

扶肾颗粒改善腹膜超滤功能的分子机制

唐阁¹, 杨洪涛^{1*}, 林燕¹, 郭淑婷², 布亚男², 梅霞²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193)

[摘要] **目的:**观察扶肾颗粒对腹膜透析大鼠的腹膜超滤功能、乙二醛酶-1 (glyoxalase 1, Glo-1) 及终末期糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 表达的影响。**方法:**建立 5/6 肾切除肾衰模型, 将造模成功的 SD 大鼠随机分为 1.5% 腹透液 (peritonealdialysis solution, PDS) 模型组; 1.5% PDS + 扶肾颗粒干预组; 4.25% PDS 模型组; 4.25% PDS + 扶肾颗粒干预组, 每组 17 只; 另设空白组, 15 只, 4 周后处死, 取各组大鼠腹膜组织及血清, 计算腹膜超滤量, 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测大鼠腹膜组织 Glo-1 蛋白表达水平, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 AGEs 的含量。**结果:**扶肾颗粒干预组腹膜超滤量、血清 AGEs 含量比同浓度透析模型组均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与空白组比较, 模型组 Glo-1 蛋白表达增加 ($P < 0.05$); 1.5% PDS 模型组 Glo-1 蛋白表达水平虽总体高于同浓度 PDS 药物干预组, 但无明显统计学差异; 4.25% PDS 模型组与同浓度 PDS 药物干预组比较, Glo-1 蛋白表达水平显著增高 ($P < 0.05$)。**结论:**扶肾颗粒可以调节 Glo-1 的表达水平并减少血清 AGEs 的蓄积, 从而保护残肾功能, 延缓腹膜超滤衰竭及腹膜纤维化。

[关键词] 扶肾颗粒; 乙二醛酶-1; 腹膜透析

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0103-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017230103

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1401.020.html>

[网络出版时间] 2017-09-12 14:01

Molecule Mechanism of Fushen Granules in Improving Peritoneal Ultrafiltration Function

TANG Ge¹, YANG Hong-tao^{1*}, LIN Yan¹, GUO Shu-ting², BU Ya-nan², MEI Xia²

(1. *The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM)*,

Tianjin 300193, China; 2. School of Graduate, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Fushen granules on the peritoneal ultrafiltration function, glyoxalase-1 (Glo-1) and advanced glycation end products (AGEs) in rats with peritoneal dialysis. **Method:** The chronic renal failure peritoneal dialysis rat model was induced through 5/6 nephrectomy. After successful modeling, the SD rats were randomly divided into 1.5% PD model group; 1.5% PD + Fushen granules intervention group; 4.25% PD model group; and 4.25% PD + Fushen granules intervention group (group E), with 17 rats in each group; the control group was also set up, with 15 rats. After 4 weeks, the rats were put to death, and their peritoneal tissues and serum were collected to calculate the peritoneal ultrafiltration volume; Western blot was used to detect the rat peritoneal organization Glo-1 protein expression. And enzyme-linked immunoassay (ELISA) was used to detect the content of serum AGEs. **Result:** Peritoneal ultrafiltration and serum AGEs content in Fushen granules intervention group were lower than dialysis model group of the same concentration, with statistically significant differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, Glo-1 protein content increased in

[收稿日期] 20170721(014)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81503393)

[第一作者] 唐阁, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合治疗肾脏病的临床和基础研究, Tel: 022-27987698, E-mail: tgchina@sohu.com

[通讯作者] * 杨洪涛, 博士, 教授, 博士生导师, 主任医师, 从事中西医结合肾脏病防治的临床和基础研究, Tel: 022-27986578, E-mail: tjcmht@126.com

the model group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Glo-1 protein expression in group B was higher than that in group C, but with on statistically significant difference. Compared with group E, Glo-1 protein expression was significantly elevated, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fushen granules can regulate the expression of Glo-1 and reduce the accumulation of serum AGEs, so as to protect the residual kidney function and delay peritoneal filtration and peritoneal fibrosis.

