

· 实验研究 ·

参芪复方对糖尿病大血管病变 GK 大鼠
PI³-K/Akt 信号通路的影响高 泓^{1*} 谢春光¹ 刘 桢² 陈 敏² 庄 灿²

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路 39 号, 610075; 2. 成都中医药大学 2007 级博士研究生)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772806) * 通讯作者: cdgh76@yahoo.cn, (028) 87783242

[摘要] **目的** 探讨参芪复方防治糖尿病大血管病变的作用机制。 **方法** 以 Wistar 大鼠 18 只作为空白组, 73 只 GK 大鼠随机分为 4 组: GK 组 18 只、模型组 19 只、阿托伐他汀组 18 只、参芪复方组 18 只。模型组、阿托伐他汀组、参芪复方组给予一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂 L-NAME 0.1 mg/(ml·d), 加入饮水中进行糖尿病大血管病变造模, 造模同时开始给药。35 天后观测主动脉形态, 检测血清 C 反应蛋白 (CRP) 含量和腹主动脉 PI³-KP85a、Akt mRNA 表达量变化情况。 **结果** 参芪复方中药可减轻模型大鼠动脉粥样硬化的病理改变程度, 降低血清 CRP 水平 ($P < 0.01$); 参芪复方组 PI³-KP85a mRNA 表达水平低于模型组, 但无统计学意义; 与模型组比较, 参芪复方组能明显降低腹主动脉血管壁 Akt mRNA 表达水平 ($P < 0.01$)。 **结论** 参芪复方可有效防治糖尿病大血管病变的发生发展, 其机制可能与抑制糖尿病 GK 大鼠主动脉血管壁 Akt mRNA 表达量, 抑制 PI³-K/Akt 信号通路有关。

[关键词] 参芪复方; 糖尿病大血管病变; PI³-K/Akt 信号通路; Akt mRNA 表达量

Effect of Shenqi Compound Extract on PI³-K/Akt Signal Transduction of GK Rats with Diabetes Mellitus Macroangiopathy

GAO Hong¹, XIE Chunguang¹, LIU Ya², CHEN Min², ZHUANG Can²

(1. Affiliated Hospital, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075; 2. Chengdu University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the influence of Shenqi Compound Extract (Compound extract of Ginseng and Astragalus membranaceus) on GK rats with diabetes mellitus macroangiopathy and its mechanism. **Methods** Eighteen Wistar rats were included in the control group, while the 73 GK rats were randomized into four groups: 18 ones in the GK group, 19 in the model group, 18 in the atorvastatin group, and 18 in the Shenqi Compound Extract group. The model group, the atorvastatin group, and the Shenqi Compound Extract group were made models with the L-arginine methyl ester (L-NAME) 0.1 mg/(ml·d) of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) added in the drinking water for 35 days. At the same time of modeling, the drugs were administered. The morphological changes, the level of serum C-reactive protein (CRP), and the changes in the expressions of PI³-KP85a and Akt mRNA of abdominal aorta were observed. **Results** The Shenqi Compound Extract could relieve atherosclerosis of rat models, decrease the serum CRP ($P < 0.05$). The expression of PI³-KP85a mRNA in the Shenqi Compound Extract group was lower than that of the model group, but without significance. Compared with model group, the expression of Akt mRNA of wall of abdominal aorta in the Shenqi Compound Extract group was significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Shenqi Compound Extract can effectively prevent the development of diabetes mellitus macroangiopathy, with a possible molecular mechanism relating with the inhibition of Akt mRNA expression in the aorta wall and PI³-K/Akt signal transduction of GK rats with diabetes mellitus macroangiopathy.

