

中药干预糖尿病鼠肾脏蛋白激酶 C 信号通路的研究进展

李鑫, 董朝侠, 蔡兰英, 张无琛, 陈怡萌, 时沛, 宋丽, 党毓起*
(银川市中医医院, 银川 750004)

[摘要] 细胞信号转导系统已成为近年来研究糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的热点之一,高糖作为始动因子,诱导蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路激活并促进 DN 发生、发展的研究倍受关注。诸多研究显示 PKC 信号通路的异常激活参与了 DN 的发生发展,且其重要作用已逐渐确立:PKC 信号通路激活可明显影响血液动力学、增加血管通透性以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积、抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性和参与细胞增殖等。并且 PKC 抑制剂的使用为 DN 防治开辟了新视角与途径。研究证实,单味中药及其提取物(如牛蒡子及其提取物、槲皮素等)及一些中药复方(如菟箭合剂、六味地黄加味胶囊等)对 DM 鼠肾脏有部分保护作用,对 PKC 信号通路也有良好的抑制作用。但现有研究证据表明 PKC 信号通路抑制剂多为非特异性,且副作用大,而特异性 PKC 信号通路抑制剂尚在研究中,且迄今无成功应用到临床的先例。因此,随着中药现代化研究加快,深入研究中药抑制 PKC 信号通路激活,对从信号通路干预 DN 进展具有重要意义。本文就目前中药干预 PKC 信号通路与 DN 研究进展综述,为今后用中药作为 PKC 抑制剂来防治 DN 提供一定实验与理论依据。

[关键词] 蛋白激酶 C; 糖尿病肾病; 信号通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060230

Progress of Chinese Medicine on Kidney of Diabetic Rat Protein Kinase C LI Xin, DONG Zhao-xia, CAI Lan-ying, ZHANG Wu-chen, CHEN Yi-meng, SHI Pei, SONG Li, DANG Yu-qi* (*Yinchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan 750004, China*)

[Abstract] Cell signal transduction system has become one of the hot research of diabetic nephropathy (DN) in recent years, as the initiating factor induced by high glucose, protein kinase C (PKC) signaling pathway activation and promote the research development of DN occurred, people pay more attention to the. Many studies show that the abnormal activation of PKC signaling pathway is involved in the occurrence and development of DN, and its important role has gradually established; activation of PKC signal pathway can significantly affect the hemodynamics, increased vascular permeability and extracellular matrix deposition, inhibiting the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ and involved in cell proliferation. Opened up a new perspective and approach and the use of PKC inhibitors for the prevention and control of DN. The study confirmed that, Chinese herbs and their extracts, and some traditional Chinese medicine compound has protective effect on DM of rat kidney, also have good inhibitory effect on PKC signal pathway. But the existing research evidence that PKC signaling pathway inhibitors are usually nonspecific, and the side effect is big, but the specificity of PKC signaling pathway inhibitor is still in study, and so far no successful application to clinical precedent. Therefore, with the modernization of traditional Chinese medicine to accelerate, in-depth study of traditional Chinese medicine inhibits the activation of the PKC signaling pathway, has the important meaning to the signal path from intervention in the progress of DN. This paper will present the intervention of traditional Chinese medicine progress in PKC signaling pathway and DN research, for the future use of traditional Chinese medicine as PKC inhibitor for the prevention of DN and provide experimental and theoretical basis.