[**Key words**] Fushen granules; glyoxalase-1; peritoneal dialysis

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)作为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要替代疗法之一,因其较好保护残余肾功能及维持心血管系统血流动力学,在临床得到广泛应用。然而随着腹膜透析龄的增加,腹膜超滤衰竭、腹膜纤维化等并发症已逐渐成为患者退出 PD 的主要原因。近年来相关研究表明高糖性质透析液在异常糖酵解过程中可产生大量甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)及 AGEs,两者可通过诱导氧化应激、上调多种促纤因子的表达等多种途径产生腹膜纤维化,最终导致超滤衰竭^[1-2],其中乙二醛酶-1(glyoxalase 1, Glo-1)为该反应提供了有效的酶保护机制,在 AGEs, MG 的代谢解毒方面起到关键作用^[3],因此通过调节 Glo-1 的表达水平来防治由终末糖基化产物诱导的腹膜损伤或成为新的研究思路。扶肾颗粒是基于腹膜透析患者久病损络,易瘀易滞的病机变化特点,历经反复临床实践,衍化而成的具有疗效优势的中药复方,既往系列研究证实扶肾颗粒可有效延缓腹膜纤维化进程,进而提高透析效能,改善患者生存质量^[4-5]。然而目前国内有关 Glo-1 对腹膜的保护作用的文献相对匮乏,与中医药的结合研究更是鲜有报道,因此本实验以慢性肾衰腹膜透析大鼠为模型,探究扶肾颗粒是否可以通过调节 Glo-1 系统以减少 AGEs 的蓄积,从而保护残余肾功能,延缓腹膜超滤衰竭及腹膜纤维化。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 83 只,体重(180 ± 20) g,购自北京华阜康生物科技公司,合格证号 SCXK(京)2014-0004,饲养条件,自由进食水,保持垫料干燥,动物实验过程均遵守天津中医药大学关于动物实验伦理学的相关规定。

1.2 试剂与药材 1.5% 腹膜透析液,4.25% 腹膜透析液(Baxter 医疗有限公司,批号分别为 G1511640, G1410063);BCA 蛋白浓度测定试剂盒,羊抗兔 IgG-HRP(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为 P0012, A0208);SDS-PAGE 凝胶快速制备试剂盒(Biosharp 生物技术有限公司,批号 BS028);

Glo-1 抗体(美国 Bioss 公司,批号 bs-5131R);AGEs 试剂盒(北京冬歌博业生物科技公司,批号 201611); β -肌动蛋白(β -actin)抗体(美国 Santa Cruz 公司,批号 sc-47778)。黄芪,熟大黄(安国市光明饮片加工厂,批号分别为 160101, 151001);当归,丹参(安国美津中药材有限公司,批号分别为 150903, 160101);淫羊藿,鬼箭羽(安国圣山药业有限公司,批号分别为 151102, 150901);陈皮(安徽协和成药业饮片有限公司,批号 15081906);清半夏(天津市中药饮片厂有限公司,批号 G1510081),以上所有中药饮片均经天津中医药大学中药学院马琳教授鉴定为正品,符合 2015 年版《中国药典》一部规定。

1.3 仪器 DYY-7C 型电泳仪, DYCZ-40D 型转移槽, DYCZ-40D 型双垂直蛋白电泳仪, WD-9413B 型凝胶成像系统, WD-9405B 型水平摇床(北京六一生物科技公司);H-2050R 型超速冷冻离心机(湖南湘仪中元科技有限公司);ELX-800 型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);DH36001B 型电热恒温培养箱(天津泰斯特仪器有限公司)。

2 方法

2.1 分组 适应性饲养 1 周,按大鼠体重随机分为 5 组:空白组(15 只),1.5% PDS 模型组(17 只),1.5% PDS + 扶肾颗粒干预组(17 只),4.25% PDS 模型组(17 只),4.25% PDS + 扶肾颗粒干预组(17 只)。

