文章编号:1000-5404(2014)18-1909-05

论著

利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾脏巨噬细胞浸润的影响

李 里[1],卢 松[1],甘 华[2] (400013 重庆,重庆市中山医院内分泌科[1];400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院肾内科[2])

[摘要] **目的** 探讨利拉鲁肽对糖尿病(diabetes mellitus,DM)大鼠肾脏巨噬细胞浸润的影响及可能的肾脏保护机制。**方法** 8周龄雄性SD大鼠40只,体质量(200±25)g,分为3组:①正常对照(NC)组($n=10$);②DM组($n=15$);③利拉鲁肽(LR)组($n=15$)。DM、LR组经高脂高糖饲养联合小剂量链脲佐菌素(streptozocin,STZ)腹腔注射诱导建立2型DM大鼠模型。NC组与LR组大鼠予利拉鲁肽100 μg/kg腹腔内注射(2次/d),DM组大鼠行生理盐水腹腔内注射。12周后采集各组大鼠血、尿标本和肾组织标本,观察各组大鼠血肌酐、尿素、24 h尿蛋白定量的改变;免疫组化法检测单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)、CD68在大鼠肾组织表达的改变,RT-PCR检测MCP-1、NF-κB mRNA表达水平的改变。**结果** 与NC组比较,DM组与LR组大鼠尿蛋白、尿素、血肌酐水平均明显上升($P<0.01$);LR组大鼠尿蛋白、尿素、血肌酐水平较DM组明显降低($P<0.01$);NC组大鼠肾组织MCP-1、NF-κB、CD68有少量表达,DM组大鼠肾组织MCP-1、NF-κB、CD68(肾小球、肾小管)表达明显增加,LR组大鼠肾组织MCP-1(2.93±0.27 *vs* 4.64±0.38)、NF-κB(5.44±1.65 *vs* 9.76±1.83)、CD68(4.47±0.66 *vs* 7.15±0.85;2.53±0.87 *vs* 5.65±0.69)较DM组显著下降($P<0.01$)。相关性分析结果显示,肾组织MCP-1、NF-κB、CD68(肾小球、肾小管)表达与24 h尿蛋白定量呈显著正相关,肾组织CD68表达与MCP-1、NF-κB的表达呈显著正相关。**结论** 利拉鲁肽可能通过抑制MCP-1、NF-κB和CD68表达,从而抑制巨噬细胞聚集,减少蛋白尿,延缓肾脏损害。

[关键词] 利拉鲁肽;糖尿病肾病;核因子-κB;单核细胞趋化蛋白-1;巨噬细胞
[中图法分类号] R392.11;R587.1;R997.15 [文献标志码] A

Effects of liraglutide on macrophage infiltration in kidney of rats with diabetic nephropathy

Li Li[1], Lu Song[1], Gan Hua[2] ([1]Department of Endocrinology, Zhong shan Hospital of Chongqing, Chongqing, 400013; [2]Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of liraglutide on the macrophages infiltration in kidney of rats with streptozotocin diabetes. **Methods** Forty adult male Sprague-Dawley rats (8 weeks old, weighting 200±25 g) were randomly divided into 3 groups: a normal control group (group NC, $n=10$), a diabetes group (group DM, $n=15$) and a liraglutide treatment group (group LR, $n=15$). The rats of group DM and group LR received intra-peritoneal injection of low dose streptozotocin to induce an experimental model of type 2 diabetes after high fat and high glucose breeding. The rats of group NC and LR were treated with liraglutide (100 μg/kg twice per day) by hypodermic injection, and the rats of group DM were treated with equal volume normal saline. In 12 weeks after establishment of type 2 diabetes model, we sacrificed the rats and detected 24 h-urinary protein excretory (24 h UPE), serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN). The expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), nuclear factor-kappa B (NF-κB) and CD68 in the renal tissue was detected by immunohistochemical assay and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with group NC, Scr, BUN and 24 h UPE were significantly increased in the rats of group DM and group LR ($P<0.01$). All of the above indexes were significantly lower in group LR than in group DM ($P<0.01$). MCP-1, NF-κB and CD68 (glomerulus and tubules) were mildly expressed in the renal tissue of group NC, and their expression was significantly enhanced in the renal tissue of group DM and group LR. MCP-1 (2.93±0.27 *vs* 4.64±0.38), NF-κB (5.44±1.65 *vs* 9.76±1.83) and CD68 (4.47±0.66 *vs* 7.15±0.85; 2.53±0.87 *vs* 5.65±0.69) levels were significantly lower in group LR than in group