Key Words Shenqi Compound Extract (Compound extract of Ginseng and Astragalus membranaceus); diabetes mellitus macroangiopathy; PI³-K/Akt signal transduction; Akt mRNA expression

糖尿病大血管病变指由糖尿病并发的心、脑及外周血管病变, 占糖尿病患者死亡原因的 60%~70%。其主要病理过程是动脉粥样硬化。参芪复方是成都中医药大学谢春光教授的经验方, 临床应用证实该方对于糖尿病大血管病变具有良好的防治作

用^[1]。前期实验研究显示参芪复方具有改善糖、脂代谢, 减轻胰岛素抵抗, 保护血管内皮等综合性作用^[2-6]。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI³-K/Akt) 信号通路在胰岛素信号传递中起重要作用^[7]。高血糖可能通过内皮细胞受体后胰

胰岛素信号PI³-K/Akt的解偶联参与糖尿病的血管并发症的发生发展^[8]。因此我们推测参芪复方可能通过胰岛素信号传导改变PI³-K/Akt信号影响内皮细胞功能,延缓糖尿病大血管病变的发生发展。本次研究旨在探讨参芪复方干预糖尿病大血管病变PI³-K/Akt信号通路的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

自发性2型糖尿病GK(Goto-Kakizaki)大鼠85只和Wistar大鼠20只,均为SPF级,雄性、5月龄,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.2 药物与试剂

参芪复方浸膏药物组成:人参、黄芪、天花粉、山药、生地黄、山茱萸、丹参、(制)大黄。1g浸膏相当于原生药10g,由四川省中医药研究院中医研究所药剂科生产,批号:080928;阿托伐他汀钙片(商品名:阿乐):10mg/片,北京嘉林药业股份有限公司产品,批号:080502;复合维生素B片:成都第一制药有限公司出品,批号:080302;维生素B₂片:成都第一制药有限公司出品,批号:080501;维生素B₆片:成都第一制药有限公司出品,批号:080202;N^ω硝基-L-精氨酸甲酯(N^ω-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME):Sigma公司产品,批号:107K1055;胆固醇:成都市科龙化工试剂厂生产,批号:200802;猪胆盐:成都市科龙化工试剂厂生产,批号:200801;rTaq酶及配套试剂:TAKARA公司生产,批号:R10T1;SYBR Green Realtime PCR Master Mix:TAKARA公司生产,批号:R10T1。

1.3 主要仪器

ABI 9700型PCR扩增仪;ABI 7500 FAST型荧光定量PCR仪。

1.4 动物饲养

实验大鼠按2~3只/笼饲养于四川省医院屏障级实验动物中心。动物自由摄食,Wistar大鼠喂饲普通饲料,GK大鼠喂饲高脂饲料。普通饲料购于四川省医学科学院、四川省人民医院医学动物实验室。高脂饲料配方为:普通饲料88.2%,精炼猪油10.0%、胆固醇1.5%,猪胆盐0.3%,由四川省中药所动物实验中心制成块料,烤干备用,每次配1周的用量;实验期间,动物自由饮水,考虑到高压灭菌后饲料中大部分水溶性维生素会被破坏,因此,根据大鼠营养需要在灭菌后的水中添加多种维生素予以补充,每

100ml水中添加的各成分用量不少于以下标示:维生素B₁ 0.4mg,维生素B₂ 0.5mg,维生素B₆ 0.6mg,烟酸1mg,泛酸1.2mg。

1.5 分组与造模

85只GK大鼠适应性饲养1周后,随机血糖值11.1mmol/L以上者73只入选本实验,按随机数字表法将其随机分为GK组18只、模型组19只、阿托伐他汀组18只、参芪复方组18只,SPF级Wistar大鼠20只中剔除血糖值在6.7mmol/L者2只,其余18只作为空白组,共5组。

模型组、阿托伐他汀组、参芪复方组给予一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂L-NAME 0.1mg/(ml·d),加入饮用水中进行造模,造模时间为35天。