2.2 模型制备 参考王瑞强等^[6]关于大鼠慢性肾衰竭造模方法,空白组无任何处理,模型组及用药干预组行大鼠 5/6 肾切除术,分两步,第 1 步为左肾 2/3 切除,腹腔麻醉,按 5% 的水合氯醛 $0.06 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射。麻醉后,于左肾上、下各 1/3 处结扎后切除,将切下的组织称重并记录。按压止血,确认无出血后,缝合切口。术后连续注射头孢唑林钠 3 d 预防感染。第 2 步为右肾全切:于左肾 5/6 切除术后 1 周进行。术后 6 周,从大鼠眼眶后静脉丛处采血 2 mL,送检肾功能,确认模型制备成功。

2.3 腹膜透析和扶肾颗粒干预 空白组无任何处理,1.5% PDS 模型组,1.5% PDS + 扶肾颗粒干预

组造模后予腹腔注射 1.5% PDS, 100 mL·kg⁻¹·d⁻¹, 连续 4 周; 4.25% PDS 模型组, 4.25% PDS + 扶肾颗粒干预组造模后予腹腔注射 4.25% PDS, 100 mL·kg⁻¹·d⁻¹, 连续 4 周。扶肾颗粒药物组成为黄芪 15 g, 当归 10 g, 淫羊藿 15 g, 陈皮 10 g, 清半夏 15 g, 熟大黄 10 g, 丹参 30 g, 鬼箭羽 30 g, 由本院中药房代煎, 煎至 100 mL 汁液(含生药 2.02 g·mL⁻¹), 消毒后装瓶密封备用, 自透析开始用药干预组予每只 21 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃, 其余 3 组予 2 mL 生理盐水灌胃。4 周后断头脱臼处死。

2.4 指标观测

2.4.1 超滤功能评估 各组大鼠于造模第 4 周末行腹膜功能实验, 实验前 48 h 停止腹膜透析。5% 水合氯醛麻醉大鼠, 腹腔注射 4.25% 透析液 20 mL, 4 h 精确量取腹腔液, 超滤量 = 引流量 - 腹腔注射量。

2.4.2 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 Glo-1 蛋白表达 -80 °C 冰箱取出组织匀浆后, BCA 法测定蛋白浓度。取蛋白 30 μg 上样行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, Glo-1(1:300) 一抗摇荡孵育 4 °C 过夜, 羊抗兔 IgG-HRP(1:5 000) 37 °C 孵育 45 min, ECL 发光, WD-9413B 型凝胶成像系统成像, β-actin(1:2 000) 抗体与同一 PVDF 膜孵育做内参, 对结果条带进行灰度分析, 以 β-actin 灰度值进行标准校正, 计算各个产物的相对表达量。

2.4.3 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测各组大鼠血清 AGEs 含量 -20 °C 冰箱取出血清标本, 按照试剂盒步骤操作, 用纯化的抗体包被微孔板, 制成固相载体, 往包被抗 AGEs 抗体的微孔中依次加入标本或对照品、生物素化的抗 AGEs 抗体, HRP 标记的亲本素, 经过彻底洗涤后用底物 TMB 显色。TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色, 并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 AGEs 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度 A, 计算样品浓度。

2.5 统计学分析 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SPSS 20.0 统计学软件, 对数据进行统计分析。正态分布且方差齐者, 组间比较用方差分析, *t* 检验, 相关性统计用线性相关方法分析, *P* < 0.05 则差异有统计学意义。

3 结果

3.1 造模结果 在造模过程中, B, D 组各有 2 只大鼠死亡, C, E 组各有 1 只大鼠死亡。

3.2 对大鼠腹膜滤过功能的影响 各模型组大鼠腹膜均为负超滤状态, 扶肾颗粒干预组与同浓度透析组的超滤量比较显著升高 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 扶肾颗粒对大鼠腹膜超滤功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

