

• 基础实验研究论著 •

不同饮食状态对糖尿病肾病模型大鼠尿蛋白检测结果影响分析

周淑红[#], 吕宏军, 施秉银[△], 崔波, 徐利

(西安交通大学医学院第一附属医院内分泌科 710061)

摘要:目的 探讨不同饮食状态对实验性糖尿病肾病大鼠尿蛋白检测结果的影响。方法 将清洁级健康雄性 SD 大鼠 72 只随机分为实验组($n=45$)和对照组(NC 组, $n=27$), 实验组大鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ)。两组大鼠分别在第 4、8、12、16 周留取正常饮食和禁食状态下 24 h 尿液采用放免法检测尿蛋白, 同时检测肾脏功能和形态。结果 糖尿病大鼠成模率为 73.1%, 并出现肾小球肥大和肾小球基底膜增厚等肾脏病理学改变。实验组大鼠进食和禁食状态下不同时间点尿蛋白、体质量和血糖与 NC 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。实验组大鼠禁食后不同时间点饮水量和尿量与 NC 组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同时间点尿蛋白与肾脏功能检测指标无关。结论 禁食状态下糖尿病肾病大鼠尿蛋白与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。尿蛋白不能动态反映糖尿病肾病早期功能和形态学变化。

关键词:蛋白尿; 糖尿病肾病; 饮食

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1157-03

Influence of dietary condition on urinary albumin level in rat model with diabetic nephropathy

Zhou Shuhong[#], Lv Hongjun, Shi Bingyin[△], Cui Bo, Xu Li

(Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the influence of different dietary condition on urinary albumin(UAlb) level in rat model with diabetic nephropathy(DN). **Methods** 72 specific pathogen free(SPF) male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group(NC group, $n=27$) and experiment group($n=45$), which were induced with intraperitoneal injection of streptozotocin for once. At 4, 8, 12 and 16 weeks after injection, 24 h urine of mice, under normal diet and absolute diet, in both groups were collected and measured for UAlb levels by immunoturbidimetry, and functional and morphologic changes of kidney were examined. **Results** The rate of developed diabetes mellitus(DM) model in SD rats, with pathologic changes of renal glomerulus hypertrophy and glomerular basement membrane thickening, was 73.1%. There was significant difference of urinary protein level, body weight and blood glucose level between mice in experiment group under normal diet or absolute diet, detected at different time, and mice in NC group($P<0.05$), but no statistical difference of volume of drinking and urine, detected at different time, could be demonstrated between the two groups($P>0.05$). There was no correlation between levels of urinary protein and kidney function at different time($P>0.05$). **Conclusion** Absolute diet could not affect urinary protein level in rat with DN. Urine level of protein could not dynamically inflect the functional and morphologic changes of kidney at early stage of DN.

Key words: proteinuria; diabetic nephropathies; diet

目前研究糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)机制最常用的是动物模型,所以本研究采用一次性腹腔注射 60 mg/kg 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)建立糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠模型^[1],随着时间延长出现不同程度 DM 肾损害。留取在代谢笼中的大鼠尿标本检测尿蛋白时观察到在正常进食和禁食状态下尿量和饮水量明显不同,通过比较不同时间点不同饮食状态下检测的尿蛋白水平,探讨其与相应肾脏的病理变化之间的相关性,为 DN 动物模型的尿蛋白检测提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和 DM 模型的建立 选用健康雄性 SD 大鼠 72 只,清洁级,体质量(210 ± 30)g,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,适应性喂养 3 d 后根据体质量随机分为实验组(DM 组, $n=45$)和对照组(NC 组, $n=27$)。禁食 12 h 后 DM 组大鼠一次性腹腔注射新配制 STZ 60 mg/kg,用枸橼酸钠缓冲液(0.1 mol/L, pH 4.5)配制。NC 组大鼠注射等体积枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液。DM 组大鼠给药 72 h 后用血糖试纸(美国强生稳步血糖仪)检测尾静脉随机血糖,第 6 天用同样方法

复测随机血糖,以两次随机血糖均大于 16.7 mmol/L 确定为 DM 模型建立成功,未成模鼠退出 DM 组。各组大鼠在同一动物房内分笼饲养,每笼 4 只,普通自由饮食。第 7 天开始每周在同一时间点监测 1 次随机血糖和正常饮食状态下体质量,持续喂养至第 16 周。

