

Roux-en-Y 胃旁路术对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响

张少华¹, 汤礼军², 龚建平^{1*}

(1. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010; 2. 成都军区总医院普外中心, 四川 成都 610083)

摘要:【目的】研究 Roux-en-Y 胃旁路术对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响。【方法】40 只 SD 大鼠, 随机分为正常对照组(NC, $n = 8$), 糖尿病模型组(32 只), 模型组注射链尿菌素(35mg/Kg)成模 30 只, 将其分为糖尿病对照组(DC, $n = 8$), 假手术组(DSO, $n = 8$), 手术组(DO, $n = 14$)。检测术前及术后 8 周空腹血糖(FBG)水平, 血糖基化终产物(AGE)水平, 24 h 尿 8 羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)量, 尿微量白蛋白(MAU)水平; 检测术前、术后 1、2、4、8 周血清胰高血糖素样肽(GLP-1)水平; 术后 8 周测定肾质量指数、肾组织中总超氧化物歧化酶(TSOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、过氧化氢酶(CAT)的活性和丙二醛(MDA)水平, PAS 染色观察肾组织病理变化; Western blot 检测各组肾糖基化终产物受体(RAGE)表达水平。【结果】术后 8 周 DO 组 FBG 由术前的(12.48 ± 1.37)mmol/L 降至(5.45 ± 0.71) mmol/L, 术后 8 周空腹血清 GLP-1 由术前(8.12 ± 1.54) pmol/L 升至(22.35 ± 0.79)pmol/L, 余各组无明显变化; DC 组和 DSO 组肾组织 MDA 水平、尿微量白蛋白、尿 8-OHdG 量、肾组织 RAGE 表达, 血清 AGE 水平和肾质量指数明显高于 DO 组和 NC 组($P < 0.05$); 抗氧化酶 GSH-PX、TSOD、CAT 活性在 DC 组和 DSO 组明显低于 DO 组和 NC 组($P < 0.05$); PAS 染色显示 DC 组和 DSO 组肾小球细胞外基质积聚, DO 组和 NC 组无明显变化。【结论】Roux-en-Y 胃旁路术通过重建肾脏氧化应激和抗氧化应激之间的平衡, 从而对肾脏起到保护作用。

关键词: 糖尿病, 2 型; 肾脏; 氧化应激; Roux-en-Y 胃旁路术

中图分类号: R656.6; R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)03-0384-06

Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass on Oxidative Stress in Kidney of Rats with Type 2 Diabetics

ZHANG Shao-hua¹, TANG Li-jun², GONG Jian-ping^{1*}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Center of General Surgery, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of Roux-en-Y gastric bypass on the oxidative stress in the kidney of type 2 diabetics rats. 【Methods】 Forty SD rats were randomly divided into normal control group (NC, $n = 8$) and diabetes model group, $n = 32$, the diabetes model group were injected STZ (35 mg/kg), 30 rates were considered as the successful diabetes model. Then they were randomly divided into a diabetes control group (DC, $n = 8$), a diabetes sham operation group (DSO, $n = 8$), and a diabetes operation group (DO, $n = 14$). The levels of fasting blood glucose (FBG) before and 8 weeks after operation were tested; serum AGE, 24h urine 8-OHdG were detected after 8 weeks of the operation; glucagon like peptide-1 (GLP-1) was measured before the operation and at 1th, 2th, 4th, 8th weeks after the operation; after 8 weeks of operation the kidney weighty index was measured. The activities of antioxidant enzymes in renal including total superoxide dismutase (TSOD), catalase (CAT), glutathioneperoxidase (GSH-PX) and aleicdialdehyde (MDA) were measured by chromatometry. Western blot analysis was employed to assess the protein expression of receptor of advance glycation end products (RAGE). 【Results】 The fasting blood glucose of diabetes operation group decreased from (12.48 ± 1.37) mmol/L to (5.45 ± 0.67) mmol/L; the fasting GLP-1 of diabetes operation group increased from (8.12 ± 1.54) pmol/L to (22.35 ± 0.79) pmol/L 8 weeks after the operation ($P < 0.05$); the serum AGE, kidney tissue RAGE, 24h urine 8-OHdG, microalbuminuria (MAU), kidney weighty index and MDA increased significantly in the DC and DSO groups compared with

