

磁标记内皮祖细胞移植对糖尿病大鼠肾功能改善的作用： MRI成像验证

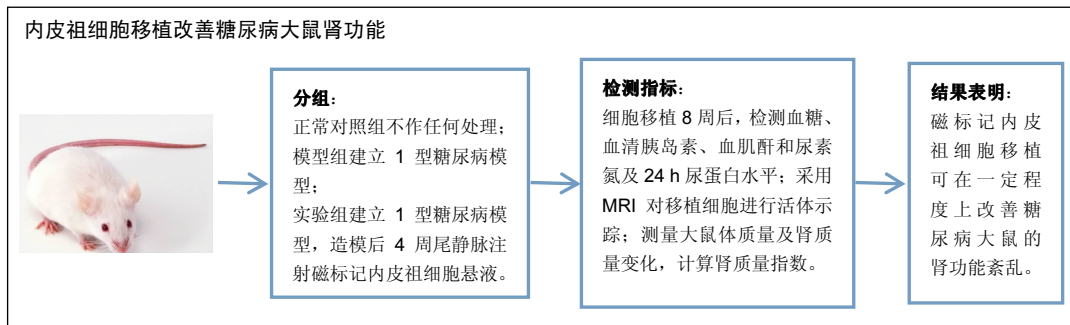
冯娜¹，徐英进²，董曦³，杨晶菁¹，何新¹(河北大学附属医院，¹放射科，²CT室，³核医学科，河北省保定市 071000)

引用本文：冯娜，徐英进，董曦，杨晶菁，何新. 磁标记内皮祖细胞移植对糖尿病大鼠肾功能改善的作用：MRI成像验证[J]. 中国组织工程研究，2017，21(5):713-717.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.05.010

ORCID: 0000-0003-2117-6868(冯娜)

文章快速阅读：



冯娜，女，1982 年生，河北省保定市人，汉族，2016 年河北大学毕业，硕士，主治医师，主要从事医学影像学研究。

通讯作者：董曦，河北大学附属医院核医学科，河北省保定市 071000

中图分类号：R394.2

文献标识码：B

文章编号：2095-4344

(2017)05-00713-05

稿件接受：2016-12-10

文题释义：

内皮祖细胞：是成熟血管内皮细胞的前体细胞，在不同的环境中可向不同的方向进行分化，迄今为止对内皮祖细胞的来源仍存在争议，但已有研究发现，其主要来源包括外周血、骨髓及脐血等，并且外周中内皮祖细胞的最初来源亦是骨髓。

摘要

背景：近几年的诸多研究发现，内皮祖细胞在损伤性疾病等方面有重要作用。

目的：探讨磁标记内皮祖细胞移植对糖尿病大鼠肾功能的改善作用及 MRI 成像。

方法：将 60 只 Wistar 大鼠随机分为 3 组，正常对照组不作任何处理；模型组、实验组腹腔注射 40 mg/kg 链脲佐菌素，建立 1 型糖尿病模型，造模后 4 周，实验组尾静脉注射磁标记内皮祖细胞悬液 0.15 mL(细胞浓度 $1 \times 10^9 L^{-1}$)。细胞移植 8 周后，检测 3 组大鼠空腹血糖、血清胰岛素、血肌酐和尿素氮及 24 h 尿蛋白水平；采用 MRI 对移植细胞进行活体示踪，并与肾脏组织切片进行对照；测量大鼠体质量及肾质量变化，计算肾质量指数。

结果与结论：①与正常对照组比较，模型组空腹血糖、血肌酐和尿素氮、24 h 尿蛋白及肾质量指数升高($P < 0.05$)，胰岛素水平降低($P < 0.05$)；②与模型组比较，实验组空腹血糖、血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白及肾质量指数降低($P < 0.05$)，胰岛素水平升高($P < 0.05$)；③实验组可见稍长 T1 短 T2 信号，病灶边缘部位明显，梯度回波 FLASH 序列较 T2 加权 RARE 序列明显，其余组均未见明显低信号改变；实验组可见磁标记的阳性细胞且与组织切片结果相吻合，模型组和正常对照组未见磁标记的阳性细胞；④结果表明，磁标记内皮祖细胞移植可在一定程度上改善糖尿病大鼠的肾功能紊乱。