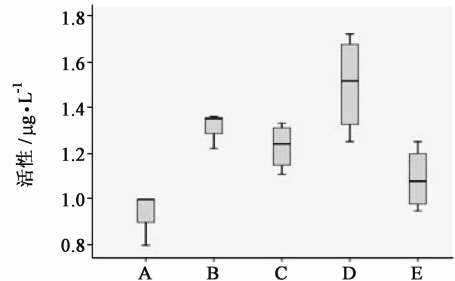
Table 1 Comparison of peritoneal ultrafiltration function of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量/g·kg ⁻¹	超滤量/ <i>v</i> ·mL ⁻¹
空白	15	-	1.23 ± 1.27
1.5% PDS	15	-	-16.42 ± 3.17 ¹⁾
1.5% PDS + 扶肾颗粒干预	16	42.42	-5.83 ± 2.63 ^{1,2)}
4.25% PDS	15	-	-15.36 ± 3.85 ¹⁾
4.25% PDS + 扶肾颗粒干预	16	42.42	-5.24 ± 3.69 ^{1,3)}

注: 与空白组比较¹⁾ *P* < 0.05; 与 1.5% PDS 组比较²⁾ *P* < 0.05; 与 4.25% PDS 组比较³⁾ *P* < 0.05。

3.3 扶肾颗粒对大鼠 Glo-1 蛋白表达水平的影响

与空白组比较, 模型组与 1.5% PDS 用药组 Glo-1 蛋白含量均升高, 且有显著性差异 (*P* < 0.05), 4.25% PDS 组同浓度空白组比较, Glo-1 蛋白含量显著增高 (*P* < 0.05), 1.5% PDS 组 Glo-1 蛋白含量虽总体高于同浓度用药组, 但无明显统计学差异。见图 1, 2, 表 2。



A. 空白组; B. 1.5% PDS 组; C. 1.5% PDS + 扶肾颗粒干预组; D. 4.25% PDS 组; E. 4.25% PDS + 扶肾颗粒干预 (图 2 同)

图 1 扶肾颗粒对大鼠腹膜 Glo-1 蛋白的表达情况

Fig. 1 Expression of Glo-1 protein in peritoneum of rats in each group

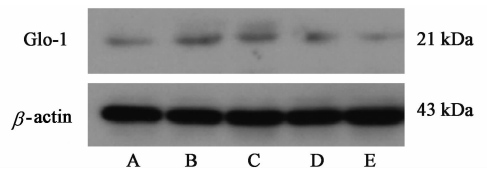


图 2 扶肾颗粒对大鼠 Glo-1 蛋白表达电泳

Fig. 2 Immunoblot results about expression of Glo-1 protein in peritoneum of rats in each group

3.4 对大鼠血清 AGEs 含量的影响 模型组大鼠血清 AGEs 含量与空白组比较均升高, 且有统计学意义 (*P* < 0.05), 1.5% PDS 用药组与同浓度模型组

表 2 扶肾颗粒对大鼠 GLO-1 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of Fushen granules on expression of GLO-1 protein

in rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	Glo-1/ β -actin
空白	-	1.00 \pm 0.10
1.5% PDS	-	1.35 \pm 0.07 ¹⁾
1.5% PDS + 扶肾颗粒干预	42.42	1.24 \pm 0.16 ¹⁾
4.25% PDS	-	1.52 \pm 0.35 ¹⁾
4.25% PDS + 扶肾颗粒干预	42.42	1.08 \pm 0.22 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与 4.25% PDS 组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

比较,血清 AGEs 含量降低 ($P < 0.01$),4.25% PDS 组与同浓度用药组比较,血清 AGEs 含量亦显著降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 扶肾颗粒对大鼠血清 AGEs 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Fushen granules on content of serum AGEs in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	AGEs $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
空白	15	-	81.46 \pm 2.61
1.5% PDS	15	-	125.08 \pm 4.41 ¹⁾
1.5% PDS + 扶肾颗粒干预	16	42.42	92.51 \pm 2.85 ^{1,2)}
4.25% PDS	15	-	103.50 \pm 9.47 ¹⁾
4.25% PDS + 扶肾颗粒干预	16	42.42	95.46 \pm 3.71 ^{1,3)}

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 1.5% PDS 比较²⁾ $P < 0.01$;与 4.25% PDS 组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.5 AGEs 含量与 Glo-1 表达水平及腹透超滤功能的相关关系 结果表明 AGEs 含量与 Glo-1 表达水平呈正相关,而与腹膜超滤功能呈负相关。见图 3,4。