收稿日期: 2014-01-01

基金项目: 2010 年度军队临床高科技重大项目(2010gxjs040)

作者简介: 张少华, 在读研究生, 医师, E-mail: 357105462@qq.com; * 通信作者: 龚建平, 教授, 博士生导师, E-mail: gongjianping11@126.com

the DO and NC groups, otherwise the activities of TSOD, GSH-Px, CAT decreased significantly ($P < 0.05$). PAS dyeing indicates that glomerulus extracellular matrix accumulating in the DC and DSO groups, the DO and NC groups have no obvious alter. 【Conclusion】The Roux-en-Y gastric bypass surge protects the kidney through re-balancing the oxidative and anti-oxidative system.

Key words: diabetics, type 2; kidney; oxidative stress; roux-en-Y gastric bypass

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(3):384-389]

糖尿病严重威胁着人类的健康,随着我国老龄化加剧,其患病率不断升高^[1],到目前为止糖尿病的发病机理仍未完全明确,与单纯的糖尿病比较而言,糖尿病并发症对健康的危害性更大,如糖尿病肾病、糖尿病眼病等。虽然目前治疗糖尿病的药物众多,也能起到很好的控制血糖作用,但是糖尿病仍无法完全治愈。糖尿病患者机体氧化应激和抗氧化应激的失衡是其发病机制之一,随着手术治疗糖尿病的发展,许多需要大剂量胰岛素才能控制血糖的糖尿病患者得到了根治,术后无需用降糖药和限制饮食血糖也能在正常范围内,并且术前肾功能有一定损害的经过手术治疗其恢复正常,但其确切机制未明,部分研究发现 Roux-en-Y 术后 6 个月血氧化应激明显下降^[2-3]。目前对手术治疗 2 型糖尿病(T2DM)的机制从分子生物学层面进行了许多研究,公认 Roux-en-Y 术后消化道神经内分泌学的改变,如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的分泌增加,纠正了胰岛素抵抗,从而起到对糖尿病的治疗作用^[4]。手术后神经内分泌的改变是否通过重建了肾脏氧化与抗氧化平衡,从而在一定程度上起到保护肾功能作用有待进一步研究,本研究采用高脂高糖+链脲菌素(STZ)法建糖尿病模型,并测定肾脏氧化应激变化来探讨胃转流术对糖尿病肾损害的保护作用的机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和器材

链脲菌素(STZ)(Sigma 公司产品),BSA-22SS 型电子天平(GM 公司);雅培 Optium Xceed 血糖仪(美国雅培公司);TSOD, GSH-PX, ADM, CAT 试剂盒(南京建成生物科技有限公司);AGE 检测试剂盒(美国生命技术公司);尿 8-OHdGS 检测试剂盒(莱瑞特生物科技有限);RAGE 抗体(美国 Santa 公司),Multiscan 酶标仪(美国百乐公司);大鼠胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)ELISA 试剂盒(美国 ADL 公司)。

1.2 2 型糖尿病动物模型制作

40 只 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量(180 ± 10)g(购自达硕实验动物中心)。许可证号:SCXK(川)2004。实验动物基础饲料由简阳达硕动物科技有限公司提供,基础饲料适应性喂养 1 周,将动物随机分为正常对照组(NC, $n = 8$)糖尿病模型组(32 只),正常对照组给予普通饲料,模型组给予高脂高糖喂养 4 周(15%猪油+10%蔗糖+3%蛋黄+72%基础饲料)。禁食 12 h 后左下腹腔一次性注射 STZ 35 mg/kg(STZ 溶解在 0.1 mol/L 枸橼酸钠缓冲液中, pH = 4.4 现配现用),1 周后行 OGTT 实验(禁食 12 h, 50%葡萄糖 1.5 g/kg 灌胃,断尾法测 2 h 血糖), 血糖 > 11.1 mmol/L 为糖尿病造模成功(成模 30 只,成模率 93.8%)^[5]。模型稳定 1 周后将成模的大鼠随机分为糖尿病对照组(DC, $n = 8$),假手术组(DSO, $n = 8$),手术组(DO, $n = 14$),3 组继续给予高脂高糖饲料,假手术组行胃窦十二指肠离断原位吻合术,手术组行胃转流术(大鼠术前禁食 12 h, 不限饮水, 0.5%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔内注射麻醉后固定于手术台, 无菌条件下,上腹部正中切口长 3 cm 切开进腹, 闭合胃远端,距 Treitz 韧带 10 cm 切断空肠,远端肠襻行胃空肠吻合,距胃肠吻合口远端 10 cm 行空肠侧侧吻合,完成吻合后用甲硝唑溶液 5 mL 冲洗腹腔后关腹),手术组 14 只,存活 8 周 6 只。术后 8 周,乙醚麻醉,大鼠取血后用肝素钠生理盐水经肾动脉行肾脏灌洗,游离左肾、右肾,沿肾门纵向剖开取出肾脏,称质量计算肾质量指数。部分组织置于 100 mL/L 中性甲醛溶液固定,余下组织立即置于液氮中,再转入 -80 °C 冰箱备用。

