞及巨噬细胞活性来抑制肾小球代偿性肥大,促使基质蛋白酶降解进一步分解细胞基质;而骨化三醇通过改善炎症状态来抑制炎症对肾脏的损伤。故两者的联用能减少蛋白尿排泄量,阻止肾小球硬化,从而改善肾功能。

本研究结果显示,两组 TC、TG、LDL 较治疗前均降低,观察组低于对照组,可能为骨化三醇补充活性维生素 D 增强胰岛素敏感性^[12],而坎地沙坦也被临床证实对胰岛素的敏感性有改善作用。两者的联用起到叠加作用,使交感神经活性降低,减少机体产热,血脂代谢得以恢复正常,从而使血脂得以改善。

血清 Klotho 属于抗衰老相关基因,在人类的染色体上 Klotho 基因定位在 13 号,其基因的编码区包含内含子 4 个及外显子 5 个,共转录 3 036 个 mRNA^[12]。人体胰岛 β 细胞可通过特异表达血清 Klotho 来增加 β 细胞的数量、抑制 β 细胞的凋亡、促使胰岛素的分泌及对氧化应激的抑制等进而保护胰岛 β 细胞的功能,从而延缓糖尿病的进展^[13]。Klotho 主要由肾脏的远曲小管上皮细胞及脑络膜分泌,已被研究证实为早期诊断 DN 的标志物^[14]。本研究发现,骨化三醇联合坎地沙坦可升高血清 Klotho 水平。推测血清 Klotho 具有抑制炎症反应及抗氧化应激的作用。骨化三醇通过对胰岛素敏感性的增强控制血糖、对活性维生素 D 的补充降低炎症因子,共同减轻炎症反应,从而负反馈降低血清 Klotho 水平。吴锋等^[15]研究中

也证实 2 型糖尿病患者中补充维生素 D 可改善其血糖控制和炎症反应。血清 Vaspin 属于丝氨酸蛋白酶的抑制剂,由内脏的脂肪组织分解而来^[16]。它和抗胰蛋白酶的同源性约占 40%,主要由中心环 1 个、 β 折叠 3 个及仅螺旋 9 个共同组成,它的二级结构相似于丝氨酸的蛋白酶阻滞剂^[17]。本研究结果显示,血清 Vaspin 高表达可以降低机体 TNF、hs-CRP、IL-6、IL-1 β 的水平,达到抗炎的作用。宫相翠等^[18]研究中发现, DN 患者中炎症指标和血清 Vaspin 水平呈反比,而本研究在加入骨化三醇治疗后,亦通过发挥抗炎作用负反馈升高血清 Vaspin 水平,与宫相翠研究结果一致。

综上所述,骨化三醇与坎地沙坦联合应用于早期 DN 不仅可以减少尿蛋白排泄、阻止肾脏纤维化、改善肾功能及血脂,同时还可提高血清 Klotho 及 Vaspin 表达水平。但由于本研究纳入病例有限,尚需大规模研究得以证实。

参 考 文 献:

- [1] 张舒媛,王东超,李博,等.糖尿病肾病研究进展[J].世界中医药,2015,10(10):1621-1625.
- [2] 龚春水,许树根,胡玉清,等.舒洛地特联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病 4 期患者临床疗效观察[J].东南国防医药,2017,19(3):248-250.
- [3] 李文静,秦爱平,陈凯,等.骨化三醇辅治老年 2 型糖尿病患者的疗效及其对血清炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2017,16(7):682-685.
- [4] 鲁勤波,高艳青.糖尿病肾病患者血清抗衰老蛋白 Klotho 表达变化及意义[J].山东医药,2017,57(4):85-87.
- [5] 汪笋,陈天华,彭惠,等.糖尿病肾病患者中炎症指标和血清关系[J].广东医学,2017,38(1):111-114.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions[J]. Diabetes Care, 2015, 38(S1): S1.
- [7] MOGENSEN C E, CHRISTENSEN C K, et al. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 1983, 32(Suppl 2): 64-78.
- [8] 赵进喜,王世东,李靖,等.糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究[J].世界中医药,2017,12(1):1-4.
- [9] 张秀利,赵秀玲,王君花,等.浅谈糖尿病肾病的护理体会[J].大家健康:下旬版,2014,8(4):227.
- [10] 张震宇,李耀威,苗润.坎地沙坦酯片联合金水宝治疗 2 型糖尿病早期肾病疗效观察[J].广东药学院学报,2014,30(2):242-244.
- [11] 叶健强,李顺斌,张国荣.骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗

- 早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(18): 2470.
- [12] 杨曦, 刘玉洁, 马慧娟. 抗衰老基因 Klotho 与糖尿病关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(1): 153-155.
- [13] 黄蓉双, 张凌, 付平. Klotho 蛋白在糖尿病肾病发生发展中的作用初探 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 637-639.
- [14] KIM J H, HWANG K H, PARK K S, et al. Biological role of anti-aging protein Klotho[J]. J Lifestyle Med, 2015, 5(1): 1-6.
- [15] 吴锋, 王海生, 张建军. 维生素 D 对 2 型糖尿病患者血糖控制及炎性反应的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(3): 368-370.
- [16] 安仲武, 冯小娟, 蒋玲, 等. 糖尿病肾病患者血清 Vaspin 水平变化及其与炎症因子的关系 [J]. 山东医药, 2017, 57(45): 76-78.
- [17] 王明明, 刘师伟, 杜芳, 等. Vaspin 对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 675-677.
- [18] 宫相翠, 李玉芬. 儿童代谢综合征血清脂肪因子和炎症因子的变化及意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(18): 75-79.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 黄敏, 陈颖, 成水芹, 等. 骨化三醇联合坎地沙坦对早期糖尿病肾病的疗效及对血清 Klotho 与 Vaspin 水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 53-58.