[通信作者] 李 里,E-mail:463140215@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140901.1039.003.html(2014-09-01)

DM ($P<0.01$). Correlation analysis showed that the expression of MCP-1, NF-κB and CD68 was positively correlated with 24 h UPE, and the expression of CD68 in renal tissue was positively correlated with the expression of MCP-1 and NF-κB. **Conclusion** Liraglutide can decrease the urine protein and ameliorate renal injury through alleviating macrophage infiltration by down-regulating the expression of MCP-1, NF-κB and CD68 in renal tissue of type 2 diabetic rats.

[**Key words**] diabetic nephropathy; liraglutide; macrophage; monocyte chemoattractant protein-1; nuclear factor-kappa B

Corresponding author: Li Li, E-mail: 463140215@qq.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)被广泛认为是导致肾功能衰竭的主要原因之一。近年来研究证实,炎症机制在DN的发生、发展中具有重要作用[1-2],而巨噬细胞异常浸润导致肾小球、肾小管内炎症是DN进展的重要组织学特点之一。Chow等[3]发现,DN时无论是肾小球还是肾小管、肾间质内巨噬细胞的数量均明显增加,并与肾纤维化程度呈正相关。在高糖环境下,肾小球内皮细胞与系膜细胞受到糖基化终末产物、二酰甘油、蛋白激酶C过度活化、多元醇等多种因素的影响,可表达大量单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白细胞介素-1、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)等细胞因子,从而趋化和激活单核细胞至炎症部位,最终浸润至肾间质转化成为巨噬细胞,诱导肾小球发生不可逆硬化[4]。其中,MCP-1和其调控因子核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)及巨噬细胞表面标志CD68往往被视作巨噬细胞浸润的主要标志。利拉鲁肽作为一种胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)类似物,能改善胰岛细胞功能及胰岛素敏感性从而发挥降糖作用,近年来已开始广泛应用于临床。本研究拟通过观察利拉鲁肽对糖尿病(diabetes mellitus,DM)大鼠肾组织MCP-1、NF-κB与CD68表达的影响,研究其是否可能抑制DN时肾内巨噬细胞浸润。

1 材料与方法

1.1 2型DM大鼠模型的建立

雄性8周龄Sprague-Dawley(SD)大鼠40只(购自重庆医科大学动物实验中心,批号10445),体质量(200±25)g。随机选取30只大鼠经高脂高糖饲料喂养1个月后用0.1 mmol/L无菌枸橼酸缓冲液(pH=4.5)配制链脲佐菌素(streptozocin,STZ,30 mg/kg)腹腔注射诱导建立2型糖尿病大鼠模型。72 h后连续3 d血糖≥16.67 mmol/L,尿糖>(++)者视为造模成功。将成模大鼠随机平均分为2组:DM组和利拉鲁肽(LR)组。另取10只SD大鼠腹腔注射等量枸橼酸钠缓冲液作为正常对照(normal control group,NC)组。模型建立1周之后,LR组与NC组均给予利拉鲁肽(诺和诺德中国公司)100 μg/kg腹腔内注射每日2次,DM组给予等量生理盐水注射。

1.2 生化指标检测

12周后收集大鼠24 h尿测定尿蛋白量(24 h-urinary protein excretory,24 h UPE)。股静脉采血,离心后取血清检测尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)和肌酐(serum creatinine,Scr)。

