

糖尿病肾病肾纤维化病变的发病 机制研究进展¹⁾

Research progress on pathogenesis of renal fibrosis in
patients with diabetic nephropathy

罗羽, 王仙园, 杨云青

Luo Yu, Wang Xianyuan, Yang Yunqing

(Nursing College of Third Military Medical University of PLA, Chongqing 400038 China)

摘要:综述了国外在糖尿病重要并发症糖尿病肾病的肾纤维化病变发病机制方面的最新进展,指出多元醇糖代谢支路与醛糖还原酶的异常激活、转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号转导途径的异常激活可能是糖尿病肾病肾脏炎症和肾纤维化病变的主要机制,此外,miRNAs 也可能通过影响 TGF- β 信号转导途径达到影响糖尿病肾病肾纤维化病变进程的作用。

关键词:糖尿病肾病;发病机制;醛糖还原酶;转化生长因子- β ;miRNAs

Abstract It reviewed the foreign latest progress on the pathogenesis of renal fibrosis lesions in diabetic nephropathy of important diabetic complications. And it pointed out that abnormal polyhydric alcohol sugar metabolism branch and abnormal activation of aldose reductase, abnormal activation of TGF- β /Smad signal transduction pathways may be main mechanisms of kidney inflammation in diabetic nephropathy and renal fibrosis lesions. In addition, miRNAs may also influence the renal fibrosis process in diabetic nephropathy through impacting the TGF- β signal transduction pathways.

Key words diabetic nephropathy; pathogenesis; aldose reductase; TGF- β ; miRNAs

中图分类号:R473.58 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1009-6493.2013.04.002 文章编号:1009-6493(2013)02A-0292-04

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种严重影响人类健康的内分泌代谢性疾病。近年该病的发病率和致死率在世界范围持续上升,2003年全球约有糖尿病病人1.94亿人,预计2030年将达到3.66亿人;1980年我国糖尿病发病率为0.61%,2010年发病率已高达9.7%,目前糖尿病人数近1亿人,已成为全球糖尿病发病率增长最快、病人数量最多的国家^[1]。糖尿病并发症由罹患糖尿病发展而来,包括糖尿病足、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变、糖尿病性脑病、糖尿病性心血管病、糖尿病皮肤病等多种类型,资料显示,患病3年及5年以上的糖尿病病人出现并发症的几率分别大于46%和61%,病程超过10年者并发症发生率更是高达98%,是导致75%以上糖尿病病人死亡的主要原因。DN是最严重和最常见糖尿病并发症,从初期出现蛋白尿发展到肾性高血压、肾病综合征,最终引发肾衰竭甚至死亡的时间较短,其3年生存率仅50%左右。由于我国现阶段糖尿病病人从无并发症到出现并发症的年数正不断缩短, DN已成为临床慢性肾衰竭的最主要原发病,由此带来的巨大医疗资源耗费也给个人、家庭和社会造成巨大的经济负担和挑战^[2,3],对DN的发病和预防机制的研究迫切而意义重大。

1 多元醇糖代谢支路、醛糖还原酶的激活与DN肾纤维化的发生发展

多元醇糖代谢途径是人体除糖酵解-三羧酸循环和戊糖磷酸途径之外人体进行葡萄糖代谢的另一支路。多元醇糖代谢支

路由两步生化反应组成,醛糖还原酶(aldose reductase, AR)是组成多元醇糖代谢支路的两个酶中的第一个,也是该糖代谢途径的限速酶,主要负责以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(还原型辅酶II, NADPH)为辅助因子、还原葡萄糖为山梨醇;在第二步生化反应中,山梨醇脱氢酶(SDH)利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶I, NAD⁺)将山梨醇氧化为果糖。

正常生理情况下人体仅有约3%的葡萄糖经该支路代谢,并最终加入到上述两个主要葡萄糖代谢途径^[4]。但最近有研究发现,高糖条件下经多元醇糖代谢途径代谢的葡萄糖量大幅增加^[5],提示该代谢支路的异常激活可能是某些特定病理生理变化的重要原因。多元醇糖代谢支路的过度激活及该代谢支路的限速酶和第一个催化酶——AR表达水平与活性的异常升高目前被认为是包括DN在内的糖尿病并发症发生的主要致病机制之一^[6],AR在糖尿病神经病变、糖尿病心血管病和糖尿病视网膜膜病等多种糖尿病并发症发病机制中的作用已得到充分肯定^[7]。

