

通心络对早期糖尿病肾病大鼠肾功能及肾组织 NO/eNOS 表达的影响

周盛楠 高彦彬 李娇阳 邹大威 朱智耀 张娜 王馨瑶 李光超 崔方强 刘静

【摘要】 目的 观察通心络对高脂饲料联合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠血清一氧化氮(nitric oxid, NO)含量及内皮型一氧化氮合酶(eNOS)蛋白表达的影响,探讨通心络防治早期 DN 大鼠肾小球高滤过的作用机制。**方法** 采用高脂饲料联合小剂量 STZ 建立 DN 大鼠模型,将 DN 大鼠随机分为模型组、缬沙坦组、通心络组各 10 只,设立 10 只正常 SD 大鼠为空白组,通心络组给予通心络超微粉 0.4 g/(kg·d),缬沙坦组给予缬沙坦 10 mg/(kg·d) 干预 8 周,于治疗 4 周、8 周监测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAER)、血肌酐(serum creatinine, SCr)及尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),并计算内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)。于 8 周末处死大鼠,称量肾重,计算肾重指数,检测肾组织 NO 含量及 eNOS 蛋白表达。多组间差异比较采用单因素方差分析。**结果** 与空白组比较,模型组大鼠 FBG、UAER、肾重及肾重指数、Scr、BUN、Ccr、NO 含量显著升高、eNOS 蛋白表达显著增强($P < 0.05$)。与模型组比较,通心络组及缬沙坦组 FBG 无明显变化($P > 0.05$),UAER、Scr、BUN、Ccr、肾重及肾重指数显著下降($P < 0.05$)。通心络组及缬沙坦组肾组织 NO 含量较模型组显著降低,eNOS 蛋白表达较模型组减弱($P < 0.05$)。**结论** 通心络可降低早期 DN 大鼠 UAER、Scr、BUN、Ccr、肾重及肾重指数,保护肾功能。通心络抑制肾组织 eNOS 蛋白表达,减少肾组织 NO 的含量,从而降低早期 DN 大鼠肾小球率过滤,可能是通心络改善肾小球早期高滤过的作用机制之一。

【关键词】 糖尿病肾病; 一氧化氮; 内皮型一氧化氮合酶; 通心络

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.11.001

Effects of Tong Xinluo on renal function and NO/eNOS expression in kidney in DN rats ZHOU

Sheng-nan, GAO Yan-bin, LI Jiao-yang, et al. College of traditional Chinese medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: GAO Yan-bin, E-mail: dfyynfm@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of Tong Xinluo on renal function and the expression of No, eNOS in kidney, and explore its mechanism of action. **Methods** The rat model was established by high fat feed and injection of streptozotocin. The model rats were separated into 3 groups randomly: the model group($n = 10$), the valsartan group($n = 10$) and Tong Xinluo group($n = 10$). Another 10 normal rats were chosen as the normal group. Chinese herb medicine group was given Tong Xinluo 0.4 g/(kg·d) and Western medicine group was given valsartan 10 mg/(kg·d) for 8 weeks. Fasting blood glucose(FBG), Urinary albumin excretion(UAER), serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), Creatinine clearance rate(Ccr) were examined and calculated in 4weeks and 8weeks. After 8 weeks, all the rats were sacrificed, weighing their renal and observing the expression of NO, eNOS in kidney. Differences among groups were assessed by one-way anova. **Results** Compared with normal group, the FBG,

基金项目:国家重点基础研究发展计划课题(973 计划)(2012CB518602)

作者单位:100069 北京,首都医科大学中医药学院[周盛楠(硕士研究生)、高彦彬、李娇阳(硕士研究生)、邹大威、朱智耀、张娜(博士研究生)、王馨瑶(硕士研究生)、崔方强(博士研究生)、刘静(硕士研究生)];北京市重点实验室中医络病研究实验室(周盛楠、高彦彬);北京市平谷区中医医院肾病科(李光超)

作者简介:周盛楠(1988 -),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症研究。E-mail: 175528670@qq.com

通讯作者:高彦彬(1959 -),博士,博士生导师,教授。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症研究。E-mail: dfyynfm@163.com