1.3 大鼠肾组织免疫组化检测

采用S-P法,处死大鼠后取肾组织经多聚甲醛固定,制作5 μm肾组织石蜡切片,依次经脱蜡水样化、3%过氧化氢封闭、PBS缓冲液(0.01 mol/L,pH=7.4)洗涤、兔血清封闭后,依次加入兔抗单MCP-1抗体、EnVision标记二抗,经DAB显色、苏木精复染后树脂封片。以相同方式检测NF-κB与CD68的表达。结果用Nikon医学生物图像分析系统测定MCP-1、NF-κB的平均积分光密度值。肾小球与肾小管-间质CD68阳性细胞定量:随机选择30个肾小球与肾小管-间质(400倍放大镜视野),分别计数单个肾小球横截面积和0.04 mm^2肾小管-间质面积下的CD68阳性细胞数,取其平均值[5]。

1.4 RT-PCR测定MCP-1、NF-κB mRNA的表达

采用TRIzol一步法提取肾皮质总RNA,取5 μg肾皮质总RNA,根据逆转录试剂盒TaKaRa RNA PCR Kit(AMV)Ver.4.0说明书合成cDNA,以此为模板用MCP-1、NF-κB引物经PCR扩增。引物序列如下:MCP-1上游引物5′-GAGTCGGCTGGACAACTGCAAGA-3′,下游引物5′-GGTGCTGAAAGAGAAGAAGTTG-3′,产物长度207 bp;NF-κB上游引物5′-TCACCCAAACGCTACCCTCACC-3′,下游引物5′-CCGCATGAAGAACAAAGTCCC-3′,产物长度240 bp;内参β-actin上游引物5′-GGATCAGCAAGCAGGAGTAT-3′,下游引物5′-TGCTAT CACCTCCCCTGTGT-3′,产物长度684 bp。按说明书扩增后取PCR产物5 μL加样于2%琼脂糖凝胶中,再以溴酚蓝电泳至凝胶下游2/3处,紫外透视分光仪下观察结果、摄片并测定MCP-1、NF-κB的电泳条带灰度值,将上述灰度值与内参β-actin的灰度值之比作为MCP-1、NF-κB mRNA的表达值。

1.5 统计学处理

数据均以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 19.0统计软件,多组间比较行单因素方差分析,两组间比较行LSD检验,相关性分析采用两变量间Pearson直线相关分析。

2 结果

2.1 各组大鼠肾脏肾功能指标的变化

实验结束,DM组死亡3只,LR组死亡1只。DM组与LR组大鼠的BUN、Scr、24 h UPE均较NC组大鼠明显增加($P<0.01$);与DM组比较,LR组大鼠BUN、Scr和24 h UPE均明显

下降($P<0.01$,表 1)。

表 1 各组大鼠 BUN、Scr、24 h UPE 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	24 h UPE(mg)
NC 组	10	4.81±1.28	33.86±8.12	5.42±3.81
DM 组	12	9.76±1.16[a]	93.86±11.51[a]	25.33±3.52[a]
LR 组	14	6.64±0.89[ab]	68.26±10.12[ab]	12.58±3.13[ab]

a: $P<0.01$,与 NC 组比较;b: $P<0.01$,与 DM 组比较

2.2 免疫组化测定各组大鼠肾组织 MCP-1、NF-κB 与 CD68 的表达变化

2.2.1 肾组织 MCP-1 的表达 DM 组、LR 组大鼠肾组织 MCP-1 表达均较 NC 组显著增加($P<0.01$),与 DM 组相比,LR 组 MCP-1 表达下降($P<0.01$)。相关分析显示,肾组织 MCP-1 平均积分光密度值与 24 h UPE 呈显著正相关($r=0.693$,$P<0.05$)。各组大鼠肾组织 MCP-1 表达见图 1、表 2。

2.2.2 肾组织 NF-κB 的表达 NC 组大鼠肾小球 NF-κB 仅微弱表达,DM 组与 LR 组大鼠肾小球、小管内 NF-κB 表达均较 NC 组显著增加($P<0.01$),而 LR 组较 DM 组明显下降($P<0.01$)。相关性分析结果显示,肾组织 NF-κB 平均积分光密度值与 24 h UPE 呈显著正相关($r=0.769$,$P<0.05$)。各组大鼠肾组织 NF-κB 表达见图 1、表 2。

