

· 综述 ·

糖尿病肾病发病机制研究进展

李敏州¹, 高彦彬^{2*}, 马鸣飞¹, 朱智耀¹, 邹大威¹, 李勤¹

(1. 北京中医药大学东方医院内分泌科, 北京 100078;

2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

[摘要] 对糖尿病肾病发病机制的研究进展进行文献整理和分析。通过检索 PubMed 数据库查阅有关糖尿病肾病作用机制的文献,对近年来国外有关糖尿病肾病发病机制的研究进行了整理和分析。糖尿病肾病的发病机制与多种因素密切相关,包括糖代谢紊乱:[糖基化终末产物(AGEs)的生成、多元醇通路的活化、蛋白激酶 C 的激活、糖基化终末产物的积聚]、血流动力学异常、氧化应激、细胞因子(转化生长因子、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子 α)参与及遗传因素等。近年来诸多学者对糖尿病肾病的发病机制进行的研究已取得了一定的进展,进一步研究本病的发病机制对于寻找有效的防治方法具有重要意义。

[关键词] 糖尿病肾病; 发病机制; 文献分类

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0344-06

Overview of Current Researches on Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy

LI Min-zhou¹, GAO Yan-bin^{2*}, MA Ming-fei¹, ZHU Zhi-yao¹, ZOU Da-wei¹, LI Qin¹

(1. Department of Endocrinology, Beijing University of Traditional Chinese

Medicine Subsidiary Dongfang Hospital, Beijing 100078, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] Diabetic nephropathies (DN) is the most common chronic complications of diabetes mellitus (DM), and is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) either. There are a lot of pathogenic mechanisms can contribute to the development of the disease, such as sugar metabolism disorders, hemodynamic dysfunctions, lipid metabolism disorders, cytokines, oxidative stress mechanisms and genetic susceptibility etc. These pathogenic mechanisms will be overviewed as follows.

[Key words] diabetic nephropathy; pathogenic mechanism; literature sorting

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病主要的慢性并发症之一,是一种较为常见的疾病,也是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因。目前中国已有9 200万糖尿病患者,1.48亿糖尿病前期患者^[1],随着全球范围内的糖尿病患者的不断增加, DN 的患病率也随之提高。在西方国家 DN 是导致 ESRD 的首要病因(约占 35%),在我国这一比例也在逐年上升^[2]。DN 在 1 型糖尿病中的

患病率约为 33%~40%, 2 型糖尿病中的患病率约为 20%~25%^[3]。因此探讨 DN 的发病机制以寻找有效的防治方法一直是糖尿病研究领域的热点课题。近年来临床及实验研究显示:糖代谢紊乱(糖基化终末产物的形成,多元醇通路的激活,蛋白激酶 C 活性增高)及肾脏血流动力学改变,在 DN 的发病过程中起着重要作用,同时也认为多种细胞因子的异常表达、遗传基因易感性、氧化应激等因素也有一定的

[收稿日期] 20120207(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173238);北京市教育委员会科技计划重点项目(KZ201110025025);国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2012CB518602)

[第一作者] 李敏州,博士研究生,从事中医药防治糖尿病及其并发症研究, Tel:18698417851, E-mail:limin Zhou21@163.com

[通讯作者] *高彦彬,博士研究生导师,主任医师,从事中医药防治糖尿病及其并发症研究, Tel:15911150133, E-mail:dfyynfm@163.com

作用^[4]。

1 糖代谢紊乱因素

1.1 糖基化终末产物的生成 糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是高糖状态下葡萄糖与蛋白质、脂类和核酸发生一系列非酶性生化反应的产物^[5]。由于肾脏是起着清除 AGEs 的作用,故 AGEs 聚集时首先损害肾脏^[6]。动物实验已证实,在患有糖尿病的动物肾脏中可以发现 AGEs 明显增多^[7],并且可见肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽、肾小球硬化及肾间质纤维化等 DN 典型病理改变^[8]。AGEs 可以通过与系膜细胞上特异性受体(RAGE)结合介导 Ang II 的产生,并导致大量细胞因子如白细胞介素-1 α (IL-1 α),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),促生长因子(IGF)等,尤其是转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的合成和分泌,致使细胞肥大,纤维连接蛋白合成,肾小球硬化^[9]。减少或清除 AGEs 的药物(如氨基胍^[7]、OBP-9519^[10]、ALT-946^[11]等),在逆转糖尿病模型大鼠蛋白尿及系膜扩张,抗蛋白交联及抗氧化等方面对 DN 的治疗显示出一定疗效。对 RAGE 基因敲除小鼠进行研究后发现,其肾脏结构及功能损伤的发生大大降低^[12]。

