

- tive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: A cross-section study[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012,73(3):208-212.
- [14] Bales KR. Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2010,59(4/5):295-302.
- [15] Tvarijonavičiute A, Carrillo-Sanchez J, Ceron J, et al. Effect of estradiol and progesterone on metabolic biomarkers in healthy bitches[J]. *Reprod Domest Anim*, 2013,48(3):520-524.
- [16] Kovacs J, Pakaski M, Juhasz A, et al. AChE inhibition and serum lipokines in Alzheimer's disease: friend or foe[J]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2012,14(1):19-27.
- [17] Cohen SS, Gammon MD, North KE, et al. ADIPOQ, ADIPOR1, and ADIPOR2 polymorphisms in relation to serum adiponectin levels and BMI in black and white women[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011,19(10):2053-2062.
- [18] Echten-Deckert GV, Walter J. Sphingolipids: Critical players in Alzheimer's disease[J]. *Prog Lipid Res*, 2012,51(4):378-393.
- [19] Sherin A, Anu J, Peeyush KT, et al. Cholinergic and GABAergic receptor functional deficit in the hippocampus of insulin-induced hypoglycemic and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neuroscience*, 2012,202:69-76.
- [20] Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resist-
- ance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008,5(5):438-447.
- [21] Liu M, Xiang R, Wilk SA, et al. Fat-specific DsbA-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2012,61(11):2776-2786.
- [22] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000,102(11):1296-1301.
- [23] Kenneth KY, Cheng KS, Lam L, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007,56(5):1387-1394.
- [24] Masaki T, Anan F, Shimomura T, et al. Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2012,61(8):1197-1200.
- [25] Qiu G, Wan R, Hu J, et al. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity[J]. *Age (Dordr)*, 2011,33(2):155-165.

(收稿日期:2013-01-11 修回日期:2013-03-17)

• 综 述 •

## 糖尿病肾病发病机制及治疗进展

李惠秀 综述, 曹文富<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 400016)

关键词:糖尿病肾病;发病机制;治疗;进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2545-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)主要微血管并发症之一,是欧美国家患者发生终末期肾病(ESRD)的最主要原因,其治疗难度较大。目前针对DN发病机制的系列研究,旨在探寻防治DN的更有效方法。本文拟将DN的发病机制及防治研究进展进行综述。

### 1 多元醇代谢通路的激活及醛糖还原酶抑制剂

肾小球细胞内持续的高糖环境会导致葡萄糖多元醇代谢通路激活,而醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)是其限速酶。AR在还原型辅酶Ⅱ协助下,使葡萄糖大量转化为山梨醇,引起细胞渗透性损伤,同时使细胞内谷胱甘肽和肌醇水平下降、NADH/NAD<sup>+</sup>比值增高、Na-K-ATP酶失活,并促使晚期糖基化终末产物(AGEs)及纤维连接蛋白(FN)增加,加剧肾小球氧化反应,这一系列改变加重DN肾小球硬化和肾小管间质纤维化的程度<sup>[1]</sup>。依帕司他是一种新型的AR抑制剂,不仅能减少山梨醇生成,还能通过抑制多元醇通路减少氧化应激和炎症反应。相关研究证实,依帕司他可以延缓高血压和蛋白尿产生,抑制肾小球基底膜增厚、系膜扩张和基底膜负电荷丢失<sup>[2]</sup>。近期研究表明,AR可促进蛋白激酶C(PKC)的激活及

转移生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)生成,后二者可以上调细胞黏附分子在肾小球系膜细胞中的表达,促进肾小球白细胞的浸润,加速肾小球损伤,而依帕司他能减少高糖状态下TGF- $\beta$ 1生成和PKC激活,从而减轻高糖对肾脏的损伤<sup>[3]</sup>。Hotta等<sup>[4]</sup>研究显示,依帕司他不仅能阻止早期DN微量蛋白尿的进展,还能阻止DM患者视网膜点状出血和硬性渗出。

