

糖尿病肾脏疾病足细胞自噬与中药的调控作用

郭兆安

山东中医药大学附属医院, 山东省中医院, 山东济南 250011

通信作者: 郭兆安, Email: gza63@163.com

【摘要】 足细胞损伤是糖尿病肾脏疾病(DKD)进展的主要原因之一。DKD 状态下的一系列代谢紊乱均可引起足细胞的损伤和丢失。因此,维护足细胞结构和功能的正常,阻抑足细胞的损伤是 DKD 防治的重要环节。自噬是机体组织的一种保护性反应。DKD 状态下存在着足细胞自噬缺陷,足细胞自噬缺陷是导致蛋白尿和肾小球硬化的重要触发点。磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)被认为是负向调控自噬的信号通路,而自噬基因 Beclin-1 是自噬过程中最重要的正性调节因子之一,通过调控不同自噬信号通路可起到保护足细胞的作用。寻找安全的药物通过诱导自噬,修复足细胞损伤是十分必要的。某些免疫抑制剂具有提高 DKD 动物模型足细胞自噬水平的作用,但有诱发感染的风险而限制了其在临床的应用。因此,寻求安全有效的中成药或中药成为 DKD 临床亟待解决的问题。现从足细胞损伤在 DKD 发生发展中的作用机制、自噬和足细胞之间的关系、DKD 状态下足细胞自噬缺陷、药物对足细胞自噬的改善作用等方面进行综述。

【关键词】 糖尿病肾脏疾病; 足细胞; 自噬; 信号通路; 药物

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81874440)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.033

Podocyte autophagy of diabetic kidney disease and regulatory effect of traditional Chinese medicine
Guo Zhao'an

Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China

Corresponding author: Guo Zhao'an, Email: gza63@163.com

【Abstract】 Podocyte damage is one of the main reasons for the development of diabetic kidney disease (DKD). A series of metabolic disorders in DKD state can cause damage and loss of podocytes. Therefore, to maintain the normal structure and function of podocytes and prevent podocytes from damage is an important part of DKD control. Autophagy is a protective response of body tissues. The defect of podocyte autophagy exists in DKD state. The defect of podocyte autophagy is an important trigger of proteinuria and glomerulosclerosis. Phosphoinositide 3 kinase-protein kinase b-mammalian target of Rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) is considered as a signaling pathway that negatively regulates autophagy, while Beclin-1 is one of the most important positive regulators in autophagy. The podocytes can be protected by regulating different autophagy signaling pathways. It is necessary to find out safe drugs to repair podocyte damage by inducing autophagy. Some immunosuppressants can improve the autophagy level of podocytes in DKD animal model, but the risk of inducing infection limits its clinical application. Therefore, seeking safe and effective Chinese patent medicine or traditional Chinese medicine has become an urgent problem to be solved in clinical practice of DKD.

【Key words】 Diabetic kidney disease; Podocyte; Autophagy; Signaling pathways; Medicine

Fund program: General program of National Natural Science Foundation of China (81874440)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.033

糖尿病(DM)肾脏疾病(DKD)已超过肾小球肾炎成为我国慢性肾脏病(CKD)的首位病因^[1],近20年来其病死率明显升高^[2]。尿蛋白排泄增加是DM患者出现肾脏损伤的标志,也是其进行性加重的重要因素。足细胞损伤被认为是DKD导致蛋白尿、肾小球硬化以及终末期肾脏疾病(ESRD)的主要原因之一。自噬是真核细胞对多种应激的自我保护性反应,也是足细胞维持自身内环境稳定的重要机制,对维持足细胞乃至肾小球毛细血管基底膜(GBM)的完整性起着极其重要的作用。DKD患者足细胞内自噬水平显著降低,造成足细胞损伤,进而导致尿蛋白排泄率增加^[3]。恢复足细胞的自噬能力,则可缓解足细胞损伤及肾脏的病理损伤,使尿蛋白排泄率明显降低^[4]。因此,通过药物干预恢复足细胞的自噬能力成为DKD治疗的新靶点。

