

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.011

NOX 与 2 型糖尿病肾功能及尿清蛋白排泄率的相关性研究

龙敏,吴垣轶,赵露,刘东方

(重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)的变化与肾功能及尿清蛋白排泄率(UAER)的关系,并分析比较氧化应激指标与糖尿病肾脏损害程度的相关性。**方法** 将 100 例 2 型糖尿病患者,排除感染应激和急性慢性代谢紊乱,其中,50 例为无肾病糖尿病组,另 50 例患者为糖尿病慢性肾脏疾病(DKD)组,健康对照组 50 例。测定 2 组患者空腹血糖、肾小球功能、血和尿肌酐水平,以及血中糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、NOX、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。同时留取所有受试者 3 次不同时间清洁尿液检测尿清蛋白与尿肌酐比值,计算 UAER。**结果** 无肾病糖尿病组体内 NOX、8-OHdG、MDA 明显高于健康对照组,SOD 明显低于健康对照组;而 DKD 患者 NOX、8-OHdG UAER 明显高于无肾病糖尿病组,Logistic 回归分析显示 NOX 与 DKD 更为紧密($OR=1.199, P<0.01$)。**结论** 与 3 个氧化应激指标 8-OHdG、MDA、SOD 相比,NOX 更能确切地反映 2 型糖尿病肾病患者的氧化应激水平,即 NOX 是反映氧化应激水平与 2 型糖尿病肾脏损害相关的更为理想的指标。

[关键词] 糖尿病,2 型;肾功能;尿清蛋白排泄率;尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4065-03

The relationship between NOX, kidney function and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus

Long Min, Wu Yuanyuan, Zhao Lu, Liu Dongfang

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To observe the relationship between the change of NOX and renal function and urinary albumin excretion rate(UAER) in type 2 diabetes patients, and demonstrates the relationship of oxidative stress indicators and diabetic kidney damage. **Methods** Totally 100 cases of patients with type 2 diabetes mellitus, eliminated infection stress and acute and chronic metabolic disorder, of which 50 cases for non diabetic nephropathy group and the other 50 cases of patients for diabetic chronic kidney disease (DKD) group; healthy control group (50 cases). The levels of FBG, renal function, Cr in blood and urine, HbA1c, TG, TC, LDL, NOX, 8-OHdG, MDA, SOD were measured. While specimens from all subjects at three different time of clean urine urine albumin / creatinine ratio were calculated for UAER. **Results** Compared with healthy control group, diabetes with non kidney disease group had higher NOX, 8-OHdG, MDA, and had significantly lower level in the serum SOD level; but compared with diabetes with non kidney disease group, the DKD group had even higher in UAER, NOX, 8-OHdG, Logistic regression analysis revealed that NOX were positively associated with DKD ($OR=1.199, P<0.01$). **Conclusion** Compared with serum 8-OHdG, MDA and SOD, the serum NOX level can more accurately reflect the level of oxidative stress in the body, and can be as an ideal index to reflecting the relationship between oxidative stress and diabetes chronic kidney damage.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; renal functions; urinary albumin excretion rate; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是糖尿病的常见并发症,其中,以糖尿病性肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)最常见,据调查我国 30 岁以上的成人 2 型糖尿病中约 63.9% 的患者合并了慢性肾脏疾病,而国外的数据表明 DKD 是引起终末期肾脏疾病的首要原因^[1-2]。DKD 是遗传因素与环境因素等共同作用的结果,其发病机制较为复杂,高血糖引起的氧化应激在诸多机制中扮演重要角色。传统的氧化应激指标包括 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine urin, 8-OHdG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等。活性氧(reactive oxygen species, ROS)被认为是氧化应激的主要原因,包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基和过氧化氢等。尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH oxidase, NOX)是人类发现的第 1 个主要产生 ROS 的酶,也被称为 ROS 产生的“心脏”^[3-4]。研究发现,NOX