1.2 标本收集及检测 两组大鼠分别于成模后第 4、8、12、16 周随机抽取 5~9 只,于实验结束前 72 h 选取同一时间点称随机体质量,用血糖试纸检测随机尾静脉血糖,将大鼠放入代谢笼中适应 1 d;第 2 天监测自由摄食量、饮水量和尿量;第 3 天禁食,但自由饮水,监测饮水量和尿量。实验结束时均称空腹体质量,用血糖试纸检测尾静脉空腹血糖。并用 10%水合氯醛腹腔麻醉,心脏取血,随后取左、右肾称质量,取右肾部分组织放入 10%中性甲醛混合液中固定,石蜡包埋,切成 4 μ m 厚切片,脱蜡水化,HE、PAS、PASM 染色。取血清检测血肌酐和尿素氮(全自动生化仪)。24 h 尿标本 2 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,取上清液 5 mL 检测尿清蛋白(放射免疫法,北京福瑞生物工程公司,ng/mL)和尿肌酐(全自动生化仪, μ mol/L)^[2]。

1.3 肾脏形态及功能相关检测指标计算方法

1.3.1 大鼠肾小球滤过率(GFR,mL/g)=(尿肌酐/血肌酐)×尿量/体质量^[3]。

1.3.2 尿清蛋白排泄率(Malb,mg/d)=尿量×尿蛋白×10⁻⁶。

1.3.3 处死后动物取左、右肾用 4℃冷生理盐水在无菌玻璃皿中快速冲洗并用吸水纸吸干后运用电子天平精确称质量,根据公式“肾肥大指数(KW/BW)=[双侧肾脏质量(KW)之和(g)/体质量(BW,g)]×100%”进行计算^[4]。

1.3.4 根据 HE、PAS、PASM 染色结果对各组大鼠肾小球病变进行综合评估,每只大鼠随机选取 20 个不重复高倍(×400)视野下肾小球,将肾小球病变按肾小球基底膜堆积指数(ECM)堆积情况分为 4 级:ECM 占肾小球面积的 0%~<25%,计 0 分;ECM 占肾小球面积的 25%~<50%,计 1 分;ECM 占肾小球面积的 50%~75%,计 2 分;ECM 占肾小球面积大于 75%,计 3 分。并计算平均积分作为 ECM^[5]。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS17.0 统计软件,正态

资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态资料用中位数(Median)和四分位数间距(quartile interval)表示,在进行假设检验时进行正态性转换。两组在不同时间点结果变量比较采用析因设计方差分析;不同饮食状态下两组结果变量比较采用重复测量方差分析。非正态资料相关性分析采用 spearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病理学光镜变化 NC 组大鼠可见肾小体毛细血管内皮细胞排列整齐,毛细血管祥形态规则,血管腔内少量红细胞残留,在各时间点均无显著病理改变。DM 组大鼠第 4 周时肾小体体积增大,系膜基质略增厚;第 8 周时系膜基质增多,毛细血管壁增厚,管腔变窄,肾小管部分上皮细胞有空泡变性;第 12 周时肾小球基膜明显增厚,肾小管上皮细胞有空泡变性;第 16 周时随病程进展出现肾脏病理改变的大鼠比例升高。

2.2 正常饮食状态下不同时间点两组大鼠尿蛋白和相关检测指标比较 时间序列不影响组间差异,无交互作用,见表 1。

表 1 正常饮食状态下不同时间点各检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间 (周)	<i>n</i>	摄食量 (g/d)	饮水量 (mL/d)	尿量 (mL/d)	体质量 (g)	尿蛋白[中位数 (四分位数间距),mg/d]	随机血糖 (mmol/L)
0(第 6 天)							
NC 组	27	—	—	—	268.31±24.17	—	5.55±0.55
DM 组	33	—	—	—	279.47±20.09	—	28.31±0.23*
4							
NC 组	6	25.30±4.60	40.0±28.5	10.80±5.45	455.20±29.54	0.12(0.08)	4.48±0.15
DM 组	7	56.21±5.25*	300.0±56.9*	197.43±42.55*	303.29±46.61*	0.25(0.27)*	28.07±8.91*
8							
NC 组	7	23.14±5.81	30.00±5.00	14.93±2.46	521.71±42.59	0.16(0.09)	4.33±0.51
DM 组	8	50.81±8.27*	227.50±41.75*	156.50±20.74*	331.88±71.39*	0.25(0.66)*	28.88±8.32*
12							
NC 组	7	22.33±5.05	40.00±10.95	12.35±4.73	582.33±85.35	0.11(0.11)	4.29±0.32
DM 组	9	51.77±8.60*	214.44±44.82*	160.33±38.63*	328.22±55.96*	0.22(0.25)*	28.06±4.87*
16							
NC 组	7	30.75±25.14	28.75±17.50	14.00±3.92	588.00±52.05	0.14(0.25)	4.76±0.42
DM 组	9	53.94±11.32*	240.00±57.06*	192.44±42.85*	339.67±51.33*	0.28(0.13)*	28.62±3.26*

