

文章编号:1001-6880(2016)10-1540-06

化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏足细胞骨架蛋白的干预作用

陈志强^{1*}, 方敬², 徐晶², 张江华³, 李黎莉⁴¹河北省中医院肾内科, 石家庄 050017; ²河北中医学院基础医学院, 石家庄 050200;³河北医科大学中西医结合学院, 石家庄 050017; ⁴阳光融合医院肾内科, 潍坊 261000

摘要:通过化瘀通络中药对糖尿病肾病(DN)大鼠肾脏足细胞骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin的干预作用,探讨化瘀通络中药减少蛋白尿,防治DN的可能作用机理。选取健康雄性SD大鼠50只并按随机数字表法分为正常组(C组)10只,其余40只采用高糖高脂饲料联合1%链脲佐菌素(STZ)腹腔注射复制糖尿病(DM)大鼠模型,72 h后尾静脉取血检测血糖,血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol/L}$ 为糖尿病大鼠造模成功,成模大鼠再随机分为3组,分别为模型组(M组)、化瘀通络中药组(Z组)、厄贝沙坦组(I组)。各治疗组分别给予不同干预,16周后分别检测各组大鼠24 h尿蛋白(24 h UTP)、血凝及血小板参数等指标;采用蛋白质印迹法(Western-Blot)、实时荧光定量(Real-time PCR)方法检测各组大鼠肾脏足细胞骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin的表达情况。结果显示,与C组比较,其余各组大鼠24 h UTP明显升高($P < 0.01$),血凝、血小板相关指标均出现明显变化;与M组相比,24 h UTP均明显减少($P < 0.01$),血凝、血小板相关指标均有明显改善;与I组比较,中药组大鼠24 h UTP明显减少($P < 0.05$)。与C组相比,其他各组大鼠肾组织 α -actinin-4、Synaptopodin表达水平均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$);与M组相比,两治疗组两种蛋白表达均明显升高($P < 0.05, P < 0.01$);与I组比较,中药组大鼠Synaptopodin的基因和蛋白表达均明显上调($P < 0.05$)。以上结果说明化瘀通络中药可以降低糖尿病肾病大鼠尿蛋白,其机制可能与改善血液高粘、高凝状态,上调足细胞骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin,维持足细胞正常结构和功能有关。

关键词:糖尿病肾病;化瘀通络中药;尿蛋白;足细胞骨架蛋白

中图分类号:R255.4

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.10.007

Effect of Huayu Tongluo Traditional Chinese Medicine on Skeleton Protein in Podocytes of Rats with Diabetic Nephropathy

CHEN Zhi-qiang^{1*}, FANG Jing², XU Jing², ZHANG Jiang-hua³, LI Li-li⁴¹Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050017, China; ²HebeiCollege of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; ³Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; ⁴Sunshine Hospital, Weifang 261000, China

Abstract: To explore the intervention effect of Huayu Tongluo traditional Chinese medicine on diabetic nephropathy (DN) and its effect on skeleton protein. Ten rats were randomly selected as the normal group (C group) from 50 male Sprague-Dauley rats, the other 40 rats were injected with 1% streptozotocin (35 mg/kg) after fed high-fat and high-glucose diet for one month. The successful model rats (blood glucose $\geq 16.7 \text{ mmol/L}$) were randomly divided into three groups: model group (M group), Huayu Tongluo traditional Chinese medicine group (Z group), Irbesartan group (I group). Each treatment group was given corresponding intervention, once a day for 16 weeks. At the end of the 16th week, 24 h UTP, blood coagulation and platelet parameters were tested. The protein and mRNA expressions of α -actinin-4 and Synaptopodin in kidney tissue were examined by Western-blot and Real-time PCR methods. The results showed that 24 h UTP was significantly increased in other groups ($P < 0.01$) compared with C group, and in two treatment

groups it was also significantly improved ($P < 0.01$) compared with M group, and it reduced significantly in Z group than that in I group ($P < 0.05$). Similar results appeared that compared with C group, the expression of α -actinin-4 and Synaptopodin

reduced in other groups ($P < 0.01$), it was significantly higher in two treatment groups ($P < 0.01$) than that in M group, and expression in Z group was significantly higher ($P < 0.05$) than that in I group. The results indicated that Huayu Tongluo traditional Chinese medicine can reduce urinary protein in DN rats. The mechanism may be related to improve the high blood viscosity, hypercoagulable state and up regulating the expression of α -actinin-4 and synaptopodin.