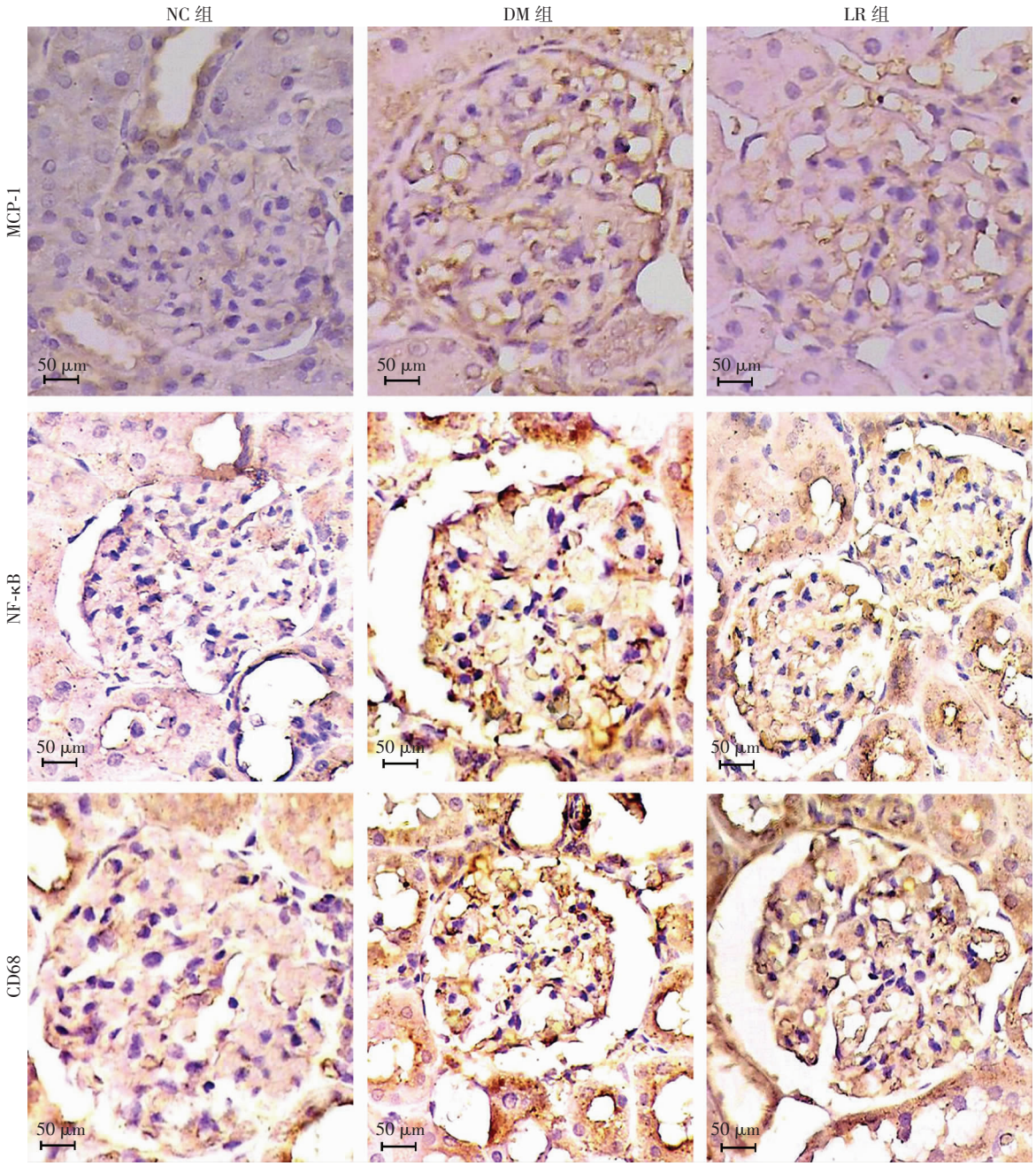


图 1 免疫组化观察各组大鼠肾脏 MCP-1、NF-κB、CD68 的表达 (S-P)