的同工酶在肾脏的分布具有区域和细胞特异性,其与 DKD 的关系目前在国际上受到关注,国内相关的研究报道较少^[5-7]。研究表明,NOX 及其产物 ROS 通过改变肾脏血流动力学、影响肾内基质重损伤和肾小球基底膜等多方面对 DKD 的进展可能起关键作用,但具体机制仍不清楚。本研究拟探讨 2 型糖尿病患者其 NOX 的变化与肾脏功能及尿清蛋白排泄率(UAER)的关系,并比较 NOX 及传统氧化应激指标与糖尿病(DM)肾脏损害程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究入组的所有患者均签署知情同意书,治疗方案均经过本院医学伦理委员会批准。按照 WHO 1999 年 DM 诊断标准,筛选 2014 年 5 月至 2015 年 5 年在本院内分泌科住院部及门诊就诊的 100 例 2 型糖尿病患者,男女各 50 例,UAER 正常(男性 UAER < 2.5 mg/mmol, 女性 UAER < 3.5 mg/mmol)的患者为无肾病 DM(DM)组,而肾小球滤过

率(eGFR) $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 和(或)男性 UAER $>2.5\text{ mg}/\text{mmoL}$,女性 UAER $>3.5\text{ mg}/\text{mmoL}$ 并排除其他原因肾病的患者为 DKD 组 50 例(具体资料见表 1)。50 例年龄性别匹配的健康自愿者(健康对照组)来自本院常规体检的市民,既往均无 DM、慢性阻塞性肺疾病、原发性高血压、高脂血症及冠状动脉粥样硬化性心脏病等慢性病史,体检及实验室检查各项指标均正常。两组患者在年龄、性别、症状及病程等方面相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除标准:(1)年龄小于 18 岁或大于 70 岁者;(2)1 型糖尿病患者;(3)伴有 DM 急性并发症(高渗性非酮症糖尿病昏迷或糖尿病酮症酸中毒)者;(4)合并各种急慢性感染性疾病或急性代谢紊乱的患者;(5)有心脏、肝脏及其他肾脏疾病者;(6)近期有创伤病史、手术史或患有恶性肿瘤者;(7)已行透析的糖尿病肾病患者。

1.2 方法 被检者过夜禁食(8~10 h),次日抽取空腹静脉血,离心后收集上层血清,测定空腹血糖、肾小球功能,用肌氨酸氧化酶法(四川迈克生物科技股份有限公司)检测血液和尿肌酐水平;用高效液相色谱法(美国 Bio-Rad 公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)、NOX 和 8-OHdG 水平检测均采用酶联免疫吸附测定(ELISA,德国 IBL 公司);使用三酰甘油(TG)测定试剂盒(GPO-PAP 法,四川迈克生物科技公司)测定 TG;使用总胆固醇测定试剂盒(COD-CE-PAP 法,四川迈克生物科技公司)测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);使用水溶性四唑盐-1 法(WST-1,德国 IBL 公司)检测 SOD;使用硫代巴比妥酸法(TBA,南京建成生物工程研究所)检测 MDA。测量被检者血压、身高、体质量、腰围、臀围,采用校正简化的 MDRD 公式计算 eGFR,体