Key words: diabetic nephropathy; Huayu-tongluo traditional Chinese medicine; urine protein; skeleton protein

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最常见、最严重的微血管并发症之一,是引起终末期肾病(ESRD)的主要原因^[1]。在该病发展过程中,蛋白尿扮演着重要角色,不仅是其特征性的临床表现,还是该病进展的独立危险因素,因此,蛋白尿成为该病治疗的核心环节,而蛋白尿的产生与足细胞骨架蛋白有着密切关系,其蛋白的异常表达是导致蛋白尿的重要机制之一。目前,血管紧张素受体拮抗剂(ARB)是临床治疗DN的首选药物之一,并且研究报道,此类药物除降压作用外,在降低蛋白尿、调节血液高凝状态及足细胞相关蛋白等方面虽表现出一定作用,但在应用中有血肌酐的限制及升高血钾等副作用^[2,3]。近年来,中医药对DN的病机有了更深层次的认识,提出瘀血阻络为DN的核心病机,据证立法,依法选药,在治疗DN的中药复方中化瘀通络中药也随之成为常规用药,其疗效也得到诸多医家的普遍认可,为了进一步明确化瘀通络药的作用靶点和机制,本实验以高糖高脂饲料联合小剂量腹腔注射链脲佐菌素(STZ)诱导DN大鼠为观察对象,并通过化瘀通络中药进行干预,以足细胞骨架蛋白为切入点,探讨化瘀通络中药减少蛋白尿,防治DN的可能作用机制和靶点,为临床优化配伍提供理论依据。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

清洁级健康雄性SD大鼠50只,4~5周龄,体重80~100 g,购自河北医科大学动物中心,动物许可证号SCXK(冀)2013-1-003。

1.2 药物

化瘀通络中药颗粒:丹参(批号:402300T,1.8 g/袋,等同于10 g饮片),川芎(批号:401235T,1.3 g/袋,等同于6 g饮片),地龙(批号:402044T,1.0 g/袋,等同于10 g饮片),水蛭(批号:408244T,1.5 g/袋,等同于3 g饮片),全蝎(批号:406498T,1.0 g/袋,等同于3 g饮片);化瘀通络中药颗粒由广东一方制药有限公司惠赠。

厄贝沙坦片(批号:2A368,0.15 g/片,赛诺菲制

药有限公司)。

1.3 仪器与试剂

链脲佐菌素(STZ, Enzo Life Science公司);全自动酶标仪(BioTek公司);大鼠尿蛋白ELISA试剂盒(上海蓝基生物科技有限公司);GeneGeniusBOX全自动凝胶成像系统(英国 Syngene公司);Eco实时定量PCR仪(美国 Illumina公司);兔抗大鼠 α -actinin-4、Synaptopodin多克隆抗体(购自英国 Eter-life公司);TRIzol Reagent(Life technologies公司);M-MLV反转录试剂盒(美国 Invitrogen公司);RNA酶抑制剂(美国 Invitrogen公司),引物(上海生工生物工程有限公司);其余试剂均为国产分析纯。

2 实验方法

2.1 造模与分组

50只SD大鼠普通饲料适应性喂养1周后,随机检测尿糖、尿蛋白阴性。按照随机数字法选取10只作为正常组(C组),剩余40只大鼠给予高糖高脂饲料喂养4周,第4周末禁食不禁水12 h后,一次性腹腔注射1% STZ(35 mg/kg),72 h后测尾静脉血糖,血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol/L}$ 为DM造模成功。将36只成模大鼠随机分为模型组(M组)12只;化瘀通络中药组(Z组)12只;厄贝沙坦组(I组)12只。