1.3 指标检测

1.3.1 术前和术后 1、2、4、8 周血清 GLP-1 检测

大鼠禁食 14 ~ 16 h, 眶静脉取血加入 DDPT4 抑制剂,离心半径 8 cm, 1 000 r/min 离心 15 min 后血浆被分离 -80 °C 冷藏,用大鼠 ELISA 试剂盒测定。

1.3.2 尿 8-OHdG、尿微量白蛋白和血清 AGE, 术前和术后 8 周空腹血糖测定 术后 8 周代谢笼收集 24 h 尿用大鼠 ELISA 试剂盒测定 8-OHdG; 8 周麻醉后腹主动脉采血,离心半径 8 cm, 3 500 r/min

离心 10 min, 分离血清用大鼠 ELISA 试剂盒测定 AGE, 断尾法检测术前、术后 8 周空腹血糖, 采用全自动生化分析仪测定尿微量白蛋白水平。

1.3.3 肾组织抗氧化酶和 MDA 的测定 取肾组织 0.1 g, 在冰浴条件下, 用生理盐水制成 10% 的组织匀浆液, 按照试剂盒说明测定匀浆中 TSOD、CAT、GSH 抗氧化酶活性, 硝酸还原法检测肾组织 MDA 量。

1.3.4 蛋白提取及 western 印迹法检测肾组织 RAGE 表达 将肾脏组织加入蛋白裂解液中置于冰上匀浆, 提取总蛋白, 并用 BCA 法测定蛋白的浓度。配制 SDS-PAGE 胶, 按照常规方法将蛋白样品进行 SD-SPAGE 凝胶电泳, 将凝胶中的蛋白转至 PVDF 膜, RAGE(1:200, 美国 Santa 公司)4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜后, 室温孵育二抗 1h 后, 再次洗膜, 加入 ECL 发光试剂, 并放入 BioRad 成像系曝光, 采用 UVP biospectrum 410 image system 软件分析记录 Western blot 条带灰度值。

1.3.5 肾组织病理观察 100 mL/L 甲醛溶液固定标本, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片, 脱蜡, PAS 染色, 光镜观察。

1.4 统计学处理

应用 SPSS19.0 软件进行统计学处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 术后各时间点检测指标与术前比较用重复测量方差分析; 组与组之间比较用单因素方差分析; 多重比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血 GLP-1 变化

DC 组血 GLP-1 较 NC 组稍有降低, 但差异无统计学意义 ($P = 0.978$), DO 组随着手术时间的延长, 其浓度逐渐升高, 而 DC 组、NC 组和 DSO 组未见明显变化(表 1)。

2.2 各组大鼠生化指标和肾质量指数

与 NC 组相比, DC 组、DSO 组和 DO 组大鼠血糖明显升高 ($P < 0.05$) 并且符合我们的建模标准。与 DC 组和 DSO 组比较, DO 组术后 8 周时血糖明显降低 ($P < 0.05$)。AGE、尿微量白蛋白和肾质量指数在 DC 组和 DSO 组较 DO 组和 NC 组较明显升高, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 各组大鼠不同时间点 GLP-1 值的变化比较