*: $P<0.05$,与同时间点 NC 组比较;—:表示未测。

2.3 禁食状态下不同时间点两组大鼠尿蛋白和相关检测指标比较 见表 2。

2.4 同时间点两组大鼠正常饮食、禁食状态下尿蛋白和相关检测指标重复测量比较 同时间点正常饮食、禁食状态下两组大鼠饮水量和尿量同组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组间比较,差异也均有统计学意义($P<0.05$),饮食因素影响组间差异,有交互作用($P<0.05$);血糖和体质量同组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),饮食因素不影响组间差异,无交互作用($P>0.05$);第 12、16 周时尿蛋白同组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),第 4、8 周时差异无统计学意义($P>0.05$),饮食因素不影响组间差异,无交互作用($P>0.05$)。

2.5 不同时间点两组大鼠肾脏病理和功能检测指标比较 不同时间点 DM 组大鼠尿素氮、ECM、KW/FWT 高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),时间序列不影响组间差异,无交互作用($P>0.05$)。DM 组大鼠血肌酐、GFR 高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),时间序列影响组间差异,有交互作用($P<0.05$),DM 组大鼠第 8 周血肌酐、GFR 开始有下降趋势($P<0.05$),见表 3。

2.6 尿蛋白与肾脏功能检测指标的 spearson 相关分析 DM 组不同时间点以尿蛋白为因变量,KW/FWT、尿素氮、血肌酐和 GFR 为自变量进行等级相关性分析,均无相关性($P>0.05$)。

表 2 禁食状态下不同时间点各检测指标比较($\bar{x}\pm s$)						
时间(周)	<i>n</i>	饮水量(mL/d)	尿量(mL/d)	空腹体重质量(g)	尿蛋白[中位数(四分位数间距),mg/d]	空腹血糖(mmol/L)
4						
NC 组	6	21.03±12.05	24.60±10.38	440.20±32.68	0.14(0.09)	4.28±0.35
DM 组	7	26.67±11.55	29.91±13.60	271.71±48.18*	0.23(0.083)*	15.07±8.91*
8						
NC 组	7	21.43±8.52	20.07±7.52	489.43±42.90	0.19(0.02)	4.13±0.41
DM 组	8	30.63±11.48	40.08±11.09	278.00±54.17*	0.30(0.38)*	16.88±8.32*
12						
NC 组	7	25.83±12.41	24.05±9.65	546.33±76.89	0.12(0.10)	4.16±0.54
DM 组	9	27.78±7.55	37.80±9.27	313.00±44.26*	0.36(0.36)*	16.06±4.87*
16						
NC 组	7	27.50±41.33	36.00±18.57	540.0±71.53	0.25(0.44)	4.28±0.22
DM 组	9	36.11±19.65	48.33±16.88	290.72±37.24*	0.36(0.39)*	20.62±3.26*

*: $P<0.05$,与同时时间点 NC 组比较。

表 3 不同时间点两组大鼠肾脏病理和功能检测指标比较($\bar{x}\pm s$)						
时间(周)	<i>n</i>	KW/FWT(%)	尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μ mol/L)	ECM	GFR (mL/g)
4						
NC 组	6	7.35±0.86	9.85±1.00	44.92±14.35	0.22±0.20	3.04±1.57
DM 组	7	12.99±3.06*	18.52±6.82*	50.36±10.65*	0.60±0.29*	13.22±4.75*
8						
NC 组	7	6.61±0.36	6.75±0.92	45.99±4.60	0.30±0.22	5.26±1.60
DM 组	8	12.87±1.60*	17.89±8.47*	62.67±13.55*	0.69±0.38*	16.94±7.56*
12						
NC 组	7	6.46±0.60	4.84±0.90	57.78±9.39	0.28±0.15	4.29±0.75
DM 组	9	12.02±0.72*	16.57±6.09*	47.23±6.19*	0.79±0.28*	13.09±3.34*
16						
NC 组	7	6.63±0.52	6.90±0.77	58.30±6.69	0.29±0.08	3.40±0.79
DM 组	9	13.46±1.98*	20.92±9.50*△	42.77±9.50*	0.79±0.30*	6.17±2.23*△