2.2 给药方法

DM大鼠造模成功1周后,根据动物体表面积比率换算等效计量法计算各组大鼠用药量^[4],Z组:丹参1.35 g/(kg·d),川芎1.08 g/(kg·d),地龙0.9 g/(kg·d),水蛭0.54 g/(kg·d),全蝎0.54 g/(kg·d),药物定容至1 mL/100 mg体重进行灌胃,厄贝沙坦组给予厄贝沙坦片13.5 mg/(kg·d),药物浓度为2 mg/mL,同时C组、M组大鼠灌以相应体积的饮用水,每日灌胃1次,连续灌胃16周。

2.3 标本采集与检测

2.3.1 24 h 尿蛋白定量(24UTP)

灌胃第16周末,将各组大鼠分别放入代谢笼,自由饮食,留取24 h尿液,离心10 min(3500 rpm),取上清,检测24 h尿蛋白定量。

2.3.2 血液指标

腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉大鼠(0.35 mL/100 g), 腹主动脉取血, 检测大鼠凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)。

2.3.3 蛋白质印迹法(Western-Blot)检测骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin

取 50 mg 大鼠肾组织, 提取总蛋白, 并用考马斯亮蓝法(Bradford)测定蛋白浓度。蛋白样本经 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后立即冰上转膜, 将转有蛋白的 PVDF 膜用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 加入一抗(兔抗大鼠 α -actinin-4 抗体, 稀释浓度 1:500; Synaptopodin, 稀释度 1:300), 4 °C 过夜, 弃去含有一抗的封闭液, 用 TBST 重复洗涤 3 次, 每次 5 min, 将洗涤后的一抗反应膜放入二抗工作液(山羊抗兔, 稀释浓度 1:5000)中, 弃去二抗, 用 TBST 洗涤, TMB 显色, 曝光洗片, 以目的蛋白条带的灰度值与 β -actin 条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对含量。

2.3.4 实时荧光定量(Real-time PCR)检测骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin

取肾组织约 30 mg, 用 Trizol 提取 RNA, 并检测其浓度及纯度, 依据 M-MLV 反转录试剂盒操作步骤, 将 RNA 反转录成 cDNA。引物序列: β -actin 上游: 5'-CGTGCCTGACATTAAAGAG-3', 下游: 5'-TT-GCCGATAGTGATGACCT-3', 产物长度 132bp; α -actinin-4 上游 5'-CCGAGCATGTGGACTAC-3', 下游: 5'-GATTCTCTACCTCGTTGATGG-3', 产物长度 175bp; Synaptopodin 上游 5'-CCACAGAGGCA-CATA-ATG-3', 下游 5'-GGATACAGAGTACAATAAGAGG-3', 产物长度 185bp; 采用 $\Delta\Delta C_q$ 法分析 mRNA 的相对表达量。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 所有数据资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各组数据先进行方差齐性检验, 若方差齐选择单因素方差分析 LSD 法, 若方差不齐采用非参数检验方法。

3 实验结果

3.1 各组大鼠 24h UTP 比较

与 C 组相比, 其余各组大鼠 24h UTP 水平均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与 M 组相比, 两治疗组 24h UTP 均有明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 两治疗组间比较, Z 组优于 I 组比较, 有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组大鼠 24h UTP 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of 24h UTP of rats in different groups at 16 w ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	24h 尿蛋白定量 24h UTP (mg/24h)
C group	6.30 \pm 0.95
M group	32.15 \pm 5.34 $^{\triangle\triangle}$
Z group	22.05 \pm 4.23 $^{\triangle\triangle * * \#}$
I group	26.13 \pm 3.23 $^{\triangle\triangle * *}$

