

40.3岁。右眼26眼,左眼18眼。裂孔源性视网膜脱离合并增殖性视网膜病变(PVRC3)以上41眼(其中巨大裂孔性视网膜脱离4眼,锯齿缘截离4眼),眼球穿通伤引起的视网膜脱离3眼(其中2眼合并球内异物)。合并有玻璃体出血4眼,白内障6眼(其中外伤性白内障3眼)。术前高度抑郁10例,女性7例,男性3例;中度抑郁13例,女性7例,男性6例,轻度抑郁11例,无抑郁10例。经过术前访视和术中患者的安慰鼓励,术中高度抑郁4例,中度抑郁2例,轻度抑郁10例,无抑郁28例。

**1.2 方法**

1.2.1 检查方法 均行远视力和近视力、眼底镜、B型超声波、裂隙灯显微镜、Goldman三面棱镜检查,详细记录视力、裂孔的数目、部位、形态大小、视网膜脱离范围。

1.2.2 护理方法 (1)对照组:手术室护士前一天到病房进行常规的健康宣教。(2)干预组:在对照组的基础上进行术前护理干预,方法是:①建立良好的护患关系。患者入院时护士热情接待患者,主动自我介绍,协助病人整理物品,帮助病人熟悉病室环境,与病人倾心交谈,指导合理饮食、适当活动、睡眠,取得患者的信任。②认知干预。以相关的医学知识讲解视网膜脱离的知识,视网膜手术的发展,简单的手术步骤及配合手术的重要性,告知术后体位对治疗效果的影响,疼痛的原因,防治措施,提高患者对疾病的认识,消除紧张恐惧心理。③情绪干预。通过与患者交谈,发现引起患者负性情绪的心理诱因,向病人介绍手术的优点,手术者的水平,以及成功病例,消除患者的顾虑,帮助患者克服负性情绪。④行为干预。指导患者采取积极的态度应对视网膜手术的应激,尤其是再次手术的患者,情绪多比第一次入院时要低落。教患者缓解焦虑的放松方法,如听轻音乐,多与病友聊天。⑤建立良好的社会支持。视网膜脱离病人的心理相对较脆弱,特别是再次入院的患者,他们都渴望得到亲人的关怀、朋友的关心。告知患者的家属社会支持的重要性,建议他们在精神上给予更多的关心和照顾

1.3 统计学方法 应用SPSS10.0统计软件进行分析,等级资料两组间比较采用两样本秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

两组结果对比,干预组经术前护理干预后,其对手术的紧张、焦虑、恐惧心理等情绪明显低于对照组。见表1。

表1 两组焦虑等级的比较(n)

组别	例数	高度焦虑	中度焦虑	轻度焦虑	无焦虑
对照组	44	10	13	11	10
干预组	44	4	2	10	28

注: $u = 4.71, P < 0.05$

**3 讨论**

手术无论大小,对患者来说都是一种特殊的经历,术前常有紧张、恐惧和焦虑情绪<sup>[2]</sup>。眼科手术多为局麻手术,术中患者处于清醒状态,对外部刺激较敏感,术前由于对相关手术知识不了解,心理准备不充分,极易产生恐惧、紧张和焦虑心理。因此,加强术前护理干预能帮助患者稳定情绪,正确对待和配合手术,减少应激反应<sup>[3]</sup>。

本组患者都是复杂视网膜脱离的病人,通过术前进行护理干预后,有效地降低了患者的紧张、恐惧和焦虑情绪,使其大多数能配合完成手术,少数患者虽出现情绪波动,但经使用镇静剂后,亦最终完成手术。

**参考文献**

- 范红华. 术前访视病人缓解应激焦虑心理的体会[J]. 护士进修杂志, 2004, 19(4): 291.
- 胡红莉. 术前访视对手术患者心理活动的影响[J]. 现代临床护理杂志, 2008, 7(3): 36-37.
- 李朝霞, 姚晓霞. 眼科局麻手术术前访视效果观察[J]. 实用护理杂志, 2003, 19(4): 38-39.