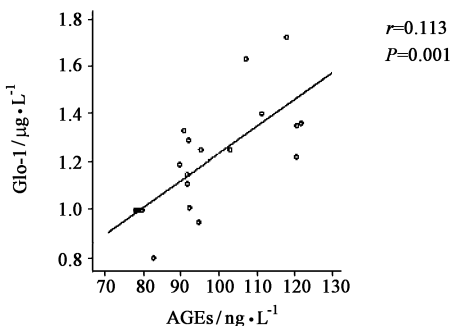


图 3 AGEs 含量与 Glo-1 表达水平的关系

Fig.3 Relationship between AGEs content and expression level of Glo-1

4 讨论

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 是由多种原因造成的慢性进行性肾实质损害,腹膜透析是其主要替代疗法之一^[7]。中医理论认为 CRF 病位

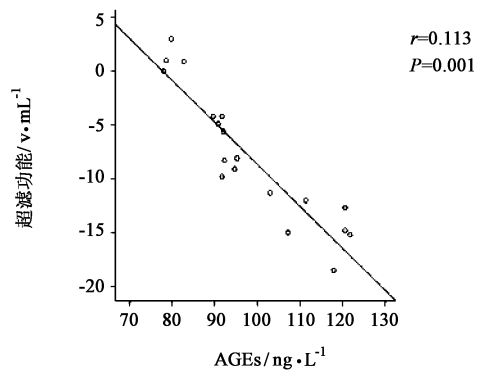


图 4 AGEs 含量与腹膜超滤功能的相关关系

Fig. 4 Relationship between AGEs content and peritoneal ultrafiltration function

虽在肾,但病变涉及五脏六腑、气血津液及正邪盛衰^[8],而脾、肾衰败,气血不足,湿浊瘀血内蕴是导致肾衰、腹透后腹膜组织病变的关键病机。针对上述病机,经过反复临床实践,“扶肾颗粒”在治疗 CRF 方面,取得显著疗效^[9],方中黄芪入脾经,有“补气之长”之美称,且能利水以消肿,是为君药。当归专能补血,其气轻而辛,故又能行血,行中有补。淫羊藿,归肝肾经,具有温肾壮阳,补气扶肾之效,另有清半夏、陈皮燥湿化痰,降逆止呕,理气健脾,共为臣药。其中半夏、陈皮辛开苦降,可防止君药益气壅滞气机,养阴滋腻碍胃。丹参、熟大黄、鬼箭羽三者为佐使药,以祛湿浊瘀血之邪。综观全方,标本兼治,补泻兼施,寒温并用,共奏扶肾补脾,气血双补,祛瘀化浊之功。以往的临床和实验研究证实,该方可明显减轻腹透大鼠的肾功能损伤程度,保护残余肾功能,改善腹透大鼠的超滤量及葡萄糖转运量,其干预机制可能与通过下调转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1), 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF), 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促纤因子的表达从而改善腹膜透析效能,抑制腹透相关腹膜纤维化的发生相关^[4-5]。随着腹膜透析时间的延长,腹膜超滤功能逐渐降低,扶肾颗粒可以延缓腹膜超滤衰竭,本实验旨在探究其作用机制是否与 Glo-1 系统对 AGEs 表达的调节相关。

乙二醛酶 I 是人体中广泛存在的 α -羰基醛解毒酶,对细胞具有重要的保护作用,能有效抑制 AGEs 的形成^[10]。 α -羰基醛是蛋白质、核苷酸和结构磷脂酸分子糖基化的潜在因子^[11],MG 作为高反应活性的 α -羰基醛,能够与长寿蛋白反应生成 AGEs,在人体内引起细胞、组织损伤^[12]。Glo-1 则提供了一个有效的酶保护机制,阻止了 α -羰基醛介

导的糖基化和氧化应激的产生,对细胞具有重要的保护作用。因此通过调控 Glo-1 的表达来预防和治疗相关疾病,已成为目前医学研究的热点,其中在慢性肾脏病方面,诸多国内外研究提示 Glo-1 可以通过下调 MG, AGEs 的表达进而改善肾脏氧化应激状态、阻止肾脏纤维化^[13-14]。