量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。所有受试者于抽血当日坐位休息 30 min 后,清洁外阴,留取中段晨尿 1 次,间隔 1 或 2 周后再留取尿液 1 次,3 次尿液均送生化室检测尿清蛋白与尿肌酐比值。使用尿微量清蛋白测定试剂盒(免疫比浊法,中生北控生物科技公司)检测尿微量清蛋白,计算 UAER,如 eGFR $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 和(或)男性 UAER $>2.5\text{ mg}/\text{mmoL}$,女性 UAER $>3.5\text{ mg}/\text{mmoL}$ 并排除其他原因肾病的定义为 DKD^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,建立 Microsoft Excel 数据库,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;多组间均数比较采用单因素 χ^2 分析,多因素分析采用多元逐步回归分析,相关分析采用 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组氧化应激和肾损害相关指标的变化 无肾病 DM 组与健康对照组比较,二者 eGFR、UAER 值差异无统计学意义($P>0.05$),而无肾病 DM 组的 NOX、8-OHdG、MDA 指标均高于健康对照组($P<0.05$),无肾病 DM 组的 SOD 低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DKD 组与健康对照组比较,二者 eGFR、SOD 值低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 DKD 组的 NOX、UAER、8-OHdG、MDA 指标均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DKD 组与无肾病 DM 组比较,SOD、MDA 值差异无统计学意义($P>0.05$),而 DKD 组的 eGFR 值低于无肾病 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),DKD 组的 UAER、8-OHdG、NOX 值均高于无肾病 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 临床资料和实验室指标比较

项目	健康对照组($n=50$)	无肾病 DM 组($n=50$)	DKD 组($n=50$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.45 \pm 9.12	60.45 \pm 9.12	61.49 \pm 11.02
DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)	—	4.18 \pm 4.93	8.82 \pm 6.03 [#]
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.41 \pm 3.05	24.88 \pm 3.42	25.23 \pm 3.75
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	126.55 \pm 14.36	135.16 \pm 17.58	140.28 \pm 19.81
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	74.52 \pm 9.47	74.33 \pm 10.05	78.50 \pm 9.25
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	5.53 \pm 1.31	8.80 \pm 2.39 [*]	9.17 \pm 2.42 [*]
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.07 \pm 1.42	5.18 \pm 1.30	5.23 \pm 1.24
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.46 \pm 1.03	2.59 \pm 1.00	2.87 \pm 0.92 [*]
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.16 \pm 0.32	1.14 \pm 0.32	1.07 \pm 0.36
TG(mmol/L)	1.48(0.50~10.13)	1.56(0.50~12.58)	1.83(0.7~10.70) [*]
高血压(%)	24.0	50.7 [*]	77.4 ^{*#}
吸烟(%)	16.8	17.5	20.9 [*]

*: $P<0.05$,与健康对照组比较;#: $P<0.05$,与无肾病 DM 组比较;—:表示此项无数据。

表 2 各组氧化应激和肾脏损害相关指标比较

项目	健康对照组	无肾病 DM 组	DKD 组
UAER(mg/mmol)	1.64(0.01~2.55)	2.18(0.01~3.4)	11.39(0.25~215.99) ^{*#}
eGFR($\bar{x}\pm s$,%)	108.87 \pm 21.55	116.01 \pm 20.97	72.54 \pm 27.33 ^{*#}
NOX($\bar{x}\pm s$,U/L)	91.21 \pm 15.10	138.07 \pm 24.52 [*]	209.28 \pm 28.93 ^{*#}
8-OHdG($\bar{x}\pm s$,ng/L)	196.33 \pm 36.81	229.76 \pm 48.09 [*]	318.85 \pm 42.47 ^{*#}
SOD($\bar{x}\pm s$,U/mL)	335.17 \pm 33.48	231.15 \pm 24.16 [*]	208.43 \pm 20.14 [*]
MDA($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol}/\text{mL}$)	3.95 \pm 0.43	5.01 \pm 0.43 [*]	6.25 \pm 0.52 [*]

*: $P<0.05$,与健康对照组比较;#: $P<0.05$,与无肾病 DM 比较。

2.2 2 型糖尿病肾病的 Logistic 回归分析 2 型糖尿病肾病与 BMI、高脂血症、吸烟无相关性 ($P>0.05$), 2 型糖尿病肾病与患者年龄、高血压、DM 病程、HbA1c、NOX、8-OHdG、SOD、MDA 呈正相关 ($OR=1.025, 1.720, 1.028, 1.137, 1.199, 1.791, 1.067, 0.940, P<0.05$), 而 NOX 与 2 型糖尿病肾病则更为紧密 ($OR=1.199, P<0.01$), 见表 3。