### 2 PKC及PKC抑制剂

PKC是一种丝氨酸/苏氨酸相关蛋白激酶,有多种亚型,在DN发生与发展中起信号传递作用。高血糖状态下,细胞内NADH/NAD<sup>+</sup>比值增高及二脂酰甘油(DAG)合成增加均可造成PKC活化,而后者通过激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)启动细胞外基质(ECM)mRNA的转录,使基质合成增多;抑制内皮型一氧化氮合酶的活性使一氧化氮合成减少,导致血管收缩障碍;使血管内皮因子和血管黏附分子高表达,血管通透性增加,从而导致肾脏损伤。国外学者观察到,DN患者尿蛋白水平与血中PKC水平成正相关。甲磺酸水合物(ruboxistaurin, RBX)是PKC- $\beta$ 特异性抑制剂,动物试验证实,PKC- $\beta$ 基因的敲出和利用双咪唑基顺丁烯二酰亚胺阻滞PKC相关信号通路,均可使

DM 动物免受肾脏肥大、肾小球高滤过、ECM 沉积、结缔组织生长因子(CTGF)、TGF- $\beta$ 1 和活性氧生成所造成的危害<sup>[5]</sup>。甚至在非糖尿病肾病中,利用 ruboxistaurin 治疗也能显著改善肾小球滤过率(GFR)和减少不完全肾切除小鼠肾小球硬化和肾小管间质纤维化的程度<sup>[6]</sup>。近年来临床研究显示,大量蛋白尿( $>300$  mg/d)的 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)患者在给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗基础上再加用 RBX(32 mg/d) 治疗 1 年后,GFR 和蛋白尿较单用 ACEI 或 ARB 治疗者有明显改善<sup>[7]</sup>。提示抑制 PKC 激活对控制 DN 发生、发展有重要意义。

### 3 晚期 AGEs 及 AGEs 抑制剂和 AGEs 受体抑制剂

慢性高糖状态下,葡萄糖分子游离醛基和蛋白质氨基酸上的一个氨基基团结合,迅速生成 Schiff 碱基,Schiff 碱基经过重排,形成稳定的可逆性糖-蛋白加合物,即 Amadori 产物。Amadori 产物和(或)Amadori 产物降解的羧基化合物,可与其他游离氨基酸基团起反应,最终形成 AGEs。AGEs 与血管内皮细胞、系膜细胞、肾小球上皮细胞上的 AGEs 受体(RAGE)结合可导致细胞内一些信号分子改变,如激活 PKC、Ras、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等通路,使 NF- $\kappa$ B 活性增加,并激活多种细胞因子,如 TGF- $\beta$ 1、内皮因子、细胞间黏附分子、肿瘤坏死因子(TNF)等,从而导致与系膜细胞肥大、肾小球硬化有关的纤维蛋白合成增加。因此,不少学者认为 AGEs 和 RAGE 可能是两个潜在的关键靶向治疗点。吡哆胺是一种 AGEs 抑制剂,有阻止 Amadori 产物降解,清除葡萄糖和脂类降解产物的羧基化合物和活性氧的作用<sup>[8]</sup>。国外 DM 动物实验证实,吡哆胺能阻止肾小球肥大及系膜基质扩张,减轻肾小球硬化和肾小管间质纤维化程度,有效减少蛋白尿<sup>[9]</sup>。吡哆胺治疗 T1DM 和 T2DM 的 II 期临床试验证实,其有减少 TGF- $\beta$ 1 生成及血肌酐基线变化的作用<sup>[10]</sup>。鉴于 AGEs 在 DN 发生、发展中的重要作用,有国外学者提出了一种新颖的双重靶向治疗方案:制造出一种具有核壳结构和 RAGE 类似物的多功能纳米颗粒,承载双重靶向药物(AGEs 抑制剂和 RAGE 抑制剂),作为诱饵吸附 AGEs,通过纳米颗粒双重靶向治疗的优点-协同效应和高效率,将来应用于 DN 的治疗。

