

# 免疫营养制剂的临床应用

管清海 张长习 陈强谱\*

山东省滨州医学院附属医院临床营养中心 (山东滨州 256603)

【摘要】随着临床营养支持治疗的不断发展,免疫营养因具有改善机体免疫功能的突出优势而备受关注,临床应用日趋广泛。本文结合文献对各种免疫营养制剂种类、应用及临床选择进行综述。

【关键词】免疫营养;谷氨酰胺;精氨酸; $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸

【中图分类号】R977.9;R969.3

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.010

**Clinical Use of the Immunonutrition** Guan Qing-hai, Zhang Chang-xi, Chen Qiang-pu. Department of Hepatobiliary Surgery & clinical nutrition center, the hospital affiliated to Binzhou medical college, Binzhou 256603, China

【Abstract】With the development of clinical nutrition therapy, more attention was paid to the immunonutrition for its outstanding benefits in improving immune function; therefore, the clinical practice of immunonutrition became increasingly widespread. This article reviewed domestic and overseas documents on the formulas as well as the indications and clinical use of the immunonutrition.

【Key words】immunonutrition; glutamine; arginine; Omega-3 polyunsaturated fatty acids

1990 年 Gottschlich 等<sup>[1]</sup>报道了应用含精氨酸和  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3 PUFA) 的免疫强化制剂治疗烧伤病人,能有效地减少病人伤口的感染、降低死亡率和缩短住院时间。研究表明在标准营养配方中添加具有一些特殊营养素,如谷氨酰胺、精氨酸、 $\omega$ -3PUFA、核苷酸及膳食纤维等,可在提供能量的同时增强机体免疫功能、减轻有害或过度的炎症反应、保护肠黏膜屏障功能完整性、促进创伤的愈合,即免疫营养 (immunonutrition)<sup>[2-3]</sup>。Bengmark<sup>[4]</sup>于 1998 年对有关文献进行综述,提出了生态免疫营养的概念,即在免疫营养治疗的基础上,添加以益生菌为主的微生态制剂以增强营养支持的效果,利用肠道有益菌群抑制致病菌的过度生长,以维护肠道微生态及肠屏障功能。

## 1 免疫营养制剂的种类、作用及临床应用

免疫营养制剂的种类较多,研究较多和应用较广的是谷氨酰胺、精氨酸 (Arg) 和  $\omega$ -3PUFA 类制剂,其它还有核苷酸、膳食纤维、牛磺酸类制剂等。

### 1.1 谷氨酰胺 (Gln) 类免疫营养制剂

Gln 属于半必需氨基酸,在体内合成较慢,机体在创伤、感染、手术等应激时,对其需要量增加,可导致 Gln 缺乏,引起免疫功能下降、肠道细菌移位、全身感染等,肌肉组织加速释放 Gln 入血, Gln 作为应激信号激活相关基因,发挥细胞保护及免疫调节作用<sup>[5]</sup>。研究报道 Gln 可增强危重患者的免疫功能,如调节细胞代谢及修复基因表达,刺激 T 淋巴细胞合成细胞因子,促进细胞内热休克蛋白表达<sup>[6]</sup>。

含 Gln 的免疫营养制剂较多,可分别应用于肠外营养和肠内营养。因为 Gln 的水溶性差,在水溶液、热消毒及长期储存时化学稳定性差,临床上供肠外营养用的 Gln 制剂是以丙氨酰-谷氨酰胺二肽的形式制备而成的,可以避免 Gln 单体水溶液的以上缺点,其成品制剂有力肽、莱美活力等。供肠内营养用的 Gln 制剂可以制成营养组件制剂,也可以作为成分添加到氨基酸型、整蛋白型和短肽型肠内