2.2.3 肾组织CD68阳性细胞数的表达 NC组大鼠肾内可见少量巨噬细胞浸润;DM组与LR组大鼠肾小球、肾小管内巨噬细胞浸润均明显高于NC组($P<0.01$);LR组大鼠肾小球、肾小管内巨噬细胞浸润较DM组减少($P<0.01$)。相关性分析结果显示,肾小球、肾小管内CD68阳性细胞平均积分光密度值与24 h UPE呈显著正相关($r=0.728$,$P<0.05$;$r=0.775$,$P<0.05$);同时,肾小球内CD68、肾小管内CD68的平均积分光密度值与MCP-1平均积分光密度值呈显著正相关($r=0.681$,$P<0.05$;$r=0.469$,$P<0.05$);肾小球内CD68、肾小管内CD68的平均积分光密度值与NF-κB平均积分光密度值呈显著正相关($r=0.873$,$P<0.05$;$r=0.523$,$P<0.05$)。各组大鼠肾组织CD68阳性细胞表达见图1、表2。

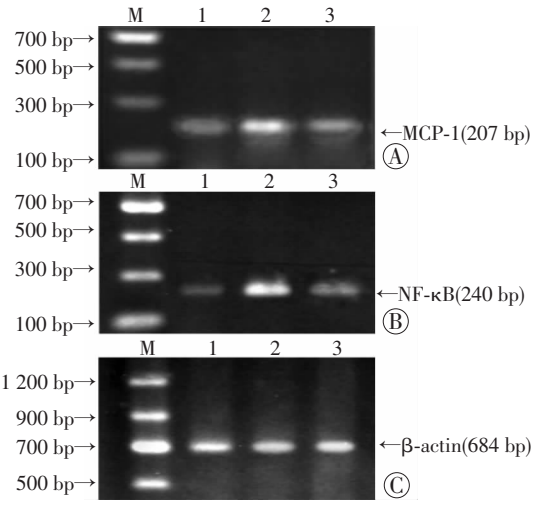
表2 各组大鼠肾组织MCP-1、NF-κB、CD68表达的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCP-1	NF-κB	CD68	
				肾小球	肾小管
NC组	10	1.35±0.24	1.87±0.22	1.07±0.25	0.91±0.18
DM组	12	4.64±0.38[a]	9.76±1.83[a]	7.15±0.85[a]	5.65±0.69[a]
LR组	14	2.93±0.27[ab]	5.44±1.65[ab]	4.47±0.66[ab]	2.53±0.87[ab]

a:$P<0.01$,与NC组比较;b:$P<0.01$,与DM组比较

2.3 RT-PCR测定各组大鼠肾组织MCP-1、NF-κB mRNA的表达变化

DM组大鼠肾组织MCP-1与NF-κB条带的亮度明显强于NC组,经利拉鲁肽干预后,条带亮度有所减弱,但仍高于NC组。经定量分析结果显示,与NC组比较,DM组MCP-1 mRNA表达明显上调($P<0.01$),利拉鲁肽干预可使MCP-1表达下调,但尚不能恢复正常水平($P<0.01$);与NC组比较,DM组NF-κB mRNA表达明显上调($P<0.01$),利拉鲁肽干预可使MCP-1表达下调,但尚不能恢复正常水平($P<0.01$),见图2、表3。