### 4 炎症反应及抗炎治疗

DN 是一种炎症相关性疾病。肾脏在高血糖、血流动力学紊乱等病理状态下巨噬细胞大量浸润,且肾脏固有细胞可产生白细胞介素-1(IL-1)、TNF- $\alpha$ 、TGF 等多种炎症因子,这些炎症因子可通过自分泌和旁分泌方式放大炎症反应,进而导致肾小球硬化及肾小管间质纤维化。TGF 是目前研究较多的细胞因子之一,包括  $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\beta$ 3 3 个亚型,肾脏以 TGF- $\beta$ 1 为主,主要分布在肾小球及肾小管上皮细胞,是一种重要的致纤维化因子。Ziyadeh 等<sup>[11]</sup>在 db/db 小鼠模型实验中发现,使用一种特异性抗体中和 TGF- $\beta$ 1 后,肾小球肥大和硬化得到抑制。吡非尼酮(pirfenidone)是一种新型广谱抗纤维化药物,在一项 db/db 小鼠实验中,用吡非尼酮治疗 4 周后,肾小球内系膜基质生成和肾脏基质基因表达明显减少,其肾脏保护作用在一定程度上是阻止 RNA 的加工处理<sup>[12]</sup>。在一项小样本、随机、双盲实验中,分别给 52 例 DN 患者服用吡非尼酮和安慰剂治疗 1 年后,结果显示吡非尼酮较对照组能显著增加估算肾小球滤过率(eGFR)<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  是由单核巨核细胞、肾小球系膜产生的细胞因子,它通过降低 GFR,增加肾小球蛋白屏障通透性,刺激成纤维细胞增加,诱导肾脏上皮细胞凋亡等作用导致 DM 患者肾脏病变,且 TNF- $\alpha$  的增加与尿蛋白增多呈正相关。己酮可可碱是一种甲基黄嘌呤磷酸二酯酶抑制剂,可以阻止肾脏

TNF- $\alpha$  生成、抑制成纤维细胞增殖、ECM 合成及调节 IL-6,并可有效减轻 DN 动物的肾脏肥大及尿蛋白排泄<sup>[14]</sup>。74 例 2 型 DM 患者在服用卡托普利的基础上加用己酮可可碱治疗 6 个月,患者尿蛋白比单用卡托普利治疗降低 15.16%,且这个差别在加用己酮可可碱治疗 2 个月后便逐渐出现<sup>[15]</sup>。

### 5 氧化应激及抗氧化治疗

氧化应激和 DN 的关系密切。高糖状态下,氧化应激被启动和放大,葡萄糖自身氧化,蛋白质非酶糖基化、AGEs 生成增多,多元醇通路激活等改变均可产生大量的氧自由基;同时高血糖可导致抗氧化酶的糖基化,导致其活性和表达降低,清除氧自由基的能力下降,从而导致肾小球毛细血管内皮细胞、足细胞凋亡、系膜细胞外基质堆积及肾小球基底膜增厚。 $\alpha$ -硫辛酸是一种强抗氧化剂,属于非酶抗氧化系统,可通过下调聚 ADP-核糖多聚酶抑制细胞凋亡。陈艳等<sup>[16]</sup>用  $\alpha$ -硫辛酸治疗链脲佐菌素(STZ)诱导的 DM SD 大鼠 8 周后,发现大鼠的尿清蛋白排泄率、肌酐、尿素氮明显改善。78 例 2 型 DN III 期患者在服用氯沙坦的基础上加用  $\alpha$ -硫辛酸干预后,患者 HbA1c、24 h 尿微量清蛋白、IV 型胶原及足细胞凋亡显著减少<sup>[17]</sup>。N-乙酰半胱氨酸(NAC),为一种含有巯基的化合物,作为谷胱甘肽前体其属于酶抗氧化系统,是一种很好的抗氧化剂,不仅能干扰自由基生成,且能清除已生成的自由基。NAC 能有效地逆转过氧化氢酶缺乏所致的 DM 患者线粒体活性氧和 FN 表达增加,同时 NAC 还能阻止高糖诱导的 RhoA 活性增加,从而有效减轻肾小球硬化和肾小管间质纤维化的程度,并减少蛋白尿,因而可能对肾脏有较好的保护作用<sup>[18]</sup>。

