

罗格列酮对高脂饲料喂养肥胖大鼠肾脏 保护作用及其机制探讨*

孙晓东, 余叶蓉[△]

四川大学华西医院 内分泌科(成都 610041)

【摘要】 目的 观察罗格列酮对高脂饲料喂养的肥胖大鼠肾脏是否具有保护作用并探讨其机制。方法 雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组、肥胖组、罗格列酮组, 每组 8 只。分别予以普通饲料喂养 4 周后以生理盐水灌胃、高脂饲料喂养 4 周后以生理盐水灌胃或 4 mg/(kg·d) 罗格列酮灌胃。总共喂养 24 周后, 称重, 测量血液中的生化指标, 留取尿液测定尿白蛋白/肌酐比值(ACR), 测定主动脉血管舒张功能。观察肾脏形态学及肾小球 CD31 表达, 测定肾小球一氧化氮(NO)水平, Western blot 检测肾小球血管内皮生长因子(VEGF)蛋白水平。结果 肥胖组大鼠体质量、内脏脂肪质量、血游离脂肪酸(FFA)与甘油三酯(TG)水平较正常组增加($P < 0.05$); 与肥胖组比较, 罗格列酮组大鼠体质量无明显变化, 内脏脂肪质量、血 FFA 与 TG 下降($P < 0.01$), 但仍高于正常组($P < 0.05$)。肥胖组大鼠 ACR 水平较正常组增加($P < 0.01$), 罗格列酮组大鼠 ACR 较肥胖组降低($P < 0.01$), 但仍高于正常组($P < 0.05$)。肥胖组大鼠内皮依赖性舒张功能(EDV)较正常组受损($P < 0.05$), 罗格列酮组大鼠 EDV 较肥胖组大鼠改善($P < 0.05$), 接近正常大鼠水平($P > 0.05$)。与正常组比较, 肥胖组大鼠肾小球体积增大($P < 0.01$), CD31 表达增多($P < 0.05$); 罗格列酮组大鼠较肥胖组大鼠肾小球体积减小($P < 0.01$), CD31 表达减少($P < 0.05$), 接近正常大鼠水平($P > 0.05$)。与正常组比较, 肥胖组大鼠肾小球 VEGF 水平增高($P < 0.05$), 肾小球 NO 水平下降($P < 0.05$)。罗格列酮组大鼠较肥胖组大鼠肾小球 VEGF 水平降低($P < 0.05$), 但仍高于正常组($P < 0.05$), 肾小球 NO 水平增加($P < 0.05$), 但仍低于正常组($P < 0.05$)。结论 罗格列酮降低肥胖大鼠尿白蛋白排出量减轻肾小球肥大, 对肥胖大鼠肾脏有保护作用。其机制可能与改善脂质代谢, 纠正肾小球 VEGF-NO 轴失衡及改善血管内皮细胞功能有关。

【关键词】 肥胖 肾脏损害 罗格列酮

The Protective Effects of Rosiglitazone on Kidney in Diet-induced Obese Rats SUN Xiao-dong, YU Ye-rong[△].

Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: yerongyu@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate whether rosiglitazone has renal protective effects in diet-induced obese rats. **Methods** Wistar rats were randomly divided into normal control (NC), obesity (OB) and rosiglitazone (OB+R) group ($n=8$ in each group). The NC group was fed with normal diet. The OB and OB+R groups were fed with high-fat diet. Four weeks later, rosiglitazone [4 mg/(kg·d)] was given to the OB+R group by oral gavage. The other two groups were given the same amount of physiological saline in the same manner. After 24 weeks, urinary albumin/creatinine ratio (ACR) was measured. Endothelial function was determined by measuring vasodilatation of aorta. Renal tissues were collected for morphological and CD31 immunohistochemistry. Glomerular vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) levels were measured. **Results** Body weight, visceral fat, plasma free fatty acids (FFAs), plasma triglyceride and ACR levels increased significantly in the obese rats ($P < 0.01$). Rosiglitazone intervention decreased visceral fat, plasma FFAs, plasma triglyceride and ACR levels ($P < 0.01$), which were still higher than NC group ($P < 0.01$). ACR levels of the OB group were higher than those of NC group ($P < 0.01$), while those of OB+R group were lower than those in OB group ($P < 0.01$), but still higher than those of NC group ($P < 0.05$). Endothelium-dependent vasodilatation was impaired in the obese rats. Rosiglitazone intervention could enhance acetylcholine-induced vasorelaxation and improved endothelium-dependent vasodilatation ($P < 0.05$), which was similar to that in NC group ($P > 0.05$). Morphological and immunohistochemistry results showed glomerulomegalia, increased glomerular CD31 expression and increased