A:MCP-1;B:NF-κB;C:β-actin M:标准;1:NC组;2:DM组;3:LR组

图2 各组大鼠肾组织MCP-1、NF-κB mRNA的表达

表3 大鼠肾组织MCP-1、NF-κB mRNA的相对表达变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCP-1	NF-κB
NC组	10	0.356±0.140	0.384±0.125
DM组	12	1.012±0.306[a]	1.297±0.183[a]
LR组	14	0.628±0.214[ab]	0.768±0.176[ab]

a:$P<0.01$,与NC组比较;b:$P<0.01$,与DM组比较

3 讨论

已有研究表明,肾内炎症对DN的发生、发展起重要作用,而作为炎症细胞代表的巨噬细胞早期即在肾小球和肾间质异常激活、浸润是导致肾脏损伤启动的关键因素之一[6]。曾有研究者以STZ诱导建立1型DM大鼠模型,成模后仅第4天即发现肾小球与肾小管内MCP-1 mRNA的表达明显增加,8 d后即发现肾小球、肾小管内CD68阳性细胞数量也明显增加,而此时在大鼠尿中尚未检出显性蛋白,2个月后肾内巨噬细胞浸润更为显著且与肾小球硬化程度呈正相关[7]。本研究中我们同样发现2型DM大鼠成模后第12周,大鼠肾小球和肾小管内CD68阳性细胞积聚明显增多($P<0.01$),证实了巨噬细胞在DN肾内的浸润增加。

肾小管上皮细胞和肾小球系膜细胞均可产生MCP-1,可趋化和激活单核细胞至炎症部位,与其受体CCR2结合后使巨噬细胞在肾脏内活化,此过程全程受到NF-κB这种转录蛋白的调节。研究发现在1型DM大鼠模型中,大鼠肾内NF-κB p65蛋白活性显著增强,MCP-1 mRNA的表达水平随之也明显增加,证实NF-κB的异常活化可刺激MCP-1的表达增强[8]。本研究同样发现在12周时,2型DM大鼠肾内MCP-1和NF-κB表达明显增强,且均与CD68阳性细胞数量呈直线正相关($r=0.681$,$P<0.05$;$r=0.469$,$P<0.05$;$r=0.873$,$P<0.05$;$r=0.523$,$P<0.05$)。因此,MCP-1、NF-κB和肾小球及肾小管内CD68阳性细胞数量可以被视作肾内巨噬细胞浸润的标志。我们还对大鼠24 h尿蛋白定量与MCP-1、NF-κB及肾小球、肾小管内CD68阳性细胞数量作了相关性分析,结果提示它们的异常增强表达与大鼠蛋白尿含量呈直线正相关($r=0.693$,$P<0.05$;$r=0.769$,$P<0.05$;$r=0.728$,$P<0.05$;$r=0.755$,$P<0.05$),证实巨噬细胞异常浸润可直接导致肾脏损伤。

本研究中,我们使用利拉鲁肽这一种新近应用于临床的GLP-1类似物干预糖尿病大鼠,结果发现,实验结束后LR干预组大鼠除了血糖明显低于DM组外,各项肾功能指标包括尿素、肌酐及24 h尿蛋白定

量亦明显好转($P<0.01$),证实了利拉鲁肽对延缓DN肾脏损害的作用。同时,LR组大鼠肾内MCP-1、NF-κB和CD68的异常表达亦显著低于DM组($P<0.01$)。最近研究表明,利拉鲁肽能通过抑制钙离子和AMPK途径依赖性的血管内皮炎症反应从而实现对2型糖尿病患者血管内皮的保护作用[9];同时还有研究表明,利拉鲁肽还能通过抑制CAMP-PKA途径依赖性的NADPH氧化酶从而抑制巨噬细胞增殖[10-11],从而减轻氧化应激对肾小球的损伤。高血糖可以直接促使巨噬细胞增殖,糖基化终末产物与其受体RAGE结合的增加是巨噬细胞另一表面标志CD16阳性数增加的刺激因素之一[12-13]。因此我们推测,利拉鲁肽可能通过降低血糖、减少糖基化终末产物的产生从而实现抑制巨噬细胞的增殖。最近研究还证实,利拉鲁肽干预可下调胆固醇酰基转移酶ACAT-1和上调蛋白激酶A从而抑制巨噬泡沫细胞在血管内皮内增殖,减轻动脉粥样硬化程度[14-15]。这些都提示我们利拉鲁肽对巨噬细胞异常增殖的抑制作用是确定的。Ishibashi等[16]曾使用GLP-1干预人肾小球系膜细胞,结果发现GLP-1可以通过降低糖基化终末产物受体水平的方式从而抑制糖基化终末产物所诱导的MCP-1生成。作为GLP-1的类似物,利拉鲁肽可能同样具有降低血糖、减少糖基化终末产物从而抑制MCP-1生成的作用,但关于利拉鲁肽下调NF-κB的机制仍还不清楚。