1 足细胞损伤是DKD发生发展的重要机制

足细胞是维持肾小球结构完整性以及发挥滤过功能的重要组成部分,是一种终末分化的上皮细胞,与GBM、毛细血管内皮细胞共同构成肾小球滤过屏障,足突融合、消失或裂孔膜蛋白表达下降以及足细胞凋亡与脱落都可导致蛋白尿的发生,成为多种肾小球疾病进行性加重的主要因素。DKD可出现一系列代谢紊乱,如血糖升高、血脂异常、内质网应激、炎症因子释放增加、高血压以及血流动力学改变等均可引起足细胞损伤和丢失^[5]。足细胞的损伤程度与DM病程密切相关。DM早期,足细胞数量尚未出现明显变化,但足细胞体积变小,细胞密度减少;微量白蛋白尿出现以后,足细胞数量逐渐减少,残余足细胞为覆盖已脱落足细胞的GBM面积而代偿性肥大,但肥大的足细胞不能与肥大

的毛细血管腔同等程度地扩大,造成足突增宽,足突间隙增大,GBM 通透性增加,尿蛋白排泄增加,而大量蛋白尿反过来又成为导致足细胞损伤的原因。随着足细胞损伤的加重,GBM 负电荷减少,足细胞从 GBM 上脱落,GBM 区域性裸露,裂隙膜受到破坏,进一步造成大量尿蛋白从此漏出,而裸露的 GBM 与肾小球囊壁脏层上皮细胞黏连,进一步导致肾小球硬化、肾功能进行性丧失^[6]。因此,阻止足细胞损伤,维持足细胞结构完整性和数量正常是救治 DKD 的关键靶点。

2 自噬是维持足细胞稳态和功能的重要因素

自噬是广泛存在于真核细胞中的一种高度自我保护性机制,当细胞内出现过多或受损的过氧化物酶体、内质网、线粒体等细胞器及异常 DNA 和蛋白聚集体时,即可通过自噬溶酶体降解途径进行清除以维持细胞的稳态及完整性^[7]。自噬在细胞中的作用主要有两方面,一方面是在营养物质缺乏时为细胞内的能量物质提供再循环;另一方面是在外界应激时清除细胞内的毒性物质和受损的细胞器^[8]。足细胞超微结构的改变及其分子表达的变化在 DKD 进程中起着重要作用。病理生理条件下,由于足细胞自噬缺陷,肾小球疾病的易感性增加,自噬作为细胞的自稳机制对维持足细胞结构和功能完整性起着非常重要的作用^[9],足细胞自噬平衡体系失衡会增加肾小球疾病的易感性^[10]。微管相关蛋白 1 轻链 3 (MAP1-LC3) 是自噬的关键蛋白。细胞溶质形式的 LC3 称为 LC3-I,通过结合脂化的磷脂酰乙醇胺到 LC3 的羧基末端,LC3-I 即转化为 LC3-II。LC3-II 是自噬体膜上的标志蛋白,其特异性地聚集在自噬体膜上直到与溶酶体融合。LC3-II 水平与自噬体的数量成正比,细胞内 LC3-II 水平可作为检测自噬的标志物。研究表明,肾小球足细胞中 LC3-II 的堆积速度明显高于肾脏其他细胞,说明足细胞较肾脏其他细胞能表达出更高的自噬水平,使足细胞在肾脏自噬平衡体系中的作用更加突出^[11-12]。Yadav 等^[13]研究证实,自噬对肾小球足细胞具有保护作用,用血管紧张素 II (Ang II) 培养足细胞可导致足细胞内自噬活性增强,而且经自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 抑制足细胞自噬后,足细胞的凋亡率明显增加,表明自噬在 Ang II 诱导的足细胞凋亡中起到保护作用。上述研究结果表明,自噬对于维持肾小球足细胞的稳态起着重要作用。

3 DKD 状态下的足细胞自噬缺陷

DKD 是一种常见的足细胞病,高糖刺激可明显抑制足细胞的自噬活性,腹腔注射雷帕霉素可以减轻 DM 小鼠的肾小球病理学改变和足细胞损伤,其机制可能与促进足细胞的自噬有关^[12,14]。足细胞自噬缺陷小鼠在高龄时会出现明显的损伤,进而出现蛋白尿和肾小球硬化,注射腺嘌呤或阿霉素可以快速诱导这种小鼠出现蛋白尿和肾小球硬化,说明足细胞自噬缺陷是导致足细胞损伤、蛋白尿和肾小球硬化的重要触发点^[11,15]。

在影响细胞自噬的重要信号通路中,磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-雷帕霉素靶蛋白 (PI3K-AKT-mTOR) 由 PI3K、AKT 和 mTOR 3 个部分组成,被认为是营养不良和应激状态下调控自噬的负性信号通路,参与调节多种重要生