关键词：

干细胞；移植；磁标记；内皮祖细胞移植；大鼠；糖尿病；肾功能；MRI 成像；国家自然科学基金

主题词：

干细胞；糖尿病；组织工程

基金资助：

国家自然科学基金面上项目(51473044)

Effect of magnetic labeled endothelial progenitor cell transplantation on renal function of diabetic rats: a MRI imaging verification

Feng Na¹, Xu Ying-jin², Dong Xi³, Yang Jing-jing¹, He Xin¹ (¹Department of Radiology, ²CT Room, ³Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Endothelial progenitor cells have been shown to play an important role in the pathogenesis of traumatic diseases in recent years.

OBJECTIVE: To explore the effect of magnetic labeled endothelial progenitor cell transplantation on renal function of diabetic rats through a MRI imaging study.

Feng Na, Master, Attending physician, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China

Corresponding author: Dong Xi, Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Hebei University,

METHODS: Sixty Wistar rats were randomly divided into normal (no treatment), control and experimental groups. Intraperitoneal injection of 40 mg/kg streptozotocin was performed to make a rat model of type 1 diabetes in the control and experimental groups. Four weeks after modeling, rats in the experimental group were given intravenous injection of magnetic labeled endothelial progenitor cells (0.15 mL, 1×10^9 /L). Fasting blood glucose, serum insulin, serum creatinine, urea nitrogen and 24-hour urinary protein levels in rats were measured at 8 weeks after cell transplantation. MRI was used to trace transplanted cells in vivo in comparison with renal biopsy findings, and rat body mass and kidney weight were measured to calculate kidney weight index.

RESULTS AND CONCLUSION: After modeling, fasting blood glucose, serum creatinine, urea nitrogen and 24-hour urinary protein levels as well as kidney weight index were increased significantly ($P < 0.05$), while the insulin level decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the endothelial progenitor cell transplantation reversed these indices ($P < 0.05$). Additionally, in the experimental group, there was slightly longer T1 and shorter T2 signals as well as marked lesion edge, and the FLASH sequence became more remarkable compared with the T2-weighted RARE sequence. The other groups showed no significant low signal changes. Magnetic-labeled positive cells in the experimental group showed by the MRI were consistent with the tissue biopsy results, while no positive cells were found in the model and normal groups. To conclude, the magnetic labeled endothelial progenitor cell transplantation can improve renal dysfunction in diabetic rats to a certain extent.

Subject headings: Stem Cells; Diabetes Mellitus; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 51473044

Cite this article: Feng N, Xu YJ, Dong X, Yang JJ, He X. Effect of magnetic labeled endothelial progenitor cell transplantation on renal function of diabetic rats: a MRI imaging verification. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2017;21(5):713-717.

0 引言 Introduction

晚期有可能出现大动脉血管病变和微血管病变等严重并发症^[1], 糖尿病肾病是一种严重的微血管并发症^[2-4], 是导致终末期肾功能衰竭的主要原因^[5-6]。是欧美国家终末期肾病的主要原因之一, 在中国的发病率也呈快速上升之势^[7-8]。由于糖尿病肾病存在复杂的代谢紊乱, 一旦进展到终末期肾病, 其治疗常较困难^[9-10]。目前其发病机制仍未完全清楚。尽管当前积极的治疗可延缓疾病进展, 但仍有约1/3的糖尿病患者进展为终末期肾病, 需要肾脏替代治疗^[7, 11-12]。为确保此类患者的生存质量与生命安全, 有必要寻求新的治疗方案对疾病进行控制。