*: $P<0.05$,与同时时间点 NC 组比较;△: $P<0.05$,与同组第 8 周比较。

3 讨 论

目前研究 DN 的动物模型均由建立 DM 动物模型获得,STZ 诱导的模型是最常用的,在本实验中用 STZ 一次性 60 mg/kg 腹腔注射制备 DM 动物模型,成模率为 73.1%,与相关文献报道相似^[6]。肾脏病理切片出现 DN 特征性病理损害,同时 KW/WT、ECM 和尿蛋白在 DM 组明显高于 NC 组也与此一致。DM 组在第 4 周 GFR 增高,从第 7 周开始降低,提示此时已从初期的高滤过状态逐步下降,呈进行性变化,与 NC 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与文献报道基本一致^[7]。根据本研究中 DM 组表现,在第 16 周实验结束时肾脏病理损害处在相当于 Mogensen 分期的 2~3 期,并以 3 期为主,可用于 DN 早期的相关实验研究^[8]。

尿清蛋白是反映 DM 肾损害的最主要的标志物质之一^[9],定量检测方法优于定性检测^[10],而且饮食是影响尿蛋白检测的多种因素之一。本研究观察到正常饮食状态下不同时间点 DM 组大鼠饮水量、尿量和尿蛋白均比 NC 组明显增高,体重质量降低,差异有统计学意义($P<0.05$),血糖增高,符合 DM 大鼠的“三多一少”的特点,且尿蛋白增高,并出现肾脏损害;禁食状态下不同时间点 DM 组大鼠尿蛋白、血糖比 NC 组

增高,体重质量降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但饮水量和尿量差异无统计学意义($P>0.05$)。两组大鼠同时时间点正常饮食、禁食状态下饮水量和尿量比较,差异有统计学意义($P<0.05$),饮食因素参与了组间差异;而饮食因素对血糖和体质量的影响与组间差异无关($P>0.05$)。所以禁食后实验性 DM 大鼠尿量和饮水量与 NC 组的差异消失,而体质量和血糖的组间差异仍存在。禁食后两组大鼠尿蛋白均较进食时略增高,尤其在第 12 周和 16 周增高的趋势更明显,自身前、后比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而且不同时间点组间差异也有统计学意义($P<0.05$),说明禁食对尿蛋白检测的影响是有限的。尿蛋白的增加可能与禁食后饮水量的下降同时尿量减少导致尿液浓缩有关。所以虽然不同的饮食状态对实验性 DM 大鼠尿蛋白的检测影响不显著,但仍应避免留取尿标本时禁食时间过长,易诱发 DM 酮症酸中毒导致大鼠死亡。

由于是在 DN 早期阶段,DM 组大鼠的尿蛋白、尿素氮和 ECM 随时间延长有逐渐加重的趋势,但其变化无统计学意义($P>0.05$)。而且在不同时间点 DM 大鼠尿蛋白与 KW/BW、尿素氮、血肌酐和 GFR 均无关($P>0.05$),提示在此阶段尿蛋白的检测不能动态反映肾脏病理损害变化,(下转第 1162 页)

3 讨 论

本研究通过 Meta 分析及系统评价探讨 VEGF 对原发性肝癌的诊断价值。通过文献检索,根据纳入及排除标准 16 篇文献入选。汇总灵敏度及特异度分别为 0.70、0.86,提示 VEGF 对于肝癌的诊断具有一定价值。VEGF 的 AUC 为 0.892 1,提示 VEGF 对原发性肝癌具有较好诊断价值。徐建业等^[17]通过 Meta 分析发现,甲胎蛋白(AFP)临界值若以中国抗癌协会推荐的 400 ng/mL 为标准,其汇总灵敏度仅为 0.42,虽然特异度较高(0.97),其 AUC 仅为 0.657 5。因此,相比 AFP,VEGF 有较好的诊断准确性,可用于原发性肝癌的诊断。

本研究异质性检验显示入选文献间存在显著异质性,通过 Meta 回归分析发现,病例组研究规模是导致异质性的主要来源。亚组分析提示小样本量文献具有较高同质性,而大样本文献异质性仍然明显。可能与大样本个体间差异显著如基础疾病、肝癌分期等有关,但入选文献均未报道肝癌患者基础疾病如慢性肝炎、肝硬化、酒精性肝脏疾病及肝癌临床分期情况等。

本文不足:(1)并非所有文献都具有完整病例谱、相同诊断标准,且均未采用盲法,可能引起偏倚和变异;(2)入选对象仅限于中国人群,语言仅限与中、英文,可能引起发表偏倚。

总之,肝癌患者血清 VEGF 水平明显升高,具有较好的灵敏度及诊断效能,可用于肝癌的早期诊断。与 AFP 联合检测可明显提高肝癌诊断的灵敏度及准确性。

参考文献

[1] 陈寒超,李玉英. AFP、AFU、VEGF 联检在 PHC 中的应用[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(4):327-329.