UAER, Scr, BUN, Ccr, kidney weight and relative kidney weight in model group are significantly increased ($P < 0.05$). Compared with model group, the expression of FBG in valsartan group and *Tong Xinluo* group did not change ($P > 0.05$), while the UAER, Scr, BUN, Ccr, kidney weight and relative kidney weight significantly decreased ($P < 0.05$). The expression of NO, eNOS of *Tong Xinluo* group and valsartan group is also decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** *Tong Xinluo* can decrease the expression of UAER, Scr, BUN, Ccr in DN rats, and then protect renal function. Decreasing the expression of NO and eNOS and then reducing glomerular hyperfiltration would be one of its action mechanism.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Nitric oxide; Endothelial nitric oxide synthase; *Tong Xinluo*

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病发展过程中最常见的慢性微血管并发症之一。据世界卫生组织统计,截止 2013 年 10 月全球有 3.47 亿人患有糖尿病。据统计,25%~40% 的糖尿病患者伴随糖尿病肾病。在西方国家,糖尿病肾病是导致终末期肾病的主要原因^[1]。由于 DN 发病机制尚未完全阐明,目前尚无有效药物阻止 DN 患者肾功能的进行性衰减,一旦发展至终末期肾病则需透析或肾移植治疗。因此,探求糖尿病肾病的发病机制,寻求有效的药物成为当前糖尿病学界及肾脏病学界研究的热点。临床及实验研究表明, DN 早期肾小球高灌注、高血压、高滤过状态可导致肾小球肥大,并与肾小球超微结构的改变密切相关^[2-3]。引起肾小球高灌注、高血压、高滤过的机制尚未阐明,目前研究认为内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)蛋白表达增强引起的一氧化氮(nitric oxid, NO)生成增多参与 DN 早期肾小球肥大及肾小球高滤过的发展过程^[4]。本课题采用高脂饲料联合链脲佐菌素建立早期 DN 大鼠模型,通过检测肾组织中 NO 含量及 eNOS 蛋白的表达,探讨中药通心络治疗糖尿病肾病的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 8 周龄雄性 SD 大鼠 40 只,体重 180~220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号:SCXK(京)2012-0001。

1.2 药品

通心络超微粉(主药为人参、赤芍、大枣、檀香、降香、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、乳香、冰片等),产品批号:20130108,河北以岭医药研究院有限公司;缬沙坦胶囊(商品名:代文,规格:80 mg/粒,产品批号:X1448,批准文号:国药准字 H20040217,北京诺华制药有限公司)

1.3 主要试剂

Sigma 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),货号:

SO130-1g,购自北京首医临床技术中心;柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液(0.1 M, pH=4.4,购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);大鼠尿微量白蛋白酶联免疫试剂盒(批号:19,购自北京欣博盛生物科技有限公司);NO 检测试剂盒(批号:A012,南京建成科技有限公司);肌酐测定试剂盒(批号:4501-40-2013,上海科华生物工程有限公司);大鼠尿素氮试剂盒(批号:4217-39-2013,上海科华生物工程有限公司)。

1.4 主要仪器

电子天平(YP601N,上海精密科学仪器有限公司);血糖仪[CareSense POP GM505EA,爱科来国际商贸(上海)有限公司];酶标仪(Multiskan MK3, Thermo Scientific);全自动生化分析仪(卓越 320、330,上海科华实验系统有限公司);电泳仪(ELITE200, Wealtec Corp, USA);小型垂直电泳槽(V-GES, Wealtec Corp, USA)等。

1.5 模型建立与分组给药

本实验采用高脂饲料联合小剂量 STZ 法建立 DN 大鼠模型:SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,适应性喂养 1 周,依据体重随机分为正常对照组 10 只,予以普通饲料。造模组 30 只,予以高脂饲料。4 周后所有大鼠均禁食(不禁水)12 小时后,造模组大鼠腹腔注射 1% STZ 35 mg/kg(以 pH 为 4.2~4.4 的 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液配置),空白组注射等剂量的柠檬酸缓冲液为对照,72 小时后经大鼠尾静脉采血测血糖,以空腹血糖大于 16.7 mmol/L。将成模大鼠随机分为模型组、缬沙坦组及通心络组。次日开始给药,西药组予缬沙坦 10 mg/(kg·d)灌胃,通心络组予通心络超微粉 0.4 g/(kg·d)灌胃,空白组及模型组予等体积蒸馏水灌胃,连续灌胃 8 周,实验过程中无大鼠死亡。