[Key words] protein kinase C; diabetic nephropathy; signaling pathway

[收稿日期] 20140722(004)

[基金项目] 宁夏自然科学基金项目(NZ13234)

[第一作者] 李鑫,在读硕士,从事糖尿病及其并发症的治疗及预防, Tel:18295585896, E-mail: lampangel@163.com

[通讯作者] * 党毓起,主任医师,硕士生导师,从事糖尿病及其并发症的治疗及预防, Tel:18909597819, E-mail: dangyuqi@126.com

DN 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的微血管并发症之一。目前,在世界范围内 DN 已成为终末期肾病的主导因素^[1],而在我国其发病率亦越来越高。然而, DN 的确切发病机制至今仍未研究清楚,且缺乏有效的治疗方案。研究认为有多种因素参与了 DN 的发生发展,如血流动力学改变、糖脂代谢异常、氧自由基及脂质过氧化、细胞因子合成增多、信号通路激活等。诸多研究显示 PKC 信号通路的异常激活参与了 DN 的发生发展,且其重要作用已逐渐确立^[2-4],这为阐明 DN 的发病机制提供了新的理论,因此,抑制 PKC 信号通路有望成为治疗 DN 的一种新颖的方法。但现有研究证据表明 PKC 信号通路抑制剂多为非特异性,且副作用大(如 GF109203x),而特异性 PKC 信号通路抑制剂(如 PKC- β 抑制剂 ruboxistaurin)尚在研究中,且迄今无成功应用到临床的先例。故应用中药来干预 PKC 信号通路的研究正在逐步展开,并且近年来显示出独特的优势并取得了一定成果。

1 PKC 及肾脏中 PKC 信号通路激活的特点

PKC 是由多种结构不同、生物活性不同的同工酶组成的多功能丝氨酸和苏氨酸蛋白激酶家族,其广泛存在于人体的各种组织细胞,并且在细胞外向细胞内的信号转导过程中起重要作用。迄今,在哺乳动物组织内至少 10 种 PKC 同工酶已被分离鉴定,被分为 3 组:第一组称为典型 PKC,包括 PKC- α , PKC- β I, PKC- β II 和 PKC- γ 亚类,其中 PKC- β I, PKC- β II 有高度的同源性,是由同一 mRNA 的不同剪切而来;第二组为新型 PKC,包括 PKC- δ , PKC- ϵ , PKC- η , PKC- θ 亚类;第三组为非典型 PKC,由 PKC- ζ 和 PKC- λ 亚类组成^[5]。分子克隆及酶学分析提示它们在组织、细胞中的分布有差异。如在肾脏中主要存在包括 PKC- α , PKC- β I, PKC- β II, PKC- ϵ , PKC- θ , PKC- ζ , PKC- μ 亚类,而其他亚类则不在肾脏表达或者尚不清楚是否表达。

正常肾组织中, N 末端作为假底物与 C 末端催化区的底物结合位点结合,使 PKC 处于失活状态,则 PKC 静息状态下主要以无活性形式存在于胞液中,当受到外界刺激时受其特异性底物吸引由胞液向胞膜转移,通过多种膜蛋白的磷酸化作用使其构象改变,致使 PKC 信号通路激活。因此, PKC 信号通路的激活是一个动态过程。始动因子 PKC 的转位现象被认为是 PKC 激活的重要标志^[6]。

PKC 信号通路激活机制包括:高糖及高糖引发的糖基化产物、多元醇途径、血管紧张素 II 和氧化应激等。已有研究表明 PKC 信号通路在 DM 时活性增高,当血糖浓度上升时细胞内二酰基甘油 (diacyl glycerol, DAG) 含量随之明显上升^[7-8]。研究显示,高血糖引起高浓度 DAG 主要源自从头合成途径。用同位素³H 或¹⁴C 标记葡萄糖后发现在肾小球基底膜细胞内进入甘油骨架的标记葡萄糖增多,提示高血糖引起 DAG 升高主要来源为葡萄糖的中间分解产物。

国外学者研究发现, PKC 信号通路激活可明显影响血液动力学、增加血管通透性以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积、抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性和参与细胞增

