

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00494

## 复方卵清蛋白酶解液对低蛋白血症的影响

周瑞瑞, 刘爱军, 温志鹏, 吴 健, 刘建国\*, 苏定冯\*

第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨复方卵清蛋白酶解液(compound ovalbumin proteolysis liquid, COPL)对犬和大鼠低蛋白血症的治疗作用。**方法** 实验一, 50只毕格犬, 雌雄各半, 利用胆总管结扎的方法制作胆汁淤积性低蛋白血症的模型; 实验二, 雄性Sprague-Dawley (SD) 大鼠150只, 采用口服苯巴比妥钠、10%乙醇及腹腔注射四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)方法制作化学性低蛋白血症模型; 实验三, 雄性SD大鼠150只, 手术切除右肾后, 采用注射多柔比星(阿霉素)方法(手术后1周5 mg/kg, 手术后4周3 mg/kg)制备肾性低蛋白血症模型。以上模型以血清白蛋白低于30 g/L为成模标准。选取造模成功动物, 随机分为5组: 模型对照组, COPL低、中、高剂量组以及脱脂奶粉组, 处理2周, 观察药物对动物血清白蛋白 (serum albumin, SAB)、总蛋白 (total serum protein, TSP)、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、总胆红素 (total bilirubin, TB)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (urinary nitrogen, UN)水平的影响。**结果** COPL中、高剂量组对3种模型动物SAB均具有升高作用 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 3个剂量组对ALT有降低作用 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。各组Cr、UN等指标均没有显著变化。**结论** COPL能够升高低蛋白血症血清蛋白的水平, 并且对肝功能具有一定的保护作用。

**[关键词]** 复方卵清蛋白酶解液; 低蛋白血症; 血清白蛋白; 丙氨酸转氨酶

**[中图分类号]** R 442.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0494-05

### Effect of compound ovalbumin proteolysis liquid on hypoproteinemia in beagle dogs and rats

ZHOU Rui-rui, LIU Ai-jun, WEN Zhi-peng, WU Jian, LIU Jian-guo\*, SU Ding-feng\*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To study the treatment effect of compound ovalbumin proteolysis liquid (COPL) on the hypoproteinemia in dogs and rats. **Methods** Ligation of common bile duct was performed to induce the cholestasis in 25 female and 25 male beagle dogs. One hundred and fifty male Sprague-Dawley (SD) rats were first given phenobarbital sodium (i. g.) for 1 week, then they were treated with carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>, 40%-50%, 1.25 ml/kg, i. p., twice a week) combined with edible alcohol (10%) for 8 weeks. Another 150 male SD rats received exairesis operation of right kidney, and then were treated with adriamycin twice (5 and 3 mg/kg, i. p. on the first and forth week after operation, respectively). The serum levels of serum albumin (SAB), total serum protein (TSP), alanine transaminase (ALT), total bilirubin (TB), creatinine (Cr), and urinary nitrogen (UN) were observed. Animals with SAB level lower than 30 g/L were taken as successful model. The model animals were randomly divided into 5 groups: model control group, 3 COPL treatment groups (low, middle and high dose groups) and non-fat milk group. After treatment for 2 weeks, the animals were killed and the sera were collected for detection of these parameters again. **Results** The levels of SAB were significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in meddle and high dose COPL groups and the levels of ALT were significantly decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in all the 3 COPL groups in all the 3 hypoproteinemia models. Other indices had no significant changes ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** COPL has satisfactory effect on the hypoproteinemia both in the dogs and rats. Moreover, it has protective effect on the hepatic function.

**[Key words]** compound ovalbumin proteolysis liquid; hypoproteinemia; serum albumin; alanine transaminase

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5):494-498]

临床上通常将血浆蛋白的降低特别是白蛋白 (serum albumin, SAB) 低于 30 g/L 称为低蛋白血症, 它不是一个独立的疾病而是各种疾病导致负氮平衡的结果, 如营养不良、肿瘤、肝肾疾病等。随着

**[收稿日期]** 2009-08-31 **[接受日期]** 2009-11-24

**[基金项目]** 国家科技部重大专项基金 (2009ZX09303-002), 国家自然科学基金 (30500614). Supported by Major Project of National Science & Technology Committee (2009ZX09303-002) and National Natural Science Foundation of China (30500614).