\*通信作者:陈强谱 E-mail: drcqp@ 263.net

营养制剂中。含 Gln 的免疫营养制剂在临床上广泛应用,如围手术期、创伤和烧伤、急性胰腺炎、消化道肿瘤、器官移植、肝硬化、危重患者等,取得了较好的治疗效果。Cerantola 等<sup>[7]</sup>通过荟萃分析发现胃肠道手术患者围手术期给予含 Gln、Arg、 $\omega$ -3PUFA 等的免疫营养制剂,能降低术后并发症的发生率、降低术后感染率、缩短住院日,但对死亡率没有影响。Klek 等<sup>[8]</sup>通过前瞻性、随机、双盲试验发现,应用 Gln、Arg、二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)强化的免疫营养制剂治疗合并营养不良的胃癌或胰腺癌手术患者,较标准营养治疗组能缩短术后住院时间、减少感染并发症发生率,但在器官功能及治疗耐受性方面没有差异。Zou 等<sup>[9]</sup>通过动物实验发现,应用含 Gln、Arg 的免疫营养制剂治疗猪重症胰腺炎,能降低其肠道通透性、血浆内毒素浓度,并增加回肠黏膜厚度、绒毛高度、隐窝深度等。Beale 等<sup>[10]</sup>通过前瞻随机对照双盲研究发现,伴脓毒症的危重患者添加 Gln、 $\beta$ -胡萝卜素、维生素 C 和 E、硒、锌等的免疫肠内营养制剂能更快恢复器官的功能。

### 1.2 精氨酸类免疫营养制剂

Arg 广泛参与细胞代谢,能改善细胞免疫功能,提高机体抗感染能力。还可通过刺激生长激素、胰岛素等分泌,促进蛋白质及胶原合成,加快创面愈合。Arg 能通过一氧化氮合酶催化生成一氧化氮,引起组织血管的扩张,维持血流通畅并能调控机体免疫反应<sup>[11]</sup>。一些多中心临床研究证实,合理剂量的 Arg 能显著降低病人感染率、病死率和缩短住院时间<sup>[12-13]</sup>。

Arg 多以成分添加到营养制剂中制成相应的免疫强化营养制剂,用于肠内营养。含 Arg 的免疫营养制剂也被广泛应用于围手术期患者、创伤和烧伤、急性胰腺炎、胃肠道肿瘤、器官移植、危重患者等。Meta 分析表明,高危大手术患者围手术期经肠内补充 Arg 和鱼油后能降低获得性感染、切口并发症发生率和缩短住院时间<sup>[14]</sup>。Mauskopf 等<sup>[15]</sup>荟萃分析发现,口服或肠内应用添加 Arg、 $\omega$ -3 PUFA 和核苷酸的免疫营养制剂,能通过减少感染并发症和缩短住院时间来节省费用,使用免疫营养对接受择期胃肠癌手术的患者是一个有效的和节省成本的干

预。Buijs 等<sup>[16]</sup>进行了双盲随机对照试验发现,应用 Arg 强化的免疫营养制剂和标准肠内营养制剂治疗营养不良的头颈部癌患者,前者在远期生存率和肿瘤局部复发率方面优于后者。

### 1.3 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸类免疫营养制剂

$\omega$ -3 PUFA 和  $\omega$ -6 PUFA 均属人体必需脂肪酸,后者主要来源于大豆油和菜籽油,以  $\alpha$  亚油酸形式存在,具有促进炎症反应及免疫抑制的作用,与休克、感染及器官功能障碍的发生有关;前者主要源自海洋鱼油,以  $\alpha$  亚麻酸、DHA 和 EPA 的形式存在,与  $\omega$ -6 PUFA 作用相反,可增强机体抗应激及抗感染的能力。 $\omega$ -3 PUFA 的代谢产物能竞争性抑制花生四烯酸的代谢,减轻促炎性介质的作用,减轻机体炎症反应。 $\omega$ -3 PUFA 能迅速进入细胞膜,影响细胞运动、受体形成、受体与配体的结合等,能从细胞水平抑制细胞因子产生,并减少细胞因子释放。 $\omega$ -3 PUFA 可通过改变信号传导的过程,控制炎症反应中相关基因的表达,调节黏附分子的表达等来调控免疫功能<sup>[17]</sup>。在应激状态下, $\omega$ -3 PUFA 还能减轻胰岛素抵抗、高脂血症和维持氮平衡。

含  $\omega$ -3 PUFA 的免疫营养制剂也较多,可分别应用于肠外营养和肠内营养。Wilhelm 等<sup>[18]</sup>进行 Meta 分析发现,术前和术后经肠内应用 Arg 和  $\omega$ -3 PUFA 免疫营养制剂可以降低感染率和缩短住院时间,但对死亡率没有影响。Marik 等<sup>[19]</sup>进行了一项 Meta 分析,结果显示在伴有全身炎症反应综合征(SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和脓毒症的 ICU 住院患者中,应用含  $\omega$ -3PUFA 的免疫肠内营养制剂能降低患者死亡率,降低继发性感染的发生率,缩短住院时间;而对于严重感染性休克、严重烧伤患者应慎用免疫营养支持,以免造成免疫调节系统紊乱。

