

- 中西医结合杂志, 2006, 15(18): 2565.
- [3] 蓝惠兰, 李雪球, 谭铁和, 等. 机械通气患者吸痰前气管内滴注生理盐水湿化的比较研究[J]. 中华护理杂志, 2005, 40(8): 567-569.
- [4] 徐玲芬, 陈慧敏, 钟玉英, 等. 气管切开病人使用微雾喷雾面罩给氧的临床研究[J]. 护士进修杂志, 2006, 21(3): 200-202.
- [5] 孙玉姣, 贡浩凌, 纪艳. 两种不同液体气道湿化效果比较[J]. 护理研究, 2005, 19(12B): 2708-2709.
- [6] 刘雪喻. 两种不同浓度氯化钠液用于气道湿化的效果比较[J]. 护理研究, 2005, 19(3A): 421.
- [7] 黎清, 李真, 黄淑勤, 等. 1.5%碳酸氢钠溶液湿化气道稀化痰液疗效观察[J]. 右江医学, 2007, 35(1): 55-56.
- [8] 陈岁英, 颜清平, 黄芳, 等. 碳酸氢钠预防气管切开患者肺部真菌感染的疗效分析[J]. 湘南学院学报: 医学版, 2006, 8(4): 55-56.
- [9] 王娅丽, 罗艳. 心脏直视手术后机械通气患者适时吸痰的探讨[J]. 四川医学, 2007, 28(1): 114-115.
- [10] 张巧妮, 程青虹, 王子迎. ICU机械通气患者人工气道内两种吸痰深度的效果比较[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(11): 966-968.
- [11] 韦晓君, 王玲华, 郑玉香. COPD患者行机械通气时吸痰深度的探讨[J]. 解放军护理杂志, 2006, 23(4): 9-10.
- [12] 徐瑾媛, 李晓芳, 高敏, 等. 吸痰负压对ARDS患者血流动力学及氧合的影响[J]. 护理学杂志, 2010, 25(17): 13-14.
- [13] 张蕊. 清热化湿法治疗老年社区获得性肺炎湿热郁肺证的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(3A): 807-809.
- [14] 聂里红, 张永涛, 王玫, 等. 清瘟败毒饮加减治疗社区获得性肺炎轻症疗效观察[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2010, 17(2): 15-17.
- [15] 王严冬, 劳成峰, 潘伊凡, 等. 热毒宁超声雾化吸入治疗急性上呼吸道感染发热临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(3): 10-11.
- [16] 代继宏, 符州, 迟磊. 雾化吸入加味定喘汤防治实验性大鼠哮喘的初步探讨[J]. 医学信息, 2005, 18(3): 248-251.
- [17] 郑莉, 杨彦丽. 老年肺炎的中医护理[J]. 中国医药指南, 2012, 10(14): 352-353.

(责任编辑: 吴凌)

补体系统活化对糖尿病肾病的影响及中医药干预作用

唐佩华¹, 樊少仪¹, 陈博南¹, 黄超原¹, 陈刚毅²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[关键词] 糖尿病肾病; 补体系统; 中医药干预; 综述

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 03-0211-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.084

糖尿病肾病(DN)逐渐成为慢性肾衰竭的主要原因, 其日渐上升的发病率对社会医疗卫生服务和国家卫生经济产生重大影响。调查显示, 亚洲人群2型糖尿病患者中有58.6%的患者进展为临床蛋白尿并出现肾功能损害^[1]。虽然近年有许多对DN发病机制的研究, 但其机制尚未能完全阐明, 其中, 补体系统的作用在肾脏疾病中得到重视。随着研究的进展, 补体系

统在DN中的作用逐步被阐明。

1 补体系统与DN

补体系统是由补体及其调节因子和相关膜蛋白组成的机体免疫反应系统。可由经典激活途径、凝集素激活途径及旁路激活途径3条途径被激活, 从而产生溶细胞、清除免疫复合物、介导炎症^[2]等效应。经典途径从补体(C)1q开始, 依次激活