* 国家自然科学基金(No. 81070675)资助

[△] 通讯作者, E-mail: yerongyu@scu.edu.cn

proliferation of glomerular endothelial cells, which were improved by rosiglitazone ($P < 0.05$). Obese rats showed increased glomerular VEGF and reduced NO levels ($P < 0.05$). This imbalance of VEGF/NO was partly improved by rosiglitazone intervention ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion and has renal protective effects by improving the imbalance of VEGF/NO and endothelial dysfunction in diet-induced obese rats.

【Key words】 Obesity Kidney injury Rosiglitazone

罗格列酮 (Rosiglitazone) 为过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 激动剂, 具有增加胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗的作用。不少研究已证实罗格列酮对糖尿病肾病具有独立于降血糖之外的保护作用, 可减少患者尿白蛋白排出量, 减缓糖尿病肾病的进展^[1-3]。

肥胖相关性肾病的发生率近年来日益增多, 目前尚不清楚罗格列酮是否同样对肥胖相关性肾病具有保护作用。迄今为止的研究表明, 血管内皮细胞功能紊乱与微量白蛋白尿关系密切。我们前期研究发现高脂饮食诱导的肥胖大鼠尿白蛋白排出量增加, 其发生机理可能与高游离脂肪酸 (FFA) 血症通过诱导一氧化氮 (NO) 水平降低导致血管内皮生长因子 (VEGF) 的高水平表达 (VEGF-NO 轴失衡), 继而引起肾小球内皮细胞功能受损、尿白蛋白排出量增加有关^[4]。有研究发现, 罗格列酮可提高伴有微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者 NO 生物利用度, 改善血管内皮细胞功能, 并在体外可以抑制 VEGF 表达^[1, 5, 6]。因此, 本研究采用罗格列酮对高脂饮食诱导的肥胖大鼠进行干预, 观察罗格列酮是否能够通过纠正脂代谢紊乱, 改善血管内皮细胞功能及肾小球 VEGF-NO 轴失衡状态, 降低尿白蛋白排出量, 从而对肥胖大鼠肾脏起保护作用。

1 材料和方法

1.1 材料

去甲肾上腺素、乙酰胆碱 (Ach)、硝普钠 (SNP) 均为美国 Sigma 公司产品。FFA 试剂盒购自英国 Randox 公司。尿白蛋白放免测定试剂盒购自北京福瑞生物工程公司。活性氧 (ROS) 测定试剂盒购自上海杰美基因医药科技有限公司。高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 测定试剂盒购自武汉优尔生科技股份有限公司。NO 测定试剂盒购自北京碧云天生物技术有限公司。丙二醛 (MDA) 测定试剂盒购自北京碧云天生物技术有限公司。CD31 及 VEGF 抗体为美国 Santa Cruz 公司产品。罗格列酮购自重庆太极实业股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组 8 周龄健康雄性 Wistar 大鼠 (SPF 级), 体质量 200~220 g, 由成都达硕生物技术有限公司提供。适应性喂养 1 周后将大鼠随机分为正常组 (NC)、肥胖组 (OB) 和罗格列酮组 (OB+R)。正常组给予普通饲料喂养, 其余两组大鼠均给予高脂饲料喂养 (493 kcal/100 g), 造成食物诱导肥胖大鼠动物模型; 罗格列酮组在高脂饲料喂养 4 周后予以罗格列酮 4 mg/(kg·d) 每日一次灌胃干预, 其余两组大鼠给予等量生理盐水灌胃, 共灌胃 20 周。自由摄取水分及食物。