Table 1 The GLP-1 values of rats in each group at different time points ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

Group	Before operation	After 1w operation	After 2w operation	After 4w operation	After 8w operation
NC	8.56 \pm 1.53	10.45 \pm 2.11 ¹⁾	9.87 \pm 1.89 ¹⁾	10.33 \pm 1.27 ¹⁾	9.53 \pm 1.72 ¹⁾
DC	7.86 \pm 1.65	8.03 \pm 1.87 ¹⁾	8.13 \pm 2.12 ¹⁾	8.57 \pm 2.07 ¹⁾	7.84 \pm 1.56 ¹⁾
DSO	7.92 \pm 1.32	8.19 \pm 1.67 ¹⁾	8.32 \pm 1.32 ¹⁾	8.78 \pm 1.84 ¹⁾	8.17 \pm 0.92 ¹⁾
DO	8.12 \pm 1.54	12.67 \pm 2.11 ²⁾	14.45 \pm 0.78 ²⁾	16.54 \pm 1.48 ²⁾	22.35 \pm 0.79 ²⁾
<i>F</i>	1.37	5.071	17.48	30.99	172.2
<i>P</i>	0.978	0.0067	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

1) $P < 0.05$ vs .operation group at the same time point; 2) $P < 0.05$ vs. preoperative value

NC; normal control; DC; diabetes control; DSO; diabetes sham operation; DO; diabetes operation.

表 2 各组大鼠血 AGE、空腹血糖、24 h 尿微量白蛋白、肾质量指数的比较

Table 2 Comparison of rats in each group of blood AGE, FBG, MAU, KWI ($\bar{x} \pm s$)

Group	AGE/(ng/mL)	Before operation FBG/(mmol/L)	after 8 week FBG/(mmol/L)	24 h MAU/(μ g/mL)	KWI/(mg/g)
NC	58.14 \pm 2.31	4.42 \pm 0.77	4.71 \pm 0.72	12.49 \pm 2.79	7.41 \pm 0.61
DC	98.16 \pm 2.12 ¹⁾²⁾	12.58 \pm 0.85 ¹⁾²⁾	15.91 \pm 1.56 ¹⁾²⁾	193.32 \pm 22.61 ¹⁾²⁾	10.75 \pm 1.47 ¹⁾²⁾
DSO	96.23 \pm 3.25 ¹⁾²⁾	12.43 \pm 1.61 ¹⁾²⁾	16.11 \pm 1.76 ¹⁾²⁾	190.68 \pm 20.19 ¹⁾²⁾	10.26 \pm 1.14 ¹⁾²⁾
DO	60.17 \pm 1.59	12.48 \pm 1.37	5.45 \pm 0.71	14.11 \pm 2.31	8.58 \pm 0.65
<i>F</i>	608.8	90.2	171.9	317.7	16.73
<i>P</i>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

NC, DC, DSO, DO; same as table 1. 1) $P < 0.05$ vs. operation group; 2) $P < 0.05$ vs normal control group

表3 肾组织各抗氧化酶的活性和MDA、尿8-OHdG比较

Table 3 Comparison of rats in each group of anti-oxidative stress enzymes, MDA and urine 8-OHdG

Group	CAT/(U/mg)	GSH/(mg/g)	TSOD/(U/mg)	8-OHdG/(ng/mL)	MDA/(nmol/mg)
NC	45.32 ± 3.41	13.14 ± 2.35	287.35 ± 30.43	4.28 ± 0.40	2.15 ± 0.28
DC	30.11 ± 2.38 ¹⁾²⁾	9.12 ± 1.83 ¹⁾²⁾	216.45 ± 24.92 ¹⁾²⁾	7.35 ± 0.66 ¹⁾²⁾	3.08 ± 0.43 ¹⁾²⁾
DSO	31.67 ± 2.43 ¹⁾²⁾	9.52 ± 1.40 ¹⁾²⁾	219.56 ± 26.41 ¹⁾²⁾	7.43 ± 0.52 ¹⁾²⁾	3.01 ± 0.35 ¹⁾²⁾
DO	43.1 ± 1.39	12.64 ± 2.41	286.33 ± 41.5	4.7 ± 0.81	2.44 ± 0.25
<i>F</i>	69.67	8.18	12.56	60.05	13.64
<i>P</i>	< 0.0001	< 0.0005	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