注:与正常组比较, $^{\triangle\triangle} P < 0.01$; 与模型组比较, $^{**} P < 0.01$; 与厄贝沙坦组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, $^{\triangle\triangle} P < 0.01$; compared with model group, $^{**} P < 0.01$; compared with Irbesartan group, $^{\#} P < 0.05$

3.2 各组大鼠血凝各指标的比较

与 C 组相比, 其余各组血凝各指标均明显改变, 差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$); 与 M 组相比, 两治疗组各指标均有明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$); 两治疗组间比较, APTT 的改善 Z 组优于 I 组($P < 0.05$), 其他指标组间比较, 无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 各组大鼠血凝指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PT, INR, APTT and FIB of rats in different groups at 16 w ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	凝血酶原时间 PT (s)	国际标准化比值 INR	活化的部分凝血活酶时间 APTT (s)	纤维蛋白原 FIB (g/L)
C group	9.60 \pm 0.54	1.02 \pm 0.12	19.36 \pm 1.23	1.43 \pm 0.08
M group	7.87 \pm 0.44 $^{\triangle\triangle}$	0.74 \pm 0.03 $^{\triangle\triangle}$	15.73 \pm 0.78 $^{\triangle\triangle}$	1.77 \pm 0.18 $^{\triangle\triangle}$
Z group	8.85 \pm 0.43 $^{\triangle\triangle * *}$	0.83 \pm 0.09 $^{\triangle\triangle *}$	17.01 \pm 0.41 $^{\triangle\triangle * * \#}$	1.61 \pm 0.15 $^{\triangle *}$
I group	8.33 \pm 0.38 $^{\triangle\triangle *}$	0.82 \pm 0.05 $^{\triangle\triangle *}$	16.29 \pm 0.67 $^{\triangle\triangle * *}$	1.62 \pm 0.15 $^{\triangle\triangle *}$

注:与正常组比较, $^{\triangle} P < 0.05$, $^{\triangle\triangle} P < 0.01$; 与模型组比较, $^{\ast} P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; 与厄贝沙坦组比较, $^{\#} P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, $^{\triangle} P < 0.05$, $^{\triangle\triangle} P < 0.01$; compared with model group, $^{\ast} P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$; compared with Irbesartan group, $^{\#} P < 0.05$.

3.3 各组大鼠血小板参数的比较

与 C 组相比,其他各组的 PLT、PDW 均明显改变,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),模型组 MPV、PCT 明显改变,差异有统计学意义($P <$

0.01);与 M 组相比,两治疗组各指标均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);两治疗组间比较,无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠血小板参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of PLT, MPV, PCT% and PDW of rats in different groups at 16w($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	血小板计数 PLT ($\times 10^9/L$)	平均血小板体积 MPV (fL)	血小板压积 PCT (%)	血小板分布宽度 PDW (fL)
C group	820.25 ± 47.43	5.45 ± 0.27	0.43 ± 0.04	16.27 ± 0.34
M group	688.20 ± 29.13 △△	5.95 ± 0.41 △△	0.31 ± 0.06 △△	16.94 ± 0.41 △
Z group	748.64 ± 31.93 △△**	5.50 ± 0.26 **	0.46 ± 0.06 **	16.62 ± 0.33 △*
I group	728.60 ± 62.62 △△**	5.45 ± 0.29 **	0.41 ± 0.06 **	16.53 ± 0.27 △△*

注:与正常组比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$;与模型组比较, $*$ $P < 0.05$, $** P < 0.01$ 。

Note: compared with normal group, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$; compared with model group, $*$ $P < 0.05$, $** P < 0.01$.