[2] 李润青,姜菲菲,赵秀英,等. Logistic 回归及 ROC 曲线综合评价 AFP、AFU、VEGF 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 北京医学,2010,32(12):961-964.

[3] 闫兆平,李群. VEGF 检测对肝细胞癌的诊断价值[J]. 齐鲁医学杂志,2209,24(1):13-14.

[4] 赵志国,李建辉,单保恩. 甲胎蛋白联合血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子Ⅱ检测肝细胞癌的研究[J]. 临床荟萃,2008,23(5):325-327.

[5] 李鹏,翟云,刘晖,等. 血清 AFP、GPC3、VEGF、IGF-Ⅱ 单独及联合检测对原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(25):2702-2706.

[6] 裴旭东,翟玉峰,张怀宏. 联合检测血清 VEGF 和 AFP 对诊断原发性肝癌的临床价值[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(7):1578-1579.

[7] 李敏,姚登福,董志珍,等. 人肝癌组织及外周血 VEGF 表达水平定量分析的临床价值[J]. 天津医学,2009,37(2):88-90.

[8] 周慧,马英骥,杨宝山,等. 血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子-Ⅱ对肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2004,20(2):106-107.

[9] 关小勇. 血管内皮生长因子与甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的价值[J]. 中国基层医药,2008,15(9):1422-1423.

[10] 王其春,李国平. 血管内皮生长因子在肝细胞癌及慢性肝病检测中的应用[J]. 医学检验与临床,2008,19(3):36-38.

[11] 赵建军,蔡建强,杨治华. 血管内皮生长因子在肝细胞癌血清中的表达意义[J]. 中华肿瘤杂志,2001,23(5):389-392.

[12] 林春艳,曹海燕,辛丽亚. 血清中 VEGF 与 AFP 联合检测在原发性肝癌辅助诊断中的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2006,40(6):483-485.

[13] 雷光文,衡爱萍,史锋庆,等. 原发性肝癌患者血清 AFP、VEGF、IGF-Ⅱ 联检的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(1):83-84.

[14] 侯振江,王秀文,张丽华,等. 原发性肝癌患者血清 leptin、VEGF 和 AFP 表达的意义[J]. 国际检验医学杂志,2006,14(33):3195-3200.

[15] 姚中吉,潘辅全,王秀桂,等. 原发性肝癌患者血清中血管内皮生长因子的研究[J]. 中国热带医学,2004,4(5):697-698.

[16] Yao D, Wu X, Zhu Y, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International,2005,4(2):220-226.

[17] 徐建业,林丁,李伟道,等. 甲胎蛋白诊断原发性肝癌准确性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(5):525-530.

(收稿日期:2011-10-09)

(上接第 1159 页)

与 Mima 等^[11]研究结果一致,表明需要进一步研究有价值的 DN 早期标志物。

参考文献:

[1] 郭学军,邹移海,吴凌,等. 链脲佐菌素诱导 SD 和 Wistar 大鼠糖尿病模型的影响因素[J]. 中国实验动物学报,2008,16(4):301-304.

[2] 王立,潘长玉,黄兆坚,等. 大鼠尿清蛋白放免测定方法的建立及血管紧张素转换酶抑制剂对其排泄率的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,1999,15(2):164-167.

[3] Mima A, Takeshi M, Hidenori A, et al. Angiotensin Ⅱ-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy[J]. Laboratory Investigation, 2006, 86(9): 927-939.

[4] 唐艳刚. 益气养阴活血法对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及对肾组织结缔组织生长因子表达的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2010.

[5] Cai Y, Chen JW, Jiang JM, et al. Zhen-wu-tang, a blended tradi-

tional Chinese herbal medicine, ameliorates proteinuria and renal damage of streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 131(1):88-94.

[6] 胡怡秀. 糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. 国外医学卫生学分册,2008,35(6):338-343.

[7] 原军英. 链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病肾病模型研究进展[J]. 山西医药杂志,2009,38 增刊:66-68.

[8] Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Nephrology, 2007, 12(3):261-266.

[9] 倪剑红,张明洁. 尿微量清蛋白、糖化血红蛋白及尿酸检测对糖尿病早期肾小球损害的意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(12):1369-1370.

[10] 王宏斌,夏先考. 应用 ROC 曲线评价尿蛋白定量与定性检测对蛋白尿的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):986-987.

[11] Mima A, Arai H, Matsubara T, et al. Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2008, 57(6):1712-1722.

(收稿日期:2011-10-28)