[收稿日期] 2015-06-19

[基金项目] 广州中医药大学大学生创新创业训练项目 (201410572030)

[作者简介] 唐佩华 (1993-), 女, 本科生。

[通讯作者] 陈刚毅, E-mail: 13763391386@126.com。

C2、C3,最终形成膜攻击复合物(MAC);旁路途径由直接激活C3开始^[3];甘露聚糖结合凝集素(MBL)途径是通过MBL与甘露聚糖、N-乙酰葡萄糖胺等糖蛋白结合,对内皮糖基化起作用,并导致补体激活和组织损伤^[4-5],MBL与其相关的丝氨酸蛋白酶MASP-1和MASP-2形成复合物,通过水解C4、C2后形成C3转换酶,后者进一步酶解C3,形成C5转化酶,C5转化酶裂解C5,形成由C5b-9组成的末端效应产物即膜攻击复合物(MAC)^[6]。MAC可导致细胞穿孔坏死,且可插入细胞膜,激活一系列信号转导过程,从而调节细胞生长、增殖和凋亡^[7]。此外,补体调节蛋白在防御免疫介导的肾脏损伤中起重要作用^[3]。其中,MBL途径补体激活可能与DN的发生及进展密切相关^[8]。

补体系统参与DN的发生发展。正常情况下,补体成分以无活性状态存在于血液和组织液中。补体过度活化是多种肾小球疾病的发病机制之一^[9]。在糖尿病患者血管、肾脏、视网膜等组织器官中,补体活化的终末产物C5b-9广泛沉积^[10-13]。研究显示,DN患者体内MBL水平与微量白蛋白尿之间存在密切的关系^[14],可能与糖基化的改变可钝化细胞表面重要的补体调节蛋白,导致了MBL在肾脏的不适当沉积和激活有关。由此可知,补体系统参与了DN的发生发展。

C3对DN的作用机制明确。血清中补体C3的含量最高,且补体活化的3条途径均要通过活化C3。研究显示,在DN的动物模型中,C3膜攻击单位广泛沉积在肾小球基底膜、肾小球系膜和肾小管毛细血管壁中^[15],提示,补体系统C3是参与DN发生发展的重要因素,其机制与C3a的化学趋化作用有关。补体活化时产生的片段导致炎症细胞聚集并释放补体C3a,C3a可刺激肥大细胞释放组胺和其他活性物质^[16],引起血管扩张、毛细血管壁通透性增加、平滑肌收缩等效应,从而导致肾脏病理损伤。特异性拮抗C3aR可以减轻机体的炎症反应和组织损伤^[17]。

CD59是重要的补体调节蛋白,参与调控补体的激活机制,对DN的发生、发展起重要作用。CD59对细胞膜的攻击破坏:CD59分子是以糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚着于细胞膜表面的糖蛋白,能抑制C9与C5b-8结合,干扰MAC的形成,保护宿主细胞免受补体的攻击^[18]。有研究表明,人CD59发生突变后容易导致糖化失活,膜保护作用下降,从而引起DN的发生发展^[19]。CD59抗补体攻击的保护作用:CD59属于膜结合补体调节蛋白,3种肾小球细胞(上皮细胞、内皮细胞、膜细胞)均可表达CD59,被抗体中和后,补体介导的溶解作用易感性增加^[20]。在体条件下CD59在肾小球受到补体攻击时具有重要的保护作用。

补体介导的溶解作用主要针对病原体(细菌、病毒)以及受感染的细胞,通过一系列级联酶促反应,导致补体C9锚定在被攻击细胞的细胞膜表面即C5b-9n,形成MAC。CD59是膜结合性补体调节蛋白中唯一作用于补体系统激活中末阶段的