3.4 各组大鼠肾组织足细胞 α -actinin-4、Synaptotodin 蛋白的表达

结果显示:与 C 组相比,其他各组大鼠 α -actinin-4、Synaptotodin 蛋白表达均明显降低($P <$

0.01);与 M 组相比,两治疗组两种蛋白表达均明显升高($P < 0.01$);两治疗组间比较,Synaptotodin 蛋白的表达 Z 组优于 I 组,有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组大鼠 α -actinin-4、Synaptotodin 蛋白的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The expression of α -actinin-4 and Synaptotodin proteins in each group by Western-blot ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	α -actinin-4/ β -actin	Synaptotodin/ β -actin
C group	0.543 ± 0.046	0.579 ± 0.039
M group	0.233 ± 0.047 △△	0.161 ± 0.032 △△
Z group	0.401 ± 0.027 △△**	0.406 ± 0.018 △△**#
I group	0.353 ± 0.008 △△**	0.350 ± 0.015 △△**

注:与正常组比较, $\triangle\triangle P < 0.01$;与模型组比较, $** P < 0.01$;与厄贝沙坦组比较, $#P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, $\triangle\triangle P < 0.01$; compared with model group, $** P < 0.01$; compared with Irbesartan group, $#P < 0.05$.

3.5 各组大鼠肾组织足细胞 α -actinin-4、Synaptotodin 基因的表达

结果显示:与 C 组相比,其他各组大鼠 α -actinin-4、Synaptotodin 基因表达均明显降低($P <$

0.01);与 M 组相比,两治疗组两种基因表达均明显升高($P < 0.01$);两治疗组间比较,Synaptotodin 的基因表达 Z 组优于 I 组,有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 各组大鼠 α -actinin-4、Synaptotodin mRNA 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The expression of α -actinin-4 and Synaptotodin mRNA in each group by Real-Time PCR ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	α -actinin-4 m RNA ($2^{-\Delta\Delta Cq}$)	Synaptotodin m RNA ($2^{-\Delta\Delta Cq}$)
C group	1	1
M group	0.320 ± 0.061 △△	0.390 ± 0.053 △△
Z group	0.618 ± 0.063 △△**	0.588 ± 0.035 △△**#
I group	0.561 ± 0.057 △△**	0.530 ± 0.037 △△**

注:与正常组比较, $\triangle\triangle P < 0.01$;与模型组比较, $** P < 0.01$;与厄贝沙坦组比较, $#P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, $\triangle\triangle P < 0.01$; compared with model group, $** P < 0.01$; compared with Irbesartan group, $#P < 0.05$.

4 讨论与结论

足细胞损伤在 DN 发生发展过程中起着重要作用

用^[5],近年来国外研究报道,足细胞内存在着复杂的网状骨架结构,这些结构与周边细胞相互作用,在信号传导、感知微环境等方面起关键作用,当足细胞

骨架结构发生变化时,会导致一系列连锁反应,损伤足细胞结构,滤过功能障碍,蛋白尿产生^[6]。 α -actinin-4 是新近发现的 α -actinin 家族成员之一,在肾脏的表达主要定位于足细胞,是足突细胞上唯一表达的 α -actinin 的同分异构体,国外研究已经证实 α -actinin-4 的一端与 synaptopodin 作用将 F-actin 交联在一起,而另一端通过 $\alpha 3\beta 1$ 与肾小球基底膜相连,其基因和蛋白的表达对于维持足细胞正常的结构和功能起着非常重要的作用^[7-9]。Synaptopodin 为肾小球足细胞分化成熟的标志物,特异性分布于分化足细胞和脑端,其与足突的肌动蛋白微丝相连,维持足突的结构,足细胞骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin 的异常表达不仅可以导致足细胞足突融合、消失,还可使足细胞从肾小球基底膜上脱落,肾小球滤过功能破坏,肾脏毛细血管内大分子蛋白漏出,形成蛋白尿^[10]。