### 6 肾素-血管紧张素 II-醛固酮系统(RAAS)其抑制剂

高糖状态下,RAAS 活性增强,通过选择性收缩出球小动脉,导致肾内跨膜压增高;降低基底膜滤过屏障负电荷和提高内皮细胞通透性,使尿蛋白排出增加;刺激 TGF- $\beta$  生成,引起肾间质纤维化;促进 NF- $\kappa$ B 表达、活性氧生成、足突状细胞凋亡;增加肾脏近曲小管内 Na-K-ATP 酶产生及阻止其运输从而导致其失活<sup>[19]</sup>。因此,抑制 RAAS 能够有效延缓 DN 的发生、发展。ACEI 和 ARBs 是两种 RAAS 抑制剂,分别通过抑制 ACE 使 Ang I 转变为 Ang II 及阻断 Ang II 与 AT1 受体相结合发挥保护作用。李群苑等<sup>[20]</sup>研究了 79 例 DN 患者,结果发现分别用苯那普利、缬沙坦治疗 2 个月后尿清蛋白、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)较对照组明显降低。大量临床试验表明,ACEI 联合 ARBs 降低蛋白尿、血压、血肌酐更有效。螺内酯为醛固酮竞争性抑制剂,动物研究表明,其不仅具有依那普利和氯沙坦的降血糖、肌酐及尿蛋白的作用,还具有这两种药所没有的效果,如使血糖正常化,DM 小鼠降低的体质量增加,细胞内外钠钾离子趋于正常,降低血脂,还能通过阻止血管平滑肌细胞内胰岛素受体底物-1 表达的减少改善胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。李世云等<sup>[22]</sup>将 86 例 DN 患者分为实验组及对照组,两组均给予常规降糖、降压、降脂等治疗,并停用正在使用的 ACEI 和 ARBs 2 周,实验组加用螺内酯 20 mg/d 治疗,治疗 12 周后发现,实验组患者尿蛋白排泄率较治疗前及对对照组均明显降低。有证据表明,螺内酯联合 ACEI 或 ARBs 治疗 DN 患者,比单用 ACEI 或 ARBs 治疗降低尿蛋白排泄率效果显著,并能逆转“醛固酮逃逸”所带来的危害,延缓长期单用 ACEI 导致的尿蛋白量水平的反跳<sup>[23]</sup>。依普利酮是一种新型选择性醛固酮受体拮抗剂,除不能降低 Scr 外,其他作用与螺内酯相同<sup>[21]</sup>,以 200 mg/d 的依普利酮治疗 2 型 DN 患者,能显著降低尿蛋白排出<sup>[24]</sup>。

### 7 Rho-associated kinases

近年来发现 Rho/Rho 激酶(Rho/ROCK)信号通路与 DM 肾脏纤维化有关。高糖能够刺激肾脏细胞内 Rho/ROCK 信号通路的激活,后者通过增加转录因子 NF- $\kappa$ B 活性,上调多种基因的表达,使 FN、CTGF 和 TNF- $\alpha$  生成增多,从而引起各种炎症反应及肾小球纤维化,而应用此信号通路选择性抑制剂后可明显改善 DN 的发生、发展,故认为 Rho/ROCK 信号转导通路可能在 DN 发病机制中起重要作用<sup>[25]</sup>。法舒地尔是一种 ROCK 选择性抑制剂,通过抑制 Rho/ROCK 信号通路减少系膜细胞内下游炎症因子及细胞因子的分泌,而对 DN 起保护作用。Vasanth 等<sup>[26]</sup>以 db/db DM 小鼠为研究对象,发现用法舒地尔和辛伐他汀治疗 DM 小鼠后,GFR、尿清蛋白的分泌和肾小球 IV 型胶原的堆积均有改善,并证实这一肾脏保护作用与法舒地尔和辛伐他汀抑制 Rho/ROCK 活性有关。他汀类药物除具有调脂作用外,还可通过调节 Rho/ROCK 信号通路抑制 ECM、IV 型胶原的堆积、氧化应激和炎症反应等作用,从而延缓 DN 的进展。Natria 等<sup>[27]</sup>发现,在动脉粥样硬化患者中,用阿托伐他汀不仅能降低 ROCK 活性,还能抑制动脉粥样硬化发生前的 Rho/ROCK 途径,且这一机制不依赖于降低胆固醇作用,而 DM 患者后期多合并肾动脉硬化,提示阿托伐他汀可通过上述机理对肾脏起保护作用。抑制 Rho/ROCK 信号通路 DN 临床研究,可能为 DN 防治提供新的途径。