殖^[9]。其中,血液动力学改变是 DN 最早期表现,其特征改变是肾小球滤过率增高,这可能是高糖诱导 PKC 信号通路活化并促使前列腺素 (prostaglandin, PG) 增加所介导的。PG 引起肾小球入球小动脉阻力下降,增加肾小球滤过压,造成高灌注、高滤过。另一种血管舒张物一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO) 亦能引起肾小球滤过率升高,在 DM 鼠中发现, NO 代谢产物二氧化氮 (nitrogen dioxide, NO₂), 三氧化氮 (nitrogen trioxide, NO₃) 在尿中排出增加。已证明高血糖引起的 NO 升高可被 PKC 抑制剂所抑制^[10];血管通透性增加在 DN 中表现明显,主要由基底膜的改变或肾小球内压增加所致。PKC 信号通路激活能直接使白蛋白 (albumin, ALB) 或大分子物质透过肾小球毛细血管内皮细胞屏障,故其通透性的增加可能是内皮细胞异常造成的。另外, PKC 信号通路亦能通过增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血管通透性因子 (vascular permeability factor, VPF) 的表达来调节血管通透性, PKC- β 选择性抑制剂 LY335351 能抑制 VEGF 和 VPF 引起的血管通透性改变^[11-12]; Na⁺-K⁺-ATP 酶是构成钠泵的主要成分,在实验动物肾小球中发现 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性下降,证实可能与高糖诱导 PKC 信号通路活化有关。如上所述, DM 鼠肾小球中 PKC 信号通道活化可致 PGL₂ 增高,并使花生四烯酸及油酸释放,已证明后者可抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性^[13];免疫组化及分子生物学发现伴有 DN 的 DM 鼠肾小球与高糖培养的肾小球基底膜细胞中都发现 ECM 合成增加,研究表明可能是由于 PKC- β I 直接促进 ECM 成分蛋白基因表达,又或者通过增强转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 而表达,导致 ECM 增加,然而高糖的这种影响,可被 PKC 抑制剂所阻断,其处理后可使 TGF- β_1 表达和 ECM 聚集被抑制,甚至使其恢复至正常水平^[14-15],故高糖增加 ECM 的产生可能部分由于 PKC 信号通路激活所引起; PKC 信号通路可以调节一些生长因子的表达,参与细胞增殖过程。例如, Xia 等^[16]报道,肾小球毛细血管过度表达 PKC- β ,可使上皮细胞生长因子与之亲和力增加,但是该作用可被 PKC- β 抑制剂阻断。另外, PKC- β 可引起磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ) 酪氨酸磷酸化,从而激活 VEGF,引起肾小球毛细血管增殖^[17]。这种作用同样可被 PKC- β 抑制剂所逆转,更为主要的是高糖和血管紧张素 II 本身能通过激活 PKC 信号通路促使血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 表达增加, PDGF 在调节细胞增殖中起重要作用^[18]。

2 中药对 DM 鼠肾脏 PKC 的影响

已有研究证实,单味中药及其提取物(如牛蒡子及其提取物、槲皮素等)及一些中药复方(如菟腧合剂、六味地黄加味胶囊等)对 DM 鼠肾脏有部分保护作用,对 PKC 信号通路也有良好的抑制作用,能够提高胞液 PKC 信号通路活性,降低胞膜 PKC 信号通路活性,使胞液与胞膜 PKC 活性比显著提高,并同时抑制肾脏皮质 TGF- β_1 基因过度表达,纠正 DM 早期肾脏高滤过、高灌注,从而改善肾脏损伤,延缓 DN 进展。