表 3 相关因素在 2 型糖尿病肾病患者的 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95%CI	P
年龄	1.025	1.009~1.052	0.004
高血压	1.720	1.549~1.925	0.005
DM 病程	1.028	1.001~1.051	0.042
HbA1c	1.137	1.061~1.418	0.030
高脂血症	1.297	0.800~2.105	0.292
BMI	1.020	1.002~1.399	0.053
吸烟	1.242	0.795~2.065	0.226
NOX	1.199	1.182~1.201	0.004
8-OHdG	1.791	1.558~2.501	0.035
MDA	1.067	0.990~1.125	0.070
SOD	0.940	0.810~0.967	0.041

3 讨 论

氧化应激作用在 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展过程中发挥着重要作用。既往研究表明, 各种因素导致过强的氧化应激作用可通过抑制胰岛 β 细胞的分泌功能、促使胰岛 β 细胞凋亡及破坏胰岛素作用的信号转导通路等诸多机制, 使机体的胰岛功能发生障碍, 从而促进 DM 的发生、发展^[7]。研究表明, MDA 和 SOD 是较早和经典的氧化应激相关指标, SOD 是体内主要的抗氧化物质之一, 反映机体的抗氧化应激能力。而 MDA 是 ROS 过氧化反应的最终产物, 其含量可体现机体过氧化反应的程度。8-OHdG 是 DNA 氧化应激损伤的主要和特异性产物, 可反映机体 DNA 氧化应激损伤水平。NOX 广泛分布于体内多种非吞噬细胞, 目前发现其有 7 种同工酶。NOX 产生的 ROS 是线粒体外 ROS 的主要来源。已有的研究表明, NOX 在 DM 胰岛功能失调、胰岛素抵抗、血管功能紊乱等发病机制中都起重要作用^[3-4, 8]。

本研究采用 NOX、8-OHdG、MDA 及 SOD 等氧化应激指标评估了单纯 2 型糖尿病和 DKD 患者体内氧化应激状态, 同时探讨了这些氧化应激指标与 DKD 的关系。研究发现, 在无肾病的 DM 患者体内氧化应激各指标水平已经明显高于健康对照组, 伴 DKD 的患者氧化应激水平更进一步升高, 以 NOX 升高更显著。本研究显示 DM 患者体内 8-OHdG、MDA、NOX 已经显著高于健康对照组, SOD 低于健康对照组, 表明 DM 患者氧化应激水平显著升高, 而抗氧化能力显著降低。

本研究中的 DM 患者血糖控制不佳, 平均 HbA1c 都在 9% 左右, 高血糖使氧化应激处于高度活跃的状态, 导致体内 ROS 水平增高。过多的 ROS 会通过不同机制进一步导致 DM 慢性并发症的发生。本研究表明, 虽然 8-OHdG、MDA、SOD 和 NOX 4 个反映氧化应激水平的指标, 在 DKD 患者中都有明显变化, 但 NOX 和 8-OHdG 升高更显著, Logistic 回归分析显示 NOX 与 DKD 联系更为紧密。表明与前 3 个氧化应激指标

所反映的氧化应激水平相比, NOX 能更好地反映机体氧化应激水平, 表明 NOX 是反映机体氧化应激水平与 DM 肾脏损害之间更为确切的指标。在 NOX 的 7 种亚型中, 目前研究发现与 DKD 病理机制密切相关的 NOX 同工酶主要报道的是 NOX4^[9-10]。