### 1.4 膳食纤维类免疫营养制剂

膳食纤维是非淀粉类粘多糖和木质素的统称,被称为人类第七营养素,它不被小肠中的消化酶所消化,进入结肠后可被厌氧菌酵解,产生短链脂肪酸(SCFA)。膳食纤维的主要作用:吸收及保存水分,稀释肠道内有害物质,促进肠蠕动;促进结肠黏膜细胞的增殖,改善肠黏膜屏障功能<sup>[20]</sup>,其酵解产

生的 SCFA 是结肠黏膜细胞的主要能量来源,对维持肠绒毛的形态及功能有重要作用;改善肠道有益菌的繁殖环境,维持肠道微生态的平衡及稳定;调节血脂及血糖,改善胰岛功能。有文献报道,膳食纤维能缩短黄曲霉毒素、亚硝胺等有害物质在体内的停留时间,起酸化消毒作用<sup>[21]</sup>。

许多肠内营养制剂都添加了不同比例的膳食纤维,以促进胃肠蠕动减少便秘、维护肠屏障功能和胃肠道正常菌群以及延缓血糖波动。临床常用的含膳食纤维的营养制剂有:能全力、士强、纽生素、瑞代、佳维体、益力佳、瑞先、瑞能、立适康纤维多糖、立适康营养流食纤维型等。能全力、士强添加的膳食纤维较全面,多达 6 种,包括低聚果糖、菊粉、阿拉伯胶、大豆纤维、耐消化淀粉、纤维素,可以分别作用于结直肠的不同部位。纽生素中含的水溶性、非水溶性膳食纤维的比例为 1:1,前者可酵解产生 SCFA,益于双歧杆菌生长,后者可刺激肠蠕动防止便秘。立适康纤维多糖是含膳食纤维的组件制剂。

### 1.5 核苷酸类免疫营养制剂

核苷酸是组成 DNA 和 RNA 的基本单位,广泛参与体内的诸多生化反应,如蛋白质合成及分解代谢、磷脂的生物合成等,并在酶的活性调控及免疫调节等方面发挥重要作用。核苷酸能刺激淋巴细胞增生,对其正常成熟至关重要,还能增强巨噬细胞及 NK 细胞的免疫功能。在创伤、手术及感染等应激情况下,补充外源性的核苷酸,对蛋白质缺乏引起的免疫功能缺失能起到修复作用<sup>[22]</sup>。

### 1.6 微生态制剂

微生态制剂包括益生菌、益生元、合生元。益生菌是指给予一定数量的、能对宿主健康产生有益作用的活的微生物。比如含乳酸菌和双歧杆菌的各种活菌制剂,其能维持肠黏膜的生物屏障功能。益生元是指既能选择性刺激宿主肠道内的一种或几种有益菌活性或生长繁殖,又不能被宿主所消化和吸收的成分。合生元是益生菌和益生元制成的复合制剂。微生态制剂能改善肠道微生态和肠功能,但增强机体免疫功能的能力有限,常需联合应用免疫营养,使二者形成优势互补,故被称为生态免疫营养。生态免疫营养既能利用益

生菌的生物拮抗作用,抑制致病菌过度生长,又能通过其中的免疫营养素提高机体的免疫功能。有临床报道证实,生态免疫营养能减少术后感染并发症的发生,并具有减少抗生素使用、缩短住院时间和 ICU 治疗时间的潜力<sup>[23-24]</sup>。

### 1.7 其它

1.7.1 半胱氨酸 作为谷胱甘肽的前体物质参与体内的氧化还原反应,可通过提高体内谷胱甘肽水平,改善机体免疫功能。

1.7.2 牛磺酸 参与膜稳定和钙离子跨膜转运,有正性肌力、抗心律失常及抗脂质过氧化的作用,具有抗炎及免疫调节效应。益菲佳、益力佳、佳维体是含牛磺酸的肠内营养制剂。