#### 8 TSC-mTOR 信号传导通路及免疫抑制剂

研究表明,TSC-mTOR 信号传导通路与 DN 发生有关,mTOR 在接受胰岛素、胰岛素样生长因子和营养信号(如氨基酸、葡萄糖)后通过 TSC-mTOR 信号通路被激活,激活的 mTOR 再通过其下游底物,参与胰岛素抵抗,血管内皮生长因子表达增多,系膜肥大等改变<sup>[28]</sup>。而雷帕霉素(RPM)可通过抑制 mTOR 信号通路改善 DN 的病理过程,如减少 TGF- $\beta$ 1 产生,抑制 IV 胶原及层粘连蛋白合成,抑制肾小球系膜增殖,改善 DM 大鼠的胰岛素敏感性<sup>[29]</sup>。Lloberas 等<sup>[30]</sup>研究发现,用低剂量 RPM 治疗 DM 大鼠可以改善肌酐清除率,使蛋白尿恢复到正常水平。

综上所述,DN 的发生、发展涉及多种发病机制的参与,针对发病机制进行 DN 防治的研究将会产生比目前临床常用的降糖、降脂、降压更好的疗效。尽管目前 DN 的发病机制尚不完全清楚,但对其进行深入研究将有利于开拓 DN 防治的新途径,具有重要的理论与临床意义。

#### 参考文献:

- [1] Lewko B, Latawiec E, Maryn A, et al. Osmolarity and glucose differentially regulate aldose reductase activity in cultured mouse podocytes[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 278963.
- [2] 李海珍. 醛糖还原酶在糖尿病肾病发病中的作用机制[J]. *医学综述*, 2011, 17(8): 1190-1192.
- [3] Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor-beta and protein kinase C activity in cultured mesangial cells[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(3): 362-364.
- [4] Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, et al. Short Report: Treatment Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background

- factors and severity of diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(12): 1529-1533.
- [5] Geraldes P, King GL. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications[J]. *Circ Res*, 2010, 106(8): 1319-1331.
- [6] Kelly DJ, Edgley AJ, Zhang Y, et al. Protein kinase C-beta inhibition attenuates the progression of nephropathy in non-diabetic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6): 1782-1790.
- [7] Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, et al. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11): 2686-2690.
- [8] Voziyan PA, Hudson BG. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical; targeting pathogenic glycation and oxidative damage[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(15): 1671-1681.
- [9] Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, et al. Renal Fibrosis and Glomerulosclerosis in a New Mouse Model of Diabetic Nephropathy and Its Regression by Bone Morphogenic Protein-7 and Advanced Glycation End Product Inhibitors[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1825-1833.
- [10] Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(6): 605-614.
- [11] Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han CC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor- $\beta$  antibody in db/db diabetic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(14): 8015-8020.
- [12] RamachandraRao SP, Zhu Y, Ravasi T, et al. Pirfenidone Is Renoprotective in Diabetic Kidney Disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1765-1775.
- [13] Sharma K, Ix JH, Mathew AV, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 1144-1151.
- [14] Navarro JF, Milena FJ, Mora C, et al. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration[J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(2): 562-570.
- [15] Roozbeh J, Banihashemi MA, Ghezlou M, et al. Captopril and combination therapy of captopril and pentoxifylline in reducing proteinuria in diabetic nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(2): 172-178.
- [16] 陈艳, 吴晨光, 王丽, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病大鼠肾脏聚 ADP-核糖糖多聚酶表达的影响[J]. *江苏医药*, 2011, 37(6): 624-626.
- [17] 李雪峰, 李艳颖, 贾文红, 等.  $\alpha$ -硫辛酸治疗 43 例 III 期糖尿病肾病病患者疗效分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011, 19(5): 506-508.
- [18] Zhang Y, Peng F, Gao B, et al. High glucose-induced RhoA activation requires caveolae and(下转第 2568 页)