造模同时开始给药,周期35天,空白组喂饲普通饲料,其余各组喂饲高脂饲料。空白组、GK组、模型组均按5ml/(ml·d)灌服生理盐水;阿托伐他汀组:按1.6mg/(ml·d)(相当于成人剂量20mg/d的5倍,成人按60kg计)灌服阿托伐他汀钙悬液。具体方法:取阿托伐他汀钙40mg(4片)至灭菌乳钵中,研细末,加无菌水125ml混匀,按5ml/(ml·d)灌胃(浓度为0.32mg/ml)。参芪复方组:按1.44g/(ml·d)(相当于成人剂量的10倍,成人按60kg计)体重灌服中药混悬液。具体方法:称取参芪复方浸膏7.2g,加无菌水25ml使匀,按5ml/(ml·d)体重灌胃。大鼠造模给药35天后处死,下腔静脉采集血样,并剥离腹主动脉备检测。

1.6 指标检测

1.6.1 病理染色 腹主动脉用4%多聚甲醛固定24h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明处理,浸蜡,石蜡包埋,纵向切片,4μm厚度,苏木精和曙红(Hematoxylin and eosin, HE)染色,光镜下观察。

1.6.2 C反应蛋白(CRP)检测 CRP测定采用美国BNP特种蛋白分析仪及其配套试剂测得。

1.6.3 腹主动脉PI³-Kp85α mRNA、Akt mRNA表达 在PCR反应体系中加入荧光染料,利用荧光信号积累实时监测整个PCR进程,最后对未知模板进行相对定量分析。PCR扩增的基因引物序列由Primer express 2.0软件设计并由英骏生物技术有限公司合成。各基因实时定量PCR扩增产物的鉴定利用熔解曲线分析法:各基因完成PCR扩增循环后进行产物熔解曲线分析,以确定产物纯度。熔解曲线收集条件:95℃ 5s, 59℃ 60s各1次,然后以59℃、

10s 为起点,共 72 个循环,每循环增加 0.5℃,同时各循环均采集荧光信号 10s,循环结束后 4℃ 保存。根据 PCR 产物熔解曲线的平均熔解温度确定产物的纯度。如果产物特异,熔解曲线无杂峰,平均熔解温度一致。

表 1 PCR 扩增的基因引物序列

基因	引物序列	引物长度
actin	上游引物 5-TCGAGCAAGAGATGGCCACT-3	20bp
	下游引物 5-CACAGGATTCATACCCAGG-3	20bp
PI3-KP85a	上游引物 5-ACTACTGGGAGAGGGGAGA-3	20bp
	下游引物 5-TCAGTTTTTGAAGAACCGGG-3	20bp
Akt	上游引物 5-TGGACTACTTGCACTCCGAG-3	20bp
	下游引物 5-CGCAGAACGTCTTCATGCTG-3	20bp

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合参数检验者,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK 检验;不符合参数检验者,采用多组计量资料秩和检验。

2 结果

2.1 一般情况

GK 大鼠具有多饮、少食、体重减轻的生物学特性,与人类 2 型糖尿病表现类似。实验期间,模型组与阿托伐他汀组先后有多只大鼠出现眼眶瘀血、口鼻少量渗血、一只眼半睁、或不能正常站立、朝一个方向倾斜情况,其中模型组大鼠尤为明显,并有 2 只实验 GK 大鼠由于全心衰竭死亡,参芪复方组无类似现象发生,提示参芪复方对糖尿病大血管病变 GK 大鼠心脑血管事件有一定的预防作用。

2.2 各组大鼠腹主动脉形态病理观察

空白组大鼠腹主动脉内膜平坦,内皮细胞扁平,紧贴于平直的内弹力板上,中弹力板与平滑肌细胞整齐地相间平行排列,内膜光滑整齐;GK 组内皮细胞肿胀,未见明显脂质沉积;模型组腹主动脉有多少不等的内膜增厚病灶,内皮细胞肿胀、数目增多,内皮

下细胞浸润,内膜断裂不平整,脂质沉积比较明显,可见多个泡沫细胞;阿托伐他汀组腹主动脉内膜增厚病灶数目及泡沫细胞较模型组少,偶有内皮下细胞浸润及脂质沉积;参芪复方组腹主动脉内膜大部分无增厚,偶见内膜增厚病灶及泡沫细胞,数目较阿托伐他汀组少,内膜增厚处内皮细胞肿胀,内皮下细胞浸润及脂质沉积不明显。

