

# 糖尿病肾小管病的发病机制及诊治的新进展

范文淑<sup>1</sup>, 张晓娜<sup>2</sup>, 郭伟红<sup>2</sup> 综述, 何庆<sup>2</sup> 审校

(1. 天津医科大学总医院滨海医院内分泌科, 天津 300480; 2. 天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052)

**摘要** 糖尿病肾小管病(DT)是一个独立的疾病,同时也是糖尿病肾脏病(DKD)重要的一部分。因为DT的病变在DKD的疾病进展中起着重要作用,所以DT的早期诊断和有效治疗显得尤为重要,本文将主要阐述DT的概念、发病机制、诊断和治疗的新进展。

**关键词** 糖尿病;生物标志物;降糖药物

**中图分类号** R587.2

**文献标志码** A

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)的主要临床特征是进行性增加的尿蛋白和血清肌酐。DKD包括糖尿病患者的肾小管病变、肾间质病变、肾小球病变,糖尿病肾小管病(diabetic tubulopathy, DT)可以单独出现,也可以早于、晚于或者与肾小球病变同时出现。早在2011年Tang等<sup>[1]</sup>就提出DT的概念:近端肾小管上皮细胞(renal proximal tubular epithelial cells, PTEC)通过多种促炎和促纤维化的途径参与DKD的发生和发展,因此认为糖尿病对肾小管的损伤较肾小球更严重。2020年柴春芳等<sup>[2]</sup>也引用此概念阐述了DT。总之,高血糖可以导致肾小管上皮细胞的管球反馈失常,重吸收过多葡萄糖和钠,肾小管上皮细胞肥大,线粒体氧化应激损伤肾小管、肾间质纤维化等等,都属于DT<sup>[3]</sup>。

目前我国虽然尚未有完善的DT的流行病学调查数据,但是糖尿病的流行病学调查研究已经比较成熟。2007—2008年,全国14省市流行病学调查显示,我国成人糖尿病患病率升至9.7%;2015—2017年,全国31个省市流行病学调查显示,成人糖尿病患病率升至11.2%<sup>[4]</sup>。研究DT的发病机制、诊断和治疗具有重要的临床意义。

## 1 DT的发病机制

钠葡萄糖共转运体(sodium-glucose co-transporters, SGLTs)表达上调,管球反馈失调糖尿病时,经肾小球滤过的葡萄糖99%经PTEC重吸收,因血糖浓度升高,导致近端肾小管的钠-氢交换体和SGLTs表达上调,从而重吸收钠和葡萄糖增加,进入远端肾小管的减少,渗透压降低;所以,进入远端肾小管

致密斑的钠离子浓度降低,引起入球小动脉扩张、肾灌注增加,管球平衡失调,出现高滤过,这是DT启动DKD发生的重要机制<sup>[5]</sup>。

肾小管上皮细胞肥大,重吸收葡萄糖增加2型糖尿病患者肾糖阈高于正常人<sup>[6]</sup>,高糖促进PTEC肥大,葡萄糖重吸收增加,容量负荷增加;同时,高糖可导致多种细胞生长因子产生,引起上皮细胞增生。动物模型提示,高糖时肾小管上皮细胞从增生到肥大只需要4 d。

线粒体氧化应激PTEC内含大量的线粒体,大量葡萄糖重吸收后,线粒体参与能量代谢增加,氧化呼吸产生活性氧增加,线粒体肿胀、扩张,不能及时清除,从而释放大量的活性氧,参与肾小管的氧化应激反应,导致肾小管损伤,该过程是启动DKD多种病理生理过程的重要步骤<sup>[6-7]</sup>。肾脏氧化应激不仅被认为是高糖的直接结果,而且是PTEC受损的核心机制<sup>[8-9]</sup>。研究表明,高糖治疗6 h后,线粒体严重受损,氧化应激明显激活<sup>[10]</sup>。另有研究表明,短时间高糖应激后,PTEC受损程度与血糖浓度呈正相关,间歇性血糖浓度升高可以激活更多的氧化应激,如餐后高血糖升高<sup>[11]</sup>。