**[作者简介]** 周瑞瑞, 硕士生. E-mail: ys\_402@hotmail.com

\* 通讯作者 (Corresponding authors). Tel: 021-65493951, E-mail: jiangliu2006@hotmail.com; Tel: 021-65493951, E-mail: dfsu2008@gmail.com

SAB的降低,有效渗透压下降,组织间滞留过多的水分,从而引发严重的临床症状,如胸水、腹水、骨质疏松、性功能减退、抵抗力下降等。

目前临床上对低蛋白血症采用的治疗方法主要为输注人SAB注射剂和氨基酸制剂<sup>[1]</sup>,也可以按高蛋白饮食的食物疗法或采用综合氨基酸制剂口服治疗。但是,制备SAB制剂的原料人血的来源和采集都很紧张,造成临床用SAB注射剂供不应求,同时存在血液制剂可能混入病毒等一系列问题;而应用氨基酸注射剂后,曾发现酸碱平衡失调、高氨血症、氨基酸不平衡等不良反应<sup>[2]</sup>。复方卵清蛋白酶解液(compound ovalbumin proteolysis liquid,COPL)是由酶解卵清蛋白液和酶解珍珠蛋白液组成的小分子肽类,可以通过口服吸收,并且具备原料来源广泛和成本低廉的优点。本研究采用了3种不同的低蛋白血症动物模型(毕格犬胆汁淤积症模型、大鼠CCl<sub>4</sub>所致低蛋白血症模型、大鼠肾源性低蛋白血症模型),观察COPL口服制剂是否具有升高白蛋白的作用,为低蛋白血症的治疗提供一条新的思路。

## 1 材料和方法

1.1 药物 小分子肽干粉(上海家帝集团提供,生产批号:080826)。由酶解卵清蛋白液和酶解珍珠蛋白液按照质量比1:1配制。受试药物临用前用蒸馏水配制成相应浓度的溶液。脱脂奶粉(光明乳业股份有限公司,批号:GB5410)使用前用蒸馏水配制成相应浓度。

1.2 实验动物 SPF级SD大鼠300只,雄性,体质量180~250 g,由第二军医大学实验动物中心提供。购回后适应性饲养7 d,喂养在大鼠实验饲养室,温度(25±2)℃,湿度40%~60%,光照12 h明暗交替,普通鼠粮喂养,自由饮水。SPF级健康毕格犬50只,雌雄各半,体质量8~9 kg,由第二军医大学实验动物中心提供。动物质量合格证:0027995,动物生产许可证:SCXK(沪)2003-0002。

1.3 主要试剂和实验仪器 总胆红素试剂盒(重氮盐法),批号:D080161;白蛋白试剂盒,批号:L080611;总蛋白试剂盒,批号:L080621;肌酐试剂盒,批号:D071253;尿素试剂盒,批号:P080431。上述试剂均由上海复星长征医学科学有限公司提供。XD811半自动生化分析仪由上海迅达医疗仪器有限公司提供。

1.4 毕格犬胆汁淤积症模型建立及给药 50只毕格犬,称质量后3%戊巴比妥钠静脉麻醉(35 mg/kg)。备皮,无菌条件下正中切口,开腹找到胆管十二指肠连接处。分离胆总管,1 ml注射器刺入胆管,

回抽液体为黄褐色,则位置正确。结扎胆总管。术后于室内单笼饲养,自由饮水,光线12 h明暗交替,术后3 d流质饮食,3 d后用专用犬饲料喂养。胆总管结扎术后45 d取血,用半自动生化分析仪测定SAB、总蛋白(total serum protein, TSP)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TB)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(urinary nitrogen, UN)含量,SAB<30 g/L即为造模成功。将造模成功的42只动物随机分为5组,雌雄各半。模型对照组( $n=10$ ):生理盐水5 ml/kg;COPL低剂量组( $n=8$ ):106 mg/(kg·d)、中剂量组( $n=8$ ):318 mg/(kg·d)、高剂量组( $n=8$ ):954 mg/(kg·d);脱脂奶粉组( $n=8$ ):954 mg/(kg·d)。每天分3次灌胃(犬的剂量=1.88×人的剂量),持续2周后再次取血测定上述指标。

