

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.049

糖尿病肾病发病分子机制

马海建 巫冠中[△]

(中国药科大学药理教研室 江苏 南京 210009)

摘要: 糖尿病肾病(DN)是高血糖所导致的一种主要的微血管并发症。在全世界糖尿病病人中,糖尿病肾病都有着非常高的发病率和致死率。并且在中国,糖尿病肾病已经成为一种常见的导致末期肾衰竭的因素。由于糖尿病肾病患者不断增多,传统的单纯通过控制血糖来控制糖尿病肾病并没有取得理想的效果,因此临床上迫切需要一些新的治疗方法来控制糖尿病肾病的发生和发展。最近的研究表明肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、蛋白激酶-C(PKC)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶、转化生长因子- β (TGF- β)等都单独的或共同的参与了DN的发生和发展过程。这些通路彼此交叉,十分复杂,因此需要对糖尿病肾病发病分子机制进行全面的综合的理解。这篇文章旨在讨论已发现的与糖尿病肾病密切相关的分子机制以及下调通路。

关键词: 糖尿病肾病;肾纤维化;靶点;信号通路

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)16-3184-04

Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy

MA Hai-jian, WU Guan-zhong[△]

(Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, JiangSu, NanJing, 210009, China)

ABSTRACT: Diabetic nephropathy (DN) is one of common microvascular complications in diabetes mellitus. DN has a high morbidity and mortality in diabetic patients around the world. And in China, DN is one of common cause of end-stage renal failure. As the number of diabetic patients with nephropathy is increasing yearly, glycemic control as a tradition therapeutic to manage diabetic nephropathy remain unsatisfactory. Some ground-breaking therapeutic options are urgent needed to prevent the development and progression of diabetic nephropathy. Recent studies suggested renin-angiotensin aldosterone system (RAAS), protein kinase C (PKC), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase), transforming growth factor β (TGF- β), etc. are activated during the course of diabetes mellitus and that these pathways individually or collectively play a role in the induction and progression of diabetic nephropathy. Since these mechanisms are very complicated, a comprehensive understanding of molecular mechanisms involved in the pathogenesis of the disease is necessary. Therefore, the purpose of this paper is to discuss the discovered mechanisms and downstream pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

Key words: Diabetic nephropathy; Renal fibrosis; Target site; Signaling pathway

Chinese Library Classification (CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3184-04

目前不论在发达国家还是发展中国家,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)都是慢性肾功能不全(CKD)、终末期肾病(ESRD)的主要原因,同时增加心血管疾病的危险性^[1]。但是DN的发病机制复杂,到目前为止尚未完全明了。根据大量的糖尿病肾病实验研究结果,糖尿病肾病的主要发病机制有:血液动力学通路,主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和尿紧张素等;纤维化和炎症因子包括TGF- β 和肿瘤坏死因子- α (TGF- α);多种激酶通路包括PKC和Janus激酶;还有氧化应激介质NADPH氧化酶。由于与DN发病机制有关的通路十分复杂且相互交叉,因此为了更好的根据这些通路应用在临床或者新药研发,系统性的总结糖尿病肾病发病机制很有必要。

1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)与糖尿病肾病

RAAS在血压、组织灌注和细胞外容积的动态平衡上有着非常重要的作用。此外,RAAS全身和局部的血液动力学效应,RAAS同样影响肾脏组织细胞浸润和炎症^[2-4]。所以,RAAS异常会导致高血压和肾脏组织损伤。

1.1 肾素在糖尿病肾病中的作用

越来越多的证据表明肾素及其受体PRR在糖尿病肾病发病过程中有着重要作用。有报道指出PRR通过增加TNF- α 和IL-1 β 等炎症因子的生成,从而导致糖尿病肾病的发生和发展^[5]。此外,肾素能够在肾脏系膜细胞通过受体介导机制调节TGF- β 1的生成,进而促进PAI-1、纤维蛋白和胶原1的生成。另外的研究证实,在细胞培养液中加入肾素,会上调TGF- β 1和胶原IV的表达,而加入肾素抑制剂Aliskiren能够使抑制这种变化^[6]。Kang YS等^[7]更进一步的研究表明Aliskiren能够降低db/db二型糖尿病小鼠中TGF- β 1、胶原-IV、VEGF和PAI-1的含量。综合考虑,肾素可能通过提高肾脏中炎症因子的含量,从