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)在不同的环境中可向不同的方向分化^[13-16]。迄今为止对于内皮祖细胞的来源仍存在争议, 但已有研究发现, 其主要来源包括外周血、骨髓及脐血等, 并且外周中内皮祖细胞的最初来源亦是骨髓^[17-18]。当给予某一特定刺激时, 内皮祖细胞可被动员, 并向损伤部位进行定向迁移及分化、修复等。近几年的诸多研究发现, 内皮祖细胞在损伤性疾病等方面有重要作用^[19]。目前, 内皮祖细胞治疗已成为再生医学领域研究的热点, 并已逐步走上临床, 但没有有效的手段对其进行活体示踪。高分辨率磁共振的问世, 尤其是分子影像学概念的提出, 使细胞水平的成像成为可能^[20]。MRI可作为体外示踪移植细胞的有效方法^[21]。研究旨在探讨 Fe_2O_3 -PLL标记的内皮祖细胞对糖尿病大鼠肾功能影响及其MRI成像。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2014年11月至2016年2月在河北医科大学动物实验中心完成。

1.3 材料

实验动物: 4周龄清洁级健康雄性Wistar大鼠, 体质量160-200 g, 由河北医科大学实验动物中心提供, 动物许可证号: 1202094。

主要细胞、试剂及仪器: 内皮祖细胞购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司; 链脲佐菌素购自北京中杉金桥生物公司; 超薄切片机(UCT)购自莱卡; 病理图像分析仪(CMIAS)购自北航图像中心; 石蜡切片机(RM2035)购自德国leika Biocut公司; 血糖仪购自上海罗氏公司; 全自动生化分析仪(Beckman X20)购自美国; 全自动生化分析仪(COBAS-8000)购自瑞士罗氏公司; 多聚左旋赖氨酸购自美国Sigma公司; EGM-2培养液购自瑞士Lonza公司; 台式离心机(TGL-16B, TGL-16G)产自上海安亭科学仪器厂; 超净工作台产自上海淀山湖净化设备厂; 冰箱(BCD.231WB型)购自Haler公司; 电热恒温水浴箱(DK-600型, DK-8D型)购自上海精宏实验设备公司; 天平(JA2003)产自上海天平仪器厂; Ependoff管购自上海生工生物工程技术有限公司; 恒温 CO_2 培养箱购自美国Thermo公司。

1.4 实验方法

体外复苏并培养内皮祖细胞: 将保存于 -80°C 条件下的内皮祖细胞从冰箱取出, 迅速转移到 37°C 水浴中, 连续对其进行摇晃, 使其能够在1 min内迅速解冻, 随后放在超净工作台中, 用吸管将其转移到离心管中, 向其中添加8 mL M199培养液, 充分混匀, 随后放在离心机中, 1 000 r/min离心5 min, 毕后, 丢弃上清, 向其中添加培养液使其重悬, 随后接种在培养瓶中, 放入 37°C 、体积分数5% CO_2 的培养箱中进行培养。在第3代内皮祖细胞培养液中添加 Fe_2O_3 -多聚左旋赖氨酸, 铁的最终浓度为25 mg/L, 随后将其在 37°C 、体积分数5% CO_2 条件下进行培养, 共计24 h。将所含液体丢弃, 并用磷酸缓冲液对其进行彻底洗涤。对

细胞进行收集, 用于进行细胞移植。

建立1型糖尿病大鼠模型及实验分组: 将60只Wistar大鼠放在清洁级动物实验室中进行喂养, 每笼放入3只, 使其能够自由进食、进水, 室内温度波动在18-22℃, 湿度维持在40%-70%, 且模拟正常的生活节律(光照和黑暗每12 h交替1次)。从中随机选出20只大鼠, 不对其进行任何处理, 作为正常对照组; 将剩下的40只均进行腹腔注射链脲佐菌素 40 mg/kg, 72 h后于尾尖部取血行血糖监测, 均连续5 d, 若血糖> 16.7 mmol/L则表示造模成功。继续对其进行喂养, 不限制其自由进食、进水, 不对其进行任何影响血糖药物的使用, 4周后将造模成功的大鼠随机分为模型组、实验组, 实验组经尾静脉注射第3代内皮祖细胞悬液0.15 mL(细胞浓度 $1 \times 10^9 L^{-1}$), 拔针后进行局部按压止血; 模型组不作处理。