1.5 大鼠CCl<sub>4</sub>所致低蛋白血症模型建立及给药<sup>[3]</sup> 雄性SD大鼠150只,模型分为2期,即诱导期和成模期。(1)诱导期:给受试动物饮用含0.35 g/L苯巴比妥钠的水,时间为1周,激发肝脏酶的活性。(2)成模期:腹腔注射质量浓度400 g/L CCl<sub>4</sub>橄榄油溶液1.25 ml/kg体质量,每周2次,连续4周;同时在饮用水中加入10%的食用乙醇为其唯一饮用水。第5周CCl<sub>4</sub>的质量浓度提高到500 g/L,仍以1.25 ml/kg体质量注射,每周2次,持续4周,测定血清SAB、TSP、GPT、TB、Cr、UN含量,SAB<30 g/L即为造模成功。将造模成功的107只动物随机分为5组。模型对照组( $n=23$ ):生理盐水5 ml/kg;COPL低剂量组( $n=21$ ):362 mg/(kg·d)、中剂量组( $n=21$ ):1 085 mg/(kg·d)、高剂量组( $n=21$ ):3 255 mg/(kg·d);脱脂奶粉组( $n=21$ ):3 255 mg/(kg·d)。每天分3次灌胃(大鼠的剂量=6.25×人的剂量),持续2周后再次取血测定上述指标。

1.6 大鼠肾源性低蛋白血症模型建立及给药<sup>[4]</sup> 雄性SD大鼠150只,地西洋-氯胺酮(1:1, 50 mg/kg)腹腔注射麻醉,无菌条件下开腹切除右侧肾脏,手术后1周腹腔注射多柔比星(阿霉素)5 mg/kg,第4周再次注射多柔比星3 mg/kg,第8~10周测定血清SAB、TSP、GPT、TB、Cr、UN含量,SAB<30 g/L即为造模成功。将造模成功的110只动物随机分为5组。模型对照组( $n=22$ ):生理盐水5 ml/kg;COPL低剂量组( $n=22$ ):362 mg/(kg·d)、中剂量组( $n=22$ ):1 085 mg/(kg·d)、高剂量组( $n=22$ ):3 255 mg/(kg·d);脱脂奶粉组( $n=22$ ):3 255 mg/(kg·d)。每天分3次灌胃,持续2周后再次取血测定上述指标。

1.7 统计学处理 实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,给药前

后采用配对 *t* 检验,组间差异用 One-Way ANOVA 方差分析,  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 COPL 对毕格犬胆汁淤积所致低蛋白血症的影响

2.1.1 对 SAB 和 TSP 的影响 如图 1A、1B 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前相比, COPL 中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.01$ ) SAB 均明显升高且 3 个剂量组之间存在明显的量效关系。模型对照组与脱脂奶粉组差异无统计学意义。TSP 与 SAB 的结果类似, COPL 中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.01$ ) 与给药前相比均有明显升高且 3 个剂量组之间存在明显量效关系。模型对照组与脱脂奶粉组无明显变化。

2.1.2 对 ALT 和 TB 的影响 如图 1C、1D 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前相比, COPL 低剂量组 ( $P < 0.05$ )、中剂量组 ( $P < 0.01$ )、高剂量组 ( $P < 0.01$ ) 的 ALT 均明显降低, 模型对照组与脱脂奶粉组无明显变化。中剂量组和高剂量组 TB 与给药前相比均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 其他各组无明显变化。

2.1.3 对 Cr 和 UN 的影响 胆汁淤积症模型各组动物 Cr、UN 无明显变化。

### 2.2 COPL 对大鼠 $CCl_4$ 诱导所致低蛋白血症的影响

2.2.1 对 SAB 和 TSP 的影响 如图 2A、2B 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前相比, COPL 中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.01$ ) SAB 含量均有明显升高且 3 个剂量组之间存在明显的量效关系。模型对照组与脱脂奶粉组 SAB 无明显变化。TSP 除高剂量组与给药前相比有升高 ( $P < 0.05$ ) 外, 其他各组均无明显变化。