物过程,如细胞代谢、生长、增殖等,该通路的紊乱会引起一系列疾病^[14]。PI3K 被激活后促使 AKT-Thr308 磷酸化并活化,活化的 AKT 通过磷酸化作用激活 mTOR、天冬氨酸特异性半胱天冬氨酸蛋白 3 (Caspase-3)、糖原合酶激酶-3 等下游底物磷酸化在调控足细胞自噬轴、维持足细胞内环境稳态、防止其损伤的过程中发挥重要作用。具有磷酸酶活性的抑癌基因磷酸酶和张力蛋白同源基因 (PTEN) 主要通过抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路参与细胞的增殖、凋亡,因此,PTEN 可以通过拮抗 PI3K 活性实现对 PI3K-AKT-mTOR 通路的负调控进而上调自噬。而在 DKD 发生发展过程中,PTEN 的表达下调可使 PI3K-AKT-mTOR 信号通路异常活跃,足细胞表型发生改变^[16],骨架蛋白排列紊乱,正常结构的足细胞被破坏,与 GBM 的黏附作用降低,进而从 GBM 剥离、脱落,肾小球的正常滤过屏障功能受到损伤,最终出现蛋白尿^[17]。mTOR 是参与自噬的主要信号通路之一,在生理状态下,足细胞的动态平衡通常也依赖较高水平的自噬活性和极低水平的 mTOR 活性,当 mTOR 活性和自噬活性的平衡被打破,则会导致足细胞损伤^[18]。肾小球能通过应激改变这种动态平衡导致 mTOR 活性增加和自噬活性减少^[12]。目前研究较多的调控足细胞自噬的信号通路是 PI3K-AKT-mTOR,研究这一信号通路与足细胞自噬的关系可明确其调控方式,为研究足细胞损伤的发生发展提供理论指导,并为治疗 DKD 性蛋白尿和肾小球硬化提供新的治疗靶点^[18]。

内质网 (ER) 是真核细胞内重要的膜性细胞器,其主要功能是参与蛋白质的折叠和修饰及 Ca^{2+} 的贮存与释放。当 ER 稳态被破坏,如错误折叠蛋白质聚集、 Ca^{2+} 耗竭和脂质合成紊乱等,将通过相应的信号通路引发细胞内一系列的响应,称为内质网应激 (ERS) 和其后续的非折叠蛋白反应 (UPR),ERS 既可以调控足细胞自噬又能调控其凋亡。有研究追踪检测被动 Heymann 肾炎 (PHN) 模型大鼠肾小球 ERS 标志物葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 和 UPR 传感器及其下游信号分子,结果显示,在病变早期即可检出 ERS 伴侣分子 GRP78 高表达,至第 7 天时显著增高,而病变后期又回落至接近基础水平^[19];同时,UPR 下游的 3 条信号通路也在病变早期活化,到后期同样有所回落甚至下降到基础水平^[20]。表明 ERS 先于自噬出现,且随病程发展其变化趋势也与自噬基本吻合,提示在 PHN 模型病变过程中,ERS 可能是切换足细胞自噬和凋亡的关键分子开关^[20]。在 PHN 病变早期,免疫损伤诱导 ERS,后者促使自噬增强成为一种保护应答反应,促进损伤修复和足细胞存活,而在病变后期通过自噬难以修复的足细胞则随病变加重转向凋亡^[20]。因此,ERS 在诱导细胞自噬中发挥着重要作用。

与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路有所不同,自噬基因 Beclin-1 通过促进自噬溶酶体的融合对细胞自噬进行调节,是细胞自噬过程中必不可少的正性调节因子,Beclin-1 与自噬相关基因 (Atg6) 是同源体^[20]。Beclin-1 与其上下游信号调节蛋白组成重要的自噬调节通路,通常是以 Beclin-1/PI3K3C 复合体的形式与各种蛋白相互作用来达到

调节细胞自噬的目的^[21]。Beclin-1 与 LC3- II 均是自噬的早期标志蛋白,其表达量与细胞内自噬活性呈正相关。在自噬过程中 Beclin-1 的表达水平常常会升高^[20]。