有研究证明,AR在正常情况下的肾内髓层、肾小球中均有高度表达;而在糖尿病状况下大鼠肾小球中的AR表达大幅度升高^[8],继而导致肾小球山梨醇浓度剧增到原有水平的4倍~10倍;在接受了AR化学酶抑制剂(ARI)处理的糖尿病大鼠对照组中,其肾小球山梨醇的浓度却无明显变化;另外,临床病例中也有DN病人的血细胞、神经及肾组织中AR显著高表达的报道^[9-11],并且以带有AR的Z-2/X易感位点的DN病人组中

1) 为国家973项目资助,编号:2009CB9416010;国家自然科学基金,编号:30970649;福建省科研基金资助,编号:2010L0002;厦门大学细胞应激生物学国家重点实验室开放课题基金、细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室访问学者基金资助。

升高幅度最大^[9];进一步应用 ARI 阻断多元醇糖代谢支路则能明显改善 DN 大鼠模型有关肾功能的多个参数^[12-16]。许多文献报道表明,ARI 处理对 DN 的改善可能确有一定帮助^[17,18];最近的研究也进一步证明,AR 的遗传性缺失能抑制高糖引起的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad(signaling effectors mothers against decapentaplegic protein, Smad)信号转导通路的上游信号即蛋白激酶 C[protein kinase C/TGF- β (PKC/TGF- β)]的表达上调和活化,进而显著减缓 C57BL/6 小鼠肾纤维化和 DN 的进程^[19]。这些研究结果显示,AR 可能通过调控 TGF- β 通路的上游或下游信号因子,进而影响 DN 肾皮质纤维化发生与发展以及 DN 的进程。

应用各种基因筛选方法对 DN 病人进行基因多态性检测发现,AR 除调控 TGF- β 外,还可能与血管紧张素转换酶、血管紧张素元、转脂蛋白、肝脏细胞核因子、白细胞介素受体 I 拮抗物、血浆舒缓素、基质金属蛋白酶、胶原蛋白、心钠素、G 蛋白亚单位、血管紧张素系统、血管紧张素 II 受体、内皮素 A 受体、 β_2 肾上腺素能受体等因子相互作用,通过多生化途径与糖尿病病人高血糖危险因素共同引发其细胞、组织结构与功能改变,参与到 DN 的发生发展过程。

2 TGF- β /Smad 信号转导途径的异常激活可能是 DN 肾脏炎症和肾纤维化病变的主要机制

肾小球基底膜增厚、系膜基质增多以及纤维素样渗出和沉积、肾小管硬化、肾间质纤维化是 DN 的主要病理表现,目前 TGF- β 信号转导通路的异常激活也已被证实可能是 DN 肾脏炎症和纤维化的主要机制^[20,21]。

TGF- β 与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种生长因子一样,可通过自分泌、旁分泌和内分泌等方式在癌症、纤维化疾病、自免疫疾病及心血管系统疾病等多疾病的发生发展和转归中起着重要作用。TGF- β 家族被分为 TGF- $\beta_1 \sim$ TGF- β_3 5 个亚型,哺乳动物体内主要存在 TGF- $\beta_1 \sim$ TGF- β_3 3 个亚型,其中以 TGF- β_1 占大多数。TGF- β_1 被认为是介导肾小球硬化和肾间质纤维化关键的细胞因子,其作用包括趋化和活化炎症细胞、介导肾小管上皮细胞向间充质细胞转变分化、刺激细胞外基质蛋白的合成、降低基质金属蛋白酶的活性和(或)增加蛋白酶抑制剂的合成以促进细胞外基质的沉积等。