1.2.2 标本采集 喂养 24 周后, 测大鼠体质量, 收集大鼠尿液测定尿白蛋白及尿肌酐。心脏取血, 分离血清。取胸主动脉环在器官池中评估血管内皮细胞功能^[7]。分离腹腔内脏脂肪并称量。部分肾脏于福尔马林固定后 HE 染色和 CD31 免疫组织化学染色。分离肾小球用于 NO、ROS、VEGF 蛋白检测。

1.2.3 大鼠血液生化及尿白蛋白测定 常规方法测定血浆葡萄糖、血清 FFA、血浆总胆固醇、甘油三酯及 MDA, 酶联免疫法测定血浆 hs-CRP。尿白蛋白采用放射免疫分析方法测定。Jaffe 法测定血肌酐和尿肌酐浓度。尿白蛋白排出量用尿白蛋白/肌酐比值 (ACR) 来衡量。

1.2.4 大鼠血管舒张功能测定 大鼠经 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 迅速取出胸主动脉后置于冰冷的含 95% O₂ 和 5% CO₂ 混合气体饱和的 Krebs-Henseleit 液中。将主动脉剪成 3 mm 的血管环, 浸入含有 20 mL K-H 液的器官浴槽。两根不锈钢丝穿过主动脉环。所有血管环在器官浴槽内给予 1.0 g 的前负荷, 维持 60 min 达到预平衡, 其间每 20 min 换液 1 次。在浴槽中先加入 0.1 μ mol/L 去甲肾上腺素, 诱发血管环收缩, 当达到最大收缩时, 依次加入不同浓度的 Ach (10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L) 测定血管的内皮依赖性舒张功能 (EDV)。再次调整主动脉环达到预平衡, 然后在浴槽中加入去甲肾上腺素 (0.1 μ mol/L) 收缩主动脉环, 待其收缩张力达到最大时, 依次加入不同浓度 SNP (10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L) 测定非内皮依赖性血管舒张功能。

1.2.5 大鼠肾脏组织 HE 染色及 CD31 免疫组织化学染色 肾脏组织采用常规 HE 染色,为了观察肾小球内皮细胞增殖程度,本实验通过 CD31 免疫组化的方法标记肾小球内皮细胞。免疫组化方法采用 SP 法,3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,抗原修复后,滴加 CD31 抗体(1:50)及二抗,经 DAB 显色,苏木素复染。显微镜下观察免疫反应阳性结构的着色、分布情况。采用 Image pro-plus6.0 软件进行图像分析,以总光密度/总面积计算平均光密度(AOD)值。同时采用 Weibel 和 Gomez 公式估算肾小球体积:肾小球体积 = 面积^{1.5} × 1.38/1.01 (1.38:形态系数,1.01:大小分布系数)。

1.2.6 大鼠肾小球 NO 测定 分离的肾小球组织悬于 pH7.4 的 PBS 中,离心(10 000 × g, 20 min)后取上清用 Griess 法测定 NO 浓度。

1.2.7 大鼠肾小球 ROS 测定 肾小球 ROS 测定采用 2,7-二氯二氢荧光素二乙酯(DCFH-DA)方法。收集肾小球放入含有 10 μmol/L DCFH-DA 的 RPMI-1640 培养基中,37 °C 细胞培养箱内孵育 30 min。每 5 min 颠倒混匀 1 次,使细胞与 DCFH-DA 充分接触。然后用 PBS 洗涤细胞 3 次,荧光酶标仪测定平均荧光强度。

1.2.8 Western blot 分析大鼠肾小球 VEGF 蛋白表达 提取肾小球总蛋白,进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,经过电转移,加入 VEGF 抗体及二抗抗体后,显影,结果采用 Image pro-plus6.0 软件进行条带净灰度值分析,并将之与内参 β-actin 灰度值的比值作为相对表达量。

表 2 各组大鼠血生化相关指标(n=8)

Table 2 Blood parameters of rats in the studied groups (n=8)

