病理损伤,保护肾功能,延缓肾损害进程,其具体作用机制尚待进一步研究。

TGF-β1 在 DN 发病中的作用不容忽视。TGF-β1 通过自分泌与旁分泌途径,诱导肾小球及肾小管细胞肥大,促进 ECM 积聚,是 DN 发病过程中的重要因子[4]。无论是在 STZ 诱发的 DM 大鼠的肾脏,还是在自发性 DM 大鼠(BB)以及自发性 DM 小鼠(NOD)的肾脏,TGF-β1 mRNA 的表达和其蛋白质含量均明显升高,同时伴肾脏肥大和 ECM 增多[5]。

Smads 家族蛋白是新近发现的参与 TGF-β 超家族在细胞内信号转导的一族蛋白质。迄今为止,在哺乳动物中已经分离鉴定的 Smad 蛋白有 9 种[5],用 Smad 1~9 表示,按功能可分成 3 类:受体活化 Smad(R-Smads)、共配偶体 Smad(Co-Smad)和抑制性 Smad(I-Smads)。R-Smads 是专门转导 TGF-β 家族中某条信号通路的 Smad,包括 Smad 1~3、5、8、9,其中 Smad 1、5、8、9 参与 BMP 信号转导,Smad 2、3 参与 TGF-β 信号转导。Co-Smad 包括 Smad 4,它是 TGF-β 族各类信号转导过程中共同需要的介质。I-Smads 包括 Smad 6、7,也可与Ⅰ型受体结合,结合反应的稳定性比受体激活型 Smad 更强,因而限制受体激活型 Smad 被磷酸化,抑制信号转导过程[5]。自发性 OLETF 大鼠 DN 模型(30 周龄)与 LETO 正常大鼠比较,大鼠肾脏 Smad 3 含量及 Smad 2、3 表达均显著增加,并且与 TGF-β1 和 FN 表达量的增加相平行。而在 OLETF 大鼠尚未发生 DM 的 12 周时,两组大鼠的上述指标比较无显著差异,说明 Smad 蛋白表达在 TGF-β1 信号转导和 DN 发病中具有重要作用[6]。2 型自发性糖尿病模型 db/db 小鼠与无糖尿病的 db/m 小鼠相比,TGF-β1、TβR-Ⅱ mRNA 和蛋白水平在肾小球和肾小管表达明显增加,Smad 3 以及 Smad 连接元素(Smad-Binding Element,SBE)在细胞核的表达量显著增高,说明 DM 小鼠肾脏中 TGF-β1 系统在配体、受体、信号水平均有上调,存在 TGF-β1/Smads 信号通路的激活[7]。

激活的 TGF-β1/Smad 信号通路可以增加 ECM 中各种成分的表达,加速 ECM 进行性积聚,从而导致肾小球硬化。在 TβR-Ⅱ表达降低的杂合型(heterozygous,HT)STZ 至 DM 小鼠与 TβR-Ⅱ正常的野生型 STZ 致 DM 小鼠相比,Smad2/Smad3 表达减少,Ⅳ型胶原 mRNA 表达降低,说明降低 TβR-Ⅱ的表达,下调 Smad 信号通路,可以减少 ECM 积聚[8]。本实验中,DN 大鼠肾脏组织 TGF-β1 mRNA 表达水平均较正常组大鼠明显升高,受体活化性蛋白 Smad 2 和 Smad 3 的蛋白表达明显增加,同时 FN mRNA 的表达也明显增加。说明 DN 大鼠肾脏中整个 TGF-β1/Smad 信号通路都处于激活状态,从而使 FN 合成增加。肾康丸治疗后,可以抑制 DN 大鼠肾脏组织中 TGF-β1 mRNA 的表达,减少 Smad 2 和 Smad 3 蛋白的表达,抑制 TGF-β1/Smad 信号通路的激活,下调 FN mRNA 的表达,减少 ECM 的进行性积聚,从而延缓肾小球硬化和 DN 进程。

参考文献:

[1] Giunti S, Barit D, Cooper M E. Diabetic nephropathy: from mechanisms to rational therapies[J]. Minerva Med, 2006, 97(3): 241-262.

[2] 陈国宝, 魏连波, 龙海波. 肾康丸治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(5): 260-261.

[3] 肖　炜, 魏连波, 马　云, 等. 肾康丸对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12): 1007-1009.

[4] Kanwar Y S, Wada J, Sun L, *et al*. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression[J]. Exp Biol Med, 2008, 233(1): 4-11.

[5] 肖　炜, 马　云, 魏连波. TGF-β/Smads 信号通路与糖尿病肾病[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2005, 25(5): 676-679.

[6] Furuse Y, Hashimoto N, Maekawa M, *et al*. Activation of the Smad pathway in glomeruli from a spontaneously diabetic rat model, OLETF rats[J]. Nephron Exp Nephrol, 2004, 98(3): e100-108.

[7] Okazaki Y, Yamasaki Y, Uchida H A, *et al*. Enhanced TGF-beta/Smad signaling in the early stage of diabetic nephropathy is independent of the AT1a receptor[J]. Clin Exp Nephrol, 2007, 11(1): 77-87.

[8] Kim H W, Kim B C, Song C Y, *et al*. Heterozygous mice for TGF-betaIIR gene are resistant to the progression of streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2004, 66(5): 1859-1865.

(编辑　王小寒)

血压计量单位恢复 mmHg 表示法

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]《关于血压计量单位使用规定的补充通知》的精神,血压计量单位恢复使用毫米汞柱(mmHg),但首次使用时应注明 mmHg 与千帕[斯卡](kPa)的换算系数(1 mmHg = 0.133 kPa)。

本刊编辑部