2.1 中药复方对 DM 鼠肾脏 PKC 的影响 近来诸多学者广泛地开展了用中药复方对 DM 鼠肾脏 PKC 信号通路影响的研究,并探讨其发生机制。例如,唐庆等^[19]研究六味地黄加味胶囊(六味地黄丸方的基础上加用黄芪、丹参、金樱子)对 DN 鼠肾脏 PKC 信号通路活性的影响,结果显示六味地黄加味胶囊干预 12 周后,模型组胞液 PKC 活性明显低于对照组,胞膜 PKC 活性显著高于对照组,证明六味地黄加味胶囊对 DN 鼠肾脏有明显的保护作用,其作用机制可能是提高胞液 PKC 活性与胞膜 PKC 活性比,并与降低血清 TGF- β_1 水平有关。朴元林等^[20]研究菟箭合剂(由菟丝子、鬼箭羽、汉防己 3 味中药组成)对 DM 鼠肾脏 PKC 活性的作用。在菟箭合剂干预 12 周后,用氘标记的二丁酸佛波醇酯([³H]PDBu)结合法测定大鼠肾脏 PKC 活性,结果发现菟箭合剂治疗 12 周后能明显抑制 DM 鼠肾脏 PKC 信号通道的激活,提示其肾保护作用至少部分通过抑制 PKC 信号通路激活而达到。魏聪等^[21]研究通肾络胶囊对 DN 鼠肾脏 PKC 信号通路及 ECM 成分的影响。免疫组化显示经通肾络胶囊治疗后,PKC 信号通路激活显著性降低,同时 DN 模型大鼠肾脏 ECM 聚集减少,提示通肾络胶囊可能通过降低葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporters, GLUT-1)的表达,抑制 PKC 信号通路激活,减少 ECM 扩张从而发挥对 DN 鼠肾脏的保护作用。陈云等^[22]研究降糖三黄片对 DN 鼠肾脏 PKC 和 TGF- β_1 的影响。应用免疫组化检测肾脏 PKC 信号通路活性, TGF- β_1 水平,结果显示降糖三黄片可抑制 DN 鼠肾脏中 PKC 信号通路活性,下调 TGF- β_1 表达水平,使 ECM 合成减少,推迟肾纤维化进展。孙兰等^[23]自拟中药复方 1 号与 2 号(主要成分分别为五味子、玉竹和地黄、麦冬等中药的自制提取液),同时以依那普利作为对照组探讨中药复方对 DM 鼠肾小管 PKC 信号通路活性的影响。结果显示经药物治疗后,PKC- α 活性明显降低并伴有 TGF- β_1 的表达下调,从而使肾小管间质 ECM 的主要成分纤维连接蛋白(fibronectin, FN)沉积减少,改善了肾小管间质纤维化,其效果与依那普利组无明显差异。由此推断中药复方可能与依那普利具有相同机制,即通过抑制 PKC- α 信号通路活性而下调 TGF- β_1 的表达,使肾脏 FN 生成减少,ECM 沉积减少,从而对 DM 鼠肾脏起保护作用。

以上诸多中药复方经现代药理实验研究后,使其抑制 PKC 信号通路活性的作用机制得到进一步阐释。如研究表明降糖三黄片可能通过多个细胞外刺激信号,降低血糖水平、改善胰岛素抵抗,增加外周组织对葡萄糖的利用,抑制细胞内 Ca^{2+} 超载,阻断丝裂原激活的 PKC 信号通路等环节,从而抑制 PKC 活性,下调 TGF- β_1 水平,使 ECM 减少,起到推迟肾纤维化的作用;通肾络胶囊则能显著降低 DN 鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及 24 h mALB,减轻肾脏的病理学改变,通过降低糖代谢的起始因素 GLUT-1 的表达,从而部分阻断高糖引发 ECM 积聚,延缓 DN 鼠肾脏病理改变的进程;中药复方菟箭合剂中证实菟丝子中含槲皮素,已证明其对 DM 鼠

肾脏有保护作用,这一作用与其抑制肾小球胞膜 PKC 活性及 TGF- β 基因的表达有关,鬼箭羽水煎剂可降低 DM 鼠全血黏度,汉防己中所含的汉防己甲素可减少肾病综合征模型大鼠肾小球 ECM 的蓄积。综上,推测中药复方抑制 DM 鼠肾脏中 PKC 活性可能和其有效成分具有降低血黏度、改善血流动力学,进而直接或间接抑制 PKC 活性有关,但机制仍待进一步研究证实。