Group	FFA (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	Glucose (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	MDA (μmol/L)
NC	0.36±0.12	0.48±0.17	1.49±0.23	5.72±0.32	0.88±0.24	1.69±0.25
OB	1.43±0.34*	1.62±0.55*	1.64±0.22	6.26±0.55	2.47±0.72*	4.76±0.49*
OB+R	0.99±0.18*·#	1.17±0.44*·#	1.60±0.38	5.96±0.48	1.40±0.42*·#	2.61±0.26*·#

* P<0.01, vs. NC group; # P<0.01, vs. OB group. FFA: Free fatty acid; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; hs-CRP: High-sensitive C reaction protein; MDA: Malondialdehyde

肥胖组大鼠 ACR (57.87±22.85)较正常组大鼠(15.19±5.52)升高(P<0.01)。罗格列酮组 ACR (25.66±13.40)较肥胖组大鼠降低(P<0.01),但仍高于正常组(P<0.01)。

2.4 各组大鼠主动脉血管舒张功能比较

在器官浴槽中加入不同浓度的 Ach 后,各组大鼠主动脉环均反应出不同程度的 EDV。正常组大鼠的主动脉环舒张良好,肥胖组大鼠 EDV 明显受

1.3 统计学方法

所有数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据进行单因素方差分析,组间均数差异采用 SNK 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

肥胖组大鼠体质量、内脏脂肪质量和内脏脂肪质量/体质量比值较正常组大鼠增高(P<0.01),腹型肥胖显著。说明本实验成功造成高脂肥胖动物模型,且与人类腹型肥胖相似。罗格列酮组大鼠体质量接近肥胖组大鼠,差异无统计学意义(P>0.05)。而内脏脂肪质量、内脏脂肪质量/体质量比值较肥胖组大鼠有所下降(P<0.05),但仍高于正常组(P<0.05),见表 1。

表 1 各组大鼠体质量、内脏脂肪质量比较(n=8)

Table 1 Biometric parameters of rats in the studied groups (n=8)

Group	Body mass (g)	Visceral fat (g)	Visceral fat/body mass (%)
NC	513.81±28.73	14.59±1.42	28.36±1.86
OB	703.45±89.82*	56.36±13.96*	79.51±12.76*
OB+R	714.02±75.13*	41.64±7.28*·#	58.20±7.54*·#

* P<0.01, vs. NC group; # P<0.05, vs. OB group

2.2 各组大鼠血生化相关指标比较

肥胖组大鼠血 FFA、甘油三酯、hs-CRP 和 MDA 水平较正常组增高(P<0.01),罗格列酮组较肥胖组大鼠上述指标降低(P<0.01),但仍高于正常组(P<0.05)。3 组大鼠血总胆固醇和血糖水平差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.3 各组大鼠 ACR 水平比较

损伤,差异有统计学意义(P<0.05)。罗格列酮组大鼠 EDV 较肥胖组大鼠明显改善,差异有统计学意义(P<0.05),与正常组大鼠比较,差异无统计学意义(P>0.05)。在器官浴槽中加入不同浓度的 SNP 后,3 组大鼠的主动脉环均出现良好的非内皮依赖性舒张反应,差异无统计学意义(P>0.05),见图 1。

2.5 各组大鼠肾脏形态学及 CD31 免疫组化结果

正常组大鼠肾小球各类细胞核清晰，系膜无增殖，球囊结构清楚；肥胖组大鼠肾小球细胞数明显增多，球囊腔增宽，肾间质炎细胞浸润，肾小球明显肥大 [(20.18±5.14) μm³ vs. (13.45±2.66) μm³, P<0.01]。罗格列酮组较肥胖组大鼠肾小球形态学病理改变减轻，肾小球体积减小 [(15.87±4.36) μm³, P<0.01]，与正常组大鼠比较，体积差异无统计学意义(P>0.05)，见图 2。

肥胖大鼠肾小球 CD31 的 AOD 值较正常组大鼠增高 [(0.119±0.012) vs. (0.091±0.009), P<0.05]，表达增多，表明肾小球内皮细胞增殖程度增加。而罗格列酮组肾小球 CD31(0.101±0.015)较肥胖组大鼠降低(P<0.05)，表达减少，提示肾小球内皮细胞增殖程度降低；与正常组大鼠比较，CD31 差异无统计学意义(P>0.05)，见图 2。