抑制性蛋白^[21]。研究表明,正常肾组织无或有极少量的C5b-9,C5b-9水平与组织病变的严重程度相关,糖化CD59形成使补体介导的溶解作用增强^[22]。

2 中医药研究现状

由于现代医学治疗DN具有一定的局限性,中医药治疗日益受到患者的关注与信任,越来越多的患者求助于中医药治疗。近年来进行的诸多临床试验也为临床用药和科学研究提供了大量的证据。但目前尚无通过调节补体系统影响DN进展的药物研究。通过综述中药对补体系统的影响,有望为DN的临床用药提供借鉴依据。

2.1 单味中药 黄芪广泛应用于糖尿病及肾脏疾病治疗,据统计,在常用的518个中医治疗糖尿病的处方中黄芪使用频率最高^[23],研究表明,黄芪可提高补体介导的免疫复合物溶解能力及C3水平^[24]。在肿瘤与自然免疫调节作用的研究中表明,大黄有降低血清补体总活性的作用,可抑制补体系统的活化,减少组织的损伤,表明疾病发展与大黄作用后补体活性的变化有关,但具体的作用机理尚未明确^[25]。在中药杜仲对补体系统的研究中,发现杜仲树皮部位可以抑制补体经典激活途径达到抑制补体溶血作用。其抑制补体溶血的作用位点可能位于补体系统C3、C4段上^[26],对于DN患者可能有减缓血管并发症的作用。

2.2 单味中药提取物 雷公藤多苷有独特的抗炎及免疫抑制作用^[27],目前已广泛用于多种肾脏疾病,可有效减少蛋白尿的排出。吴胜斌^[28]认为,雷公藤多苷具有抑制补体生成、活化及细胞表面黏附分子合成等作用,从而减轻DN的肾组织病变,阻止肾间质纤维细胞增生及细胞外基质积聚。苷类化合物主要通过影响特异性免疫系统和产生非特异性免疫功能两方面影响机体内补体的活性^[29]。付丽娜等^[30]通过溶血试验对白茅根进行抗补体活性测验,发现β-谷甾醇、反式对羟基桂皮酸、5-羟甲基糠醛对经典途径的补体激活具有抑制作用。汪秀等^[31]检测白藜提取物的抗补体和抗菌活性,发现白藜正丁醇萃取物具有较好的抗补体和抗菌作用。

2.3 中药复方 沈莉等^[32]在复方芍根口服液修复放射性食管炎免疫功能损伤的实验研究中,发现复方芍根口服液大剂量可提高大鼠血清中补体C3的含量。其余针对肾脏疾病补体系统调节的中药复方研究甚少,需要进一步的观察和研究。

综上所述,补体系统活化对DN的进展起重要作用。如果其作用机制能得到更多的实验及临床验证,并在中医理论指导下,充分利用现代科技,阐明中医药治疗对DN条件下补体系统的影响,中医药治疗DN的研究可望取得新的进展。

[参考文献]

- [1] AYT Wu, Kong NCT, De Leon F, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients the Micro Albuminuria Prevalence