4 药物对足细胞自噬的改善作用

尽管自噬的有利影响在肾脏疾病中尚未被完全认识到,但寻找安全的药物通过诱导自噬修复足细胞损伤还是十分必要的。雷帕霉素是由美国食品和药物管理局(FDA)批准在临床上用于器官移植后抑制排斥反应的药物,它能特异地与 mTOR 激酶结合,抑制 mTOR 活性,从而诱导自噬^[15]。詹慧芳等^[22]通过嘌呤霉素氨基核苷(PAN)足细胞损伤模型观察雷帕霉素对 PAN 诱导的足细胞损伤及自噬相关蛋白表达的影响,结果显示, PAN 能够抑制足细胞的自噬,促进足细胞的凋亡;雷帕霉素可通过激活自噬改善 PAN 诱导的足细胞损伤,这种作用可能与雷帕霉素抑制 mTOR/ 起始因子 4E 结合蛋白(4EBP1)、核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶(p70S6K)信号通路有关。近年来有研究表明,他克莫司对 DKD 大鼠足细胞结构和功能的损伤有改善作用^[23], DKD 大鼠经他克莫司干预后 LC3- II 表达明显升高,自噬水平明显上调^[24]。但雷帕霉素、他克莫司均为强效免疫抑制剂,易诱发感染,能否用于 DKD 临床尚需进一步研究。

因此,寻求安全有效的中药或中药治疗 DKD 成为临床亟待解决的问题。本课题组前期的临床研究证明,中成药芪蛭降糖胶囊均有降低不同分期 DKD 患者蛋白尿的作用,且能稳定肾功能,升高大量蛋白尿患者的血浆白蛋白^[25-26]。基础实验研究证实,芪蛭降糖胶囊能降低大鼠血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、胱抑素-C、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和尿 24 h 总蛋白(TP)、微量白蛋白(mALB)、mALB/ 尿肌酐(UCr),减轻 DKD 大鼠肾组织及其血管病理损害;免疫组化显示,芪蛭降糖胶囊能下调肾组织中血管内皮生长因子(VEGF)、组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、纤维连接蛋白(FN)、VI 型胶原(Col VI)及单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和肾小动脉 CD31 的表达,干预人骨形态发生蛋白 7(BMP-7)及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads 信号转导通路抑制了 TGF- β 1 信号的细胞内转导;电镜下观察显示,芪蛭降糖胶囊能明显减轻 DKD 大鼠肾组织基底膜增厚、内皮细胞及系膜增生,减轻足细胞足突融合^[27-30]。但芪蛭降糖胶囊保护足细胞的机制是什么?是否与调控足细胞自噬有关?芪蛭降糖胶囊是否具有调控足细胞自噬的作用值得进一步研究。

总之,足细胞损伤可使 DKD 肾小球滤过屏障的通透性增加、产生大量蛋白尿,最终形成肾小球硬化、肾功能进行性丧失。维持足细胞的功能和数量是 DKD 救治的关键靶点^[15]。自噬是真核生物细胞在应激状态下的一种自我保护机制,对足细胞损伤具有一定的修复作用。DKD 时足细胞自噬缺陷,调控足细胞自噬是治疗 DKD 的重要靶点,寻求通过调控足细胞自噬实现对足细胞保护作用的药物具有重要意义。

参考文献

[1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (9): 905-906. DOI:

10.1056/NEJMc1602469.