2.2 单味中药及其提取物对 DM 鼠肾脏 PKC 的影响 国内学者研究单味中药及其提取物对 DM 鼠肾脏 PKC 影响的研究亦颇多,并且效果显著。例如,李英等^[24]研究野黄芩苷对 DM 鼠肾脏 PKC 活性的作用。在野黄芩苷原治疗后应用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA 法)测定肾脏 PKC 活性。结果显示野黄芩苷原治疗 4, 6 周后,胞液 PKC 信号通路活性降低,出现 PKC 由胞液向胞膜的转移活化过程,发现野黄芩苷原对 DM 鼠肾脏病变有部分保护作用,其机制可能部分通过下调肾脏 PKC 信号通路活性保护肾脏功能。徐向进等^[25]研究槲皮素对 DM 鼠肾脏的保护作用。DM 鼠经槲皮素治疗后,各项指标均有明显改善,表明槲皮素可以通过抑制 PKC 信号通路活性,达到改善高血糖状态引起的肾脏形态和功能损害,其可下调 TGF- β_1 表达,减少 ECM 形成,延缓肾脏肥大进程,对 DN 病变有保护作用。魏玉娇等^[26]研究红芪多糖(HPS)对 DN db/db 鼠肾脏保护作用及其对 PKC- α 与 VEGF 表达的影响并采用反转录聚合酶链式反应、免疫印迹检测肾脏 PKC- α 与 VEGF 的表达。结果表明经 HPS 治疗 8 周后, HPS 高、中剂量组 PKC- α 与 VEGF 的表达比模型组和低剂量组明显下降,高 HPS 剂量组下降更明显,故证实 HPS 具有治疗 db/db 鼠 DN 的作用,其治疗作用不依赖于降血糖,而是通过抑制 PKC- α 及其下游因子 VEGF 的过度表达,进而减缓 DN 的病程进展。苏彦君等^[27]研究姜黄素对实验性 DM 鼠肾脏 PKC 活化的抑制作用。采用 ELISA 法测定 DM 鼠肾脏 PKC 的活性。研究表明姜黄素能抑制 DM 鼠肾脏细胞 PKC 移位活化,减轻 DN 早期病变,减轻肾小球肥大。王海颖等^[28]研究牛蒡子及其提取物对 DM 鼠肾脏 PKC 信号通路活性的作用。结果表明牛蒡子及其提取物可有效降低 DM 鼠的肾重/体重比,减少其尿 mALB,并可有效降低肾皮质胞膜 PKC 信号通路活性,阻止其由胞液向胞膜转移,从而保护肾功能,并且证实牛蒡子醇提物较其水提物和粗粉疗效更为显著。

综上所述:单味中药及其提取物对 DM 鼠肾脏病变确实有改善作用,学者们对其具体作用与起效机制也作了进一步探究、解释,证实中药抑制 PKC 信号通路的药理机制与国外学者研究 PKC 抑制剂的药理理论符合,其方式均为直接或间接抑制 PKC 信号通路激活,提高胞液与胞膜 PKC 活性比。譬如:动物实验研究发现 HPS 能有效抑制早期肾脏胞液中 NO 增高、降低一氧化氮合酶(NOS)活性, HPS 可能通过增高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、降低丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)含量,从而保护胰腺 β 细胞,并防止高胰岛素血症的过早出现而实现;同时 HPS 也

可能直接参与协同 SOD 保护肾脏组织,避免受 NO,MDA 升高所造成的损害,从而对肾脏起保护作用;野黄芩苷原是从中药灯盏花中提取的有效成分 7-甲氧基黄芩素,它已被证实具有 PKC 的抑制作用;槲皮素为黄酮类药物,据报道也可抑制 PKC 及酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase, TPK) 活性,并同 PKC 亚类有关;姜黄素是从中药姜黄中提取的一种酚类色素,具有广泛的药理作用,主要为抗炎、抗氧化、抗肿瘤等,近年来发现其具有抗纤维化的作用。以上中药疗效可进一步改善肾血流量、肾小球滤过率、内皮细胞通透性以及抑制 ECM 沉积、提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性和影响细胞增殖表达以改善 DN 症状,保护肾功能。