NC, DC, DSO, DO; same as table 1. 1) $P < 0.05$ vs operation group; 2) $P < 0.05$ vs normal control group

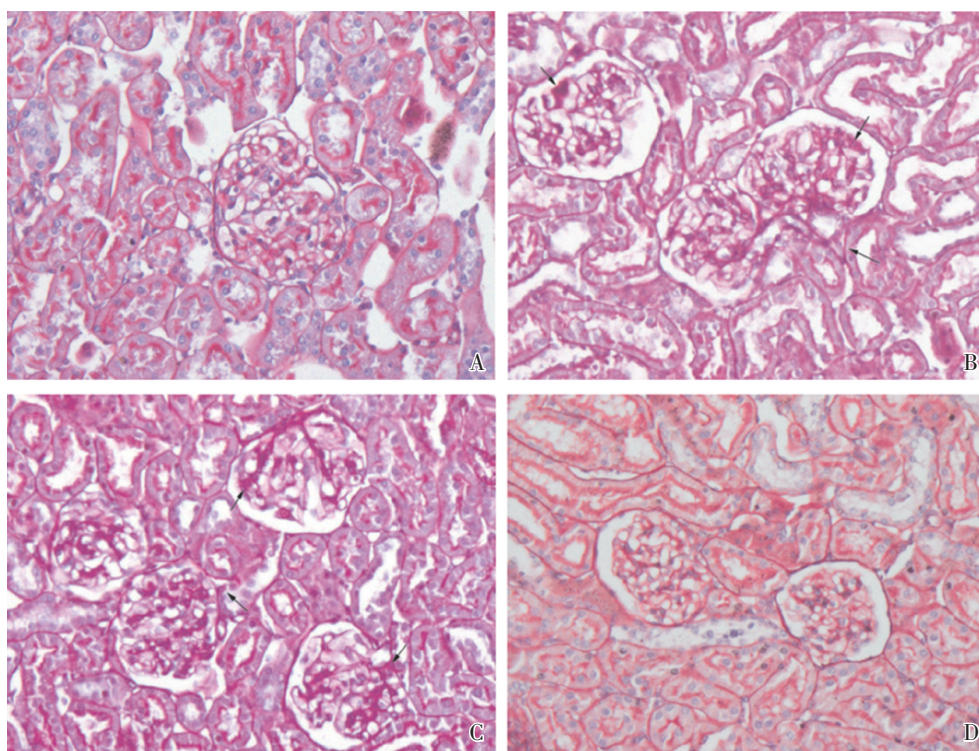


图1 各组肾脏PAS染色

Fig.1 The PAS dyeing of kidney in each group

The glomerulus extracellular matrix accumulating in the DC and DSO group, the DO and NC groups have no obvious alter. A: NC group, B: DC group, C: DSO group, D: DO group; × 200

2.3 肾组织各抗氧化酶活性改变

CAT、GSH-px、TSOD活性在DC组和DSO组明显低于NC组和DO组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与DC组和DSO组比较,NC组和DO组8-OHdG(ng/mL),MDA(nmol/mg)明显较低($P < 0.05$,表3)。

2.4 各组大鼠肾脏PAS染色结果

DC组和DSO组肾小球细胞外基质沉积,手

术组和正常组无明显变化(图1)。

2.5 各组肾组织RAGE蛋白表达水平的比较

Western blot检测结果显示:NC组、DC组、DSO组、DO组(每组重复测量6次)的蛋白表达水平分别为 0.25 ± 0.01 、 0.54 ± 0.04 、 0.58 ± 0.03 、 0.29 ± 0.08 。与NC及DO组相比,DC组及DSO组RAGE蛋白表达水平明显升高($F=112.6$, $P < 0.0001$;图2)。