Smad 蛋白家族是 TGF- β 超家族在细胞内进行信号转导过程中最重要的下游蛋白和效应分子,在将 TGF- β 信号从细胞表面受体传导至细胞核的过程中起到关键作用。Smad 蛋白家族至少包括 9 种已知的 Smad 蛋白,分别用 Smad 1~9 表示,根据其不同的作用和功能 Smad 蛋白家族又被分为 3 个亚族,即受体活化型 Smad(R-Smads)、共同通路型 Smad(Co-Smads)和抑制型 Smad(I-Smads)。其中,能由 TGF- β 激活的受体活化型 R-Smads 主要包括 Smad 2 和 Smad 3;Co-Smads 主要是指在 TGF- β 家族各类信号传导过程中共同需要的介质 Smad 4;抑制型 I-Smads 包括可与激活的 I 型受体结合的 Smad 6 和 Smad 7,起着抑制或调节 TGF- β 家族信号转导的作用。近年研究已证实,TGF- β /Smad 信号转导通路参与了人胚胎发育、间质纤维化、肿瘤发生发展和炎症修复等病理生理

过程^[20,21],在 DN 肾纤维化病变过程中也扮演了重要角色,已成为研究热点。

3 miRNAs 可通过影响 TGF- β 信号转导途径调控 DN 的肾纤维化病变进程

最近有研究表明,有多种 miRNAs 可能参与了肾细胞和组织中的 TGF- β 信号转导途径^[22-27],这些 miRNAs 包括 miR-192、miR-200 家族 miRNAs、miR-21^[28,29]、miR-29^[20,30]、miR-216^[31,32]、miR-93^[33]、miR-377^[24]、miR-744^[34] 等,其中以对 miR-192 和 miR-200 家族 miRNAs 的研究较集中。

2007 年, Kato 等^[35] 报道由链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 1 型糖尿病小鼠和 2 型糖尿病 db/db 小鼠的肾小球中 miR-192 的表达水平均有显著增加;miR-192 的表达水平在法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)敲除的糖尿病小鼠^[36] 以及罹患 IgA 肾病^[37] 和高血压肾脏硬化^[38] 的病人中也有显著上升;他们随即还发现,在小鼠肾小球系膜细胞中 miR-192 可以抑制 Zeb2(zinc finger E-box binding homeobox-2, 亦称 Smad-interacting protein-1, SIP1)的蛋白表达,而 Zeb1/Zeb2 可通过与胶原蛋白 1a2(Coll1a2)基因上的 E-box 的相互作用对其进行转录抑制;TGF- β_1 可刺激 miR-192 的表达并诱导胶原蛋白合成。Kato 等^[35] 的研究显示,在 1 型和 2 型糖尿病动物的系膜细胞中,TGF- β 能刺激 miR-192 的上调,后者继而促进 miR-200b/c 的表达;miR-200b/c 可通过抑制 Zeb1 以促进 Coll1a2/Col4a1 以及 TGF- β 的表达,最终造成基质的积聚, DN 的典型病理改变发生。近期另有 miR-192 在纤维化肾脏中的上调与 TGF- β /Smad 信号转导密切相关的研究报道:在大鼠阻塞性肾病模型中, Smad 7 的敲除能促进 miR-192 的表达并能加强 Smad 信号转导;在 5/6 肾切除模型中, Smad 7 的过表达能抑制 miR-192 的表达和肾纤维化;而在体外培养细胞中, Smad 3 通过结合到 miR-192 启动子区促进了 TGF- β 诱导的 miR-192 的表达,而 Smad 2 却未发现有此效应;同时,过表达或抑制 miR-192 也对胶原蛋白基质的生成有显著影响。这些结果表明, miR-192 可能是 TGF- β /Smad 3 信号转导途径介导肾纤维化过程中的一个下游调控因子^[25]。但与此相反,英国 Cardiff 大学 Donald Fraser 教授课题组却报道,慢性 DN 病人的肾组织中 miR-192 的表达非但没有上升反而明显下调,且病程越长者肾组织中 miR-192 的表达越低^[39];同时,低表达的 miR-192 与低肾小球滤过速率(GFR)和肾小管间质纤维化有相关性;该实验小组还发现在体外培养近端小管上皮细胞(proximal tubular epithelial cells, PTEC)中,TGF- β_1 的处理能抑制 miR-192 的表达, miR-192 的过表达则能抑制 Zeb1 和 Zeb2 的表达并进而抑制 TGF- β 引起的上皮-钙黏蛋白(E-cadherin)的下调。综合上述研究结果,该研究小组认为在 PTEC 中,TGF- β 能抑制 miR-192 的表达,而 miR-192 的下调可能通过促进 TGF- β 引起的 E-cadherin 的下调而加剧肾纤维化程度和肾小球滤过功能的丧失。澳大利亚 Phillip Kantharidis 教授课题组的研究发现,在原代培养大鼠系膜细胞和 PTEC 细胞中,TGF- β 能抑制 miR-192 的表达^[40];在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的肾皮质中, miR-192/215 的表达水平在糖尿病出现 10 周后即开始显著下调,同时还伴随有 Zeb2 mRNA 水平的显著升高。