[收稿日期 2010-07-28][本文编辑 黄晓红 吕文娟]

**新进展综述**

**纤溶酶原激活物抑制剂-1 与肾间质纤维化**

刘艳红(综述), 韩子明(审校)

作者单位: 450000 河南, 郑州人民医院新生儿科(刘艳红); 453100 河南, 新乡医学院第一附属医院儿内二科(韩子明)  
 作者简介: 刘艳红(1972-), 女, 硕士研究生, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 小儿肾脏病。E-mail: lyhzwx@163.com  
 通讯作者: 韩子明(1964-), 男, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 小儿肾脏病。E-mail: hanziming1964@126.com

[摘要] 肾间质纤维化(RIF)是各种慢性肾脏疾病发展到终末期肾病的共同归路。纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)的表达及活性异常在RIF病变中发挥着至关重要的作用。该文就PAIs系统在RIF发生发展过程中的作用做一综述。

万方数据

[关键词] 肾间质纤维化; 纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 细胞外基质  
[中图分类号] R 692 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)01-0084-05  
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.37

**Plasminogen activator inhibitor and renal interstitial fibrosis** LIU Yan-hong, HAN Zi-ming. Department of Neonatology, Zhengzhou People's Hospital, Henan 450000, China

[Abstract] Renal interstitial fibrosis (RIF) is the final common pathway by which all kidney diseases progress to the end stage of renal disease. Present study confirmed that the expression and abnormal activity of plasminogen activator inhibitor (PAI) play a vital role in the development process of RIF. This is a review of the role of PAI in the development process of RIF.

[Key words] Renal interstitial fibrosis; Plasminogen activator inhibitor; Extracellular matrix

肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis RIF) 是各种肾脏疾病进展至终末期肾病的最终共同病理结果。目前研究认为 RIF 程度与肾功能减退的相关性, 比肾小球硬化与肾功能减退的相关性更为密切<sup>[1]</sup>。肾间质纤维化是反映肾功能下降严重程度和判断预后最重要的指标, 因此, RIF 越来越受到关注和重视, 已成为近年来国际肾脏病学研究的新热点之一。RIF 是各种细胞、细胞因子、生长因子共同参与, 相互作用, 最终导致细胞外基质 (ECM) 合成增多, 降解减少, 过度沉积的结果。而纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI) 的表达及活性异常在 RIF 病变中发挥着的至关重要作用。因此, 明确 PAIs 系统在 RIF 发生发展过程中的作用, 有助于解析其分子调节机理, 从而干预 ECM 降解酶的活性及表达, 达到防治 RIF 的目的。

## 1 肾间质纤维化的发生及机理

RIF 是各种原发或继发性肾脏疾病持续发展, 基质合成增加和降解减少导致肾脏正常组织结构被 ECM 代替, 并伴有肾小管萎缩或扩张变形, 小管周围毛细血管减少、缺失, 完整肾单位的进行性减少, 肾小球滤过率持续性下降, 并最终导致以肾功能不可逆损伤为特征的病理生理过程。在肾间质纤维化的过程中转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) 表达上调, 单核巨噬细胞浸润肾间质, 致肾间质基质蛋白沉积, 如 I、III 型胶原和纤维连接蛋白 (FN) 积聚, 同时伴 IV 型胶原和层黏蛋白 (LN) 增多; 肾间质 PA 及基质金属蛋白酶系统 (MMPs) 减少, 组织金属蛋白酶抑制系统 (TIMPs) 及 PAI-1 合成增加, 促进间质 ECM 积聚, 导致纤维化。这一病变过程涉及细胞、细胞因子、ECM 及它们之间的相互作用, 其中肾小管间质细胞的活化、炎性细胞浸润、纤维化细胞因子过度表达等因素, 在肾间质纤维化发生和发展中起着至关重要作用。但最终的结果都将使肾间质中 ECM 产生增多、降解减少, 而 ECM 降解酶系统异常是这种结果产生的直接原因<sup>[2]</sup>。目前对于 RIF 的发生认为大致可分为四个阶段<sup>[3]</sup>: 第一阶段是肾小管上皮细胞活化与损伤期, 此期各种肾脏损害因素如炎症、药物、毒物、高糖、放射、梗阻等导致肾间质成纤维细胞被活化、增生, 表型转化形成大量肌成纤维细胞, 肾小管上皮细胞受损, 也转化为肌成纤维细胞, 炎性细胞浸润, 单核细胞进入间质并发育成巨噬细胞, 同时肌成纤维细胞产生间质, ECM 生成增