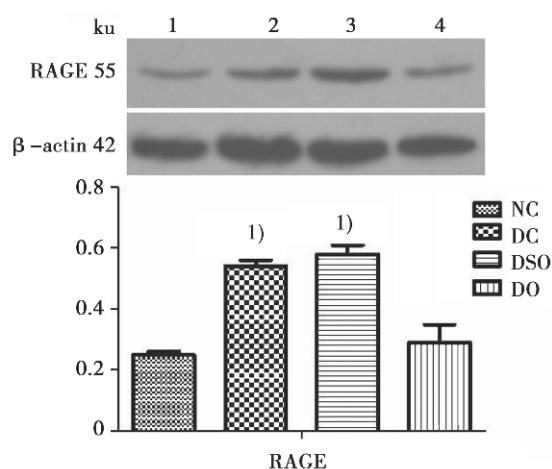


图 2 各组大鼠肾组织 RAGE 蛋白相对表达量

Fig.2 Comparison of the relative RAGE express in each group of rats

1:NC group, 2:DC group, 3:DSO group, 4:DO group. 1) $P < 0.05$ vs. NC group or DO group.

3 讨 论

大量的研究发现胃转流术能明显降低血糖,对糖尿病有很好的治疗作用,部分伴有糖尿病肾病,糖尿病眼病患者,通过 Roux-en-Y 胃旁路术后其并发症明显好转,但具体机制未明^[6-7]。动物实验证实糖尿病能增加肾脏氧化应激水平^[8],氧化应激是新陈代谢过程中线粒体有氧氧化不断产生生活性氧类 ROS (reactive oxygen species),体外研究发现^[9],糖尿病状态下增加肾小球上皮细胞,系膜细胞对糖的摄取,糖代谢紊乱,通过线粒体途径能产生大量的 ROS。ROS 包括超氧阴离子,羟自由基和过氧化氢等,正常生理状态下活性氧主要起到刺激细胞生长作用,当各种病理因素打破其产生和清除平衡时,大量的自由基对脂肪、蛋白质、核酸攻击导致氧化应激损伤,羟自由基与脱氧鸟嘌呤核苷酸残基结合形成 8-羟化脱氧鸟苷 (8-OHdG)^[10],目前研究认为尿 8-OHdG 量是肾组织氧化应激高低重要指标之一^[11],糖尿病会明显增加氧自由基的产生从而加重 DNA 损伤,尿 8-OHdG 明显升高。此外,ROS 还会对细胞膜脂肪有破坏作用,其损伤产物为丙二醛(MDA),糖尿病肾脏组织中 MDA 明显增多说明糖尿病活性氧加重对细胞膜的损伤。本实验发现糖尿病大鼠的 24 h

尿 8-OHdG 和肾组织中的 MDA 与正常组比较明显增多,Roux-en-Y 胃旁路术组 24 h 尿 8-OHdG 和肾组织中的 MDA 生成明显减少,可见经过 Roux-en-Y 手术能降低大鼠肾脏组织的氧化应激水平。

ROS 除了直接损伤肾脏组织,还会降低肾组织中的抗氧化酶的活性和促进其消耗增加,从而加重肾损伤。机体存在酶抗氧化系统主要是超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等。生理状态下,抗氧化系统能使自由基的产生与清除之间保持动态平衡,研究表明活性氧的产生超过了机体清除能力便会导致肾脏损害^[12],糖尿病时,糖尿病状态下肾脏清除活性氧能力减弱,促进活性氧的堆积,自由基又可以进一步降低抗氧化酶的活性,从而形成恶性循环。本研究发现 DC 组和 DSO 组肾组织中 GSH-Px,TSOD,CAT 水平较手术组明显降低,说明 Roux-en-Y 胃旁路术能增强糖尿病肾脏组织的抗氧化酶活性,从而起到对肾脏的保护作用。