在 Kato 等^[35] 的研究中,发现 db/db 小鼠肾小球的 miR-

192 水平是 db/+ 对照小鼠 2 倍时所采用的小鼠处 10 周龄大小;而英国 Cardiff 大学 Donald Fraiser 教授课题组、澳大利亚 Phillip Kantharidis 教授课题组采取的实验小鼠是 25 周龄左右,这说明 miR-192 在糖尿病小鼠肾中的表达极可能具有一定时间依赖性,即可能与实验小鼠罹患糖尿病的病程密切相关^[41,42]。而且实验动物模型的年龄、病程还可能仅是导致研究差异的部分原因,实验对象、实验条件、细胞类型、糖尿病类型和实验动物接受实验时所处糖尿病发展阶段等众多因素均可能是造成研究结果截然不同的原因,显然 miR-192/215 与 TGF-β/Smads、Zeb1/Zeb2 等组成的调控网络十分复杂。

miR-200 家族(亦称 miR-8 家族)miRNAs 包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429。研究显示,它们在发育中的前肾、皮肤和一些体节均有表达,是成熟肾组织中含量最高的 miRNAs,很可能在肾脏发育中扮演重要角色。最新研究表明,miR-200 家族 miRNAs 可通过调控 E-cadherin 的转录抑制蛋白,参与影响上皮-间质细胞转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的调控,而 Snail 可以调控肾小管上皮细胞的分化,由此可见 miR-200 家族在肾细胞分化和组织发育过程中的重要性。

miR-200s 家族成员包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 及 miR-429。在人和小鼠中,miR-200b/200a/429 形成一个基因簇,定位在人 1 号染色体和小鼠 4 号染色体上;miR-200c/miR141 形成另一个基因簇,分别定位于人 12 号染色体和小鼠 6 号染色体上。研究发现,miR-200s 可与 TGF-β、Zeb1/Zeb2 形成信号转导网络,调控上皮-间质细胞转化并在肿瘤的发生发展进程中发挥重要作用^[43,44]。与 miR-192 类似,miR-200s 在多种肾脏疾病状况下的表达也有显著变化^[37],在大鼠肾 PTEC 细胞(NRK52E)中,TGF-β₁ 和 TGF-β₂ 均能抑制 miR-200s 的表达^[45];而 miR-200a 能降低 Smad3 的活性,并抑制 TGF-β 诱导的胞外细胞基质蛋白的合成,减轻由 TGF-β 引起的上皮-间质细胞转化。更有意思的是,还有研究表明 miR-200a/141 可通过与 TGF-β₂-3'UTR 的相互作用,对 TGF-β₂ 进行转录后基因沉默,而 TGF-β₂ 则可以调控 TGF-β₁ 和 PAI-1 的表达。与非糖尿病对照小鼠相比,糖尿病载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肾脏 miR-200a/141 的表达显著下调,而 TGF-β₁/2、αSMA、Fibronectin、Col4 的表达却又显著上调。这些结果说明,miR-200a/141 可能能直接或间接调控 TGF-β₁/2 以影响肾纤维化病变的进程,进而在糖尿病肾病的发病中起重要作用。

对糖尿病肾病及发病机制的研究伴随生命科学学科领域的研究手段和研究思路的更新而拓展,对该病的认识处于不断深刻的过程中,生命科学领域一些最新基础研究进展能为临床医学积极治疗和预防糖尿病及并发症提供理论指导和依据,转化医学的内涵也由此得以展现。

参考文献:

[1] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426.
 [2] Lin S. Nephrology in China: A great mission and momentous challenge[J]. Kidney Int, 2003(Suppl): S108-S110.