1.6 标本采集

灌胃期间,每月动态监测大鼠血糖。于治疗 4 周、8 周各时点,将各组大鼠置于代谢笼中收集 24 小时尿液并记录尿量,用于检测 24 小时尿微量白蛋

白排泄率(urinary albumin excretion, UAER)。于治疗 4 周、8 周各时点,剪尾取血,分离血清并于-20℃冰箱保存,用于检测血肌酐、血尿素氮,并计算内生肌酐清除率。各组大鼠连续灌胃 8 周,禁食 12 小时,用 10% 水合氯醛按 0.35 ml/kg 注射麻醉,取出双侧肾脏,左肾称重后置于 4% 多聚甲醛中固定,右肾液氮冻存。血液标本及液氮速冻后的肾组织-80℃保存备用。

1.7 观察指标及方法

(1) 血糖(fasting blood glucose, FBG),采用尾静脉取血,用 CareSense POP 血糖仪及血糖试纸检测。(2) 血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),采用卓越全自动生化仪及相应试剂盒检测。并计算内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr):内生肌酐清除率=尿肌酐×24 小时总尿量(按毫升计)÷血肌酐÷1440 分钟÷体质量(按克计)×100,单位为 ml/(min·g/100)。(3) 24 小时 UAER 采用 ELISA 酶联免疫学方法检测,操作步骤见试剂盒说明书。(4) 肾重及体质量,采用电子天平称量,肾重指数=肾重/体质量。(5) 肾组织 NO 含量,采用硝酸酶还原法检测,按试剂盒说明书操作。(6) 肾组织 eNOS 蛋白表达,采用 Western-blot 法,每组随机选取 4 个样本。

1.8 统计分析

实验数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件检验正态性及方差齐性。多组组间两两比较采用单因素方差分析,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐采用 Tamhane's T2 非参数检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义,具体方法见结果。

2 结果

2.1 通心络对各组大鼠 FBG 的影响

经 Tamhane's T2 检验,4 周及 8 周大鼠血糖值,与空白组比较,模型组大鼠于治疗 4 周及 8 周血糖明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络组及缬沙坦组大鼠于治疗 4 周及 8 周血糖无统计学意义($P > 0.05$)。通心络组与缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 通心络对各组大鼠 UAER 的影响

经检验,治疗 4 周大鼠 UAER 四组间有差别($F = 521.663, P = 0.000$),且方差齐。经 LSD 检验发现,与空白组比较,模型组大鼠 UAER 显著升高,差

异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络大鼠 UAER 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠 UAER 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周大鼠 UAER 四组间有差别($F = 391.440, P = 0.000$),且方差不齐。经 Tamhane's T2 检验发现,与空白组比较,模型组大鼠 UAER 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络大鼠 UAER 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠 UAER 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 大鼠血糖及尿微量白蛋白比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组名	FBG (mmol/L)	UAER (mg/24h)
空白组		
4 周	5.84 ± 0.44	0.303 ± 0.025
8 周	5.90 ± 0.55	0.338 ± 0.030
模型组		
4 周	27.01 ± 4.77	1.890 ± 0.159
8 周	28.00 ± 4.67	2.577 ± 0.171
通心络组		
4 周	26.46 ± 2.90	1.692 ± 0.090
8 周	26.54 ± 2.48	2.228 ± 0.107
缬沙坦组		
4 周	26.33 ± 1.77	1.697 ± 0.085
8 周	28.53 ± 1.48	2.230 ± 0.253

2.3 通心络对各组大鼠 SCr 的影响

经检验,治疗 4 周大鼠 SCr 四组间含量有差别($F = 65.446, P = 0.000$),且方差不齐。经 Tamhane's T2 检验发现,与空白组比较,模型组大鼠 SCr 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络大鼠 SCr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠 SCr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周大鼠 SCr 四组间含量有差别($F = 121.644, P = 0.000$),且方差齐。经 LSD 检验,与空白组比较,模型组大鼠 SCr 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络大鼠 SCr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠 SCr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 通心络对各组大鼠 BUN 的影响

经检验,治疗 4 周及 8 周大鼠 BUN 四组间含量有差别(4 周: $F = 74.42, P = 0.000$;8 周: $F = 177.264, P = 0.000$),且方差均不齐。经 Tamhane's T2 检验发

现,与空白组比较,模型组大鼠 BUN 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络及缬沙坦组大鼠 BUN 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.5 通心络对各组大鼠 Ccr 的影响