2.6 各组大鼠肾小球 ROS 水平和 NO 含量比较

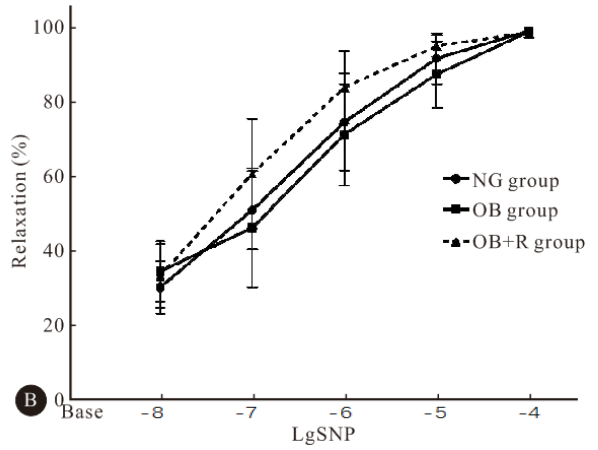
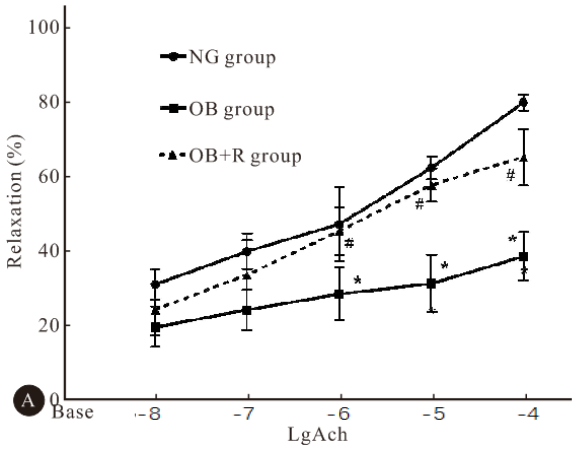


图 1 各组大鼠胸主动脉环对 Ach(A)和 SNP(B)的舒张反应

Fig 1 Vasorelaxation response of thoracic aorta segment to acetylcholine (A) and sodium nitroprusside (B) in the studied groups