1.5 主要观察指标

测定大鼠血糖、血清胰岛素、血肌酐和尿素氮及24 h尿蛋白水平: 移植内皮祖细胞后, 在上述饲养环境中继续喂养8周, 随后对其进行腹腔注射麻醉, 于腹主动脉处进行插管并取等量血液于采血管中, 随后接通离心机电源, 3 000 r/min离心15 min, 将采血管放于其中进行离心, 毕后, 将上清液取出至Ep管中, 放于冰箱中保存备用, 待各组均已取血并离心后, 应用全自动生化分析仪对空腹血糖、血肌酐、尿素氮进行测定, 将各组大鼠放在代谢笼中, 继续进行同样条件的喂养, 对其进行观察, 并对24 h的尿液量进行记录和收集, 应用化学发光免疫分析仪对24 h尿蛋白进行测定。

MRI对移植细胞进行活体示踪并与肾脏组织切片对照: 采用德国Bruker公司7.0T MR仪(PharmaScan, 孔径16 cm), 表面线圈, 内镜32 mm, 视野30 mm×30 mm, 层厚0.5 mm, 分别于移植后8周进行MRI扫描。氯氟烷吸入麻醉后, 将大鼠取仰卧位, 上腹部放在线圈中央, 期间自主呼吸(频率50-80次/min), 低剂量麻醉剂持续麻醉。成像序列: T2加权弛豫增强快速采集(rapid acquisition with relaxation enhancement, RARE)序列: 重复时间2 780-4 200 ms, 回波时间36 ms, 反转角180°, 激励次数4-8, 矩阵256×384-512×384; 梯度回波快速小角度激发成像(fast low angle shot, FLASH)序列: TR 500 ms, TE 4.7 ms, 反转角40°, 激励次数4, 矩阵512×384; T1加权RARE序列: TR 1 300 ms, TE 7.5 ms, 反转角180°, 激励次数4, 矩阵256×256。MR检查结束后将全部大鼠处死, 取大鼠肾脏组织, 于体积分数10%加权溶液中固定, 常规取材、脱水、石蜡包埋切片, 苏木精-伊红染色、铁蓝染色后在光学显微镜下进行组织病理学观察、分析。

测量大鼠体质量、肾质量变化: 于移植8周末称各组大鼠体质量。将已取出的肾组织进行去除被膜处理, 随后称量各组大鼠肾脏质量, 并算出肾质量指数, 肾质量指数=肾脏质量(mg)/体质量(g)。

1.6 统计学分析 应用SPSS 19.0软件包对数据进行统计分析, 所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组定量数据的比较采用单因素方差分析, 多组之间的两两比较采用SNK-*q* 检验方法。P < 0.05为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 60只大鼠均进入结果分析。

2.2 各组大鼠血糖、血清胰岛素、血肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白水平比较 与正常对照组比较, 模型组空腹血糖、血肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白水平升高(P < 0.05), 血清胰岛素水平降低(P < 0.05); 与模型组比较, 实验组空腹血糖、血肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白水平均明显降低(P < 0.05), 血清胰岛素水平明显升高(P < 0.05), 见表1。

表1 各组空腹血糖、血肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白水平的比 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of fasting blood glucose, serum creatinine, urea nitrogen and 24-hour urinary protein levels among groups

指标	正常对照组	模型组	实验组
空腹血糖(mmol/L)	5.48±0.81	25.49±3.20 ^a	18.42±2.13 ^b
胰岛素(mIU/L)	32.15±3.41	7.47±0.98 ^a	20.15±2.72 ^b
血肌酐(μmol/L)	52.58±5.07	63.89±5.32 ^a	58.37±5.01 ^b
尿素氮(mmol/L)	7.52±0.78	12.35±1.29 ^a	9.11±0.84 ^b
24 h尿蛋白(mg)	0.44±0.22	1.98±0.41 ^a	1.46±0.27 ^b