综上所述,DN早期即出现MCP-1和NF-κB表达上调,从而导致巨噬细胞异常增殖,肾小球和肾小管、间质内CD68阳性细胞数量明显增多,从而启动DN肾脏损伤。利拉鲁肽作为一种GLP-1类似物,具有确定的促进胰岛β细胞增生、改善胰岛功能、降低血糖的作用。同时,利拉鲁肽的干预可明显下调MCP-1和NF-κB的表达,从而减轻巨噬细胞浸润程度,减少蛋白尿,延缓了DN的发生、发展。

参考文献:

[1] Zhang M H, Feng L, Zhu M M, *et al*. The anti-inflammation effect of Moutan Cortex on advanced glycation end products-induced rat mesangial cells dysfunction and High-glucose-fat diet and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 591-600.

[2] Watanabe T, Tomioka N H, Doshi M, *et al*. Macrophage migration inhibitory factor is a possible candidate for the induction of microalbuminuria in diabetic db/db mice[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(5): 741-747.

[3] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson D J, *et al*. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. Kidney Int, 2004, 65(1): 116-128.

[4] Qi W, Holian J, Tan C Y, *et al*. The roles of kruppel-like factor 6 and peroxisome proliferator-activated receptor-γ in the regulation of macrophage inflammatory protein-3α at early onset of diabetes[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(3): 383-392.

[5] Kaneko T, Shimizu A, Mii A, *et al*. Role of matrix metalloproteinase-2 in recovery after tubular damage in acute kidney injury in mice[J]. Nephron Exp Nephrol, 2012, 122(1/2): 23-35.

[6] Xu F, Wang Y, Cui W, *et al*. Resveratrol prevention of diabetic nephropathy is associated with the suppression of renal inflammation and mesangial cell proliferation: possible roles of Akt/NF-κB pathway[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 289327.

[7] Karadeniz M, Erdogan M, Cetinkalp S, *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518G/A gene polymorphism in Turkish type 2 diabetes patients with nephropathy[J]. Endocrine, 2010, 37(3): 513-517.

[8] Lee W C, Chen H C, Wang C Y, *et al*. Cilostazol ameliorates nephropathy in type 1 diabetic rats involving improvement in oxidative stress and regulation of TGF-Beta and NF-kappaB[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(7): 1355-1361.

[9] Krasner N M, Ido Y, Ruderman N B, *et al*. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97554.

[10] Fujita H, Morii T, Fujishima H, *et al*. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 579-589.

[11] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, *et al*. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats *via* protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. Metabolism, 2012, 61(10): 1422-1434.

[12] Zhang W, Zhao L, Su S Q, *et al*. Total glucosides of paeony attenuate renal tubulointerstitial injury in STZ-induced diabetic rats: role of Toll-like receptor 2[J]. J Pharmacol Sci, 2014, 125(1): 59-67.

[13] Tzeng T F, Liou S S, Chang C J, *et al*. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by reducing the hyperglycemia-induced inflammatory response[J]. Nutr Metab (Lond), 2013, 10(1): 64.

[14] Tashiro Y, Sato K, Watanabe T, *et al*. A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis[J]. Peptides, 2014, 54: 19-26.

[15] Dai Y, Dai D, Wang X, *et al*. GLP-1 agonists inhibit ox-LDL uptake in macrophages by activating protein kinase A[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(1): 47-52.

[16] Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, *et al*. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level[J]. Metabolism, 2011, 60(9): 1271-1277.

(**收稿**:2014-06-17;**修回**:2014-07-22)

(编辑 栾 嘉)