* P<0.01, vs. NC group; # P<0.01, vs. OB group

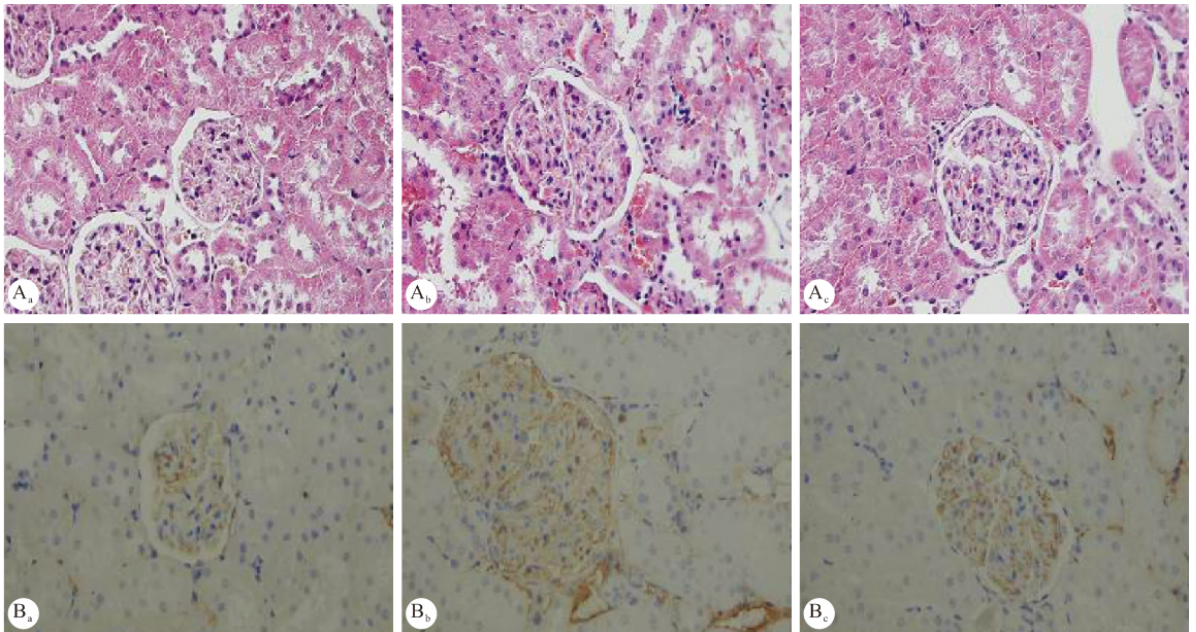


图 2 各组大鼠肾脏 HE (A)及 CD31 免疫组化(B)染色。×400

Fig 2 Histological features (A, HE staining) and CD 31 expressions (B, SP) in the studied groups. ×400

a: NC group; b: OB group; c: OB+R group

与正常组大鼠相比，肥胖组大鼠肾小球荧光强度增加 [(0.83±0.09) vs. (0.16±0.03), P<0.01]，提示肾小球局部 ROS 水平增高；而 NO 含量

减少 [(0.30±0.06) μmol/g vs. (0.54±0.09) μmol/g, P<0.01]，提示肾小球内皮细胞功能不全。罗格列酮组大鼠肾小球 ROS(0.44±0.07)较

肥胖组产生减少($P < 0.01$), NO 水平 $[(0.44 \pm 0.07) \mu\text{mol/g}]$ 增加($P < 0.01$)。与正常组大鼠比较,罗格列酮组大鼠肾小球 ROS 水平仍增高($P < 0.05$), NO 水平仍降低($P < 0.05$)。

2.7 各组大鼠肾小球 VEGF 蛋白表达水平比较

Western blot 结果显示,与正常组大鼠相比,肥胖组大鼠肾小球 VEGF 蛋白表达水平升高 $[(1.14 \pm 0.22) \text{ vs. } (0.34 \pm 0.09), P < 0.05]$;罗格列酮组 (0.45 ± 0.10) 较肥胖组降低($P < 0.05$),仍高于正常组($P < 0.05$),见图 3。

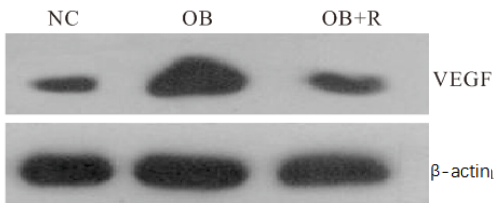


图 3 各组大鼠肾小球 VEGF 蛋白表达水平

Fig 3 Western blot analysis for the expression of VEGF protein in glomeruli in the studied groups

3 讨论

PPAR γ 激动剂在激活受体后,有改善胰岛素抵抗、降低血糖、改善脂质代谢、抑制炎症反应、保护血管等多种作用。众多研究已证实 PPAR γ 激动剂罗格列酮可以减少 2 型糖尿病患者尿蛋白水平,减缓糖尿病肾病的进展^[1-3, 8]。本研究发现,在高脂饮食喂养的同时给予罗格列酮干预后的大鼠尿白蛋白排泄率较肥胖组大鼠明显降低,并且伴随着肾小球体积减少,肾小球肥大程度减轻,提示罗格列酮同样可以减轻肥胖大鼠的慢性肾脏损伤。

内皮细胞功能受损可能是肥胖相关性肾病尿蛋白排出量增加的原因之一。有研究表明 PPAR γ 激动剂可以通过抗氧化和缓解慢性炎症来改善血管内皮细胞功能。给予代谢综合征患者罗格列酮治疗 12 周后,患者内皮依赖性血管舒张功能明显改善^[9]。罗格列酮还可以改善肥胖 Zucker 大鼠内皮依赖性血管舒张功能^[10]。本研究发现肥胖大鼠内皮依赖性血管舒张功能明显受损,而给予罗格列酮干预后,肥胖大鼠内皮依赖性血管舒张功能明显改善,罗格列酮明显提高了肥胖大鼠 Ach 诱发的内皮依赖性血管舒张反应,改善了血管内皮功能,进一步证实了罗格列酮可以通过改善内皮细胞功能保护肾脏。