作者简介:马海建(1989-),男,硕士,主要研究方向:内分泌药理学(糖尿病及其并发症),E-mail: aohaim@sina.com

[△]通讯作者:巫冠中(1956-),男,博士,教授,主要研究方向:内分泌药理学(糖尿病及其并发症),E-mail: zhonghuw@sohu.com

(收稿日期:2013-08-25 接受日期:2013-09-20)

而参与肾病发生发展全过程。

1.2 血管紧张素 -II(Ang-II)在糖尿病肾病中的作用

Ang-II 是 RAAS 中最强的生物活性物质。肾脏类的 Ang-II 过度活化,会导致肾脏功能和结构发生变化,从而导致高血压和肾损伤^[8]。Ang-II 会激活 AT1 导致足细胞损伤,Ang-II 与各种自分泌和旁分泌因子相互作用,例如 NO,十二烷酸类,腺苷和超氧化物等,进而影响肾小球滤过率。值得注意的是,有研究表明高糖环境本身能够刺激血管紧张素原基因在肾小管细胞的表达,这些可能表明高血糖自身能够激活肾素-血管紧张素系统^[9]。Yuan J 等^[10]证实 Ang-II 增加了肾小球系膜细胞 TGF- β mRNA,增加了潜在的 TGF- β 和活化的 TGF- β 的量,从而导致细胞外基质蛋白(主要是纤连蛋白、胶原蛋白和层连蛋白)合成增多,同时抑制基质蛋白的降解进而导致糖尿病肾病的发生和发展。此外,Ang-II 还可以上调 Rho-A, 激活 Rho/Rho 激酶通路,进而影响 DN 的发生和发展。此外,Ang-II 还能促进 IL-6 和 MCP-1 等炎症因子的生成,同时激活 NADPH 氧化酶,使活性氧簇(ROS)生成增多,从而影响糖尿病肾病的病程^[11]。综上所述,Ang-II 可能是糖尿病肾损伤中非常重要的中间物质。

1.3 醛固酮在糖尿病肾病中的作用

醛固酮被认为是糖尿病肾病发生发展的主要媒介,而且已有报道表明盐皮质激素受体阻断剂可以预防糖尿病肾病的发生和发展^[12]。Taira M 等^[13]证实高血糖能够诱导糖尿病大鼠 CYP11B2 表达而增加肾脏中的醛固酮水平,而使用醛固酮受体拮抗剂螺内酯则能显著降低醛固酮的含量并表现出良好的肾脏保护作用。肾脏中肾小球系膜基质细胞会因 Ang-II 刺激而导致肾脏醛固酮水平升高,从而导致细胞外基质增多。Lee S. H. 等^[14]近期的研究表明局部的醛固酮系统在高糖环境下与足细胞缺失有关^[14]。Tsuruya K 等^[15]在一个糖尿病肾病临床试验中发现使用螺内酯可以降低蛋白尿和肾小球系膜细胞分泌细胞外基质,并可以降低氧化应激和 MCP-1 的表达。综上所述,醛固酮在糖尿病肾病的发生发展中有直接作用。所以,醛固酮拮抗剂可能是一种对抗糖尿病肾病发生发展的重要方法。

2 PKC 与糖尿病肾病

PKC 是丝氨酸和苏氨酸的家族一员,且至少存在 15 种亚型。已有报道证实 PKC 的多种亚型能够在糖尿病小鼠的肾脏以及高糖培养条件下的肾小球系膜细胞中被激活。PKC 激活参与调节许多心血管功能,比如血管收缩,细胞增殖以及细胞外基质合成。Xia L 等^[16]研究表明 PKC- β 和 PKC- ζ 能够在肾小球系膜细胞中介导高糖诱导的 VEGF 表达而影响糖尿病肾病的发生和发展。PKC- β 可以通过增加 Nox-2, Nox-4, 内皮素-1, VEGF, TGF- β 和 CTGF 等导致肾脏功能异常,而在 PKC- β 基因敲除小鼠中发现 PKC- β 基因敲除小鼠能够通过减少 TGF- β , CTGF 和细胞外基质合成保护肾脏^[17]。Liu Y 等^[18]在糖尿病肾病大鼠中使用鲁伯斯塔(选择性 PKC- β 抑制剂),发现鲁伯斯塔能够降低蛋白尿,维持肾小球滤过率。其他的研究还表明 PKC- α 和 PKC- β 与 NADPH 和 NADPH 依赖超氧化物有关。总之,选择合适的 PKC 亚型抑制剂可能是控制糖尿病肾病的潜在有效手段。