2.2.2 对 ALT 和 TB 的影响 如图 2C、2D 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前相比, COPL 低、中、高剂量组 ALT 与给药前相比有降低 ( $P < 0.05$ ), 模型对照组与脱脂奶粉组无明显变化。对于 TB, 与自身给药前相比, COPL 低剂量组 ( $P < 0.01$ )、中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.05$ ) 均明显降低, 模型对照组与脱脂奶粉组无明显变化。

2.2.3 对 Cr 和 UN 的影响  $CCl_4$  损伤所致低蛋白血症模型各组动物 Cr、UN 均无明显变化。

### 2.3 COPL 对大鼠肾源性低蛋白血症的影响

2.3.1 对 SAB 和 TSP 的影响 如图 3A、3B 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前相比, COPL 中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.01$ ) SAB 含量均明显

升高且 3 个剂量组之间存在明显的量效关系。模型对照组、脱脂奶粉组 SAB 无明显变化。TSP 除高剂量组有升高 ( $P < 0.05$ ) 外, 其他各组均无明显变化。

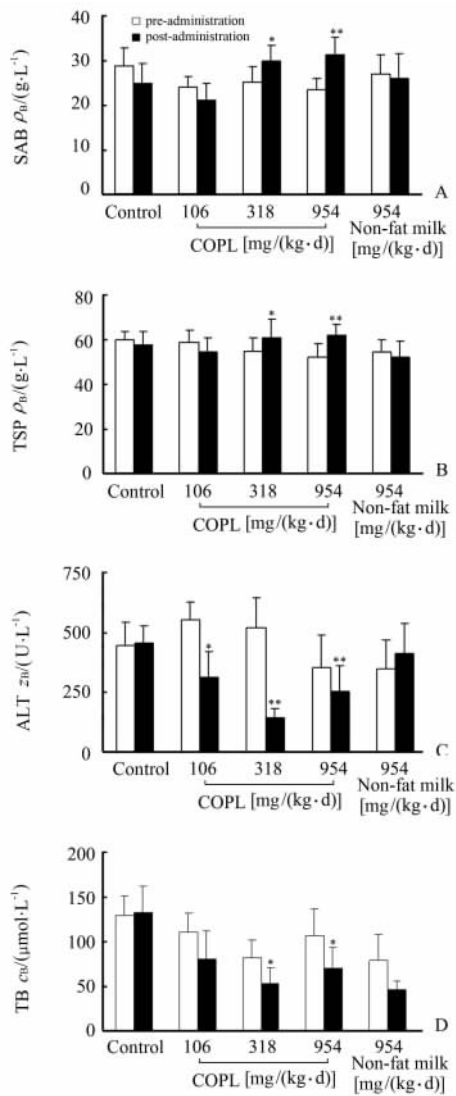


图 1 复方卵清蛋白酶解液 (COPL) 对胆汁淤积所致低蛋白血症犬肝功能的影响  
Fig 1 Effect of compound ovalbumin proteolysis liquid on hepatic function in beagle dogs with hypoproteinemia induced by ligation of bile vessel

A: SAB (Serum albumin); B: TSP (Total serum protein); C: ALT (Alanine transaminase); D: TB (Total bilirubin). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration.  $n = 10$  in control group,  $n = 8$  in other groups,  $\bar{x} \pm s$

2.3.2 对 ALT 和 TB 的影响 如图 3C、3D 所示, 给药 2 周后, 与自身给药前比较, COPL 低剂量组 ( $P < 0.01$ )、中剂量组 ( $P < 0.05$ )、高剂量组 ( $P < 0.05$ ) ALT 与给药前相比有降低, 模型对照组与脱脂奶粉组无明显变化。各组 TB 与给药前相比无明显变化。