研究表明, 生理剂量的活性氧本身是在人体的生理功能中起重要作用, 比如细胞功能, 激素合成, 基因的表达等, 但是当氧化应激导致 ROS 产生过多就会引起炎症或者纤维化的发生, 导致一系列病理机制的激活^[11-12]。动物实验发现, 高糖可促进机体肾脏 NOX4 和 NOX5 表达升高, 从而引起足细胞的持续氧化应激损伤, 继而产生大量蛋白尿^[13]。DKD 患者或者动物模型的肾脏局部 p47phox 等 NOX 重要功能亚基表达显著增加, 从而引起活性氧产生过多。过多 NOS 损害肾脏的可能机制有: (1) 过多的 ROS 引起肾脏血流动力学障碍, 内皮舒张功能受损。当 NOX 激活, ROS 产生过度时, 一氧化氮的生物活性降低, 从而导致内皮依赖性血管舒张功能下降, 肾小球囊内压增高, 继而导致内皮细胞功能损伤甚至肾血管性高血压。(2) NOX 过度表达时, ROS 的表达相应升高, 从而肾脏系膜细胞基质聚集、肾脏形成纤维化, 继而导致足细胞损伤。基因敲除 p47(phox-/-) 或者抑制肾脏 NOX 的表达肾脏氧化应激损伤, 系膜细胞增生及肾小球肥大等病理改变明显减轻^[14-15]。

本研究通过检测多种氧化应激指标, 评估其与 DM 肾脏损害的关系, 发现 NOX 是与 DM 肾脏病变关系更密切的氧化应激标志物。由于 NOX 与 DKD 的密切关系, 抑制 NOX 表达或许可以延缓 DKD 的进展, 因此仍需要进一步深入研究。但由于本研究病例有限, 关于 NOX 与 DKD 的密切关系还需进行大样本、多中心临床试验进一步研究。

参考文献

- [1] Lu B, Song X, Dong X, et al. High prevalence of chronic kidney disease in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in downtown Shanghai[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22(2): 96-103.
- [2] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease; a report from an ADA Consensus Conference[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [3] Subasinghe W, Syed I, Kowluru A. Phagocyte-like NADPH oxidase promotes cytokine-induced mitochondrial dysfunction in pancreatic β -cells; evidence for regulation by Rac1[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(1): 12-20.
- [4] Syed I, Kyathanahalli CN, Kowluru A. Phagocyte-like NADPH oxidase generates ROS in INS 832/13 cells and rat islets; role of protein prenylation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(3): 756-762.
- [5] Gill PS, Wilcox CS. NADPH oxidases in the kidney[J]. Antioxid Redox Signal, 2006(8): 1597-1607.
- [6] Nistala R, Whaley-Connell A, Sowers JR; Redox control of renal function and hypertension[J]. Antioxid Redox Signal, 2008(10): 2047-2089.
- [7] Graciano MF, Santos LR, Curi R, et al. NAD(P)H oxidase participates in the palmitate-induced superoxide production and insulin secretion by rat pancreatic islets[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(4): 1110-1117. (下转第 4070 页)

网应激启动的凋亡途径是一种新的细胞凋亡途径,这一点也和 IPF 发病假说中上皮细胞/间质细胞假说相互印证^[10]。本研究结果也发现,与对照组相比,IPF 患者病灶区域肺泡上皮内质网应激相关蛋白 CHOP 及 GRP78 表达明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这也提示了内质网应激在 IPF 发病过程中发挥了相应的作用。

在 IPF 发病过程,纤维细胞起到了较为重要的作用,纤维细胞可以直接产生细胞外基质(如 I 型胶原和 III 型胶原),可以分化为纤维母细胞和肌纤维母细胞,可以产生促胶原沉积的细胞因子,这些均参与了纤维化的发病过程。在 IPF 患者的血液循环及肺实质内中可以发现纤维细胞。血液循环中纤维细胞的数量和患者的预后呈相关性。在纤维细胞募集过程中,肺泡上皮细胞可能起到了关键作用。纤维细胞表面表达细胞因子受体 CXCR4,而 CXCL12 作为 CXCR4 的配体可以参与纤维细胞的募集^[11]。以往的研究主要集中在内质网应激诱导细胞凋亡、造成组织损伤,促进肺纤维化发病这一方面。本研究探讨了内质网应激相关蛋白表达上调时 CXCL12 的表达情况,结果显示,与对照组相比,IPF 组病灶内肺泡上皮 CXCL12 表达明显上调,这一结果显示肺泡上皮细胞可能通过 CXCR4/CXCL12 轴募集纤维细胞参与特发性肺纤维化的发病过程。