多, 细胞产生可溶性物质导致炎症的继续和最后的纤维化; 第二阶段是纤维化信号传递时期, 此期特点是致纤维化的一些因子释放, 主要有转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、结缔组织生长因子 (CTGF)、血管紧张素 II (Ang II)、血小板源性生长因子 (PDGF)、内皮素-1 等, 而骨形成蛋白-7、 $\gamma$ -干扰素等则表现出抗纤维化效应; 第三阶段是间质纤维化形成时期, 此期基质蛋白 (包括正常和异常的) 开始积聚, 基质蛋白合成和基质修复都明显增加; 第四阶段是肾脏结构和功能毁损时期, 这是大量基质蛋白聚集的后果, 同时肾小管及管周毛细血管减少, 有功能的肾单位减少而导致肾小球滤过率持续下降。其中炎性因子及主要效应细胞的激活在肾小管间质纤维化中发挥着关键性的作用, 而调节 ECM 降解的酶系在肾小管间质纤维化中也扮演着重要角色。调节 ECM 降解的酶系主要为凝血纤溶系统 (PA/PAI) 和基质金属蛋白酶系统 (MMP/TIMP), 其中纤溶系统是介导纤溶与抗纤溶平衡并参与调节 ECM 的重要酶系, 它不仅直接参与 ECM 多种成份的降解, 而且是其他 ECM 降解系统的上游系统。研究表明, 它可以促进基质金属蛋白酶家族 (MMPs) 的表达上调。纤溶酶是由纤溶酶原经 PA 激活裂解产生的, 这一过程受 PA 和 PAI (其中主要是 PAI-1) 间相互作用平衡的调控, 纤溶酶可直接参与 ECM 蛋白质成分如 LN、FN 等的降解, 而且还是 MMP 激活剂之一, 被激活的 MMP 可以降解 ECM 的胶原成分<sup>[4]</sup>。

## 2 纤溶酶原激活物 (plasminogen activator, PA)

PA 是一种相对分子质量为 50 000 的糖蛋白, 是丝氨酸蛋白酶抑制物 (Serpin) 家族的成员, 可由多种细胞生成和分泌, 如 T 细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞等都可产生。PA 是促纤溶酶原转化为纤维酶的催化剂, 不仅维持血液中凝血与纤溶的平衡, 而且参与维持 ECM 降解的动态平衡。PA 分为组织型 (t-PA) 和尿激酶型 (u-PA) 两类。t-PA 主要由内皮细胞合成与分泌, u-PA 在肾脏主要由肾小管上皮细胞合成分泌, 也存在于内皮细胞。目前认为 t-PA 的生理功能主要是作为纤溶的生理激活剂, 维持纤溶内环境稳定, 其在 ECM 降解过程中的作用还需探讨。u-PA 除激活纤溶酶原变为纤溶酶之外, 可直接参与肾组织中基质降解和纤维蛋白溶解, 在 ECM 降解中起重要作用<sup>[5]</sup>。PA 活性受 PAI 调控, PAI 是体内 PA 的特异性抑制因子, 不仅参与肾毛细血管内血栓形

成、纤维蛋白溶解等凝血与纤溶过程,而且在细胞粘附、迁移和 ECM 降解等过程中也具有重要作用<sup>[6]</sup>。目前已发现四种不同类型的 PAI(PAI-1、PAI-2、PAI-3、PAI-4),均有抑制 PA 的作用。PAI-1 既是 PAI 的主要形式,也是作用最为突出的 PA 抑制剂,是调节纤维蛋白溶解和 ECM 降解的重要物质<sup>[7]</sup>。