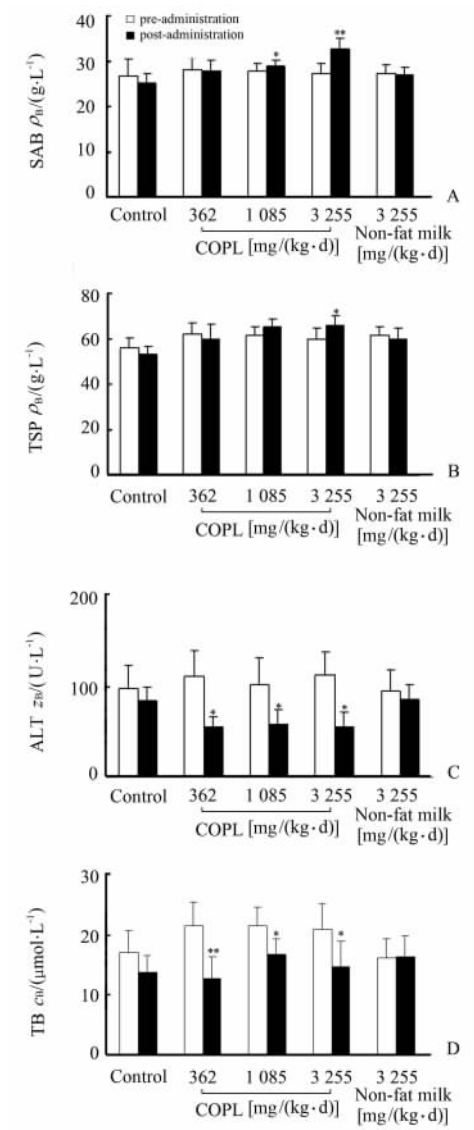


图 2 复方卵清蛋白酶解液 (COPL) 对 CCl<sub>4</sub> 诱导所致低蛋白血症大鼠肝功能的影响

Fig 2 Effect of compound ovalbumin proteolysis liquid on hepatic function of rats with hypoproteinemia induced by CCl<sub>4</sub>

A: SAB(Serum albumin); B: TSP(Total serum protein); C: ALT (Alanine transaminase); D: TB (Total bilirubin). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration.  $n = 23$  in control group,  $n = 21$  in other groups,  $\bar{x} \pm s$

2.3.3 对 Cr 和 UN 的影响 肾源性低蛋白血症模型各组动物 Cr、UN 无明显变化。

### 3 讨论

本实验结果显示,通过犬胆总管结扎、大鼠腹腔注射 CCl<sub>4</sub>、大鼠一侧肾脏切除合并腹腔注射多柔比星 3 种方法,可以成功制备低蛋白血症动物模型,COPL 能够剂量依赖性地增加这 3 种模型动物的血清白蛋白含量,并对肝功能具有一定的保护作用。

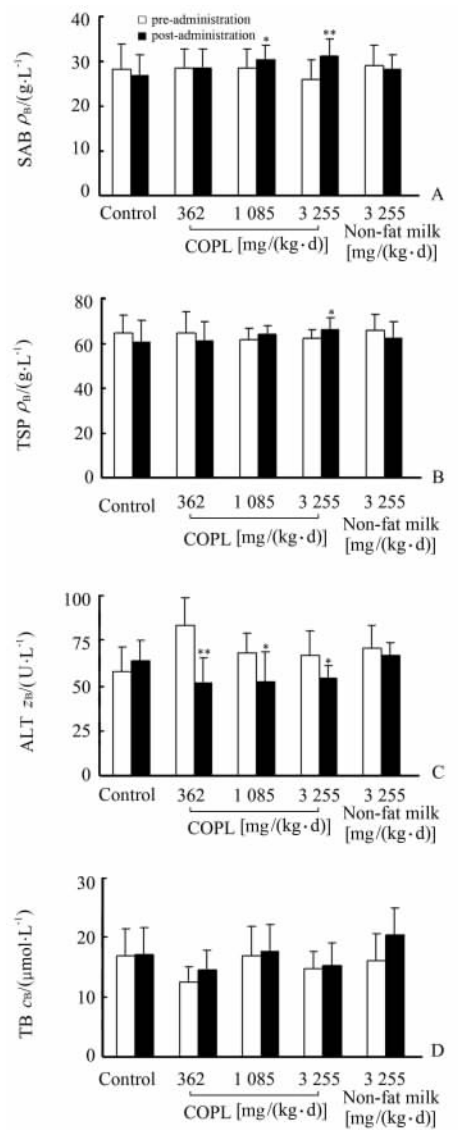


图 3 复方卵清蛋白酶解液 (COPL) 对肾源性低蛋白血症大鼠肝功能的影响

Fig 3 Effect of compound ovalbumin proteolysis liquid on hepatic function of rats with doxorubicin-induced hypoproteinemia