表注: 与正常对照组比较, ^aP < 0.05; 与模型组比较, ^bP < 0.05。

2.3 各组阳性细胞与组织切片检测结果 内皮祖细胞移植后8周体外行MRI示踪, 发现实验组可见稍长T1短T2信号, 病灶边缘部位明显, 梯度回波FLASH序列较T2加权RARE序列明显, 其余组均未见明显低信号改变(图1)。对肾脏组织标本行苏木精-伊红、铁蓝染色后放在光学显微镜下, 实验组可观察到染色阳性细胞, 表明内皮祖细胞参与肾功能的改善(图2), 而模型组和正常对照组未发现阳性细胞。

2.4 各组大鼠体质量、肾质量变化 与正常对照组相比, 模型组及实验组肾质量指数显著升高(P < 0.05), 且模型组肾质量指数高于实验组(P < 0.05), 见表2。

表2 各组大鼠体质量、肾质量指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of rat body mass and kidney weight index among groups

组别	体质量(g)	肾质量指数(mg/g)
正常对照组	178.40±3.86	3.35±0.63
模型组	229.55±5.87 ^a	6.10±0.78 ^a
实验组	165.52±2.46 ^{ab}	5.25±0.73 ^{ab}

表注: 与正常对照组比较, ^aP < 0.05; 与模型组比较, ^bP < 0.05。

3 讨论 Discussion

目前糖尿病肾病的机制尚不清楚, 得到较多认同的观点是糖代谢紊乱及引起的一系列病理变化相关^[27], 通常表现为肾小球滤过率升高, 肾血流灌注及肾小球的毛细血管压增加, 最终导致弥漫性和结节性肾小球硬化, 出现蛋白尿、

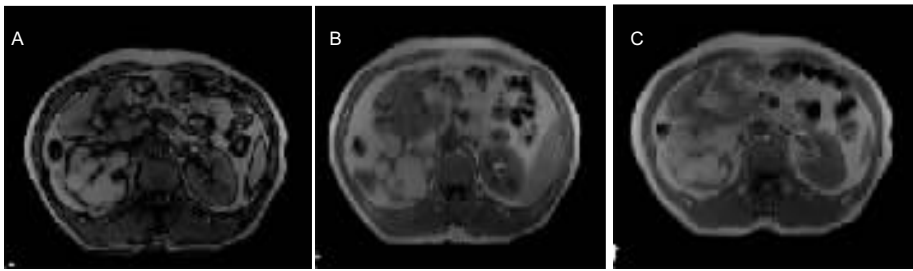


图1 各组大鼠肾MRI示踪

Figure 1 Renal MRI tracing of rats in each group

图注: 图中A-C分别为正常对照组、模型组与实验组。MRI示踪, 发现实验组可见稍长T1短T2信号, 病灶边缘部位明显, 梯度回波FLASH序列较T2加权RARE序列明显, 其余组均未见明显低信号改变。

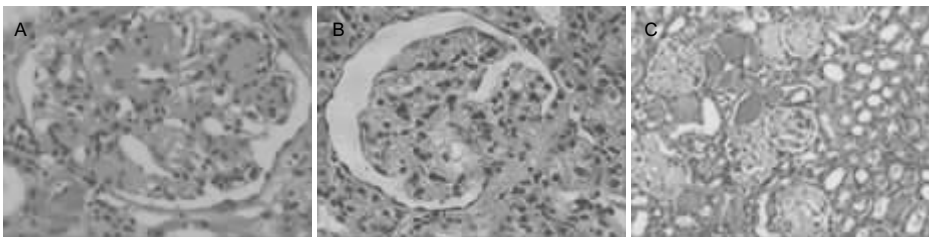


图2 各组大鼠肾组织切片(铁蓝染色, ×200)