### 3 PAI-1 的结构

PAI 是纤溶系统中重要的调控物质之一,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的成员,通过与 PA 丝氨酸活性中心相结合,使其活化作用丧失。PAI-1 是分子质量为 50kDa 的单链糖蛋白,成熟蛋白由 379 个氨基酸构成。其中含有一个由 23 个氨基酸残基组成的信号肽,反应中心在 346 位的 Arg 和 347 位的 Met 残基处,Arg-Met 肽键被称为“诱饵肽键”。t-PA 或 u-PA 与 PAI-1 形成 1:1 复合物,它们攻击 PAI-1 的 Arg346-Met 347 肽键,此时 t-PA 或 u-PA 被脂酰化而失活。由于分子组成中缺乏半胱氨酸残基,无法形成二硫键,所以 PAI-1 在体内体外极不稳定,半衰期很短,但它可以与外连接蛋白黏附,增加其活性形式的稳定性。PAI-1 基因长 12.2 kb,位于第七号染色体长臂 q21.3-22,含有 9 个外显子和 8 个内含子。第 1 外显子为编码信号的序列,第 9 外显子的绝大部分为非翻译区。最大的外显子是第 9 外显子,位于 3' 端,长 1 871 bp。最小的外显子是第 8 外显子,有 84 bp,但却编码 PAI-1 的反应中心,其余外显子平均长度为 160 bp。PAI-1 基因 5' 端非翻译区是启动子所在位置,含有一个 TATA 盒和几个与顺式反应元件具有同源性的核苷酸序列,操纵着 PAI-1 的组织特异性表达和对激活剂的反应。PAI-1 基因 3' 端非翻译区不存在内含子,而存在 3 个 poly(A) 添加信号:12 092 bp 处有 AATAAA 加尾信号,12 142 bp 和 11 174 bp 处也分别有 AATAAA 添加信号。内皮细胞 PAI-1 基因能转录出两种长度分别为 2.3 kb 和 3.2 kb 的 mRNA,皆含有全部的 PAI-1 结构基因,它们唯一差别在于 3.2 kb 的 mRNA 的 3' 非翻译区多出 900 bp,其中主要是多聚腺苷酸 poly(A)<sup>[8]</sup>。研究表明,许多激素、细胞因子、生长因子,特别是 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , 血管紧张素-2 等都可以影响 PAI-1 合成,这些调控大多在转录水平上进行<sup>[9]</sup>。

### 4 PAI-1 的分布

研究表明,PAI-1 分布于肝、脾、肾、肺、脑、心肌等组织中。在正常肾脏中即可检测到 PAI-1 的表达,各种急慢性肾脏病更可诱导 PAI-1 表达。Samarakoon<sup>[10]</sup>等在体外培养的人肾小球系膜细胞中检测到 PAI-1 的表达。但也有研究显示在正常人肾组织中 PAI-1 主要表达于血管内皮、部分肾小管,而肾小球却几乎阴性<sup>[11]</sup>,并认为在生理状态下 PAI-1 表达处于低水平。而在病理状态下的肾小球上皮细胞、系膜细胞和内皮细胞中均可检测到 PAI-1 mRNA 的表达,肾内的炎症细胞和肾小管上皮细胞中也可检测到 PAI-1 mRNA 的表达。在炎症反应中激活的单核吞噬细胞产生细胞因子,通过激活内皮细胞而影响其表型,改变其纤溶特性。

### 5 PAI-1 的存在形式及来源

PAI-1 在血浆中存在的含量极微,其浓度仅为 5~20 ng/万方数据

ml,大部分以潜在活性形式存在于血小板中,但已足够控制纤溶酶和血管外的蛋白水解酶的活性。PAI-1 在血浆中是不稳定的,只有与玻基结合素结合后,成为活性形式,才能发挥生物效应。潜在活性形式的 PAI-1 的结构特点是氨基末端的活性中心插入到了  $\alpha\beta$  片层,形成了无规卷曲。当它在未结合形式时,PAI-1 的寿命缩短一半,几分钟内就转化成无活性的形式,但是,当它与细胞外基质的玻基结合素结合时,它的活性可以增大 10 倍。在生理条件下,PAI-1 主要来源于血小板。但在病理状态下,其他细胞可以大量分泌 PAI-1,如:上皮细胞、平滑肌细胞、肝细胞、成纤维细胞、炎症因子刺激后的血管内皮细胞及其他与炎症相关的细胞等<sup>[12]</sup>。