3 NADPH 氧化酶在糖尿病肾病中的作用

NADPH 氧化酶由 5 个亚基组成:膜亚基 gp91phox 和

P22phox 构成的膜复合体细胞色素 b558, 胞质亚基 P40phox, P47phox, P67phox, 另外还有两个相对分子质量较低的 GTP 结合蛋白 Rac-1 和 Rac-2。gp91phox 亚基一系列同系物称为 Nox 蛋白家族。在肾小球系膜细胞,足细胞和内皮细胞中多表达 Nox-2,在肾小球,近曲小管,远端集合管中则以 Nox-4 表达为主。在膜上 gp91phox 和 P22phox 聚集在一起形成 gp91phox-P22phox 二聚体,然后发生构象变化,最终导致超氧化物生成^[19]。高糖能够诱导肾脏系膜细胞增加 P22phox 和 P47phox 表达。高糖环境能够诱导细胞 ROS 生成增多,而加入 NADPH 氧化酶抑制剂后,则抑制了 ROS 的生成,表明 NADPH 与 ROS 生成有着直接的关系^[20]。Asaba K 等^[21]进一步的实验表明 NADPH 氧化酶介导的肾脏氧化应激是通过上调了纤连蛋白和 I 型胶原而促进了 DN 的发展,使用 NADPH 氧化酶抑制剂能够抑制这种变化。越来越多临床实验都已经证明通过 NADPH 氧化酶与 DN 发展有着重要的关系,随着 NADPH 氧化酶与 DN 发生发展通路的不断加深, NADPH 氧化酶可以成为一种良好的对抗 DN 的靶点。

4 TNF- α 在糖尿病肾病中的作用

炎症在糖尿病肾病发病过程中有重要的作用。炎症因子特别是 TNF- α , IL-1, IL-6 等都参与了 DN 的发生和发展过程^[22]。TNF- α 是一种主要的促炎症因子,可以在多种肾细胞中表达。TNF- α 可以抑制血管内皮依赖性的舒张作用,引起肾小球细胞时间和剂量依赖性收缩作用,这些均导致肾小球血管收缩,使肾脏中血液动力学发生变化,肾小球滤过率下降。Nephrin 是一种重要的肾脏屏障调节蛋白, Nephrin 功能异常会导致严重的蛋白。有研究已经表明 TNF- α 会上调人胚肾上皮细胞和足细胞中 Nephrin 的表达,表明 TNF- α 可能参与肾脏结构功能变化^[23]。TNF- α 通过结合两种受体来发挥生理作用,及 TNF- α 一型受体和 TNF- α 二型受体(TNFR1 和 TNFR2)^[24]。在临床上已经发现糖尿病患者的 TNFR 含量显著升高,且与末期肾衰竭有关。此外,已有研究表明 TNF- α 能够刺激趋化因子和生长因子的释放如 MCP-1 和 TGF- β ,从而导致小球 PA 的减少,由此得出 TNF- α 可能与肾脏纤维化有关。临床上已有报道使用 TNF- α 合成抑制剂己酮可可碱可以在肾细胞中干预 smad3/sm4 依赖型的结缔组织生长因子的转录,从而减少结缔组织的表达,防止肾脏纤维化形成^[25]。在糖尿病大鼠上使用 TNF- α 单克隆抗体英夫利昔也得出相同的结论。综上所述, TNF- α 在控制糖尿病肾病上值得深入研究。

5 TGF- β 在糖尿病肾病中的作用

TGF- β 作为 TGF- β 细胞因子超家族的成员,具有调节多种靶基因的表达的作用,在胚胎生长发育、细胞分化、增殖及凋亡的调节中发挥重要作用,同时参与细胞外基质的分泌和发育分化等多种生理过程。TGF- β 在 DN 的发病机制中有着重要的作用。TGF- β 抑制大多数肾细胞如肾近曲小管上皮细胞、肾小球上皮细胞核肾小球内皮细胞的增殖与分化, TGF- β 通过控制细胞周期 G1 向 S 期转化从而抑制细胞增殖诱导细胞肥大^[26]。TGF- β 可增加肾小球系膜细胞、肾小球上皮细胞、近曲小管上皮细胞和成纤维细胞外基质蛋白分子合成,包括 I, II, IV 型胶原,纤维连接蛋白和蛋白多糖的合成;同时 TGF- β 可上调蛋白酶抑制因子如纤溶酶原激活酶抑制因子和金属蛋白酶抑制因子