我们前期研究发现,肥胖状态下,低水平的 NO 可能会导致 VEGF 代偿性增加,从而通过 NO 非依

赖通路促进肾小球内皮细胞增殖,使肾小球 VEGF-NO 轴处于失衡状态^[4]。目前已有研究证明罗格列酮能够抑制人脐静脉内皮细胞 VEGF 诱导的细胞迁移和增殖^[6]。本研究发现给予肥胖大鼠罗格列酮干预后,肾小球 VEGF 蛋白水平降低,肾小球 NO 水平增高,肾小球 CD31 表达减少,肾小球内皮细胞增殖程度减少。提示罗格列酮可以通过促进肾小球 NO 的生成,改善肾小球 VEGF-NO 轴的失衡状态抑制 VEGF 诱导的肾小球内皮细胞增殖,从而减少尿白蛋白排出量。

我们推测罗格列酮可能通过以下 3 条途径改善肥胖大鼠肾小球 VEGF-NO 轴失衡状态。首先,高 FFA 可以通过抑制 eNOS 磷酸化导致 NO 产生减少。而罗格列酮可以通过降低 FFA 水平,促进 eNOS 磷酸化,继而增加肾小球 NO 的产生。其次,慢性低度炎症和氧化应激增强可以促进 eNOS 辅助因子四氢生物喋呤氧化,从而使 L-精氨酸通过 eNOS 解耦联使 NO 产生减少^[4]。本研究发现罗格列酮可以降低血清中 hs-CRP 和 MDA 水平,降低肾小球 ROS 活性,降低炎症反应和氧化应激程度,纠正肾小球 NO/ROS 的不平衡,提示罗格列酮可能通过改善慢性低度炎症和氧化应激促进 NO 产生。第三,高 FFA 血症和慢性低度炎症诱导的 ROS 增多可以灭活 NO,形成过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻)。本研究发现给予罗格列酮干预后,肾小球局部 ROS 水平降低,提示罗格列酮有可能通过促进 eNOS 复偶联和 NO 的灭活减少促进 NO 水平的增高,纠正肾小球 NO/ROS 的不平衡。以上结果表明,罗格列酮可以通过减少脂毒性、慢性低度炎症和氧化应激纠正肾小球 VEGF-NO 轴的失衡,从而对肥胖大鼠肾脏起保护作用。

综上,本研究证实了罗格列酮可以降低肥胖大鼠尿白蛋白排出量减轻肾小球肥大,从而对肥胖大鼠肾脏有保护作用。其机制可能与纠正脂代谢,降低血 FFA 水平,纠正肾小球 VEGF-NO 轴失衡,改善内皮细胞功能有关。罗格列酮是否可能成为预防肥胖相关性慢性肾脏病变一种新的治疗方法,尚待大规模临床试验进一步证实,并且其具体的分子通路尚需通过体外实验进一步阐明。

参 考 文 献

- Hu W, Yu Q, Zhang J, *et al.* Rosiglitazone ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expression of Chemerin and ChemR23 in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Inflammation*, 2012; 35(4): 1287-1293. (下转第 33 页)