3 思考与展望

目前,PKC 信号通路抑制剂的研究成为 DN 防治的新兴领域,并且诸多学者对抑制 DM 鼠肾脏 PKC 信号通路的研究取得了一定进展,研究也在不断深入,但特异性 PKC 信号通路抑制剂(如 PKC- β 抑制剂 ruboxistaurin)的研究尚在实验验证中,而动物实验研究 PKC 抑制剂又多用如 GF109203x, GGP41252 和 H-7 来研究 PKC 信号通路对 DN 的作用,然由于其非特异性抑制 PKC 功能的副作用,使得长期研究、应用 PKC 抑制剂受到限制。研究 PKC 信号通路对 DN 的相互联系目的在于临床应用 PKC 抑制剂来防治 DN,但迄今未见成功案例,其毒副作用则可能是临床应用中最大障碍。相比之下,中药因其价廉、毒副作用小且可长期服用,故对 PKC 抑制剂的研制、开发带来新的希望。

当下 DM 合并肾病动物模型的建立途径主要有两种,一种是自发性动物模型,一种是诱发性动物模型。这两种动物模型各有其特点,但是中医药研究 DN 时,绝大多数采用诱发性动物模型。然而诱发性动物模型与临床有一定的差异,所以探讨中药对 DM 鼠肾脏 PKC 的影响及机制研究时,建议根据实验目的不同,采用不同的动物模型建立方法。另外,传统中药在应用时讲究辨证论治、中药四气五味等药性理论的指导运用,所以研究中药抑制 PKC 信号通路时,由于中药本身具有的鲜明特色,应该明确分析所用单味中药的性味归经,所用中药复方的功能主治,以便研究时归纳总结何种类型单味中药及中药复方对抑制 PKC 信号通路更具绝对优势,以期进一步高效率探讨中药对 PKC 信号通路的抑制作用(包括特异性抑制 PKC 信号通路和非特异性抑制 PKC 信号通路的作用)。

当前在用现代医学药理实验方法与技术研究中中药对 DM 鼠肾脏 PKC 信号通路的影响及机制研究时,所涉及的药物较多,并且中药中所含成分由于其产地不同、炮制方法不同、药物有效部位不同、剂型不同,导致药物中有效成分含量也不同,进入体内经过一系列生化代谢所发生的反应更有待深入研究,所以致使药物中具体起效成分暂不清楚,为此,笔者建议对一些有优势的中药进行深入研究,反复验证,明确其具体起效部位、成分及作用机制,从而争取由动物实验向体内实验发展,增加中药作为 PKC 抑制剂的安全性以早日应用于 DN 的防治。

[参考文献]