是没有明显的临床症状,因而在患者此次颅内急性出血出现头痛症状后才来院就诊。

再障患者颅内血肿形成后,急诊开颅血肿清除及脾切除术被认为是再障患者可能有效的救治手段<sup>[2]</sup>。但患者 PLT 极低,凝血功能差,出血倾向大,开颅术后可能并发更难以控制的出血,严重者死亡,因而手术风险极大。作者临床工作经验中,有患者既往无血液病,但术前检查 PLT 低,颅内血肿清除术后反复出血,多次手术后患者仍死亡的经验教训。因而这类患者的救治难度很大。作者认为,再障患者颅内出血,如患者无明显意识障碍,无明显呕吐等高颅压症状,无明显神经系统阳性体征,可药物积极保守治疗,只要患者症状、体征不进一步加重,根据外科经验,不主张开颅手术,因为急诊开颅手术本身会造成患者的颅内再出血,甚至导致病情加重并死亡,除非患者已经昏迷出现脑疝等情况不得已而为之。而如何提高再障患者颅内出血治愈率,减少病死率,仍是目前临床治疗中的一个难点。

#### 参考文献:

[1] 鹿群先,潘秀英,徐开林,等.再生障碍性贫血出血机制临

(上接第 2547 页)

PKC $\beta$ 1-mediated ROS generation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(1): F159-172.

[19] Chawla T, Sharma D, Singh A. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy[J]. *World J Diabetes*, 2010, 1(5): 141-145.

[20] 李群苑,毛林浩.糖尿病肾病患者的临床分析[J]. *当代医学*, 2011, 17(23): 49-50.

[21] Banki NF, Ver A, Wagner LJ, et al. Aldosterone Antagonists in Monotherapy Are Protective against Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39938.

[22] 李世云,李勤,李黎,等.螺内酯对 2 型糖尿病肾病患者尿清蛋白的影响[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(33): 3784-3786.

[23] 刘小娟,杨藕罗,冯辉亮.厄贝沙坦联合螺内酯治疗糖尿病肾病微量蛋白尿的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(2): 25-26.

[24] Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin J Am Soc Neph-*

rol, 2006, 1(5): 940-951.

[25] Yamasaki M, Akagi K, Niinomi K, et al. Intracranial hemorrhage associated with aplastic anemia[J]. *No To Hattatsu*, 1989, 21(3): 215-221.

[3] González-Duarte A, García-Ramos GS, Valdés-Ferrer SI, et al. Clinical description of intracranial hemorrhage associated with bleeding disorders[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(4): 204-207.

[4] 余单,张婷,程辉.纯红再障患者并发脑血管意外死亡 1 例报道[J]. *内科急危重症杂志*, 2006, 12(4): 196.

[5] 陈小林,赖应昌,刘扶兴.成人再生障碍性贫血 65 例临床分析[J]. *新医学*, 2002, 33(5): 294-295.

[6] 王小钦,林果为,陈波斌.再生障碍性贫血 85 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2001, 14(2): 65-67.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-21)

rol, 2006, 1(5): 940-951.

[25] 马东蔚,王秋月. Rho/Rho 激酶信号通路与糖尿病肾病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2011, (3): 193-195.

[26] Vasantha K, Lixia Z, Hui P, et al. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control[J]. *Diabetes*, 2008, 57(3): 714-723.

[27] Nutria A, Prussic A, Liu PY. Statins inhibit rho kinase activity in patients with atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 517-521.

[28] 王洋. TSC-mTOR 信号通路在糖尿病及糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. *广西医学*, 2010, 32(3): 354-358.

[29] 校丽芳,严玉澄.雷帕霉素及其相关分子靶点在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. *上海医学*, 2009, 32(3): 260-262.

[30] Lloberas N, Cruzado JM, Franquesa M, et al. Mammalian target of rapamycin pathway blockade slows progression of diabetic kidney disease in rats[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1395-1404.

(收稿日期:2013-01-17 修回日期:2013-03-18)

**《重庆医学》——中文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!**