2.3 各组大鼠 CRP 的变化

表 2 示,模型组与空白组、GK 组、阿托伐他汀组、参芪复方组相比,CRP 水平明显升高($P < 0.01$);各实验干预组 CRP 水平均较空白组明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);参芪复方组与 GK 组相比,CRP 水平升高($P < 0.01$);但参芪复方组与阿托伐他汀组 CRP 水平无明显差异($P > 0.05$)。

2.4 各组大鼠主动脉 PI3-KP85a mRNA 表达水平的变化

表 2 示,空白组 PI3-KP85a mRNA 表达水平明显低于 GK 组($P < 0.01$);模型组与空白组、GK 组相比,PI3-KP85a mRNA 表达水平降低($P < 0.01$);经西药治疗后,阿托伐他汀组 PI3-KP85a mRNA 表达水平明显低于模型组($P < 0.05$);参芪复方组 PI3-KP85a mRNA 表达水平低于模型组,但无统计学意义;阿托伐他汀组、参芪复方组与 GK 组相比,PI3-KP85a mRNA 表达水平明显降低($P < 0.01$);参芪复方组与阿托伐他汀组之间其表达量水平无明显差异。

2.5 各组大鼠主动脉 Akt mRNA 表达水平的变化

表 2 示,模型组 Akt mRNA 表达量水平高于 GK 组($P < 0.05$);经过治疗后,阿托伐他汀组、参芪复方组均能明显降低腹主动脉血管壁 Akt mRNA 表达水平,与模型组有显著性差异($P < 0.01$),与 GK 组、空白组也有明显差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

糖尿病大血管病变的发生是由于消渴日久,气阴两虚,血行不畅,血脉阻塞所引发的消渴之变证,

表 2 各组大鼠 CRP 及腹主动脉 PI3-KP85a mRNA、Akt mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	CRP(mg/L)	PI3-KP85a mRNA	Akt mRNA
空白组	18	1.11±0.19	0.76±0.06	0.27±0.10
GK 组	18	1.59±0.59*△△▲▲	1.38±0.43**△△##▲▲	0.26±0.09##△▲
模型组	19	2.31±0.89**	0.33±0.09**	0.33±0.06
阿托伐他汀组	18	1.66±0.74*△△	0.11±0.06**△	0.08±0.03**△△
参芪复方组	18	1.63±0.80*△△	0.19±0.05**	0.18±0.08*△△##

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,与模型组相比,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$,与参芪复方组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,与阿托伐他汀组相比,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$

病位在血脉,病机是气阴两虚,血脉阻塞,为本虚标实之证,与肺、脾、肾、心相关^[9-13]。因此,本次实验选择具有养阴益气,活血化瘀作用的参芪复方作为治疗方剂,扶正祛邪,标本兼治。

参芪复方本着“虚者补之”、“损者温之”之义,以人参大补元气,黄芪甘温益气共为君药,参芪共用补益元气,补血生津,使正气充足,邪气自消;以天花粉、山药、生地黄、山茱萸共为臣药,四药伍用,相互协同,共补肺、脾、肾三焦之阴津亏虚,兼以凉血,而无滋腻凝滞之弊,阴足则气充,气阴充足,则血行流畅;以丹参、制大黄共为佐药活血祛瘀,使血脉通畅,二药相配,使活血不伤血,行血兼行气,攻补兼施,使气流畅,血脉通利。方中借鉴施今墨先生之药对^[14]:黄芪配山药,两药配用,气阴兼顾,健脾益气,补肾固精,相得益彰,使脾气健旺,下元固壮,气阴双补。全方攻补兼施,养阴益气为主,兼以活血调气,活血兼以养血,扶正为主,祛邪为辅,寒温并用,温以益气,寒以养阴,虽温不燥热伤血,虽寒不苦泄伤胃,寒温并用,气阴双补;补益不腻滞,行血不伤血。