多种炎症因子介导信号转导通路,促进肾小管纤维化DKD早期的高灌注作用导致肾小管内流体剪切力增加,造成PTEC损伤,多种炎症因子分泌,如白细胞介素(IL)-6和趋化因子配体2、肿瘤坏死因子- $\beta$ (tumor necrosis factor- $\beta$ , TNF- $\beta$ )等,导致肾小管间质炎症反应。转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )在DKD发展中发挥重要作用,它通过TGF- $\beta$ -Smad信号通路参与肾小管上皮细胞肥大、肾小管纤维化以及肾功能恶化过程。Smad信号通路进入细胞核内启动纤维化基因,诱导肾小管上皮-间质细胞转分化,晚期糖基化终末产物

基金项目 国家自然科学基金青年基金(81700720),天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20210, RC20126)

作者简介 范文淑(1991-),女,主治医师,学士,研究方向:糖尿病肾小管病;通信作者:何庆, E-mail: heqh69@163.com。

合成(advanced glycation end products, AGEs), 蛋白激酶 C 激活, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)活化, 最终引起纤连蛋白和胶原合成增加, 造成肾小管间质纤维化。肾小管间质细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1(mammalian target of rapamycin1, mTORC1)在糖尿病时活性增加, 诱导肾纤维化和衰竭, 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibition, SGLT2i)可阻止该过程<sup>[12]</sup>。众所周知, 肾上皮-间质转化与肾小管间质纤维化进展相关<sup>[13]</sup>, PTEC的凋亡与DKD中蛋白尿出现相关, 研究表明, GADD45B通过p38-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路促进葡萄糖诱导的肾小管上皮-间充质转化和凋亡, 故研制GADD45 $\beta$ 抑制剂可为防止DKD进展和糖尿病肾小管功能障碍提供方向<sup>[14]</sup>。

## 2 DT的诊断和治疗

DT的诊断金标准应行肾组织活检, 但是因为肾活检为有创操作, 在临床上广泛开展有一定限制。可以通过检测肾小管损伤的生物标志物, 实现DT的早期诊断。针对糖尿病肾小管损伤的原理, 目前有多种改善DT的药物。

2.1 DT的生物标志物 传统意义上人们认为DKD患者尿微量白蛋白往往是阳性, 实际上正常白蛋白尿的糖尿病肾脏病(normoalbuminuric diabetic kidney disease, NADKD)也是DKD的一部分。NADKD仅仅具有肾小球滤过率下降, 尿蛋白却是阴性。所以, 肾小管病变生物标志物的出现将弥补这一缺陷。它可以反映DT的情况, 其测量简单, 易操作, 有助于DT的早期诊断<sup>[15-17]</sup>。下面将重点阐述部分临床常见的肾小管标志物及其临床意义。

2.1.1 高糖导致肾小管重吸收功能障碍, 尿中出现的生物标志物

2.1.1.1 尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG):  $\beta_2$ -MG的分子量是11.8 kD, 主要由人体内的淋巴细胞产生、肝脏合成、肾脏排泄, 血中95%的 $\beta_2$ -MG由肾小球基底膜自由滤过, 几乎全部由肾小管重吸收降解, 且无自主分泌, 所以正常人尿中含量很低, 是诊断近曲小管损害敏感而特异的指标。有研究表明, 糖尿病早期即出现尿 $\beta_2$ -MG升高, 即说明糖尿病早期就已经出现肾小管损伤; 另有研究表明, 糖尿病大血管病变或微血管病变患者较无血管并发症的患者 $\beta_2$ -MG更高, 因此 $\beta_2$ -MG可以作为肾小管损伤、糖尿病大血管、微血管并发症的标志物<sup>[18]</sup>。

2.1.1.2 胱抑素C: 它是分子量13 kD的半胱氨酸蛋

白酶抑制剂, 经肾小球自由过滤, 在近端肾小管(renal proximal tubular, PT)中几乎完全重吸收降解, 因为无自主分泌, 所以被认为是较理想的反映GFR的内源性标志物, 性能优于血肌酐。且多项研究表明, 随着肾功能下降, 血清胱抑素C逐渐升高, 且升高程度与损伤程度成正比<sup>[19]</sup>。因此, 胱抑素C可作为DKD早期疾病状态的生物标志物。同时, 在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中也具有重要作用<sup>[20]</sup>。