1.2 多元醇代谢通路的活化 醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)是多元醇通路的限速酶。生理情况下,AR 对葡萄糖的亲合力极低,多元醇通路处于抑制状态。长期高血糖状态可激活 AR,激活的 AR 进一步造成细胞内山梨醇的堆积及还原剂(NADPH)的缺失^[13];还可引起细胞内肌醇浓度的降低,Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性下降及细胞损害^[14];多元醇途径的激活还可使机体氧化应激增强,使细胞受到干扰影响正常代谢^[13]。Shah 等^[15]测量外周血单核细胞 AR mRNA 水平后发现,糖尿病患者体内该水平显著高于健康对照组,进一步证实了 AR 在 DN 形成中的作用。醛糖还原酶抑制剂(aldehyde reductase inhibition, ARI)可以减轻多元醇通路代谢,从而减轻或阻断 DN 的发生^[16]。

1.3 蛋白激酶 C 活性升高 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)是一组重要蛋白激酶,广泛存在于人体的器官、组织和细胞中,参与信号转导、细胞增殖、分化及凋亡^[17]。研究发现^[4],在 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾小球系膜细胞中 PKC 可磷酸化 Na⁺-K⁺-ATP 酶 23 位丝氨酸,从而影响细胞黏附、血管渗透性和 Na⁺-H⁺ 交换,促进糖尿病肾小球病变的发生。作用机制为:激活细胞内一些转录因子如 C-fos, C-jun 等,使 ECM 合成增加^[18];提高了肾小球细胞对各种生长因子(TGF- β 等)的反应性,增强了信号转导^[19];调节血小板黏附、聚集与分泌功能,促进糖尿病血管病变的高凝、低纤溶和高血黏度的形成^[20]。应用敲出 PKC 基因或用 PKC 抑制剂(如 LY333531 等),可以减轻肾脏肥大、肾小球的高滤过,ECM 的生成及细胞因子的表达^[21]。

2 影响血流动力学

肾脏血流动力学异常是 DN 早期的重要特点,肾小球高滤过在 DN 的形成的过程中起着关键性作用^[22]。其原因主要为肾内血管阻力下降,入球小动脉阻力下降较出球小动脉

下降更为明显,使单个肾单位血浆流量增加所致。另外, RAS 系统与 PKC 的激活以及一些激素和细胞因子(如生长激素、TGF- β_1 等)也参与了这一过程。目前认为肾脏血流动力学改变引起 DN,有以下几种机制^[23]:①肾小球高内压及高滤过率可使肾小球局灶性硬化,伴有系膜基质扩张和基底膜增厚;②血流动力学改变所致的机械力和剪切力引起内皮及上皮细胞损害,破坏正常的滤过屏障,蛋白滤过增加^[24];③肾小球毛细血管壁张力增高,生长因子合成和释放增多,导致肾小球硬化^[25];④肾小球毛细血管压力增高直接激活 PKC。

3 脂代谢紊乱

糖尿病患者除主要表现糖代谢紊乱外,常伴随着脂代谢紊乱^[26]。DN 早期的血脂异常以甘油三酯(TG)升高为主;至蛋白尿期,出现 TG,TC 及 LDL-C 显著升高, HDL-C 显著下降;终末期上述改变加重,并可出现极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)显著增高^[27]。脂代谢紊乱超过脂肪组织的存储能力,沉积于非脂肪组织。沉积于肾脏,则对肾脏造成损伤。①沉积于肾小球,渗入肾小球的单核/巨噬细胞,其吞噬脂质增加,形成泡沫细胞,加重肾小球的硬化^[28]。②肾内脂酸结构改变,肾内缩血管活性物质释放增加,肾小球毛细血管内压升高^[29]。③高脂血症降低纤溶活性,发生肾小球毛细血管的血栓栓塞。④血液黏滞度增加,使红细胞聚集性增强,血流减慢,肾脏血流减少^[30]。以上共同导致肾小球基底膜增厚,ECM 聚集,肾小球硬化及肾小管损伤,最终发生肾功能受损^[31]。

4 细胞因子参与

大量细胞因子的激活也是 DN 的重要发病机制之一。目前认为与 DN 发病机制有关的细胞因子包括:TGF- β_1 ^[32]、血小板源性生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)^[33]、TNF- α 等。相互影响、相互制约,构成了复杂的细胞因子网络,在 DN 的发生、发展中起着重要作用。