研究表明糖尿病合并大血管病变组的血清 CRP 水平与糖尿病大血管病变之间存在着明显的相关性^[15]。本次实验中, GK 组与空白组相比,血清 CRP 水平明显升高($P < 0.01$),说明糖尿病大鼠本身具有慢性炎症反应;通过 L-NAME 对糖尿病 GK 大鼠造成血管内皮损伤,引发糖尿病大血管病变,其模型组与 GK 组相比 CRP 水平明显升高($P < 0.01$),参芪复方组与阿托伐他汀组均能有效降低糖尿病大血管病变 GK 大鼠血清 CRP 水平,缓解炎症状态,阿托伐他汀组降低 CRP 水平较参芪复方组有较强的趋势,但无明显差异。

PI3-K 信号系统属磷脂酰肌醇信号通路系统,其成员有 PI3-K、磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)和蛋白激酶 B(PKB, Akt) 等,该信号系统在新陈代谢、细胞生长、增殖、生存及迁移、细胞骨架重组、炎症、细胞凋亡、膜转运和分泌等生物学过程中发挥重要作用^[16],能够促进细胞生存、分化和生长。近年研究显示, PI3-K/Akt 通路与血管平滑肌的收缩功能、内皮介导的松弛和血压水平相关^[17],广泛参与了动脉粥样硬化的形成过程,包括病理性新生血管生成^[18]、炎症细胞的聚集、血管平滑肌细胞(VSMC)功能异常、促进血管收缩,导致血管重塑,促进动脉粥样硬化的发生与发展等^[18-19]。因此,有效抑制 PI3-K/Akt 信号通路在临床心血管应用药物研发

方面有广泛的前景^[20-22]。如本次实验结果所显示,阿托伐他汀组在防治糖尿病大血管病变动脉粥样硬化过程中,治疗后 GK 大鼠主动脉搏血管壁上的 PI3-KP85a mRNA、Akt mRNA 及表达量较模型组明显降低($P < 0.01$),说明阿托伐他汀对糖尿病 GK 大鼠大血管病变的防治作用可能是通过抑制 PI3-K/Akt 途径的 PI3-KP85a mRNA、Akt mRNA 表达量,减少血管壁上动脉粥样斑块生成而实现。

参芪复方组在对 PI3-KP85a mRNA、Akt mRNA 表达量的影响趋势方面与阿托伐他汀一致,说明参芪复方防治糖尿病大血管病变,减轻糖尿病血管粥样硬化病理状态可能与其抑制 PI3-K/Akt 途径,从而抑制血管内皮细胞凋亡,减轻炎症细胞聚集,减少腹主动脉血管壁上动脉粥样斑块生成有关。与阿托伐他汀保护血管动脉粥样硬化形成与发展的作用相比较,参芪复方的作用较为缓和。

本次实验阿托伐他汀组与参芪复方组同时显示出对于 PI3-K/Akt 信号通路的抑制,可能与其介导的促使动脉粥样硬化病变发生发展的病理生理过程相关,通过抑制该通路,达到减轻血管内皮炎症状态、舒张血管、抑制血管病变的治疗效果。今后我们将对糖尿病大血管病变 PI3-K/Akt 信号通路所直接诱导的细胞凋亡、平滑肌细胞移行、血管壁通透性改变等相关指标进行深入研究。

参考文献

- [1] 谢毅强, 李军茹, 张红敏, 等. 参芪复方治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(17): 844-846.
- [2] 张红敏, 陈世伟, 谢春光, 等. 参芪复方抗自发性糖尿病 GK 大鼠早期动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1272-1276.
- [3] 马晖, 谢春光. 参芪复方降血糖实验研究[J]. 四川省卫生干部管理学院学报, 2006, 25(2): 87-89.
- [4] 王芬, 何华亮, 张红敏, 等. 参芪复方对 GK 大鼠质代谢异常的实验研究[J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 507-508.
- [5] 谢毅强, 谢春光, 张红敏. 参芪复方对 GK 大鼠早期动脉粥样硬化胰岛素抵抗的影响[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(3): 204-207.
- [6] 张红敏, 谢春光, 陈世伟, 等. 参芪复方对糖尿病早期大血管病变大鼠白色脂肪过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR γ) 的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(6): 549-551.
- [7] Kobayashi T, Matsumoto T, Kamata K. The PI3-K/Akt pathway: roles related to alterations in vasomotor responses in diabetic models[J]. J Smooth Muscle Res, 2005, 41(6): 283-302.
- [8] Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for

coronary artery disease[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(1): 54-71.