2.1.1.3 视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein-4, RBP4): 它的分子量为21 kD, 被肾小球自由滤过, 在PT几乎完全被重吸收, 无自主分泌, 正常人尿中含量很少。尿中RBP4的含量既与肾小球滤过相关, 也与肾小管重吸收功能相关, 尿RBP4的含量与肾小管损伤的程度密切相关。与正常人对比, 糖尿病微血管并发症的患者尿RBP4明显升高, 故它可以作为预测糖尿病微血管并发症的生物标志物; 另外, 研究表明, 尿RBP4浓度与肾纤维化明显相关<sup>[21]</sup>。

2.1.1.4 氨基酸尿: 血浆中的氨基酸可以自由通过肾小球, 但绝大部分可以被肾小管重吸收, 当肾小管功能减退时, 尿中可出现氨基酸总量或者单个氨基酸排泄增加, 称为氨基酸尿。DT时肾小管重吸收功能受损, 尿氨基酸可为阳性, 故尿氨基酸检测结果可以反映DT的情况。另外, 尿氨基酸检测可对尿路结石的形成有一定的预测作用, 研究表明, 酸性氨基酸对尿液中结石的形成有抑制作用, 碱性氨基酸对尿液中结石形成有促进作用。

2.1.2 高糖导致肾小管上皮细胞受损, 尿中出现的生物标志物

2.1.2.1 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL): 它是人类中性粒细胞明胶酶和脂钙蛋白家族的一部分共价结合的蛋白, 分子量为25 kD。正常情况下, NGAL可以经肾小球自由滤过, 经肾小管重新吸收, 尿中含量极少。当肾小管上皮受损脱落时, 尿液中损伤标志蛋白含量增加, 包括NGAL, 其含量可反映损伤程度<sup>[22]</sup>。同时, 尿NGAL也是CKD进展的独立预测因素。

2.1.2.2 尿肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1): KIM-1是一种表达在近端肾小管细胞顶端细胞膜的跨膜蛋白, 在正常肾组织中不表达, 但是在缺血-再灌注损伤后再生的PTEC中大量表达, 故急性肾损伤时可以升高。有研究表明, 糖尿病患者的尿中KIM-1的排泄量与肾功能下降成正相关, 并未区分1型糖尿病和2型糖尿病<sup>[23]</sup>。在尿蛋白正常的糖尿病患者中, KIM-1可以升高, 表明在糖尿病



早期可出现急性肾小管损伤<sup>[24]</sup>,进一步研究发现,KIM-1 的含量与 DKD 的预后密切相关。

2.1.2.3 尿肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP):一种表达在人类 PTEC 胞质中的跨膜载体蛋白,分子量为 14.2 kD,尽管它被分类为功能性肾小管生物标志物和结构性肾小管生物标志物,但主要是结构性肾小管生物标志物,而且它可以自由通过和重吸收,具有肾脏保护作用。研究表明,在 1 型糖尿病患者中,尿 L-FABP 升高先于微量白蛋白尿,并伴有肾素血管紧张素酶抑制。