- Cell,2011;103(12):593-605.
- 12 Willems-Widyastuti A, Alagappan VK, Arulmani U, *et al.* Transforming growth factor-beta 1 induces angiogenesis *in vitro* via VEGF production in human airway smooth muscle cells. *Indian J Biochem Biophys*,2011;48(4):262-269.
 - 13 Lazarus A, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular homeostasis. *Proc Am Thorac Soc*,2011;8(6):508-511.
 - 14 王 瑛,但齐琴,王廷华.人胎儿脐带间充质干细胞培养及其鉴定.昆明医学院学报,2011;6(3):33-35.
 - 15 Wang S, Li Y, Zhao J, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model. *Biol Blood Marrow Transplant*,2013;4(13):14-21.
 - 16 Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med*,2012;1(1):44-50.
 - 17 万江波,蔡 黔,刘 毅.小腿肌肉移植骨髓间充质干细胞治疗大鼠糖尿病足溃疡的疗效观察.南方医科大学学报,2012;32(12):1730-1736.
 - 18 Vojtassák J, Danisovic L, Kubes M, *et al.* Autologousbiograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot. *Neuro Endocrinol Lett*,2006;27(2):134-137.
 - 19 Hou C, Shen L, Huang Q, *et al.* The effect of heme oxygenase-1 complexed with collagen on MSC performance in the treatment of diabetic ischemic ulcer. *Biomaterials*,2013;34(1):112-120.
 - 20 曾洪森,郭其森,管 燕等.非小细胞肺癌患者外周血淋巴结和肺癌组织中血管内皮生长因子 C 表达的相关性研究.中华肿瘤杂志,2011;33(7):527-528.
 - 21 张韶峰,李 析.胃癌组织中 PTEN, VEGF 表达与肿瘤新生血管形成.中国比较医学杂志,2008;18(12):25-28.
 - 22 斯学军,郑 伟.血管生成因子 VEGF、bFGF、TNF- α 及 PCNA 与子宫内膜异位症血管形成的相关性研究.浙江:浙江大学医学院附属第二医院妇科,2000.
 - 23 尚 峰,何志旭,汪浩文等.血管内皮生长因子基因转染的骨髓间充质干细胞移植对大鼠肺动脉高压的治疗作用.中华医学杂志,2011;91(26):1847-1851.
 - 24 Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E, *et al.* A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*,2011;674(2-3):353-358.
 - 25 Kim OJ, Hong SH, Oh SH, *et al.* Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction. *Stroke*,2011;42(9):2393-2402.
 - 26 Brohlin M, Kingham PJ, Novikova LN, *et al.* Aging effect on neurotrophic activity of human mesenchymal stem cells. *PLoS One*,2012;7(9):e45052.
 - 27 N Xiong, Z Zhang, J Huang, *et al.* VEGF-expressing human umbilical cord mesenchymal stem cells, an improved therapy strategy for Parkinson's disease. *Gene Therapy*,2011;18:394-402.
 - 28 王 瑛,周 宁,王庆萍等.人脐带干细胞移植对大鼠糖尿病足及 BDNF 表达的影响.四川大学学报(医学版),2013;44(6):931-934.

(2013-05-20 收稿,2013-07-19 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 28 页)

- 2 Tang SC, Leung JC, Chan LY, *et al.* Renoprotection by rosiglitazone in accelerated type 2 diabetic nephropathy: role of STAT1 inhibition and nephrin restoration. *Am J Nephrol*,2010;32(2):145-155.
- 3 Arora MK, Reddy K, Balakumar P. The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy. *Eur J Pharmacol*,2010;636(1-3):137-144.
- 4 Sun X, Yu Y, Han L. High FFA levels related to microalbuminuria and uncoupling of VEGF-NO axis in obese rats. *Int Urol Nephrol*,2013;45(4):1197-1207.
- 5 Kim EK, Lee JH, Oh YM, *et al.* Rosiglitazone attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Respirology*,2010;15(4):659-668.
- 6 Sheu WH. Rosiglitazone inhibits endothelial proliferation and angiogenesis. *Life Sci*,2006;78(13):1520-1528.
- 7 王意君,余叶蓉.黄芪对游离脂肪酸致血管内皮细胞功能损伤的保护作用.四川大学学报(医学版),2011;42(1):48-51.
- 8 Petrica L, Petrica M, Vlad A, *et al.* Nephro- and neuroprotective effects of rosiglitazone versus glimepiride in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*,2009;121(23-24):765-775.
- 9 Bahia L, Aguiar LG, Villela N, *et al.* Effects of rosiglitazone on endothelial function in non-diabetic subjects with metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*,2006;86(5):366-373.
- 10 Cosson E, Cohen-Boulakia F, Tarhzaoui K, *et al.* Capillary endothelial but not lymphatic function is restored under rosiglitazone in Zucker diabetic fatty rats. *Microvasc Res*,2009;77(2):220-225.

(2013-06-10 收稿,2013-10-09 修回)

编辑 吕 熙