- [1] Koya D, Araki S I, Haneda M. Therapeutic management of diabetic kidney disease [J]. J Diabetes Invest, 2011, 2: 248-254.
- [2] Livshits L, Srulovich A, Raz I, et al. Effect of short-term hyperglycemia on protein kinase C alpha activation in human erythrocytes [J]. Rev Diabet Stud, 2012, 9 (2/3): 94-103.
- [3] Meier M, Menne J, Haller H. Targeting the protein kinase C family in the diabetic kidney; lessons from analysis of mutant mice [J]. Diabetologia, 2009, 52 (5): 765-775.
- [4] Das Evcimen N, King G L. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes [J]. Pharmacol Res, 2007, 55 (6): 498-510.
- [5] Koya D. Dual protein kinase C alpha and beta inhibitors and diabetic kidney disease: a revisited therapeutic target for future clinical trials [J]. J Diabet Investig, 2014, 5 (2): 147-148.
- [6] Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein Kinase C activation, isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes [J]. Diabetologia, 2001, 44 (6): 659-673.
- [7] Rosen D M, Das K, Grimes K V. Protein kinase C, an elusive therapeutic target? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (12): 937-957.
- [8] Way K J, Katai N, King G L. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications [J]. Diabet Med, 2001, 18 (12): 941-959.
- [9] Gerald P, King G L. Activation of protein kinase C isoforms & its impact on diabetic complications [J]. Circ Res, 2010, 106 (8): 1319-1331.
- [10] Sharma K, Danoff T M, Depier A, et al. Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages and glomerular mesangial cells by elevated glucose levels: possible mediation via protein kinase C [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 207: 80-88.
- [11] Mina A, Kitada M, Gerald P, et al. Glomerular VEGF resistance induced by PKC- δ /SHP-1 activation and contribution to diabetic nephropathy [J]. FASEB J, 2012, 26 (7): 2963-2974.
- [12] Seo M S, Kwak N, Ozaki H, et al. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor [J]. Am J Pathol, 1999, 154 (6): 1743-1753.
- [13] Satoh T, Cohen H, Katz A. Intracellular signaling in the regulation of renal Na-K-ATPase II. Role of Eicosanoids

- [J]. J Clin Invest, 1993, 91: 409-415.
- [14] Menne J, Shushakova N, Bartels J, et al. Dual inhibition of classical protein kinase C- α and protein kinase C- β isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1167-1174.
- [15] Asunare K, Kahno M, Kano H, et al. Possible involvement of phospholipase and protein kinase C in vascular growth induced by elevated glucose concentration[J]. Hypertension, 1996, 28(2): 159-168.
- [16] Xia P, Inoguchi T, Kern T S, et al. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia [J]. Diabetes, 1994, 43(9): 1122-1129.
- [17] Soucy N V, Klei L R, Mayka D D, et al. Signaling pathways for arsenic-stimulated vascular endothelial growth factor- α expression in primary vascular smooth muscle cells[J]. Chem Res Toxicol, 2004, 17(4): 555-563.
- [18] Nakagawa H, Sasahara M, Hanada M, et al. Immunohistochemical characterization of glomerular PDGF B-chain and PDGF beta receptor expression in diabetic rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 48(2): 87-98.
- [19] 唐庆, 胡慧, 王全胜, 等. 六味地黄加味胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性及结缔组织生长因子的影响[J]. 中草药, 2010, 41(1): 77-81.
- [20] 朴元林, 梁晓春, 杨楠, 等. 菟箭合剂对糖尿病大鼠肾脏组织蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 685-689.
- [21] 魏聪, 吴以岭, 贾振华, 等. 通络胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏蛋白激酶 C 通路及细胞外基质成分的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(2): 271-273.
- [22] 陈云, 李赛美, 王保华. 降糖三黄片对糖尿病肾病大鼠肾组织蛋白激酶 C 和转化生长因子 β_1 的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 689-692.
- [23] 孙兰, 刘瑞霞, 王圆圆, 等. 中药复方对糖尿病大鼠肾小管 PKC- α 和 ERK1/2 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 916-919.
- [24] 李英, 吴文清, 张益民, 等. 野黄芩苷原对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(2): 89-92.
- [25] 徐向进, 张荔群, 王庆彪, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(5): 316-319.
- [26] 魏玉娇, 金智生, 朱真灵, 等. 红芪多糖对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾脏保护作用及其对肾组织 PKC α 与 VEGF 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 116-120.
- [27] 苏彦君, 郝存勛, 王青菊, 等. 姜黄素对实验性糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 移位活化的抑制作用[J]. 河北医药, 2010, 32(24): 3434-3436.
- [28] 王海颖, 朱戎, 邓跃毅, 等. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(3): 47-49.

[责任编辑 邹晓翠]