[3] 孙家忠. 遗传因素与糖尿病肾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(4): 372-375.
 [4] Morrison AD, Clements RS, Travis SB, et al. Glucose utilization by the polyol pathway in human erythrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1970, 40: 199-205.
 [5] Cheng HM, Gonzalez RG. The effect of high glucose and oxidative stress on lens metabolism, aldose reductase, and senile cataractogenesis[J]. Metabolism, 1986, 35: 10-14.
 [6] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414: 813-820.
 [7] Oates PJ, Mylari BL. Aldose reductase inhibitors: Therapeutic implications for diabetic complications [J]. Expert Opin Investig Drugs, 1999, 8: 2095-2119.
 [8] Kawamura I, Yamamoto N, Sakai F, et al. Activation of lipoprotein lipase and inhibition of B16 melanoma-induced cachexia in mice by ponalrestat, an aldose reductase inhibitor[J]. Anticancer Res, 1999, 19: 341-348.
 [9] Hodgkinson AD, Sondergaard KL, Yang B, et al. Aldose reductase expression is induced by hyperglycemia in diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2001, 60: 211-218.
 [10] Shah VO, Dorin RI, Sun Y, et al. Aldose reductase gene expression is increased in diabetic nephropathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 2294-2298.
 [11] Kasajima H, Yamagishi S, Sugai S, et al. Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients[J]. Virchows Arch, 2001, 439: 46-54.
 [12] Bank N, Mower P, Aynedjian HS, et al. Sorbinil prevents glomerular hyperperfusion in diabetic rats[J]. Am J Physiol, 1989, 256: F1000-F1006.
 [13] Beyer-Mears A, Murray F, Del Val M, et al. Reversal of proteinuria by sorbinil, an aldose reductase inhibitor in spontaneously diabetic (BB) rats[J]. Pharmacology, 1988, 36: 112-120.
 [14] Beyer-Mears A, Mistry K, Diecke FP, et al. Zopolrestat prevention of proteinuria, albuminuria and cataractogenesis in diabetes mellitus[J]. Pharmacology, 1996, 52: 292-302.
 [15] Donnelly SM, Zhou XP, Huang JT, et al. Prevention of early glomerulopathy with tolrestat in the streptozotocin-induced diabetic rat[J]. Biochem Cell Biol, 1996, 74: 355-362.
 [16] McCaleb ML, McKean ML, Hohman TC, et al. Intervention with the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin-diabetic rats[J]. Diabetologia, 1991, 34: 695-701.
 [17] Iso K, Tada H, Kuboki K, et al. Long-term effect of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on the development of incipient diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2001, 15: 241-244.
 [18] Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, et al. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy[J]. Diabetes Care, 1993, 16: 789-795.
 [19] Liu H, Luo Y, Zhang T, et al. Genetic deficiency of aldose reductase counteracts the development of diabetic nephropathy in C57BL/6 mice[J]. Diabetologia, 2011, 54: 1242-1251.
 [20] Lan HY, Chung AC. Transforming growth factor-beta and Smads[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 75-82.