经检验,治疗 4 周及 8 周大鼠 Ccr 四组间有差别(4 周: $F = 36.560, P = 0.000$;8 周: $F = 106.348, P = 0.000$),且方差均齐。经 LSD 检验发现,与空白组比较,模型组大鼠 Ccr 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络组大鼠 Ccr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠 Ccr 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 大鼠血肌酐、尿素氮及内生肌酐清除率比较
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组名	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	Ccr ml/ ($\text{min} \cdot \text{g}/100$)
空白组			
4 周	29.60 ± 1.84	5.41 ± 0.67	0.777 ± 0.108
8 周	30.10 ± 1.67	5.28 ± 0.70	0.789 ± 0.073
模型组			
4 周	40.20 ± 2.49	9.64 ± 0.90	1.328 ± 0.115
8 周	46.40 ± 2.07	12.00 ± 0.99	1.673 ± 0.132
通心络组			
4 周	35.60 ± 0.70	7.18 ± 0.50	1.135 ± 0.129
8 周	39.90 ± 2.51	8.25 ± 0.32	1.427 ± 0.093
缬沙坦组			
4 周	37.00 ± 1.41	7.20 ± 0.33	1.182 ± 0.135
8 周	40.80 ± 1.32	8.45 ± 0.35	1.534 ± 0.162

2.6 通心络对各组大鼠肾重的影响

经检验,治疗 8 周大鼠肾重四组间含量有差别($F = 63.962, P = 0.000$),且方差不齐。经 Tamhane's T2 检验发现,与空白组比较,模型组大鼠肾重显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络及缬沙坦组大鼠肾重显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.7 通心络对各组大鼠肾重指数的影响

经检验,治疗 8 周大鼠肾重指数四组间含量有差别($F = 214.083, P = 0.000$),且方差不齐。经 Tamhane's T2 检验,与空白组比较,模型组大鼠肾重指数显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络及缬沙坦组大鼠肾重指数显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。通心络

及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 大鼠治疗 8 周肾重、肾重指数比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组名	肾重(g)	肾重指数($\times 10^{-3}$)
空白组	1.23 ± 0.07	2.32 ± 0.09
模型组	2.13 ± 0.25	5.60 ± 0.51
通心络组	1.79 ± 0.10	4.31 ± 0.21
缬沙坦组	1.82 ± 0.09	4.48 ± 0.20

2.8 通心络对各组大鼠肾组织 NO 的影响

经检验,治疗 8 周大鼠肾组织 NO 含量四组间有差别($F = 9.735, P = 0.000$),且方差齐。经 LSD 检验,与空白组比较,模型组大鼠肾组织 NO 含量显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络组大鼠肾组织 NO 含量显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠肾组织 NO 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.9 通心络对各组大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达量的影响

经检验,治疗 8 周大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达量四组间有差别($F = 8.748, P = 0.002$),且方差齐。经 LSD 检验,与空白组比较,模型组大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达量显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络组大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达量显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),缬沙坦组大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达量显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通心络及缬沙坦组比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。由图 1 可知,模型组 eNOS 灰度较空白组显著增加,缬沙坦组及通心络组较模型组显著减少。

表 4 大鼠治疗 8 周肾组织 NO 含量及 eNOS 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

组名	NO ($\mu\text{mol/gprot}, n = 10$)	eNOS/ β -actin ($n = 4$)
空白组	1.36 ± 0.17	0.63 ± 0.08
模型组	1.99 ± 0.42	1.37 ± 0.06
通心络组	1.55 ± 0.17	0.83 ± 0.30
缬沙坦组	1.63 ± 0.23	1.00 ± 0.28

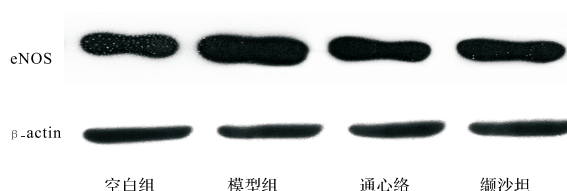


图 1 各组大鼠肾组织 eNOS 蛋白表达

3 讨论

3.1 NO 及 eNOS 对早期糖尿病肾病的影响

DN 发病涉及遗传因素、糖脂代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激、肾间质纤维化等环节^[5]。DN 早期,肾小球高灌注造成的肾小球肥大是导致 DN 肾小球硬化的主要原因之一。内皮衍生的血管舒张因子 NO 是介导 DN 早期高滤过发生发展的重要介质。高血糖、脂代谢紊乱、高血压等因素可促进一氧化氮合酶(NOS)表达增加,进而促进 NO 释放增多,NO 同时作用于出入球小动脉,但出球小动脉对 NO 不甚敏感。因此,大量产生的 NO 使入球小动脉舒张,肾血流量增加,造成肾小球率过滤增加^[4,6-7]。研究发现体内有三种 NOS,分别为神经型一氧化氮合酶(nNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及内皮型一氧化氮合酶(eNOS)。其中 eNOS 主要在肾血管内皮中表达,依靠 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 激活,经过复杂的信号传导通路引起 NO 释放增加,促进入球小动脉舒张,肾血流量增加,进而引起肾小球高滤过^[8]。