Figure 2 Tiltan staining of the rat renal tissues in each group (×200)

图注: 图中A-C分别为正常对照组、模型组与实验组。实验组可观察到染色阳性细胞, 模型组和正常对照组未发现阳性细胞。

慢性肾功能不全等表现^[21-33]。糖尿病肾病是糖尿病的一种慢性微血管并发症。血管内皮细胞受损在肾脏微血管丢失中起重要作用。微脉管系统的进行性闭塞可引发肾小球毛细血管和管周毛细血管内皮功能的丧失, 进而出现肾组织的纤维化及肾小球毛细血管丛的塌陷, 是慢性进展性肾脏病的显著特征。因此, 血管内皮细胞的损伤修复及肾微血管的再生重建是目前肾脏病研究的重点。有研究显示, 慢性肾脏病患者血管修复能力下降和外周血内皮祖细胞数量减少、功能缺陷有关。血管内皮祖细胞是成熟血管内皮细胞的前体细胞。内皮祖细胞主要起源于骨髓, 当机体处于病理状态时, 在某些细胞因子、生长因子或趋化因子等的作用下能够在骨髓增生并动员到外周血, 特异性地归巢到受损组织并分化为内皮细胞, 从而促进血管的再生。有研究发现在病理条件下, 内皮祖细胞能够动员、增殖并分化为血管内皮细胞, 对损伤的内皮细胞进行修复, 并促使已损伤组织的血管新生。近年来对慢性肾损伤的修复的研究也发现, 给予内皮祖细胞干预后, 能够对慢性肾脏病损伤起到很好的修复作用, 是一种有效的修复方法。循环干细胞归巢至损伤部位是应用干细胞治疗的先决条件, 要实现内皮祖细胞归巢到特异组织, 需要了解内皮祖细胞的正常归巢机制及对归巢因子的识别机制。目前对于内皮祖细胞确切的归巢机制尚不完全明了, 但可以肯定的是一些靶组织趋化因子、黏附分子及细胞因子的上调表达与内皮祖细胞的归巢相关。SDF-1/CXCR4、VEGF等归巢因子可能起重要作用。SDF-1由骨髓基质细胞产生, 在肝、肾、脑等部位均有表达, CXCR4在造血祖细胞上广泛表达。内皮祖细胞也是一种CD34⁺祖细胞, 有研究表明CXCR4在内皮祖细胞表面高度表达, 大量研究表明SDF-1/CXCR4系统在内皮祖细胞迁移、动员、归巢、存活的各个环节发挥着作用, SDF-1在介导内皮祖细胞归巢到缺血缺氧组织并促进新生血管形成过程中起重要作用, 是归巢的最终通路。内皮祖细胞移植作为一种新的细胞治疗方法, 能够促进缺血组织

血管新生在国内外均有报道。有实验发现缺血再灌注肾损伤后6 h内, 循环血中的内皮祖细胞被快速动员并暂时储存在脾脏, 6 d后, 内皮祖细胞归巢至肾髓质的乳头部, 将肾髓质乳头部富集的内皮祖细胞移植到缺血再灌注肾损伤小鼠体内, 肾髓质间质中能够见到荧光标记的内皮祖细胞, 并有改善肾功能的作用。有关研究显示, 内皮祖细胞移植后通过转化为内皮细胞, 整合到肾小球内皮层, 减轻抗Thy1.1肾炎大鼠肾小球内皮的损伤, 体外培养的内皮祖细胞分泌大量的血管内皮生长因子, 提示也可能通过旁分泌起作用。近来, 国内已有关于内皮祖细胞移植促进外周血管新生及心脏缺血再灌注损伤区血管新生的报道。