- [21] Lan HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7:1056-1067.
- [22] Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4:1255-1266.
- [23] Li JY, Yong TY, Michael MZ, et al. Review: The role of microRNAs in kidney disease[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2010, 15:599-608.
- [24] Kantharidis P, Wang B, Carew RM, et al. Diabetes complications: The microRNA perspective[J]. *Diabetes*, 2011, 60:1832-1837.
- [25] Chung AC, Huang XR, Meng X, et al. miR-192 mediates TGF- β /Smad3-driven renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21:1317-1325.
- [26] Zhong X, Chung AC, Chen HY, et al. Smad3-mediated up-regulation of miR-21 promotes renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22:1668-1681.
- [27] Kasinath BS, Feliers D. The complex world of kidney microRNAs [J]. *Kidney Int*, 2011, 80:334-337.
- [28] Dey N, Das F, Mariappan MM, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1, resulting in renal cell pathology in diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286:25586-25603.
- [29] Zarjou A, Yang S, Abraham E, et al. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: Role of miR-21[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301:F793-F801.
- [30] Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22:1462-1474.
- [31] Kato M, Putta S, Wang M, et al. TGF- β activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11:881-889.
- [32] Kato M, Wang L, Putta S, et al. Post-transcriptional up-regulation of Tsc-22 by Ybx1, a target of miR-216a, mediates TGF- β -induced collagen expression in kidney cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:34004-34015.
- [33] Long J, Wang Y, Wang W, et al. Identification of microRNA-93 as a novel regulator of vascular endothelial growth factor in hyperglycemic conditions [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 23457-23465.
- [34] Martin J, Jenkins RH, Bennagi R, et al. Post-transcriptional regulation of transforming growth factor β -1 by microRNA-744 [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e25044.
- [35] Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- β -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:3432-3437.
- [36] Wang XX, Jiang T, Shen Y, et al. Diabetic nephropathy is accelerated by farnesoid X receptor deficiency and inhibited by farnesoid X receptor activation in a type 1 diabetes model[J]. *Diabetes*, 2010, 59:2916-2927.
- [37] Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2010, 90:98-103.
- [38] Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of miRNAs in patients with hypertensive nephrosclerosis[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23:78-84.
- [39] Krupa A, Jenkins R, Luo DD, et al. Loss of microRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21:438-447.
- [40] Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor- β [J]. *Diabetes*, 2010, 59:1794-1802.
- [41] Wessely O, Agrawal R, Tran U. MicroRNAs in kidney development: Lessons from the frog[J]. *RNA Biol*, 2010, 7:296-299.
- [42] Agrawal R, Tran U, Wessely O. The miR-30 miRNA family regulates xenopus pronephros development and targets the transcription factor Xlim1/Lhx1[J]. *Development*, 2009, 136:3927-3936.
- [43] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10:593-601.
- [44] Gregory PA, Bracken CP, Smith E, et al. An autocrine TGF- β /ZEB/miR-200 signaling network regulates establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22:1686-1698.
- [45] Wang B, Koh P, Winbanks C, et al. miR-200a prevents renal fibrogenesis through repression of TGF- β 2 expression[J]. *Diabetes*, 2011, 60:280-287.
- 作者简介 罗羽, 教授, 硕士生导师, 单位: 400038, 中国人民解放军第三军医大学护理学院; 王仙园(通讯作者) 单位: 400038, 中国人民解放军第三军医大学护理学院; 杨云青(通讯作者) 单位: 361005, 厦门大学生命科学院(细胞应激国家重点实验室)。
(收稿日期: 2012-04-21; 修回日期: 2012-12-10)
(本文编辑 孙玉梅)

• 经验荟萃 •

自制防水粘贴湿敷敷料在局部外敷病人中的应用

薛 辉, 赵艳梅

临床上静脉输液药物不慎外漏, 以及丹毒、蜂窝组织炎、脉管炎需药物湿敷, 在湿敷过程中, 药液常污染衣物、床单元, 且易挥发。笔者设计制作了防水粘贴湿敷敷料, 在临床应用 30 例, 效果满意。现介绍如下。

1 材料与制作

- 1.1 材料 手术粘贴巾, 纱块 10 cm×6 cm。
- 1.2 制作 将 10 cm×6 cm 纱块直接贴于粘贴手术巾正中位备用。

2 使用方法

将药液如 50% 硫酸镁倒于纱块上, 将纱块完全浸润后, 直接贴于患处, 粘贴手术巾与纱块交错部位可固定于皮肤上。

3 优点

有效地防止药物污染衣物、床单元, 使病人舒适。同时保湿效果好, 减少药物挥发, 方便固定。特别是用于静脉化疗冰敷时更方便、有效。

作者简介 薛辉, 主管护师, 本科, 单位: 442000, 湖北医药学院附属太和医院; 赵艳梅单位: 442000, 湖北医药学院附属太和医院。

(收稿日期: 2012-03-23; 修回日期: 2012-12-21)

(本文编辑 李亚琴)