### 6 PAI-1 的作用

PAI-1 的生理功能主要为:(1)通过对 t-AP 和 u-AP 的特异性抑制作用,影响细胞的多种生理功能,如胶原酶的激活、组织修复、神经生长等;(2)在细胞周期中,PAI-1 对维持细胞形态、细胞与其间质的粘附、细胞增殖、信号传导及基因表达有重要意义;(3)在凝血、纤溶、炎症反应、结缔组织演变和补体激活过程中有抑制蛋白降解的作用;(4)保护细胞间的接触面而维持组织结构的完整性;(5)保护基底膜,防止被血浆来源的酶降解。此外,它除了能与 u-PA 或 t-PA 形成 1:1 复合物,从而灭活纤溶酶原外,PAI-1 还与其他配体结合来调节纤溶酶原的活性,这些配体包括玻基结合素、脂多糖受体相关蛋白等。目前,已经发现许多疾病与高 PAI-1 血症有关,如冠状动脉粥样硬化、再狭窄、心肌梗塞、深静脉血栓形成、高甘油三脂血症、胰岛素抵抗、肾动脉硬化及各种慢性肾脏疾病、肝纤维化、肿瘤转移、ARDS、败血症及各种急、慢性炎症性疾病等。已有普遍的观点认为 PAI-1 是这些疾病发生的独立的危险因素,PAI-1 在这些疾病的发病机制中起了重要作用<sup>[13]</sup>。

### 7 PAI-1 表达的主要影响因素

研究发现多种细胞因子可以影响 PAI-1 的表达。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )是目前发现的促肾间质纤维化最主要的细胞分子,它可参与肾间质纤维化的各个环节。Lee 等<sup>[14]</sup>研究显示 TGF- $\beta$ 1 可以引起肾小球系膜细胞 PAI-1 表达增多,活性氧簇(ROS)可扩大 TGF- $\beta$ 1 信号转导。Han 等<sup>[15]</sup>在研究 UUO 模型大鼠肾小管间质纤维化中也发现肾脏 TGF- $\beta$  表达量与 PAI-1 表达量呈正相关,认为 TGF- $\beta$ 、PAI-1 是肾间质纤维化形成促进因素之一。TGF- $\beta$  诱导 PAI-1 过度表达,PAI-1 是 TGF- $\beta$  的下游靶基因之一,PAI-1 也可影响 TGF- $\beta$  的表达,二者共同促进肾脏纤维化形成。结缔组织生长因子(CTGF)可以促进成纤维细胞的增生、移动、粘附及 ECM 的形成,是导致肾小管间质纤维化的主要原因之一。在生理状态下,肾小球系膜细胞、壁层和脏层上皮细胞,肾间质成纤维细胞均能分泌少量 CTGF;而在病理状态下,CTGF 的表达显著增加<sup>[16]</sup>。国内外研究表明 CTGF 能通过促进 PAI-1 的表达进而抑制肾间质 ECM 的降解,促进肾小管间质纤维化<sup>[17]</sup>。因此阻断肾小管上皮细胞合成 CTGF 不仅可以抑制其自身产生 PAI-1,也可减少成纤维细胞和肌成纤维细胞分

泌 PAI-1,进而促进间质 ECM 降解。还有研究表明 Ang II 能诱导平滑肌细胞、内皮细胞、系膜细胞产生 PAI-1。Okada<sup>[18]</sup>等报道,AngII 既可通过快速、直接的在转录水平上调 PAI-1 基因表达,也可通过诱导 TGF- $\beta$  来发挥作用,从而导致 PAI-1/PA 系统持久的改变,来抑制 ECM 降解。Fintha<sup>[19]</sup>等发现在体外培养的近端肾小管细胞,AngII 呈剂量依赖性的促进其 PAI-1 启动子转录活性,这一作用主要是通过酪氨酸激酶介导。另有研究显示,AngII 诱导产生 PAI-1 主要是通过血管紧张素受体 1 (AT1) 介导的,从而引起靶细胞的增生、肥大,并分泌多种细胞因子和 Ang II 一起促进合成 ECM 各成分。Brown<sup>[20]</sup>等在研究野生型小鼠时发现,Ang II 促进肾脏、肝脏等部位 PAI-1 表达,在血管紧张素 II 受体 1a (angiotensin receptor 1a, AT1a) 缺失的小鼠,肾脏 PAI-1 表达较野生型小鼠明显增多,说明 Ang II 促进肾脏 PAI-1 表达部分是通过血管紧张素 II 受体 1b 实现的。Fujisawa 等<sup>[21]</sup>研究也发现,在链脲佐菌素诱导的大鼠肾纤维化中,PAI-1 的表达是通过盐皮质激素受体介导的,而血管紧张素转化酶抑制剂能明显减少肾小球内 PAI-1、TGF- $\beta$  的表达,从而减轻肾纤维化。