经注射链脲佐菌素来构建1型糖尿病模型, 并于72 h后于尾部取血行血糖测定, 随机血糖>16.7 mmol/L表示造模合格, 并将其用于后续实验。内皮祖细胞经Fe₂O₃-多聚左旋赖氨酸标记后转至上述大鼠体内, 适宜条件下喂养, 进行密切观察发现有典型糖尿病的症状出现, 并且于8周末称各组大鼠体质量, 结果提示经尾静脉注射内皮祖细胞能够改善其状态。各组于8周末动脉取血行生化指标检测, 发现实验组大鼠空腹血糖、肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白的水平均较模型组明显降低, 而血清胰岛素水平较高, 提示内皮祖细胞不仅能够对血糖起调控作用, 对肾功能不全状态亦能发挥影响。内皮祖细胞移植是目前许多疾病治疗的理想方案, 无创性示踪是对其治疗效果进行检测的重要手段。MRI以其高三维分辨率、较长的成像时间窗而能够对细胞迁移情况进行观察, 并且其对比剂在低浓度时即能形成对比, 因此研究应用Fe₂O₃-多聚左旋赖氨酸对内皮祖细胞进行标记, 进而探讨其在糖尿病肾病大鼠肾脏方面的影响。对内皮细胞移植组大鼠应用MRI进行体外活体示踪, 能够检测到Fe₂O₃-多聚左旋赖氨酸标记的内皮祖细胞, 随后将大鼠处死并行肾组织切片观察, 其结果与示踪结果一致。

提示内皮祖细胞能在大鼠肾组织内很好的存活。总之,

通过体外活体示踪发现内皮祖细胞能够在大鼠肾组织内很好的存活, 并且对其空腹血糖、血肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白及血清胰岛素水平起到很好的调节作用, 在一定程度上对糖尿病肾病的改善其重要作用。