- [2] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387 (10015): 251-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [3] Fang L, Li X, Luo Y, et al. Autophagy inhibition induces podocyte apoptosis by activating the pro-apoptotic pathway of endoplasmic reticulum stress [J]. Exp Cell Res, 2014, 322 (2): 290-301. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.001.
- [4] Khan S, Jena G, Tikoo K, et al. Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF- κ B/iNOS signaling in diabetic rat [J]. Biochimie, 2015, 110: 1-16. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.12.015.
- [5] Cellesi F, Li M, Rastaldi MP. Podocyte injury and repair mechanisms [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24 (3): 239-244. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000124.
- [6] Sakoda M, Itoh H, Ichihara A. Podocytes as a target of prorenin in diabetes [J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7 (1): 17-21. DOI: 10.2174/157339911794273955.
- [7] 尹姣姣,潘耀柱,白海.内质网应激与细胞自噬[J].西北国防医学杂志, 2016, 37 (11): 746-749. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2016.11.015.
- [8] Yi JJ, Pan YZ, Bai H. Endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. Med J Ndfnc, 2016, 37 (11): 746-749. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2016.11.015.
- [9] 郭亚男,赵瑞红,刘青.自噬与糖尿病肾病关系的研究进展[J].吉林大学学报(医学版), 2013, 39 (4): 855-858. DOI: 10.7694/jldxyxb20130445.
- [10] Guo YN, Zhao RH, Liu Q. Advanced research on relationship between autophagy and diabetic nephropathy [J]. J Jilin Univ (Med Edit), 2013, 39 (4): 855-858. DOI: 10.7694/jldxyxb20130445.
- [11] 刘华,易著文.足细胞自噬与蛋白尿[J].国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (4): 361-365. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2588.2012.04.018.
- [12] Liu H, Yi ZW. Autophagy in podocytes and proteinuria [J]. Int J Pathol Clin Med, 2012, 32 (4): 361-365. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2588.2012.04.018.
- [13] 梁世凯,金娟,龚建光,等. IgA 肾病足细胞自噬体的改变及其临床意义[J].中华全科医学, 2016, 14 (12): 1983-1986. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.12.004.
- [14] Liang SK, Jin J, Gong JG, et al. Change in the number of autophagosomes in podocyte and its clinical significance in Immunoglobulin A nephropathy [J]. Chin J Gen Pract, 2016, 14 (12): 1983-1986. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.12.004.
- [15] Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (4): 1084-1096. DOI: 10.1172/JCI39492.
- [16] 黄勇,曹式丽.足细胞自噬在足细胞病中的研究进展[J].安徽医科大学学报, 2015, 50 (8): 1200-1203.
- [17] Huang Y, Cao SL. The research progress of podocytes autophagy in podocytopathies [J]. Acta Univ Med Anhui, 2015, 50 (8): 1200-1203.
- [18] Yadav A, Vallabu S, Arora S, et al. ANG II promotes autophagy in podocytes [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 299 (2): C488-496. DOI: 10.1152/ajpcell.00424.2009.
- [19] Xiao T, Guan X, Nie L, et al. Rapamycin promotes podocyte autophagy and ameliorates renal injury in diabetic mice [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 394 (1-2): 145-154. DOI: 10.1007/s11010-014-2090-7.
- [20] 肖堂利,孙蕾,管旭,等.雷帕霉素对糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的改善作用[J].第三军医大学学报, 2013, 35 (23): 2530-2535.
- [21] Xiao TL, Sun L, Guan X, et al. Rapamycin attenuates podocyte autophagy in mice with diabetic nephropathy [J]. J Third Mil Med Univ, 2013, 35 (23): 2530-2535.
- [22] Xing L, Liu Q, Fu S, et al. PTEN inhibits high glucose-induced phenotypic transition in podocytes [J]. J Cell Biochem, 2015, 116 (8): 1776-1784. DOI: 10.1002/jcb.25136.
- [23] Lin J, Shi Y, Peng H, et al. Loss of PTEN promotes podocyte cytoskeletal rearrangement, aggravating diabetic nephropathy [J]. J Pathol, 2015, 236 (1): 30-40. DOI: 10.1002/path.4508.
- [24] 于子凯,李刘生,张昱.自噬与 PI3K-AKT/mTOR 信号通路在足细胞损伤中的研究进展[J].中国医药导报, 2016, 13 (9): 84-87. DOI: CNKI:SUN:YYCY.0.2016-09-023.
- [25] Yu ZK, Li LS, Zhang Y. Research development of autophagy and