3.2 肾络瘀滞是 DN 主要的病理环节

本研究组认为消渴病肾病是消渴病日久,久病入络,出现的肾系并发症,主要表现为尿浊、水肿、腰痛、癃闭、关格,其病位在肾,继发于消渴病,因此称为消渴病肾病。络病是贯穿于消渴病肾病始终的病理状态。发病之初,病在肝肾,气阴两虚,肾络瘀滞。病程迁延,阴损及阳,脾肾虚衰,肾络瘀阻。病变晚期,五脏受损,肾络瘀结。消渴病肾病的基本病理环节为肾络瘀滞,肾络瘀阻、肾络瘀结^[9]。在消渴病肾病病程中,“瘀”贯穿此中。因此,化瘀通络为消渴病肾病重要的治疗法则。本实验选用通心络干预早期糖尿病肾病模型大鼠。通心络是根据中医络病理论研制而成的中药复方,由人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍及冰片等组成。诸药合用,益气通络,有活血畅脉之佳效,无耗气伤血之弊,使气旺血行,络脉畅通。前期临床及实验研究均显示,通心络可有效降低、消除糖尿病肾病尿微量白蛋白及改善临床症状,对控制糖尿病肾病进展具有治疗作用^[10-12]。

3.3 通心络可有效改善糖尿病肾病早期肾小球高滤过状态

实验结果显示,与空白组比较,模型组大鼠 24 小时 UAER 及 Ccr 在治疗 8 周处于高水平,肾重及肾重指数显著增加,肾组织 NO 含量增加,eNOS 蛋

白表达增强,说明 DN 大鼠于 8 周肾小球处于高滤过状态。经过药物干预,与模型组大鼠比较,治疗组大鼠 24 小时 UAER 及 Ccr 显著降低,肾重及肾重指数减小,肾组织 NO 含量增加,eNOS 蛋白表达减弱。说明缬沙坦及通心络可调节 DN 大鼠的肾功能,有效改善 DN 大鼠早期肾小球高滤过状态。其作用机制可能与通心络抑制 eNOS 蛋白表达,使 NO 的释放减少,促使肾小球入球小动脉舒张减弱,改善肾小球高滤过状态有关。

3.4 展望

本实验初步探讨了通络干预疗法对糖尿病肾病大鼠的治疗作用。实验结果表明,通心络可有效改善糖尿病肾病大鼠早期高滤过状态,其作用机制可能与降低肾组织 NO 含量及 eNOS 蛋白表达量有关。其具体作用机制及对糖尿病肾病的远期疗效有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Parving HH, Hovind P, Rossing K, et al. Evolving strategies for renoprotection: diabetic Nephropathy [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001, 10(4): 515-522.
- [2] Perkins BA, Aiello LP, Krolewski AS. Diabetes complications and the renin-angiotensin system [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 83-85.
- [3] Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, et al. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes [J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2093-2104.
- [4] Dellamea BS. Nitric oxide system and diabetic nephropathy [J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2014, 6(1): 17.
- [5] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 344-349.
- [6] 杨前勇,聂忠. NO、NOS 在早期糖尿病肾病大鼠血清中的变化 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49(6): 14-15, 21.
- [7] Sugimoto H, Shikata K, Matsuda M, et al. Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (ecNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy [J]. Diabetologia, 1998, 41 (12): 1426-1434.
- [8] Boo YC, Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinase [J]. AmJ Physiol Cell Physiol, 2003, 285(3): C499-C508.
- [9] 高彦彬,赵慧玲. 从络病学说论治糖尿病慢性并发症 [J]. 世界中医药, 2007, 2(6): 357-359.
- [10] 顾忠林. 通心络治疗早期糖尿病肾病 32 例疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(8): 623.
- [11] 张美珍. 通心络胶囊治疗Ⅲ期糖尿病肾病 30 例临床观察 [J]. 淮海医药, 2010, 28(4): 354.
- [12] 邹大威,高彦彬,王金羊,等. 通心络对自发性 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠肾功能及肾组织 MMP-9、TIMP-1 表达的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 782-786.

(收稿日期:2014-08-21)

(本文编辑:黄凡)