1.7.3 维生素 VitE 和 VitC 通过防止脂质过氧化的作用,改善机体的免疫功能。

1.7.4 微量元素 如硒、锌、铜等,通过参与机体抗氧化应激酶及蛋白质的合成,调节机体免疫功能。

## 2 免疫营养制剂的临床选择

免疫营养制剂虽然有着诸多益处,但是应用不当也会无益,甚至引起严重后果,一定要掌握好指征。免疫营养制剂的临床选择应注意:①输注途径的选择 尽管也有专门供静脉输注应用的免疫营养制剂,但因肠内营养比肠外营养有着难以比拟的优点,并已被诸多文献<sup>[25-29]</sup>证实,而静脉应用免疫营养的报道较少;因此,只要肠道有功能应首选肠内免疫营养制剂进行肠内输注,无法施行肠内营养时可以考虑静脉途径输注免疫营养;②应用时机的选择 与早期肠内营养一样,肠内免疫营养也应早期开始;有报道<sup>[30]</sup>发现对于多发创伤的患者早期施行免疫营养,最好在伤后 <72h 进行,这样可避免早期的过度炎症反应;③剂量的选择 应用免疫营养制剂需要达到最低限量,才能发挥其免疫调节作用,但是应用过量会带来不良后果,具体应用多大剂量合适尚需进一步研究验证;剂量过低可导致免疫营养治疗无效,不能达到免疫调节的作用,此为影响免疫营养治疗效果的主要因素之一<sup>[31]</sup>;若应用过量的 Arg,尤其是对于重症患者,会导致机体一氧化氮升高,引起免疫调节系统紊乱,造成不良的后果;④疾病的严重程度 也是影响免疫营



养选择的一个重要因素；对于病情不严重的患者施行免疫营养可获益，对于重症患者尤其是伴有严重脓毒症、严重休克、多器官功能不全者施行免疫营养，会加重病情，使死亡率上升；有报道<sup>[32]</sup>发现，重症患者应用含 Arg 的免疫营养制剂后，既不能降低感染的发生率，也不能降低病死率，甚至使病死率升高。Fujitani 等<sup>[33]</sup>报道对营养状况良好的择期全胃切除的胃癌患者术前分别施行为期 5d 的免疫营养治疗和常规营养治疗，发现免疫营养治疗组在早期临床治疗效果或改善全身急性炎症反应方面没有明显优势；⑤联合应用的选择 因为 Gln、Arg、 $\omega$ -3PUFA 等免疫营养素的作用机制各不相同，从理论上讲，联合应用的效果应该优于单独使用，但是应该合理组合，其剂量应达到最低治疗限量。Zhang 等<sup>[34]</sup>对围手术期进行免疫营养治疗的胃肠道癌症患者荟萃分析发现，Arg、 $\omega$ -3PUFA 联合 RNA 或 Gln 进行围手术期免疫营养是安全的，并能有效降低术后感染率、减少非感染性并发症及缩短住院时间。

为了更好的指导免疫营养制剂在临床的使用，加拿大、美国及欧洲分别在循证医学基础上，对择期手术、严重创伤或烧伤、脓毒症、急性肺损伤或 ARDS 等不同患病人群，在 Gln、Arg、 $\omega$ -3PUFA 及抗氧化剂等免疫营养素的选择中给出了不同级别的推荐意见<sup>[35]</sup>。

总之，免疫营养主要指肠内免疫营养，既能改善机体的营养状况，又能增强机体免疫功能，减轻机体过度炎症反应，其临床应用日趋广泛，临床应用价值已得到肯定。但其在重症胰腺炎和危重患者的应用中还存在争议，也有许多问题有待进一步研究，如免疫营养治疗的最佳时机、各种免疫营养素的组合和剂量、微生态制剂的选择等。

#### 【参考文献】

- [1] Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients [J]. J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14(3): 225-236.
- [2] Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients [J]. Br J Nutr, 2007, 98 (S1): 133-139.
- [3] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 288-294.
- [4] Bengmark S. Ecoimmunonutrition: a challenge for the third millennium [J]. Nutrition, 1998, 14(7-8): 563-572.
- [5] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 288-294.
- [6] Gonzales S, Polizio AH, Erario MA, et al. Glutamine is highly effective in preventing in vivo cobalt-induced oxidative stress in rat liver [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3533-3538.
- [7] Cerantola Y, Hübner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery [J]. Br J Surg, 2011, 98(1): 37-48.
- [8] Klek S, Sierzega M, Szybinski P, et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients—a prospective, randomized, +double-blind clinical trial [J]. Clin Nutr, 2011, 30(3): 282-288.
- [9] Zou XP, Chen M, Wei W, et al. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 554-566.
- [10] Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 131-144.
- [11] Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(1): 97-104.
- [12] Marin EB, Lorena RO, Liana SL, et al. Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status [J]. Nutrition, 2006, 22(4): 705-712.
- [13] Cecile L, Zazzo JF, Eric D, et al. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet—A pharmacokinetic randomized controlled study [J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 501-509.
- [14] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(4): 378-386.
- [15] Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, et al. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10(1): 136.
- [16] Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival [J]. Am J Clin Nutr, 2010, 92(5): 1151-1156.
- [17] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 288-294.
- [18] Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2010, 3(4): 459-469.