- PI3K-AKT/mTOR signaling pathways in podocyte injury [J]. China Med Herald, 2016, 13 (9): 84-87. DOI: CNKI:SUN:YYCY.0.2016-09-023.
- [19] 杨凤杰, 周建华, 吕倩影, 等. 足细胞自噬在被动 Heymann 肾炎发病中的作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30 (1): 41-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.01.008.
- Yang FJ, Zhou JH, Lyu QY, et al. Role of podocyte autophagy in passive Heymann nephritis [J]. Chin J Nephrol, 2014, 30 (1): 41-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.01.008.
- [20] 于力, 王辉阳. Beclin-1 在肾小球足细胞自噬调控中的作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29 (17): 1281-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.17.001.
- Yu L, Wang HY. Role of Beclin-1 in the autophagic regulation of podocyte [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2014, 29 (17): 1281-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.17.001.
- [21] Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (7): 458-467. DOI: 10.1038/nrm2708.
- [22] 詹慧芳, 刘文娟, 金娟, 等. 雷帕霉素激活自噬改善嘌呤霉素氨基核苷诱导的足细胞损伤 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (2): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.02.006.
- Zhan HF, Liu WJ, Jin J, et al. Rapamycin protect puromycin amino nucleoside induced podocyte injury by up-regulating autophagy [J]. Chin J Immunol, 2018, 34 (2): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.02.006.
- [23] 苏双全, 赵莉, 夏林, 等. 他克莫司对糖尿病早期大鼠肾组织巨噬细胞浸润、增殖及活化的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28 (7): 507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.07.001.
- Su SQ, Zhao Li, Xia L, et al. Effect of tacrolimus on macrophage accumulation, proliferation and activation in the kidney of early diabetic rats [J]. Chin J Nephrol, 2012, 28 (7): 507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.07.001.
- [24] 王彤, 马瑞霞, 武国华, 等. 他克莫司通过上调自噬作用保护 2 型糖尿病大鼠足细胞 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32 (3): 195-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.03.006.
- Wang T, Ma RX, Wu GH, et al. Tacrolimus protects podocytes by up-regulating autophagy in type 2 diabetic model rats [J]. Chin J Nephrol, 2016, 32 (3): 195-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.03.006.
- [25] 郭兆安, 于春江, 柳刚, 等. 芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾脏疾病 3b 期大量蛋白尿的多中心、随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34 (9): 1047-1052. DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1047.
- Guo ZA, Yu CJ, Liu G, et al. Treatment of stage 3b diabetic kidney disease patients with macroalbuminuria by Qizhi Jiangtang capsule: a multicenter randomized control clinical study [J]. CJITWM, 2014, 34 (9): 1047-1052. DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1047.
- [26] 郭兆安, 于春江, 李悦, 等. 芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾病 III 期的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (5): 261-265. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.002.
- Guo ZA, Yu CJ, Li Y, et al. A clinical study on treatment of stage III diabetic nephropathy by Qizhi Jiangtang capsule [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (5): 261-265. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.002.
- [27] 孟凡辰, 郭兆安, 于春江, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织血管内皮细胞生长因子及细胞外基质的影响 [J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2014, 15 (8): 676-681. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2014.08.007.
- Meng FC, Guo ZA, Yu CJ, et al. Effects of Qizhi Jiangtang capsule on vascular endothelial growth factor and extracellular matrix of kidney in diabetic nephropathy rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2014, 15 (8): 676-681. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2014.08.007.
- [28] 李悦, 于春江, 郭兆安, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾实质小动脉内膜 / 中膜厚度比与炎性因子的影响 [J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2013, 14 (10): 858-863, 后插 2. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2013-10-005.
- Li Y, Yu CJ, Guo ZA, et al. Effect of Qizhi Jiangtang capsule on the ratio of intima/media thickness and inflammatory factors in renal small artery of diabetic nephropathy rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2013, 14 (10): 858-863, insert 2. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2013-10-005.
- [29] 武帅, 郭兆安, 于春江, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 BMP-7 及 TGF- β 1/Smads 信号传导通路的影响 [J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2014, 15 (4): 297-301. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2014-04-008.
- Wu S, Guo ZA, Yu CJ, et al. Effects of Qizhi Jiangtang Capsule on BMP-7 and TGF- β 1/Smads Signaling Pathway of Kidney in Diabetic Nephropathy Rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2014, 15 (4): 297-301. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2014-04-008.
- [30] 郭兆安, 孟凡辰, 于春江. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响 [J]. 中国医药科学, 2015, 5 (1): 31-36.
- Guo ZA, Meng FC, Yu CJ. Effect of Qizhi Jiangtang capsule on function and structure of kidney in diabetic nephropathy rats [J]. China Med Pharm, 2015, 5 (1): 31-36.

(收稿日期: 2019-09-03)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

肠内营养 (Enteral nutrition, EN)
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 总胆固醇 (total cholesterol, TC)
 血小板计数 (platelet count, PLT)
 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)
 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)
 平均动脉压 (mean artery pressure, MAP)
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
 心肌肌钙蛋白 I (myocardial troponin I, cTnI)
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)
 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)
 肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)
 心室纤颤 (ventricular fibrillation, VF)
 心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)
 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)
 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)
 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)

超敏 C-反应蛋白
 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 有创机械通气 (Invasive mechanical ventilation, IPPV)
 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)
 急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI)
 卒中相关性肺炎 (stroke-associated pneumonia, SAP)
 呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)
 新生儿呼吸窘迫综合征
 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)
 重症社区获得性肺炎
 (severe community acquired pneumonia, SCAP)
 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC)
 人工肝支持系统 (artificial liver support system, ALSS)
 呼吸机相关膈肌功能障碍
 (ventilator-induced diaphragm dysfunction, VIDD)
 II 型肺泡上皮细胞 (type II alveolar epithelial cells, AEC II)
 注意缺陷多动障碍
 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)