4.1 TGF- β_1 TGF- β 由多种细胞分泌,参与调节多种生物学进程^[34]。3 种异构体中(TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3) , TGF- β_1 不仅对糖尿病并发症有最主要的调节作用,还是促进肾脏肥大及 ECM 堆积的关键因素。在糖尿病患者还是糖尿病模型动物中,都可检测到肾脏 TGF- β_1 基因表达及蛋白质分泌增加^[35]。促肾脏细胞肥大的机制为 TGF- β_1 的增加促进了蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂(如 p27kip1、p21 等)的表达,结合并降低 CDK 复合体的活性,使系膜细胞周期停滞于 G₁ 期,导致肾脏肥大^[36]。促 ECM 堆积主要通过以下几个途径:①增加 ECM 成分(如 Col-I, Col-IV, FN 等)的表达^[37];②下调基质金属蛋白酶-9(MMP-9),上调金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1),使 MMP-9/TIMP-1 比例失调,ECM 降解减少^[38];③自分泌诱导其本身生成,加强其生物活性^[39]。此外, TGF- β_1 还与肾小管上皮细胞向成肌纤维细胞转化致的肾间质纤维化过程相关。在 DN 肾间质中的肌成纤维细胞内可见 TGF- β_1 ,但正

常肾间质中的肌成纤维细胞内则缺失^[40]。TGF- β_1 通过 Smads 信号转导通路,调节表达肌成纤维细胞表型的基因的转录,促使肾小管上皮细胞转分化的发生,进一步发展为肾间质纤维化^[41]。阻断 TGF- β_1 能显著减少糖尿病小鼠 Col-IV 和 FN 的过度表达,抑制肾小球肥大,肾小球硬化和肾功能不全^[42]。综上,在 DN 的发生发展中,TGF- β_1 系统介导了肾细胞的增殖、肾小球硬化及间质纤维化。

4.2 VEGF VEGF 是在调节糖尿病内皮功能紊乱及血管病变方面起着重要作用^[43]。许多 DN 发病有关的因素,如缺氧、高血糖、血管紧张素 II、AGEs、PKC 及各种生长因子及细胞因子均能刺激 VEGF 的合成及作用^[44]。其生物学特性包括:①对血管通透性的影响:VEGF 可直接引起血浆外渗,增强血管通透性,使蛋白滤过增多^[45]。②对肾脏肥大的作用:VEGF 与系膜细胞表面的 VEGF 受体结合,活化细胞内丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号转导途径,促进系膜细胞合成胶原,导致肾脏肥大^[46]。③对病理性新生血管的生成与维持^[47]:VEGF 是选择性最强的血管内皮细胞促有丝分裂剂;并可刺激内皮细胞产生 NO,使其浓度剂量依赖性增加,起到血管维持作用。研究发现 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾脏中存在内皮细胞数目增加及肾小球毛细血管生长^[48]。

4.3 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) TNF- α 是由单核细胞、巨噬细胞集 T 细胞产生的炎症因子,但在肾脏固有细胞(如内皮细胞、系膜细胞、肾小球细胞及肾小管细胞上皮)中均能合成并表达^[49]。DN 患者血浆及尿液中 TNF- α 浓度较非糖尿病患者及无肾脏并发症糖尿病患者明显升高,说明血浆或尿液中 TNF- α 浓度与临床肾小球及间质损伤程度直接相关,因此 TNF- α 升高水平可以判断 DN 进展程度^[50]。TNF- α 可刺激系膜细胞产生氧自由基,后者可损伤基底膜,蛋白漏出增多^[51]。诱导前列腺素、白三烯、白细胞介素-1 和血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 等炎症介质的合成,对肾小球局部造成损伤,如 PAF 可影响肾小球基底膜的通透性^[52]。TNF- α 在 2 型糖尿病胰岛素抵抗中也起关键作用:胰岛素抵抗多伴有高胰岛素血症,其肾小球血浆流量及肾小球滤过率均较正常人明显偏高,胰岛素本身可直接作用于出球小动脉,加重肾小球高滤过、高灌注状态^[53]。