A: SAB(Serum albumin); B: TSP(Total serum protein); C: ALT (Alanine transaminase); D: TB(Total bilirubin). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs pre-administration.  $n = 22$ ,  $\bar{x} \pm s$

肝功能受损引起的白蛋白合成减少以及肾脏损伤引起的白蛋白漏出增加都会引起低蛋白血症<sup>[5]</sup>。依据白蛋白的产生以及分布代谢等特点,我们制备了 3 种动物模型。在实验一中,我们使用结扎胆总管的方法制备低蛋白血症模型。毕格犬的胆总管结扎后,引起结扎以上胆汁淤积,肝内血管受压,肝细胞缺血、坏死,纤维组织增生包绕肝小叶,形成肝纤维化,以至肝细胞功能受损<sup>[6-7]</sup>,分泌白蛋白减少引起低蛋白血症。胆管结扎法的炎症反应轻,且操作简单,实验指标稳定。但成模时间不好控制,时间过短,动物不易

成模,而时间过长,胆汁过度淤积动物死亡率高。我们经过预实验摸索,结扎造模后45 d,成模率高(84%,43/50),动物死亡率低。给药2周后,COPL中、高剂量[318,954 mg/(kg·d)]升高血清白蛋白含量的疗效确切。实验二中,我们联合使用CCl<sub>4</sub>和乙醇造成大鼠肝脏纤维化<sup>[3]</sup>,导致肝脏合成白蛋白的能力降低引起低蛋白血症。CCl<sub>4</sub>是最为常用的肝脏毒素,可以通过肝微粒体细胞色素氧化酶激活后,产生自由基CCl<sub>3</sub>·及Cl,进而破坏肝脏功能<sup>[8-9]</sup>。乙醇对肝脏亦有一定的损伤作用<sup>[10-12]</sup>。联合使用CCl<sub>4</sub>和乙醇造模简便、费用低、稳定可靠,但CCl<sub>4</sub>剂量掌握不当时动物死亡率高。我们经过预实验摸索,首先采用0.35 g/L苯巴比妥钠1周诱导肝药酶活性,然后给予CCl<sub>4</sub> 0.5 g/kg,每周2次,连续4周;然后剂量提高到0.625 g/kg体质量,继续造模4周。10%的食用乙醇为其唯一饮用水。本方法成模率高(71%,107/150),大鼠死亡率低。给药2周后,COPL中、高剂量[1 085, 3 255 mg/(kg·d)]升高血清白蛋白含量的疗效确切。在实验三中,我们使用多柔比星制备大鼠肾源性低蛋白血症模型。多柔比星及其代谢产物直接损伤足细胞,从而使肾小球滤过膜的分子屏障和电荷屏障受损导致蛋白尿的发生,符合微小病变型肾病的特点<sup>[13-17]</sup>。该模型是从漏出角度来实现低蛋白,方法简单易行,成功率高(73%,110/150)。经过2周药物处理后,COPL中、高剂量[1 085, 3 255 mg/(kg·d)]升高血清白蛋白含量的疗效确切。大鼠仅切除了一侧肾脏,另侧肾脏功能代偿,因此该模型肌酐、尿素氮并未明显升高。以上3个实验证实,一定剂量的COPL口服给药具有良好的升高血清白蛋白作用,因受球蛋白变化的影响,总蛋白升高不明显。作为阳性对照的脱脂奶粉组,对血清白蛋白含量没有影响。同时,COPL 3个剂量均能降低血清ALT含量,表明该药对肝脏功能可能具有一定的保护作用。