[9]高泓,谢春光,赵旭. 糖尿病大血管病变的中医病机分析[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(6): 1314-1315.

[10]林兰. 现代中医糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 737-739.

[11]郎江明,魏爱生,方湃,等. 广东省佛山城区成年人糖尿病流行病学调查[J]. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(3): 175-176.

[12]王莒生,赵文景,夏军,等. 益气养阴活血方对气阴两虚血瘀型糖尿病患者血浆内皮素与一氧化氮水平的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(8): 571-573.

[13]阎秀峰,倪青,陈世波,等. 对林兰糖尿病中医三型辨证理论的探讨[J]. *中医杂志*, 2005, 46(12): 885-887.

[14]李德珍. 施今墨治疗糖尿病探析[J]. *中医杂志*, 2001, 42(5): 261-262.

[15]张晓梅,黄咏齐,陈凤玲等. 糖尿病血清C反应蛋白与大血管并发症关系的探讨[J]. *中国现代应用药学*, 2003, 20(5): 424-426.

[16]Makoto F, Hideki K, Kouichi I, et al. Structure and function of phosphatidylinositol-3, 4 kinase [J]. *Cell Signal*, 2000, 12(3): 135-142.

[17]Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al., Oxidized LDL/beta²-glycoprotein I complexes: new aspects in

atherosclerosis[J]. *Lupus*, 2005, 14(9): 736-741.

[18]杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 619-620.

[19]Morello F, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase signaling in the vascular system [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 261-271.

[20]Mourani PM, Garl PJ, Wenzlau JM, et al. Unique, highly proliferative growth phenotype expressed by embryonic and neointimal smooth muscle cells is driven by constitutive Akt, mTOR, and p70S6K signaling and is actively repressed by PTEN[J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1299-1306.

[21]Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A Quantitative Coronary Angiography and Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study [J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 192-195.

[22] Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality[J]. *Lancet*, 2002, 359(9306): 619-622.

(收稿日期:2009-09-10;修回日期:2010-01-12)

[编辑:行 之]

(上接第44页)

选患者进行短期内的生存分析。结果显示, 患者研究期间未发生心血管事件的生存率, 治疗组 45.45%, 对照组 28.57%。说明通过保元通络方治疗, 短期内可明显降低患者心血管事件的发生率, 提高患者短期内的生存率。

总之, 本研究提示复方制剂保元通络方可能通过降低血浆HCY水平, 提高Hb、ALB水平等, 从而改善患者的营养状态, 降低心血管事件发生的风险。

参考文献

[1]Cheung AK, Sarnak MJ, Yan S, et al. Cardiac disease in maintenance hemodialysis Patients: Results of the HEMO study[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2380-2389.

[2]左力. 北京市石景山地区中老年人中慢性肾脏病的流行病学研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(2): 678-679.

[3]Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal diseases in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(6 Suppl 5): 1-230.

[4]Kalantar-Zaden K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenancedialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 798-808.

[5]中华内科杂志编委会肾脏病专业组. 原发性肾小球疾病

分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131.

[6]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 159-165.

[7]Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerosis vascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 1997, 8(1): 28-34.

[8]Locatelli F, Marcelli D, Conte F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: The challenge continues [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(Suppl 5): 69-80.

[9] Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, et al. The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis [J]. *Am J Nephrol*, 2000, 20(2): 107-115.

[10] Zemmerman J, Herrlinger S, Prug A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 1999, 55(2): 648-658.

[11]Menon V, Wang X, Greene T, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 44-52.

(收稿日期:2010-03-26;修回日期:2010-07-10)

[编辑:叶 晨]