5 氧化应激

氧化应激(或氧化衍生的组织损伤)是指机体在受到各种有害刺激时机体高活性分子如活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生过多,超出体内抗氧化系统的清除能力,使氧化系统与抗氧化系统平衡失调,从而导致组织细胞损伤^[54]。氧化应激反应可以发生在蛋白、脂质、碳水化合物及 DNA 等重要的大分子物质中。作用机制为:高糖通过 ROS 使足细胞损伤,使肾小球基底膜上阴性电荷丧失,小球滤过屏障破坏而蛋白漏出^[55];诱导 Ang II 等肾素血管紧张素系统相关物质的产生,使肾小球内发生血流动力学变化^[56];ROS 还可通过多元醇通路的激活、AGEs 的形成、PKC 的活

化等途径,使 ECM 合成增加,降解减少,促进 DN 的发生发展。

6 遗传学因素

高血糖、高血脂、高血压及蛋白尿等许多因素,均会促进 DN 肾脏损伤的发展,然而特定的基因背景决定了以上因素起是否作用。DCCT 研究表明,在未能经行良好血糖控制的糖尿病患者中,仅有 30% 的 1 型糖尿病患者及 40% 的 2 型糖尿病患者合并 DN,且患病呈现家族聚集性及种族差异^[57]。对印第安皮玛族小部落的研究中发现,在患 2 型糖尿病呈家族聚集性的患者中,DN 的发病率显著增高。其后代中,父母没有合并肾病的子女发生显性蛋白尿的发生率是 14.3%;父母中一方或双方合并肾病的子女发生显性蛋白尿的几率分别是 22.9% 或 45.9%^[58]。美国国立卫生研究院(NIH)进行的肾病与糖尿病联合分析的研究显示,糖尿病患者合并肾脏并发症的易感位点是染色体 3q(1 型糖尿病)及染色体 20 及 12(2 型糖尿病)^[59]。另外,7q21.3,10p15.3,14q23.1,及 18q22.3 等染色体基因位点也被证实与 DN 的发病有关^[60]。同时,血管紧张素转化酶(ACE)基因^[61]、白细胞介素-6 基因、醛糖还原酶基因^[61]等基因的多态性也与 DN 的发生密切相关,并且发病常为多基因的共同参与及环境因素的影响。

7 讨论与展望

糖尿病肾病(DN)是糖尿病导致的肾脏损害,其发病机制与多种因素密切相关,包括糖代谢紊乱(多元醇通路的活化、蛋白激酶 C 的激活、糖基化终末产物的积聚)、血流动力学异常、氧化应激、细胞因子参与及遗传因素等^[62]。虽然近年来许多学者对 DN 的发病机制做了大量的研究,但其机制尚未完全阐明,进一步研究 DN 的发病机制对于寻找本病有效的防治方法具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Yang Wenyin, Lu Juming, Weng Jianping. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. New Eng J Med, 2010, 362(12): 1090.
- [2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1414.
- [3] 迟家敏, 汪耀, 周迎生. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:511.
- [4] Yamagishi S, Fukami K, Ueda S, et al. Molecular mechanisms of diabetic nephropathy and its therapeutic intervention[J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(8): 952.
- [5] Goh S Y, Cooper M E. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4): 1143.
- [6] Miyata T, Ueda Y, Horie K, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine[J]. Kidney Int, 1998, 53(2): 416.