## 8 PAI-1 与肾间质纤维化

正常情况下,利用免疫组化和原位杂交的方法几乎检测不到人、大鼠和小鼠肾脏中 PAI-1 的表达。相反,在许多肾脏疾病进展过程中,凝血纤溶系统异常会导致肾组织 ECM 异常沉积和血栓微血管病变,引起肾小球硬化及肾间质纤维化。国内外大量的研究已证实 PA/PAI-1 在 RIF 的发生中起着重要的作用。在大鼠单侧输尿管梗阻 RIF 模型的研究中,田雪飞等<sup>[22]</sup>用反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 发现梗阻肾中 PAI-1 mRNA 的表达明显上调,而对照肾的 PAI-1 mRNA 无明显变化;Matsuo<sup>[23]</sup>在研究中发现,随着病变的发展,肾组织 t-PA 及 u-PA 减少,PAI-1 增加且与肾间质纤维化程度密切相关;在 Thy-1 肾炎模型中,中和 TGF- $\beta$  可减轻肾小球 PAI-1 沉积及肾小球硬化的严重程度,而重组 t-PA 治疗显著减少肾小球基质沉积<sup>[24]</sup>。血管紧张素 I 直接或间接通过 TGF- $\beta$  刺激 PAI-1 生成。体内注射血管紧张素 I 可增加肾 PAI-1 mRNA 水平,应用 ACEI 或 ARB 可明显降低 PAI-1、u-PA 和 u-PA 表达<sup>[25]</sup>。Eddy<sup>[26]</sup>通过对肾组织中尿激酶纤溶酶原激活物及其抑制物表达特点的研究发现,在肾纤维化大鼠的肾组织中 PAI-1 表达上调,与正常肾组织相比差异有统计学意义,认为在细胞和分子水平 PAI-1 有望成为治疗 RIF 的一个有效靶点。这些实验都说明 PA/PAI-1 变化失调在 RIF 中起着重要作用,t-PA、u-PA 水平的升高和活性增强对肾脏起着保护作用,而 PAI-1 则相反。另外,Lassila K 等<sup>[27]</sup>在 PAI-1 遗传缺陷和 PAI-1 正常鼠的糖尿病肾病模型中发现,PAI-1 遗传缺陷鼠的肾脏损伤轻微,而 PAI-1 正常鼠却发生 RIF,且与糖尿病程度无关。研究表明在慢性进展性肾病中,PAI-1 的表达和肾间质纤维化密切相关,PAI-1 可以和玻连蛋白紧密结合,阻断 u-PA 受体和玻连蛋白相互作用,防止细胞和 ECM 黏附。PAI-1 不仅能够抑制 PA 活性及阻断下游 MMP 系统的活化,而且其本身也可以作为一种 ECM 成分在某些

疾病状态下表达异常增高。利用基因转染技术使 PAI-1 基因在肾脏中定位表达,结果显示,随着 PAI-1 表达水平升高,局部出现 ECM 的过度沉积<sup>[3]</sup>。进一步说明了 PA/PAI-1 与 RIF 的发生有着密切的联系。

## 9 结语

综上所述,纤溶酶抑制剂-1 (PAI-1) 功能紊乱在肾间质纤维化发生过程中起关键作用,因此进一步探讨 PAI-1 与肾脏疾病的关系,对揭示肾间质纤维化的发病机理,探索新的肾脏病治疗药物有重要意义。尽管目前大量临床和实验研究发现,一些中西药物有效成分的提取物可通过调节 PAI-1 的平衡起作用,促进细胞外基质降解,延缓 RIF,但其预防和治疗 RIF 的作用仍有待进一步研究,这也为我们今后进一步研究 RIF 的治疗提供了一个新的课题和切入点。