- (MAP) Study[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(1): 17- 26.
- [2] Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity [J]. *Nature Immunology*, 2004, 5(10): 981- 986.
- [3] 苏震. 补体调节蛋白和肾脏疾病[J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 1999, 19(5): 209- 212.
- [4] Vorup- Jensen T, Jensenius JC, Thiel S. MASP- 2, the C3convertase generating protease of the MBL Lectin complement- activating pathway [J]. *Immunobiology*, 1998, 199(2): 348- 357.
- [5] Niculescu F, Rus H. The role of complement activation in atherosclerosis [J]. *Immunol Res*, 2004, 30(1): 73- 80.
- [6] Niculescu F, Rus H. Mechanisms of signal transduction activated by sub lytic assembly of terminal complement complexes on nucleated cells [J]. *Immunol Res*, 2001, 24(2): 191- 199.
- [7] Turner MW. The role of mannose binding lectin in health and disease [J]. *Mol Immunol*, 2003, 40(7): 423- 429.
- [8] 武晓慧, 唐蕊, 黄颂敏, 等. MBL途径补体激活与糖尿病肾病进展的相关性研究[J]. 西部医学, 2012, 7(24): 1260- 1262.
- [9] Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, et al. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system [J]. *Mol Med*, 2011, 17: 317- 329.
- [10] Uesugi N, Sakata N, Nangaku M, et al. Possible mechanism for medial smooth muscle cell injury in diabetic nephropathy: Glycooxidation- mediated local complement activation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 224- 238.
- [11] Qin X, Goldfine A, Krumrei N, et al. Glycation inactivation of the complement Regulatory protein CD59: A possible role of the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes [J]. *Diabetes*, 2004, 53: 2653- 2661.
- [12] Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol- anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 3499- 3504.
- [13] Gerl VB, Bohl J, Pitz S, et al. Extensive deposits of complement C3d and C5b- 9 in the choroid capillaries of eyes of patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Mol Vis Sci*, 2002, 43: 1104- 1108.
- [14] Hovind P, Hansen TK, Tarnow L, et al. Mannose- Binding Lectin as a Predictor of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes An Inception Cohort Study [J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1523- 1527.
- [15] Rosoklija GB, Dwork AJ, Younger DS, et al. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2000, 99: 55- 62.
- [16] Peng Q, Li K, Smyth LA, et al. C3a and C5a promote renal ischemia- reperfusion injury [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, 23(9): 1474- 1485.
- [17] Peng Q, Li K, Sacks SH, et al. The role of anaphylatoxins C3a and C5a in regulating innate and adaptive immune responses [J]. *Inflammation & Allergy- Drug Targets (Formerly Current Drug Targets- Inflammation & Allergy)*, 2009, 8(3): 236- 246.
- [18] Asghar S. Membrane regulators of complement activation and the aberrant expression in disease [J]. *Lab Invest*, 1995, 72: 254.
- [19] 张丽. 突变人 CD59 基因在真核细胞中的表达活性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2004.
- [20] 洪新如, 陈新民. 补体调节蛋白及其在肾脏疾病中的应用 [J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2002, 22(2): 105- 107.
- [21] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 785- 797.
- [22] 马西文. 2型糖尿病患者补体调节蛋白 CD55、CD59水平的变化及其意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(12): 740- 741.
- [23] 余凌, 李惊子, 王海燕. 黄芪、当归在肾脏疾病中的应用及其机制研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 133(2): 412- 419.
- [24] 徐红薇, 许蔓芬, 王丽群, 等. 黄芪对免疫功能低下小鼠补体功能影响的实验研究 [J]. 免疫学杂志, 1992, 8(2): 141.
- [25] 孙丽霞. 中药大黄抗肿瘤和自然免疫调节作用的试验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2005.
- [26] 周捷, 章蕴毅, 张建文, 等. 中药杜仲对补体系统的作用 [J]. 复旦学报: 医学版, 2006, 33(1): 101- 106.
- [27] Dan H, Peng RX, Ao Y, et al. Segment- specific proximal tubule injury in tripterygium glycosides intoxicated rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2008, 22(6): 66- 70.

- [28] 吴胜斌, 曹振东, 张薇, 等. 雷公藤多甙结合缬沙坦治疗大量蛋白尿糖尿病肾病临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 394-395.
- [29] 谢予明, 李阳, 孙晓迪, 等. 中药活性成分抑制补体系统的研究进展[J]. 中国医学导报, 2013, 10(33): 28-31.
- [30] 付丽娜, 陈兰英, 刘荣华, 等. 白茅根的化学成分及其抗补体活性[J]. 中药材, 2010(12): 73-75.
- [31] 汪秀, 朱红薇, 朱长俊, 等. 白藜提取物抗补体和抗菌活性研究[J]. 嘉兴学院学报, 2011, 23(5): 1-4.
- [32] 沈莉, 单保恩, 张莉, 等. 复方芍根口服液修复放射性食管炎免疫功能损伤的实验研究[J]. 中国辐射卫生, 2007, 16(2): 137-139.