- [7] Soulis-Liparota T, Cooper M E, Dunlop M, et al. The relative roles of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of experimental diabetic nephropathy in the Sprague-Dawley rat [J]. *Diabetologia*, 1995, 38 (4) : 387.
- [8] Oldfield M D, Bach L A, Forbes J M, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108 (12) : 1853.
- [9] Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, et al. AGEs activate mesangial TGF-beta-Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (6) : 2137.
- [10] Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195 [J]. *Diabetologia*, 1999, 42 (5) : 579.
- [11] Forbes J M, Soulis T, Thallas V, et al. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (1) : 108.
- [12] Wendt T M, Tanji N, Guo J, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162 (4) : 1123.
- [13] Cumbie B C, Hermayer K L. Current concepts in targeted therapies for the pathophysiology of diabetic microvascular complications [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, 3 (6) : 823.
- [14] Raccach D, Coste T, Cameron N E, et al. Effect of the aldose reductase inhibitor tolrestat on nerve conduction velocity, Na/K ATPase activity, and polyols in red blood cells, sciatic nerve, kidney cortex, and kidney medulla of diabetic rats [J]. *J Diabetes Complications*, 1998, 12 (3) : 154.
- [15] Shah V O, Scavini M, Nikolic J, et al. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (8) : 2886.
- [16] Oates P J. Aldose reductase inhibitors and diabetic kidney disease [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11 (4) : 402.
- [17] Newton A C. Regulation of the abc kinases by phosphorylation; protein kinase C as a paradigm [J]. *Biochem J*, 2003, 370 : 361.
- [18] Mao C P, Gu Z L. Puerarin reduces increased c-fos, c-jun, and type IV collagen expression caused by high glucose in glomerular mesangial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26 (8) : 982.
- [19] Studer R K, Craven P A, DeRubertis F R. Antioxidant inhibition of protein kinase C-signaled increases in transforming growth factor-beta in mesangial cells [J]. *Metabolism*, 1997, 46 (8) : 918.
- [20] Kanwar Y S, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233 (1) : 4.
- [21] Ohshiro Y, Ma R C, Yasuda Y, et al. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase Cbeta-null mice [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (11) : 3112.
- [22] Gnudi L, Viberti G, Raij L, et al. GLUT-1 overexpression: Link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury [J]. *Hypertension*, 2003, 42 (1) : 19.
- [23] 苏衍进, 马居里, 王郁金. 糖肾一号胶囊对早期糖尿病肾病患者血浆 Ang II 及 GMP-140 影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (2) : 227.
- [24] Wolf G, Ziyadeh F N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *Nephron Physiol*, 2007, 106 (2) : 26.
- [25] Hoogenberg K, ter Wee P M, Lieveise A G, et al. Insulin-like growth factor I and altered renal hemodynamics in growth hormone deficiency, acromegaly, and type I diabetes mellitus [J]. *Transplant Proc*, 1994, 26 (2) : 505.
- [26] 王辉, 杨再刚, 燕树勋, 等. 虎杖总蒽醌对糖尿病肾病早期血瘀模型大鼠脂代谢及血液流变性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (16) : 155.
- [27] Attman P O, Knight-Gibson C, Tavella M, et al. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 (11) : 2833.
- [28] Saito T. Abnormal lipid metabolism and renal disorders [J]. *Tohoka J Exp Med*, 1997, 181 (3) : 321.
- [29] Chen H C, Guh J Y, Chang J M, et al. Role of lipid control in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005 (94) : S60.
- [30] Dubois D, Chanson P, Timsit J, et al. Remission of proteinuria following correction of hyperlipidemia in NIDDM patients with nondiabetic glomerulopathy [J]. *Diabetes Care*, 1994, 17 (8) : 906.
- [31] Wang Z, Jiang T, Li J, et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVB db/db mice with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54 (8) : 2328.

- [32] 迟秀娥,王元松,田凤胜,等. 三黄益肾胶囊对糖尿病大鼠肾脏转化生长因子 β_1 及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):143.
- [33] 杜月光,杨明华,柴可夫,等. 新加下瘀血汤对糖尿病大鼠肾脏骨形成蛋白 7 和转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11):135.
- [34] Hills C E, Bland R, Bennett J, et al. TGF- β 1 mediates glucose-evoked up-regulation of connexin-43 cell-to-cell communication in HCD-cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2009, 24(3/4):177.
- [35] Yamamoto T, Nakamura T, Noble N A, et al. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(5):1814.
- [36] Wolf G, Ziyadeh F N. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy [J]. Kidney Int, 1999, 56(2):393.
- [37] Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al. mRNA expression of growth factors in glomerular from diabetic rats [J]. Diabetes, 1993, 42(3):450.
- [38] Qi W, Chen X, Poronnik P, et al. The renal cortical fibroblast in renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(1):1.
- [39] Ziyadeh F N, Han D C. Involvement of transforming growth factor- β and its receptors in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Kidney Int Suppl, 1997, 60:S7.
- [40] Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S, et al. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Med Electron Microsc, 2002, 35(2):87.
- [41] Zeisberg M, Bonrler G, Maeshima Y, et al. Renal fibrosis: collagn composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation [J]. Am J Pathol, 2001, 159(4):1313.
- [42] Ziyadeh F N, Hoffman B B, Han D C, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal anti-transforming growth factor- β antibody in db/db mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(14):8015.
- [43] De Vriese A S, Tilton R G, Stephan C C, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(8):1734.
- [44] Khamaisi M, Schrijvers B F, De Vriese A S, et al. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(8):1427.
- [45] Chen S, Ziyadeh F N. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy [J]. Curr Diab Rep, 2008, 8(6):470.
- [46] Amemiya T, Sasamura H, Mifune M, et al. Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells [J]. Kidney Int, 1999, 56(6):2055.
- [47] Simon M, Röckl W, Hornig C, et al. Receptors of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in fetal and adult human kidney: localization and [125 I]VEGF binding sites [J]. J Am Soc Nephrol, 1998, 9(6):1032.
- [48] Ichinose K, Maeshima Y, Yamamoto Y, et al. 2-(8-hydroxy-6-methoxy-1-oxo-1h-2-benzopyran-3-yl) propionic acid, an inhibitor of angiogenesis, ameliorates renal alterations in obese type 2 diabetic mice [J]. Diabetes, 2006, 55(5):1232.
- [49] Navarro-González J F, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3):433.
- [50] Navarro J F, Mora C, Muros M, et al. Urinary tumour necrosis factor- α excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(12):3428.
- [51] Mc Carthy E T, Sharma R, Sharma M, et al. TNF- α increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide [J]. J Am Soc Nephrol, 1998, 9(3):433.
- [52] Ardaillou R, Baud L. Production and proinflammatory activity of tumor necrosis factor alpha in the glomerulus [J]. Bull Acad Natl Med, 1995, 179(1):103.
- [53] Lai H L, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor- α [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(10):1751.
- [54] Forbes J M, Coughlan M T, Cooper M E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes [J]. Diabetes, 2008, 57(6):1446.
- [55] Piwkowska A, Rogacka D, Audzeyenka I, et al. High glucose concentration affects the oxidant-antioxidant balance in cultured mouse podocytes [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(6):1661.
- [56] Portero-Otín M, Pamplona R, Boada J, et al. Inhibition of renin angiotensin system decreases renal protein oxidative damage in diabetic rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(3):528.