研究发现 AGEs 与肾脏、腹膜、血管等组织纤维化的发生密切相关。AGEs 能通过多种途径上调 TGF- β 及相关促纤维因子的表达,而 TGF- β 是公认的纤维化核心因子,能导致相关组织的纤维化。相关临床研究发现长期腹膜透析的患者 AGEs 在腹膜周围存在大量蓄积,并伴有 TGF- β 的产生,最终导致腹膜纤维化的发生^[15]。此外,AGEs 的生物学作用与氧化应激、炎症反应密切相关。AGEs 与其细胞表面受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 结合,激活细胞内炎症信号通路,并产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。同时,通过激活核转录因子 (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),诱发炎症和凋亡等一系列反应^[16]。

本实验通过建立 5/6 肾衰模型,使肾功能受损后对 AGEs 的清除减少,从而使血清 AGEs 的浓度较正常升高。此外,近年来生物不相容透析液特别是高糖因素通过改变腹腔生理状态、降低其防御功能,最终导致腹膜超滤失败的病理过程已成为专家共识^[17],而含糖透析液使大鼠的腹膜始终处于一个相对高糖的状态,在肾衰和代谢异常的条件下,糖酵解发生异常, MG, AGEs 大量蓄积,这在腹膜失超滤发生过程中起到了重要作用。正如本实验结果所示 AGEs 的蓄积量与腹膜超滤功能呈显著负相关,其作用机制与 AGEs 促纤维化、氧化应激等作用相关,而 Glo-1 系统在其中可能发挥重要作用。

本研究提示 Glo-1 蛋白的表达水平与 AGEs 呈正相关,模型组 Glo-1 的表达明显高于空白组;对比同浓度透析模型组,扶肾颗粒干预组 Glo-1 蛋白的表达均降低。然而有关 Glo-1 在肾脏、肿瘤等方面研究提示 Glo-1 蛋白的表达水平与 AGEs, MG 等蓄积量呈负相关性^[18-19],这与笔者的结论存在差异,笔者认为主要与几方面原因相关。国内外多项实验研究提示 CRF 或腹膜透析患者体内 AGEs 和 MG 水平升高,同时 Glo-1 系统被激活^[20],这可能是细胞对 AGEs 水平升高的应答机制,AGEs 通过激活 NF- κ B 诱发一系列炎症反应,使 NF- κ B 与 Glo-1 基因的调控位点结合,上调 Glo-1 的表达,激活该酶保护机制^[10-11],另外 AGEs 亦可部分通过诱导细胞内 ROS,

激活 p-42/44 促分裂原活化蛋白激酶 (p-42/44 mitogen-activated protein kinase, p-42/44 MAPK), P-38 促分裂原活化蛋白激酶 (p-38 mitogen-activated protein kinase, p-38 MAPK) 信号通路而参与腹膜血管生成^[21], Glo-1 表达水平反应性升高,而扶肾颗粒的干预可使腹膜 TGF- β_1 , IL-6 等多种促纤维因子表达下调^[4],抑制 AGEs 与氧化相关因子的产生,正如本实验结果提示用药组较同浓度模型组表达显著降低,进而 Glo-1 的表达反馈性减少,但其表达仍高于空白组。另外, Glo-1 的过表达可通过降低 AGEs 水平对高糖诱导的腹膜损伤有保护作用^[22],而扶肾颗粒可能在用药早期持续上调 Glo-1 的表达而减少 AGEs 蓄积,后随着 AGEs 的蓄积减少, Glo-1 的表达也有所下降,从而使该酶保护机制与 AGEs 等糖基化产物的产生达到动态平衡状态,从而延缓腹膜纤维化。

综上所述,在肾衰腹膜透析大鼠模型中, AGEs 的大量蓄积与腹膜超滤衰竭密切相关,且扶肾颗粒可能通过调节 Glo-1, AGEs 的表达水平,抑制氧化应激,进而保护腹膜超滤功能,延缓腹膜纤维化,但其对乙二醛酶系统的具体调节机制仍不明确,后期研究中仍需在 AGEs, Glo-1 各自的变化、中介物质、二者的关联性、时间节点等方面拓展与深入,以期为中医药防治腹膜透析超滤衰竭提供一个新的研究靶点。