致谢: 十分感谢参与实验的董曦、杨晶菁与何新老师。

作者贡献: 冯娜, 董曦, 进行实验设计, 实验实施为冯娜、董曦、杨晶菁、何新, 实验评估为董曦、杨晶菁, 资料收集为冯娜、董曦、杨晶菁、何新, 冯娜成文, 董曦审核。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 实验方案经河北医科大学的实验动物中心伦理委员会批准, 批准号为 1202094。实验动物在戊巴妥麻醉下进行所有的手术, 并尽一切努力最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 冯娜对于研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- 王彦春,张俊峰,魏殿军,等. 胱抑素C和 β 2-微球蛋白对糖尿病肾病早期诊断的价值及相关性[J]. 广东医学,2014,12(17):2715-2717.
- 李明,陈慧卿,刘迅,等. 临床常用肾小球滤过率评估方程在2型糖尿病患者中的效能比较[J]. 中华糖尿病杂志,2012,4(6):334-339.
- 尚瑜,王兵. 100例老年糖尿病肾病住院患者初诊时情况及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2013,33(15):3576-3577.
- 卢岚敏. 2型糖尿病患者糖尿病肾病相关危险因素分析[J]. 中国实用医刊,2014,41(3):91-95.
- 贾晓炜,栾进,张南雁,等. 2型糖尿病肾病患者肾小管功能相关因素分析[J]. 武警医学,2013,24(5):387-389.
- 陈仪. 糖尿病肾病患者的中医护理[J]. 中医临床研究,2012,4(5):103-104.
- Ivanac-Jankovic R,Lovcic V,Magas S,et al.The novella about diabetic nephropathy.Acta Clin Croat.2015;54(1):83-91.
- An Y,Xu F,Le W,et al.Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy.Nephrol Dial Transplant.2015;30(2):257-266.
- 李梅,石成钢,尹琼丽,等. 血液透析与血液透析滤过对糖尿病肾病尿毒症毒素MMS和PENT的清除观察[J]. 心脑血管病防治, 2014, 3(9):186-188.
- 付饶,刘渤,张桂红. 前列地尔对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(5):446-447.
- Collins AJ,Foley RN,Chavers B,et al.United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States.Am J Kidney Dis.2012;59(1 Suppl 1): A7, e1-420.
- Teng B,Duong M,Tossidou I,et al.Role of protein kinase C in podocytes and development of glomerular damage in diabetic nephropathy.Front Endocrinol (Lausanne).2014;5:179.
- 范思均,何守志. 血管内皮生长因子A的选择性剪接与眼内新生血管的生成[J]. 中华眼科杂志,2011,47(4):373-377.
- Lu Y,Gong Y,Lian J,et al.Expansion of Endothelial Progenitor Cells in High Density Dot Culture of Rat Bone Marrow Cells. PLoS One.2014;9(9):e107127.
- Ching YH,Sutton TL,Pierpont YN,et al.The use of growth factors and other humeral agents to accelerate and enhance burn wound healing.Eplasty.2011;11(e41):429-449.
- atenaude A,Parker J,Kglsan A.Involvement of endothelial pro-generator cells in tumor vascularization.Micmvasc Res. 2010,79(3):217-223.
- 蒋素华,邹建洲,刘红,等. 通过短时间预缺血改变肾小管上皮细胞命运诱导肾脏缺血耐受[J]. 中华肾脏病杂志,2011,27(1):198-202.
- Lee PS,Poh KK.Endothlia progenitor cells in cardiovascular diseases.World J Stem Cells.2014;6(3):355.
- Sambataro M,Seganfredo E,Canal F,et al.Prognostic significance of circulating and endothelial progenitor cell markers in type 2 diabetic foot.Int J Vasc Med.2014;2014: 589412.
- 陈蓉,余辉,贾振宇,等. 小鼠骨髓源性内皮祖细胞培养鉴定及7.0T磁共振成像研究[J]. 中华医学杂志,2011,91(37):2644-2647.
- 贾振宇,陈骏,滕皋军,等. 小鼠脾源性内皮祖细胞培养及7.0T磁共振单细胞成像初探[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(2):166-170.
- Gai M,Merlo I,Dellieplane S,et al.Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis:continuous glucose monitoring (CGM) analysis.Blood Purif.2014;38(1):68-73.
- Chen HZ,Chou CY,Hsiao YT,et al.Patients with diabetic as the primary kidney disease have a worse survival than patients with comorbid diabetes in chronic hemodialysis patients. Nephrology:Carlton.2015;20(3):155-160.
- Waanders F,Visser FW,Gans RO.Current concepts in the management of diabetic nephropathy.Neth J Med.2013; 71(9):448-458.
- He H,Liu X,Lv L,et al.Calcineurin suppresses AMPKdependent cytoprotective autophagy in cardiomyocytes under oxidative stress.Cell Death Dis.2014;5:e997.
- Meek RL,LeBoeuf RC,Saha SA,et al.Glomerular cell death and inflammation with high-protein diet and diabetes.Nephrol Dial Transplant.2013;28(7):1711-1720.
- Ilori TO,Wang Y,Blount MA,et al.Acute calcineurin inhibition with tacrolimus increases phosphorylated UT-A1.Am J Physiol Renal Physiol.2012;302(8):F998-F1004.
- 孙晓茹. 糖尿病肾病患者血清25-羟基维生素D和C-反应蛋白变化及意义[J]. 中国实用医刊,2014,41(21):52-54.
- 孙永波. 糖尿病肾病早期诊断的相关性研究[J]. 医学综述,2013, 19(11):2039-2042.
- 周梅生,王立明,韩澍,等. 肾移植术后将CCB替换为ARB控制高血压和蛋白尿的效果[J]. 中华器官移植杂志,2011,32(11): 655-658.
- 裴国勇. 血糖达标且不伴高血压的2型糖尿病患者微量尿清蛋白与动态血压关系探讨[J]. 中国全科医学杂志,2014,17(10): 1115-1118.
- 贾晓炜,栾进,张南雁,等. 2型糖尿病肾病患者肾功能相关指标的主成分分析[J]. 武警医学,2013,24(7):597-599.
- 江奕文. 2型糖尿病并发肾病的相关危险因素分析[J]. 中国基层医药,2014,21(6):892-893.