2.2 DT 的治疗 DT 的治疗与 DKD 有相似之处,以糖尿病低盐低优质蛋白饮食,控制体重、血压、血脂等代谢指标为基础,辅以药物治疗延缓 DKD 进展。

2.2.1 SGLT-2 抑制剂 不论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病,严格控制血糖均能延缓肾病进展。多种研究表明,SGLT-2 抑制剂不仅可以降糖、降压、降尿酸、降体重,还有心脏和肾脏的保护作用,所以目前我国糖尿病肾脏疾病防治临床指南推荐,在肾小球滤过率允许的情况下[eGFR<60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],推荐应用 SGLT-2 抑制剂(A 级推荐)<sup>[25]</sup>。张德园等<sup>[26]</sup>纳入了 88 例糖尿病患者,分为达格列净组( $n=44$ )和对照组,经治疗 12 周后,达格列净组与对照组相比 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, NAG)、胱抑素 C 明显下降,具有统计学意义( $P<0.05$ )。也有基础实验研究表明,SGLT2 抑制剂可减少 AGEs 诱导的小管细胞凋亡,降低炎症反应和纤维化标志物水平。CREDESCENCE 研究纳入人群为 eGFR 30~90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的 DKD 患者,结果显示,卡格列净可使患者发生终末期肾脏病复合终点[包括透析、肾移植或 eGFR<15 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]的风险降低 30%,血清肌酐上升 1 倍的风险降低 40%<sup>[27]</sup>。

2.2.2 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) GLP-1RA 属于肠源性胰岛素类似物,目前代表有利拉鲁肽、埃塞那肽、利司那肽等,它具有刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素的功能。研究表明,GLP-1 RA 不仅可以降糖,还可以减少尿蛋白,对肾脏有保护作用。利拉鲁肽主要减少糖尿病患者尿白蛋白,对患者的肾小球滤过率改善不明显,对于是否会预防蛋白尿的产生尚无充足证据。尹卫芹等<sup>[28]</sup>进行的基础实验研究将肾小管上皮细胞(HK-2)分为 4 组:正常对照组、AGEs 处理组、AGEs+GLP-1 处理组、AGEs+INS 处理组,检测细胞对白蛋白的吸收能力,结果表明,AGEs 处理组细胞

吸收白蛋白能力减弱,AGEs+GLP-1 组吸收白蛋白能力与正常对照组相似,AGEs+INS 组与 AGEs 组相似,说明胰岛素无明显肾脏保护作用,而 GLP-1 可直接作用于 HK-2,使蛋白激酶 A(PKA)明显增高,蛋白激酶 C(PKC)- $\beta$  明显下降,即通过调节 PKA 和 PKC 信号通路,减少白蛋白尿<sup>[28]</sup>。随机对照研究显示,对具有心血管高危风险的糖尿病患者应用 GLP-1RA,其次要结局显示 GLP-1RA 可以降低肾脏风险,延缓肾脏疾病进展<sup>[29]</sup>,故我国 DKD 防治临床指南将本药列为 B 级推荐<sup>[25]</sup>。

2.2.3 二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitor, DPP-4)抑制剂 进食后,身体分泌的胰岛素有 50% 是由胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、糖依赖性胰岛素释放肽刺激分泌的。代表药物利格列汀、西格列汀、阿格列汀等。SAVOR-TIMI 研究中,沙格列汀与对照组相比,当 eGFR $\geq 30$  mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,随着 eGFR 下降 UACR 减少的幅度增大,当 eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时没有这种趋势,说明当肾小球滤过率尚可时,沙格列汀可以延缓蛋白尿的进展<sup>[30]</sup>。刘高虹等<sup>[31]</sup>进行的实验研究将大鼠的肾小管上皮细胞株进行体外培养分为 5 组,正常对照组、高渗对照组、高糖刺激组、高糖+p38MAPK 阻断剂组、高糖+利格列汀组,结果表明,与高糖刺激组相比,高糖+p38MAPK 阻断剂组和高糖+利格列汀组细胞凋亡率显著降低;高糖刺激组 TGF- $\beta$  和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达比正常对照组明显增加,而高糖+p38MAPK 阻断剂组和高糖+利格列汀组较高糖刺激组明显下降,由此可见 DPP-4 可通过抑制肾小管上皮细胞的 p38MAPK 信号通路激活,减轻肾小管上皮细胞凋亡和纤维化,保护肾小管上皮细胞<sup>[31]</sup>。

DKD 是我国常见的慢性疾病,对国人的健康危害之大有目共睹,DT 是 DKD 的重要发展阶段,故对 DT 的早期诊断至关重要,本文提到的多种肾小管生物标志物可以为 DT 的早期诊断及疾病进展提供重要的临床依据,3 种新型降糖药物也将为 DT 的治疗带来新的希望。