此外,内质网应激相关蛋白和 CXCL12 共同表达上调也提示内质网应激可能刺激了趋化因子的表达,进一步促进肺纤维化的发生、发展。有研究显示,内质网应激可以促进乳腺癌 MCF-7 细胞 CCL5 表达上调,增加肿瘤细胞的运动、侵袭和转移能力,但具体机制尚不清楚^[12]。通过 RT-PCR 检测肺组织中 GRP78 mRNA 及 CXCL12 mRNA 的表达结果显示,肺纤维化区域 GRP78 mRNA 及 CXCL12 mRNA 表达增高,这说明 GRP78、CXCL12 蛋白的表达提高,同时编码该蛋白的 mRNA 也升高,可能是由于 GRP78、CXCL12 的转录活性被激活所致。

参考文献

- [1] Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014(9): 157-179.
- [2] Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8):

2756-2762.

- [3] Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3):377-385.
- [4] 芮炜玮,易祥华. 转化生长因子 β 及相关细胞因子在 PF 中的作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2010, 31(3): 133-136.
- [5] Kliment CR. Oxidative stress alters syndecan-1 distribution in lungs with pulmonary fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(6):3537-3544.
- [6] Veerappan A, O'Connor NJ, Brazin J, et al. Mast cells: a pivotal role in pulmonary fibrosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(4):206-218.
- [7] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*. 2011, 334(6059):1081-1086.
- [8] Andersson-Sjöland A, de Alba CG, Nihlberg K, et al. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10):2129-2140.
- [9] 孟青,杨文秀,胡军,等. 石蜡包埋组织中 RNA 提取方法的改进和完善[J]. *贵阳医学院学报*, 2005, 30(3): 241-243.
- [10] Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 15(8):838-846.
- [11] Li Y, Jiang D, Liang J, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44[J]. *J Exp Med*, 2011(208):1459-1471.
- [12] 范威,潘翠萍,张懿敏,等. 内质网应激对乳腺癌 MCF-7 细胞 CCL5 表达的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(4): 385-388.

(收稿日期:2016-02-20 修回日期:2016-04-08)

(上接第 4067 页)

- [8] Supale S, Li N, Brun T, et al. Mitochondrial dysfunction in pancreatic β cells[J]. *Trends Endocrin Met*, 2012, 23(9): 477-487.
- [9] Sukumar P, Viswambharan H, Imrie H. Nox2 NADPH oxidase has a critical role in insulin resistance-related endothelial cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2013(62): 2130-2134.
- [10] Thallas-Bonke V, Jha JC, Gray SP, et al. Nox-4 deletion reduces oxidative stress and injury by PKC- α -associated mechanisms in diabetic nephropathy[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(11):e12192-12197.
- [11] Jay CJ, Stephen PG, David B, et al. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase Nox4 provides renoprotection in Long-Term diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014(25):1237-1254.

- [12] Yu P, Han W, Villar VA, et al. Villar, Unique role of NADPH oxidase 5 in oxidative stress in human renal proximal tubule cells[J]. *Redox Biol*, 2014(2): 570-579.
- [13] Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013(24):1512-1518.
- [14] Eid AA, Gorin Y, Fagg BM, et al. Mechanisms of podocyte injury in diabetes: role of cytochrome P450 and NADPH oxidases[J]. *Diabetes*, 2009, 58(5):1201-1211.
- [15] Liu GC, Fang F, Zhou J, et al. Deletion of p47phox attenuates the progression of diabetic nephropathy and reduces the severity of diabetes in the Akita mouse[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(9):2522-2532.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-06)