中医实热证的研究及改进设想

官宗华, 宋捷民*

(浙江中医药大学药学院, 杭州 310053)

[摘要] 对中医实热证的造模方法及评价指标进行文献整理及分析。根据 CNKI、万方、维普等数据库检索国内外 31 篇相关文献和课题体会, 从实热证的造模方法、评价指标等方面对中医实热证的研究进行论述。结果可知中医实热证的造模方法主要根据“物极必反”原则, 选用补气药造模; 根据化学因素、客观指标、药物反证为依据复制动物模型造模; 根据化学因素、客观指标、药物反证为依据, 复制动物模型造模; 模拟发生热性病的病因, 以细菌、病毒、内毒素等作为致毒材料, 通过给动物体内注入大肠埃希菌、巴氏杆菌、肺炎双球菌产生内毒素或直接注入内毒素造模 4 种, 评价指标可以从细胞因子、激素分泌、体液免疫等方面进行概括。中医实热证的造模方法及评价指标近年来取得很大的进展, 但借鉴西医造模方法为多。为此提出改进设想, 从转化医学的角度建立与中医临床密切的中医实热证模型, 参考并移用中兽医的诊断技术, 尽可能建立中医动物模型望、闻、问、切四诊评价指标与体系。

[关键词] 实热证; 造模方法; 评价指标

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0349-04

Research and Improvement Ideas of Traditional Chinese Medicine Real Heat Syndrome

GUAN Zong-hua, SONG Jie-min*

(Zhengjiang Traditional Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] According modeling methods and evaluation index of traditional Chinese medicine (TCM) real heat syndrome to literature review and analysis. According to the related literature at home and abroad of and

[收稿日期] 20120508(013)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81073067)

[第一作者] 官宗华, 硕士, 从事中药药性理论和临床应用研究, Tel:13429611269, E-mail:banana_20062210116@yahoo.cn

[通讯作者] * 宋捷民, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论和临床应用研究, Tel:0571-86613631, E-mail:ssc3631@163.com

- [57] Schena F P, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (Suppl 1):S30.
- [58] Pettitt D J, Saad M F, Bennett P H, et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 1990, 33(7):438.
- [59] Moczulski D K, Scott L, Antonellis A, et al. Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy in Type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2000, 17(2):111.
- [60] Iyengar S K, Abboud H E, Goddard K A, et al. Genome-wide scans for diabetic nephropathy and albuminuria in multiethnic populations: the family investigation of nephropathy and diabetes (FIND) [J]. Diabetes, 2007, 56(6):1577.
- [61] Gosek K, Moczulski D, Zukowska-Szczechowska E, et al. C-106T polymorphism in promoter of aldose reductase gene is a risk factor for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control [J]. Nephron Exp Nephrol, 2005, 99(3):e63.
- [62] 陈婧, 万毅刚, 卞茸文, 等. 中药延缓糖尿病肾病肾小球硬化的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4):525.

[责任编辑 邹晓翠]