近年来,中医药对 DN 的病机有了更深层次的认识,提出瘀血阻络为 DN 的核心病机,或因气虚运血无力则血行缓慢,日久致瘀;或因阴虚火旺,煎熬津液,血液粘滞不畅,日久致瘀;或因痰湿、停饮、热毒等实邪阻滞致瘀;或因疾病日久,迁延不愈,由经及络亦可致瘀等,因此“瘀血阻络”成为 DN 发生、发展过程中的关键环节,化瘀通络药也成为复方中的基础用药。根据中医病因病机理论结合多年临床用药经验,发现在治疗 DN 的诸多复方中,无论以何种证型为基础,其中化瘀通络药丹参、川芎、地龙、水蛭、全蝎的使用频率都非常高,并且疗效可靠,遂拟定化瘀通络中药丹参、川芎、地龙、水蛭、全蝎组方为研究对象。活血化瘀药丹参、川芎可以调节血脂,降低血液黏度,全面调理 DN 大鼠肾脏血流动力学状态,还可减少系膜基质的沉积,降低生长因子和炎症因子表达水平,同时,川芎、丹参配伍能明显提高各自药效成分的药动学时间^[11-15]。虫类药性味辛咸,辛可通络,咸可软坚,其通经达络作用远胜于草本植物,DN 病程冗长,迁延不愈,虫类药的应用更是尤为必要,水蛭、全蝎、地龙,现代研究表明具有抗凝、抗血栓、改善高凝状态、改善早期 DN 大鼠肾脏高滤过、高灌注状态,增加肾脏血流量,提高肾小球滤过率,延缓肾小球硬化和肾小管损伤,此外,水蛭、地龙配伍还具有协同作用^[16-18]。纵观全方,诸药合用,配伍科学,共奏化瘀通络之效。我们前期的动物实验及临床观察均已证实化瘀通络中药治疗 DN 具有较好治疗效果^[19]。本实验结果显示化瘀通络中药

可以降低 DN 大鼠蛋白尿,对血凝、血小板参数等指标均有一定的调节作用,还可上调足细胞骨架蛋白 α -actinin-4、Synaptopodin 的表达。据此可推测化瘀通络中药对于血液高粘、高凝状态的改善作用、对足细胞骨架蛋白的调节作用为其降低蛋白尿,防治 DN 的作用靶点和机制之一。

参考文献

- Yang WD, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101.
- Chen CY(陈春宇), Chen ZQ(陈志强), Fang J(方敬), et al. Effect of Huayu Tongluo traditional Chinese medicine on kidney fibronectin and laminin expression of diabetic nephropathy rats. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2015, 27: 2134-2137.
- Sun XF(孙希锋), Yang X(杨晓), Fang Z(方展), et al. Effect and significance of losartan on α -actinin-4 in diabetic rats. *Chin Pharm Bull(中国药理学通报)*, 2008, 24: 875-879.
- Chen Q(陈奇). *Traditional Chinese Medicine Pharmacology Research Methodology (中药药理研究方法学)*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011. 1261-1263.
- Marshall, Sally M. The podocyte: a potential therapeutic target in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Design*, 2007, 13: 2713-2720.
- Brian S, Jharna S, William ES, et al. Reduction in podocyte density as a pathologic feature in early diabetic nephropathy in rodents: prevention by lipoic acid treatment. *BMC Nephrology*, 2006, 7: 6.
- Guan N(管娜), Ding J(丁洁), Zhang JJ(张敬京), et al. Relationship between expression of nephrin, podocin and α actinin with proteinuria in puromycin aminonucleoside nephrosis rats. *Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志)*, 2004, 20 (1): 26-32.
- Xing Y(邢燕), Ding J(丁洁), Fang QF(范青峰), et al. Increased expression of podocyte molecules might cause proteinuria in adriamycin-induced nephritic rats. *Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志)*, 2006, 22(1): 27-32.
- Asanuma K, Kim K, Oh J, et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of α -actinin in a isoform-specific manner. *J Clin Invest*, 2005, 115: 1188-1198.
- Li WG(李卫国). Podocyte response to Injury. *J Clin Pediatrics(临床儿科杂志)*, 2012, 30: 1091-1094.