[参考文献]

- [1] 洪富源,孙芳,刘军,等. 二羰基化合物对人腹膜间皮细胞 VEGF 表达的影响 [C]//中华医学会肾脏病学分会. 中华医学会肾脏病学分会 2004 年年会暨第二届全国中青年肾脏病学术会议论文汇编. 北京: 2004: 2.
- [2] 陈磊,文富强. 晚期糖基化终末产物在纤维化中的作用机制 [J]. 西部医学, 2008, 20(3): 643-645.
- [3] Kihm L P, Muller-Krebs S, Holoch S, et al. Increased peritoneal damage in glyoxalase 1 knock-down mice treated with peritoneal dialysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(3): 401-409.
- [4] 杨洪涛,张建朋,赵菁莉,等. 扶肾颗粒对腹膜透析相关性腹膜纤维化的影响及其作用机制的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 482-486.
- [5] 杨洪涛,曹式丽,赵菁莉,等. 扶肾颗粒提高腹透患者生存质量、防治腹膜纤维化相关研究 [J]. 天津中医药, 2013, 30(11): 659.
- [6] 王瑞强,王毅,蒲娟娟,等. 大鼠慢性肾衰竭模型的建立及体会 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(19): 20-23.

- [7] 许勇,舒惠荃,李涛,等.慢性肾衰中医综合疗法概况[J].四川中医,2008,26(6):35-37.
- [8] 关明智.慢性肾衰中医研究进展[J].甘肃中医,1997,10(4):47-49.
- [9] 杨波.扶肾颗粒对老年慢性肾脏病4期患者营养状况的影响[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会.中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2015年学术年会资料汇编.北京,2015:2.
- [10] 李智,闫世军,王思彤,等.乙二醛酶I与糖尿病并发症的关系[J].中国药理学通报,2010,26(4):428-431.
- [11] 闫世军,李智,张文生.乙二醛酶I的结构、功能及其与阿尔采末病的关系[J].中国药理学通报,2009,25(11):1404-1408.
- [12] 王蕾,朱迪娜,吕翠,等.甲基乙二醛与相关疾病的研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(4):456-459.
- [13] Golej J, Hoeger H, Radner W, et al. Oral administration of methylglyoxal leads to kidney collagen accumulation in the mouse[J]. Life Sci, 1998, 63(9):801-807.
- [14] Giacco F, DU X L, D'Agati V D, et al. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice[J]. Diabetes, 2014, 63(1):291-299.
- [15] 陈磊.晚期糖基化终末产物在纤维化中的作用机制[J].西部医学,2008,20(3):643-644.
- [16] 吕翠,刘洪娟,刘晓丽,等.晚期糖基化终末产物受体及其抑制剂的研究进展[J].中国药理学通报,2013,29(4):452-453.
- [17] 王怡,舒静.不同含糖浓度腹透液对腹膜细胞紧密连接影响的实验研究[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会.第四届国际中西医结合肾脏病学术会议专题讲座汇编.天津,2006:7.
- [18] Kumagai T, Nangaku M, Kojima I, et al. Glyoxalase I over-expression ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 296(4):912-921.
- [19] 叶絮,沈志祥.乙二醛酶抑制剂逆转肿瘤耐药研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2006,33(10):747-750.
- [20] 唐阁,杨洪涛.乙二醛酶I在相关疾病中作用机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2016,43(12):2673-2676.
- [21] 洪富源.甲基乙二醛、晚期糖基化产物对人腹膜间皮细胞生物学作用的体外研究[D].上海:复旦大学,2006.
- [22] Korybalska K, Wisniewska-Elnur J, Witowski J, et al. The role of the glyoxalase pathway in reducing mesothelial toxicity of glucose degradation products[J]. Perit Dial Int, 2006, 26(2):259-265.

[责任编辑 邹晓翠]