COPL主要成分为酶解卵清蛋白液和酶解珍珠蛋白液。有研究发现,卵白蛋白的氨基酸排列跟人血白蛋白的氨基酸排列极为相似<sup>[18]</sup>。人体可以直接补充这种小分子多肽,再用它来合成白蛋白<sup>[19]</sup>。如何口服给药,经肠道进入机体,而不被消化酶破坏是复方卵清蛋白酶解液能够发挥作用的关键。英国科学家研究发现,人体小肠内存在一个允许肽类尤其是小分子肽类物质顺畅通过的特殊通道,可以保障复方卵清蛋白酶解液这种小分子多肽通过小肠吸收而不被降解<sup>[20]</sup>。为此,我们采用微囊包裹技术以及延长肠道滞留时间的缓释技术,使药物不被胃液破坏的同时,延长肠道吸收时间,以便药物充分吸收,进入体内,进而发挥作用。

## [参 考 文 献]

- [1] 张涛,贾继东,张福奎,王宝恩. 口服支链氨基酸治疗肝硬化低蛋白血症多中心总结[J]. 临床肝胆病杂志,2003,19:84-85.
- [2] 冯贤科. 肝硬化门静脉高压症合并胆道疾病外科治疗的若干问题[J]. 中华外科杂志,2008,46:1686-1688.
- [3] 叶春华,刘浔阳. 四氯化碳综合法制备大鼠肝硬化模型[J]. 医学临床研究,2005,22:619-622.
- [4] 余荣杰,赵洪雯,李 敛,刘 宏,干 磊,吴雄飞. 海带多糖对大鼠阿霉素肾病的抗炎性损伤治疗作用[J]. 重庆医学,2008,37:800-802,898.
- [5] 罗 茜,曹伟新. 白蛋白的临床应用及在营养治疗中的意义[J]. 中国临床营养杂志,2007,15:315-318.
- [6] Işeri SO, Sener G, Saglam B, Ercan F, Gedik N, Ye ğen B C. Ghrelin alleviates biliary obstruction-induced chronic hepatic injury in rats[J]. Regul Pept, 2008, 146:73-79.
- [7] Kinnman N, Housset C. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis[J]. Front Biosci, 2002, 7:d496-d503.
- [8] Masuda Y. Learning toxicology from carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity[J]. Yakugaku Zasshi, 2006, 126:885-899.
- [9] Szymonik-Lesiuk S, Czechowska G, Stryjecka-Zimmer M, Słomka M, Madro A, Celiński K, et al. Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003, 10:309-315.
- [10] Kawada N, Otagawa K. Role of oxidative stress and Kupffer cells in hepatic fibrosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22 (Suppl 1):S85-S86.
- [11] Cubero F J, Nieto N. Ethanol and arachidonic acid synergize to activate Kupffer cells and modulate the fibrogenic response via tumor necrosis factor alpha, reduced glutathione, and transforming growth factor beta-dependent mechanisms[J]. Hepatology, 2008, 48:2027-2039.
- [12] Tsukamoto H, Lu S C. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury[J]. FASEB J, 2001, 15:1335-1349.
- [13] Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20:114-122.
- [14] Bulucu F, Oktenli C, Kenar L, Ocal R, Koc B, Inal V, et al. Efficacy of deferoxamine, N-acetylcysteine and selenium treatments in rats with Adriamycin-induced nephrotic syndrome [J]. J Nephrol, 2008, 21:576-583.
- [15] 王 峥,王增贵,刘 震,谭永淑. 阿霉素诱发大鼠肾病模型的实验研究[J]. 四川大学学报:医学版,1990,21:430-432.
- [16] Boonsanit D, Kanchanapangka S, Buranakarl C. L-carnitine ameliorates doxorubicin-induced nephrotic syndrome in rats[J]. Nephrology (Carlton), 2006, 11:313-320.
- [17] Fogo A B. Animal models of FSGS: lessons for pathogenesis and treatment[J]. Semin Nephrol, 2003, 23:161-171.
- [18] Mann K. The chicken egg white proteome[J]. Proteomics, 2007, 7:3558-3568.
- [19] Matsubara T, Aoki N, Honjoh T, Mizumachi K, Kurisaki J I, Okajima T, et al. Absorption, migration and kinetics in peripheral blood of orally administered ovalbumin in a mouse model[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2008, 72:2555-2565.
- [20] Adibi S A, Soleimanpour M R. Functional characterization of dipeptide transport system in human jejunum[J]. J Clin Invest, 1974, 53:1368-1374.