#### 参考文献:

- [1] TANG S, LEUNG J, LAI K N. Diabetic tubulopathy: an emerging entity[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 124-134.
- [2] 柴春芳,陈祖姣,王文健. 糖尿病肾小管病[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(4): 321-326.
- [3] HEERSPIJK H J, PERKINS B A, FITCHETT D H, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications[J]. Circulation, 2016, 134(10): 752-772.
- [4] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American

- Diabetes Association:national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997.
- [5] TONNEIJCK L, MUSKIE ET M H, SMITS M M, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(4): 1023–1039.
  - [6] XIAO L, XU X, ZHANG F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. Redox Biol, 2017, 11: 297–311.
  - [7] WANG J, YUE X, MENG C, et al. Acute hyperglycemia may induce renal tubular injury through mitophagy inhibition[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 536213.
  - [8] CHEN Q, SU Y, JU Y, et al. Astragalosides IV protected the renal tubular epithelial cells from free fatty acids-induced injury by reducing oxidative stress and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 679–686.
  - [9] HAN Y, XU X, TANG C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ROS–TxnIP–NLRP3 biological axis[J]. Redox Biol, 2018, 16: 32–46.
  - [10] WANG J Y, YANG J H, XU J, et al. Renal tubular damage may contribute more to acute hyperglycemia induced kidney injury in non-diabetic conscious rats[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(5): 621–628.
  - [11] WU N, SHEN H, LIU H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo* [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 109.
  - [12] KOGOT-LEVIN A, HINDEN L, RIAHI Y, et al. Proximal tubule mTORC1 is a central player in the pathophysiology of diabetic nephropathy and its correction by SGLT2 inhibitors[J]. Cell Rep, 2020, 32(4): 107954.
  - [13] DAS N A, CARPENTER A J, BELENCHIA A, et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Cell Signal, 2020, 68: 109506.
  - [14] XUE M, SUN H, XU R, et al. GADD45B promotes glucose-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition and apoptosis via the p38 MAPK and JNK signaling pathways[J]. Front Physiol, 2020, 11: 1074.
  - [15] GLUHOVSCHI C, GLUHOVSCHI G, PETRICA L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 4626125.
  - [16] MORESCO R N, SANGOI M B, DE CARVALHO J A, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers[J]. Clin Chim Acta, 2013, 421: 17–30.
  - [17] LEE S Y, CHOI M E. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(7): 1063–1075.
  - [18] MISE K, HOSHINO J, UENO T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase, and urinary  $\beta$ 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 593–601.
  - [19] ARCEO E S, DIZON G A, TIONGCO R. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: a meta-analysis[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(6): 3093–3097.
  - [20] CAMPION C G, SANCHEZ-FERRAS O, BATCHU S N. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy[J]. Can J Kidney Health Dis, 2017, 4: 2054358117705371.
  - [21] PALLET N, CHAUVET S, CHASSÉ J F, et al. Urinary retinol binding protein is a marker of the extent of interstitial kidney fibrosis[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84708.
  - [22] ZHANG D, YE S, PAN T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Peer J, 2019, 7: e7079.
  - [23] PANDURU N M, SANDHOLM N, FORSBLOM C, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(6): 1130–1137.
  - [24] TANASE D M, GOSAV E M, RADU S, et al. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5238.
  - [25] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15–28.
  - [26] 张德园, 钟兴, 潘天荣. 达格列净对血糖控制不佳的2型糖尿病患者肾脏保护作用的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11): 806–811.
  - [27] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295–2306.
  - [28] 尹卫芹, 许世清, 翟敏, 等. GLP-1减轻糖基化终末产物对肾小管上皮细胞(HK-2)重吸收功能的影响[J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(3): 159–164.
  - [29] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834–1844.
  - [30] MOSENZON O, LEIBOWITZ G, BHATT D L, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial [J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 69–76.
  - [31] 刘高虹, 兰青, 张湾, 等. 西格列汀对高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡和p38丝裂原活化蛋白激酶通路的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4): 282–286.

(2021-10-21 收稿)