## 参考文献

- Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure [J]. *Intern Med*, 2004, 43(1): 9-17.
- Razzaque MS, Taguchi L. Cellular and molecular events leading to renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Med Electron Microsc*, 2002, 35(2): 68-80.
- 陈香美. 凝血纤溶系统与细胞外基质调控系统在肾脏病中的作用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17(5): 348-349.
- Zhang G, Kim H, Cai X, et al. Urokinase receptor deficiency accelerates renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1254-1271.
- Hertig A, Berrou J, Allory Y, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor deficiency aggravates the course of experimental glomerulonephritis through overactivation of transforming growth factor beta [J]. *FASEB J*, 2003, 17(13): 1904-1906.
- Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(2): F209-220.
- Pontrelli P, Ranier E, Ursi M, et al. Jun-N-terminal kinases regulate thrombin-induced PAI-1 gene expression in proximal tubular epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2249-2261.
- Lassila M, Fukami K, Jandeleit-Dahm K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 production is pathogenetic in experimental murine diabetic renal disease [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6): 1315-1326.
- He L, Qi Y, Rong X, et al. The ayurvedic medicine salacia oblonga attenuates diabetic renal fibrosis in rats; suppression of angiotensin II/AT-1 signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009, 25 [Epub ahead of print].
- Samarakoon R, Higgins CE, Higgins SP, et al. TGF-beta1-Induced Expression of the Poor Prognosis SERPINE1/PAI-1 Gene Requires EGFR Signaling: A New Target for Anti-EGFR Therapy [J]. *J Oncol*, 2009, 9: 342-391.
- Gong R, Rifai A, Tolbert EM, et al. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12): 3047-3060.
- Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G, et al. Plasminogen activator inhib-

itor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(5):1841-1850.

13 Zhang G, Kernan KA, Collins SJ, et al. Plasmin(ogen) promotes renal interstitial fibrosis by promoting epithelial to mesenchymal transition: role of plasmin activated signals. [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3):846-859.

14 Lee EA, Seo JY, Jiang Z, et al. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up regulation in mesangial cells and in diabetic kidney[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5):1762-1771.

15 Han JY, Kim YJ, Kim L, et al. PPAR gamma agonist and angiotensin II receptor antagonist ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(1):35-41.

16 Gore-Hyer E, Shegogue D, Markiewicz M, et al. TGF-beta and CTGF have overlapping and distinct fibrogenic effects on human renal cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(4):F707-716.

17 Ha H, Oh EY, Lee HB. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. [J]. *Nat Rev Nephrol*. 2009, 5(4):203-211.

18 Okada H, Watanabe Y, Kikuta T, et al. Bradykinin decreases plasminogen activator inhibitor-1 expression and facilitates matrix degradation in the renal tubulointerstitium under angiotensin-converting enzyme blockade[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9):2404-2413.

19 Fintha A, Sebe A, Masszi A, et al. Angiotensin II activates plasminogen activator inhibitor-1 promoter in renal tubular epithelial cells via the AT1 receptor[J]. *Acta Physiol Hung*, 2007, 94(1-2):19-30.

20 Brown NJ, Bradford J, Wang Z, et al. Modulation of angiotensin II and norepinephrine-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression by AT1a receptor deficiency[J]. *Kidney Int*. 2007, 72(1):72-81.

21 Fujisawa G, Okada K, Muto S, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4):1493-1502.

22 田雪飞,唐功耀,谌贻璞. 内皮素受体拮抗剂对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(6):510-514.

23 Matsuo S, Lopez-Guisa JM, Cai X, et al. Multifunctionality of PAI-1 in fibrogenesis: evidence from obstructive nephropathy in PAI-1-overexpressing mice[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6):2221-2238.

24 Nakamura S, Nakamura I, Ma L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type1 receptor in vivo [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(1):251-259.

25 Haraguchi M, Border WA, Huang Y, et al. T-PA promotes glomerular plasmin generation and matrix degradation in experimental glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(6):2146-2155.

26 Eddy AA. Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):656-664.

27 Lassila M, Fukami K, Jandeleit-Dahm T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 production is pathogenetic in experimental murine diabetic renal disease [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6):1315-1326.

[收稿日期 2010-05-17][本文编辑 谭毅 韦颖]

新进展综述

多囊卵巢综合征患者子宫内膜非典型增生的研究进展

刘妮平, 潘海花(综述), 马刚(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 刘妮平(1976-), 女, 研究生, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: nizi007@163.com

[摘要] 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是与女性生殖和代谢相关的常见内分泌障碍性疾病, 各种内分泌激素通过子宫内膜受体或(和)受体结合发挥作用, 使PCOS患者子宫内膜可能表现为分泌期反应不良、单纯性增生、复杂性增生、不典型性增生甚至癌变等。PCOS对子宫内膜的影响机理的研究是国外近年研究的热点之一。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 子宫内膜非典型增生

[中图分类号] R 711.75 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)01-0088-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.38

Research progress of atypical endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome LIU Ni-ping, PAN Hai-hua, MA Gang. Department of Obstetrics and Gynaecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a familiar endocrine obstacle disease which related to