- [ 19 ] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature [ J ] . Intensive Care Med ,2008, 34(11): 1980–1990.
- [ 20 ] Romeo J, Nova E, Wärnberg J, et al. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life–stages [ J ] . Nutr Hosp, 2010, 25(3): 341–349.
- [ 21 ] Sturtzel B, Mikulits C, Gisinger C, et al. Use of fiber instead of laxative treatment in a geriatric hospital to improve the wellbeing of seniors [ J ] . J Nutr Health Aging, 2009, 13(2): 136–139.
- [ 22 ] Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. Chronic enteropathy and feeding [ J ] . Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007, 59(1): 115–126.
- [ 23 ] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus–preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double–blind trial [ J ] . Ann Surg, 2007, 246(1): 36–41.
- [ 24 ] Oláh A, Belágyi T, Pótl L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study [ J ] . Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 590–594.
- [ 25 ] 陈强谱, 邢月利, 欧琨, 等. 早期肠内营养对胃肠癌患者术后T淋巴细胞亚群的影响 [ J ] . 癌症, 2001, 20(3): 294–297.
- [ 26 ] 陈强谱. 临床肠内营养 [ M ] . 北京: 人民卫生出版社, 1998: 180–190.
- [ 27 ] 傅廷亮, 郑步峰. 肠内营养与肠黏膜屏障的保护 [ J ] . 山东医药, 2008, 48(31): 105.
- [ 28 ] 陈强谱, 黄桀. 手术、创伤后的早期肠内营养 [ J ] . 山东医药, 2008, 48(31): 104.
- [ 29 ] 黎介寿. 临床营养支持的发展趋势 [ J ] . 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 1–4.
- [ 30 ] B' Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma [ J ] . Br J Nutr, 2002, 87(Suppl): 133–134.
- [ 31 ] Mccowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition problematic or problem solving [ J ] . Am J Clin Nutr, 2003, 77 (4): 764–770.
- [ 32 ] Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial [ J ] . Intensive Care Med, 2003, 29(6): 834–840.
- [ 33 ] Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer [ J ] . Br J Surg, 2012, 99(5): 621–629.
- [ 34 ] Zhang Y, Gu Y, Guo T, et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials [ J ] . Surg Oncol, 2012, 21(2): e87–e95.
- [ 35 ] Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update [ J ] . Nutrition, 2010, 26(7–8): 701–707.

(上接第17页)

- [ 4 ] Advani A, Gilbert RE. The endothelium in diabetic nephropathy [ J ] . Semin Nephro, 2012, 32(2): 199–207.
- [ 5 ] Passam FH, Giannakopoulos B, Mirarabshahi P, et al. Molecular pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: the role of oxidative post–translational modification of beta 2glycoprotein I [ J ] . J Thromb Haemost, 2011, 9 (Suppl. 1): 275–282.
- [ 6 ] Yu P, Passam FH, Yu DM, et al. Beta2–glycoprotein I inhibits vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor–induced angiogenesis through its amino terminal domain [ J ] . J Thromb Haemost, 2008, 6(7): 1215–1223.
- [ 7 ] Giannakopoulos B, Mirarabshahi P, Krilis SA. New insights into the biology and pathobiology of beta2–glycoprotein I [ J ] . Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(1): 90–95.
- [ 8 ] Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient [ J ] . Diab Vasc Dis Res, 2008, 5(4): 319–335.
- [ 9 ] Flyvbjerg A, Dagnaes–Hansen F, De Vriese AS, et al. Amelioration of long–term renal changes in obese type 2 diabetic mice by a neutralizing vascular endothelial growth factor antibody [ J ] . Diabetes, 2002, 51(10): 3090–3094.
- [ 10 ] Nakagawa T, Sato W, Glushakova O, et al. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy [ J ] . J Am Soc Nephrol, 2007, 18(2): 539–550.
- [ 11 ] San Martín R, Valladares D, Roa H, et al. Do adenosine receptors offer new therapeutic options for diabetic nephropathy [ J ] . Curr Vasc Pharmacol, 2009, 7(4): 450–459.
- [ 12 ] Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy [ J ] . Semin Nephrol, 2012, 32(4): 385–393.