(责任编辑: 骆欢欢)

2 型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症中西医研究现状

苏均维¹, 何柳²

1. 广东省中西医结合医院急诊科, 广东 佛山 528253
2. 广东省中医院二沙岛分院内分泌科, 广东 广州 510105

[关键词] 2型糖尿病; 高同型半胱氨酸血症; 中西医结合; 综述文献

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 03-0214-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.085

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸与半胱氨酸代谢的中间产物, 各种原因导致的血液中总 Hcy(total Hcy, tHcy)的浓度病理性升高称为高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy 是冠心病、动脉粥样硬化的独立危险因素之一。有文献报道, Hcy 较正常增加 3 mmol/L, 不良心血管事件发生率增加 10%, 卒中增加 20%^[1]。2 型糖尿病患者的心血管事件发生率与血浆 Hcy 水平呈明显正相关^[2], 血浆总 Hcy 与冠心病的严重程度相关, 在罹患冠状动脉粥样硬化的患者可以预测病死率^[3]。有关学者将 HHcy 分为轻、中、重度, 根据相关研究发现, HHcy 可能与脑血管病密切相关。轻至中度的 HHcy 即可明显增加脑血管病发病的危险性^[4]。因此, Hcy 水平变化可作为糖尿病心脑血管疾病的临床筛查、早期诊断和病变评估等方面提供一定的理论依据, 对 2 型糖尿病心脑血管病变的防治具有重要意义。

1 西医研究进展

1.1 2 型糖尿病的心脑血管并发症与高同型半胱氨酸血症的关系 糖尿病动脉粥样硬化已经成为糖尿病致残、致死的主要原因, 糖尿病患者心血管并发症的危险性明显增加, 外周动脉病变、冠心病、心肌梗死和猝死的风险增高 1~5 倍。此外糖尿病特别是 2 型糖尿病患者, 约有 20%~40% 最终发生脑血管病, 并成为糖尿病主要死亡原因之一。糖尿病心脑血管病是

糖尿病最严重的并发症, 严重威胁患者的生命。因此, 对心脑血管疾病的防治成为当今世界防治糖尿病并发症的重要动向, 而且是糖尿病患者延长寿命的关键所在。目前临床上缺乏简便廉验的、能够早期发现 2 型糖尿病患者合并心脑血管疾病的有效指标, 而 Hcy 作为一种反应性血管损伤氨基酸, 1932 年 Butz 和 du Vigneaud^[5-6]首先论及, 之后与心血管疾病和糖尿病的关系日益受到重视。Hofman MA 等^[7]证实糖尿病患者有 35% 发生 HHcy, 而健康人群的发生率仅为 8%。对 2 型糖尿病患者血清中 Hcy 水平的研究发现, 合并大血管病变的患者其血清 Hcy 水平明显增高^[8]。Buysschaert M 等^[9]研究表明, 比较 2 型糖尿病患者血浆 Hcy 水平增高(平均 20.8 μmol/L)与正常(平均 10.2 μmol/L)两组人群发现, 前者大血管病变(冠状动脉病变、脑血管病变、外周血管病变等)的发生率为 70%, 后者仅 42%, 具有统计学意义($P < 0.01$)。其中, 冠心病的发生率在前者为 46%, 后者为 21%。Hoogveen EK 等^[10]的研究也表明, 2 型糖尿病患者合并 HHcy 者其心血管疾病发生的相对危险度为不伴 HHcy 者的 1.6 倍, 糖尿病伴中风患者血浆 Hcy 水平(平均 11.2 mmol/L)也高于非中风者(8.1 mmol/L)。同样, 如血浆 Hcy 水平超过 16 mmol/L, 周围血管闭塞性疾病患病率可达 45%, 远高于血浆同型半胱氨酸水平正常的糖尿病患者的患病率(8%)。此外糖尿病患者脂代谢特点是总胆固醇

[收稿日期] 2015-10-25

[基金项目] 广东省中医药局项目 (20131194)

[作者简介] 苏均维 (1982-), 男, 主治医师, 医学硕士, 主要从事中西医结合内科临床研究。

[通讯作者] 何柳, E-mail: 13631341589@163.com。