进一步研究发现,糖尿病时 AGE 的增多会加速糖尿病并发症进程,并且其在糖尿病并发症的发生过程中是独立于高糖的危险因素之一^[13-14]。相关实验^[15]结果证实,在高糖培养的近端小管和系膜细胞中,AGE 可以通过激活的 RAGE,在 NADPH 氧化酶作用下可以生成 ROS。此外,其能通过一系列酶作用加速氧化应激,促进细胞外基质沉积和基膜增厚^[16],减少 NO 的合成和肾对其的反应能力,使肾脏纤维化^[17]。有研究发现 Roux-en-Y 胃旁路术能明显增加大鼠血中 GLP-1^[18] 并且 GLP-1 类似物 Exendin-4 能抑制肾小球细胞 AGE 的产生,从而遏制肾小球细胞氧化应激损伤^[19-20]。本研究发现 DC 组大鼠血 GLP-1 浓度稍降低,但与 NC 组无统计学差异,DO 组血中的 GLP-1 浓度明显增加,并随着手术时间延长不断升高,血中 AGE 减少,肾组织中的 RAGE 表达明显下调,PAS 染色显示 DC 组和 DSO 组肾小球细胞外基质沉积,DO 组和正常组 NC 无明显变化;同时 DC 组肾质量和肾质量/体质量比明显增加,DO 组大鼠尿微量白蛋白明显低于 DC 组和 DSO 组,可见手术减轻肾脏氧化应激可能是肾功能改善的功效之一,我们推测 Roux-en-Y 胃旁路术后血中 GLP-1 升高除了降低血糖外也许还能阻断肾脏组织中的氧化应激,减少 AGE 生成,从而减轻糖尿病对肾脏

的损害。

总之,Roux-en-Y 胃旁路术可能通过改变胃肠道激素的分泌不仅能改善血糖,而且能重建肾脏氧化应激和抗氧化应激之间的平衡,从而对肾脏起到保护作用。

参考文献

- [1] Ambady R, Chamukuttan S, Ananth SS, et al. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries[J]. *World J Diabetes*, 2012, 3(6): 110-117.
- [2] Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, et al. Roux-en-y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery [J]. *Obes Surg*, 2010, 20(9): 1236-1244.
- [3] Lee WJ, Chong K, Chen CY, et al. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index <35 kg/m² [J]. *Obes Surg*, 2011, 21(7): 889-895.
- [4] Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1438-1442.
- [5] Srinivasan K, Viswanad B, Lydia A, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(4): 313-320.
- [6] Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(3): 484-487.
- [7] Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes [J]. *Science*, 2008, 320(5875): 438-440.
- [8] Raza H, John A, Howarth FC. Increased metabolic stress in Zucker diabetic fatty rat kidney and pancreas [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(6): 1610-1620.
- [9] Tan SM, Zhang Y, Cox AJ, et al. Tranilast attenuates the up-regulation of thioredoxin-interacting protein and oxidative stress in an experimental model of diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1): 100-110.
- [10] Morishita Y, Hanawa S, Miki T, et al. The association of plasma prorenin level with an oxidative stress marker 8-OHdG in nondiabetic hemodialysis patients [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(3): 398-404.
- [11] Koya D, Hayashi K, Kitada M, et al. Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetics rats [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8 Suppl 3): 250-253.
- [12] Knoll KE, Pietrusz JL, Liang M. Tissue-specific transcriptome responses in rats with early streptozotocin-induced diabetes [J]. *Physiol Genomics*, 2005, 21(2): 222-229.
- [13] Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, et al. Relationship between glyco-oxidation, anti-oxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(7): 1419-1425.
- [14] Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A, et al. AGEs, rather than hyperglycemia are responsible for microvascular complications in diabetes: A "glycooxidation-centric" point of view [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(10): 913-919.
- [15] Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, et al. RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 742-752.
- [16] Liu J, Huang K, Cai GY, et al. Receptor for advanced glycation end-products promotes premature senescence of proximal tubular epithelial cells via activation of endoplasmic reticulum stress-dependent p21 signaling [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(1): 110-121.
- [17] Busch M, Franke S, Ruster C, et al. Advanced glycation end-products and the kidney [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(8): 742-755.
- [18] 喻敏, 于浩, 邹忠东, 等. 胃旁路术对“肠-胰岛轴”相关激素及二肽基肽酶-IV分泌的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(10): 1244-1248.
- [18] Yu M, Yu H, Zou ZD, et al. Gastric bypass surgery to "gut-islet axis" related hormone and the influence of the dipeptide base-IV peptide enzyme secretion [J]. *Chin J General Surg*, 2012, 21(10): 1244-1248.
- [19] Hendaro 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 NADP-(H) oxidases [J]. *Metabolism*, 2012, 61(10): 1422-1434.
- [20] Ayako O, Yuji I, Takanori M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 1-10.