的合成来抑制细胞外基质的降解,从而使细胞外基质不断积聚,最终导致肾小球硬化^[27]。此外, TGF- β 还可损伤足细胞,破坏肾小球滤过屏障的完整性,从而导致或者加重蛋白尿,导致 DN 的发生和发展。TGF- β 还可以通过 smad 信号转导通路调节表达肌成纤维细胞表型的转录,促进肾小管上皮细胞向纤维细胞转化发生,导致肾间质纤维化^[28]。总之,针对 TGF- β 激活通路作为靶点也许可以为 DN 的预防和治疗提供新的方法。

6 其他靶点在糖尿病肾病中的作用

腺苷是一种发挥肾脏功能上非常重要的自分泌物质,能够影响肾小球滤过率,肾素释放,肾炎以及肾小球系膜细胞和血管平滑肌细胞的生长和增殖。在糖尿病患者中,腺苷受体 mRNA 表达增多,及发行的引起腺苷受体水平升高。腺苷受体的激活会导致肾脏保护作用减弱,而使用腺苷受体拮抗剂能够降低纤连蛋白 mRNA 表达,从而显著地降低巨噬细胞浸润、炎症和肾脏功能和结构变化^[29]。

大麻素受体属 G 蛋白偶联受体的一员,主要表达分布在中枢神经系统中。最近,大麻素受体被发现在肾小球系膜细胞中也有表达,且发挥重要的作用。大麻素受体水平升高会使肾内压升高,肾小管和管间质细胞损伤最终升高蛋白尿,血清肌酐和尿素氮水平。使用大麻素受体拮抗剂可以显著地改善 DN, 期主要机制有抑制 P38-MAPK 通路的激活,降低氧化应激和亚硝酸胺应激,减少细胞凋亡以及炎症细胞浸润^[30]。

此外,越来越多的研究表明 SOD 和骨连蛋白也可能也在 DN 的发病过程中起着重要的作用^[31]。

综上所述,随着糖尿病肾病发病机制研究不断加深,越来越多的 DN 发病过程中的关键物质不断被发现,针对这些发病过程中有关键作用的物质的新型化合物研究也取得了关键的进展。作为肾素受体拮抗剂阿利吉伦也在临床实验末期,并取得了令人振奋的结果。PKC 抑制剂鲁伯斯坦、TNF- α 受体拮抗剂己酮可可碱等药物也都开始了临床实验。雷帕霉素, ARB 衍生物等化合物也都在体内体外试验中表现出了良好的减缓糖尿病肾病的潜能。随着有潜在价值的化合物不断合成,在延缓和减轻糖尿病肾病的治疗选在上将更为多样化。

参考文献(References)

- [1] Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: An update [J]. Vascular Pharmacology, 2013, 58(4): 259-271
- [2] Fujihara CK, Noronha IL, Malheiros, et al. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney [J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2000, 11(2): 283-290
- [3] Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi G. Changes in glomerular permselectivity induced by angiotensin II imply podocyte dysfunction and slit diaphragm protein rearrangement [J]. Seminars in nephrology, 2004, 24(2): 131-140
- [4] Franco M, Martinez F, Quiroz Y, et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension[J]. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology, 2007, 293(1): R251-256
- [5] Matavelli LC, Huang J, Siragy HM. (Pro)renin receptor contributes to diabetic nephropathy by enhancing renal inflammation[J]. Clinical and

- experimental pharmacology & physiology, 2010, 37(3): 277-282
- [6] Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms [J]. Kidney international, 2006, 69(1): 105-113
- [7] Kang YS, Lee MH, Song HK, et al. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice [J]. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2011, 26(4): 1194-1204
- [8] Osborn JW, Fink GD, Kuroki MT. Neural mechanisms of angiotensin II-salt hypertension: implications for therapies targeting neural control of the splanchnic circulation [J]. Current hypertension reports, 2011, 13(3): 221-228
- [9] Park HC, Choi HY, Kim BS, et al. Urinary TGF-beta1 as an indicator of antiproteinuric response to angiotensin II receptor blocker in proteinuric renal diseases [J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2009, 63(9): 672-678
- [10] Yuan J, Lu YF, Chen TH, et al. Effects of Salvia miltiorrhiza on TGF-beta1, ROS and PAI-1 induced by angiotensin II in renal mesangial cells[J]. China journal of Chinese materia medica, 2007, 32(22): 2400-2404
- [11] Stohr R, Marx N. Renin-angiotensin-aldosterone system antagonists and the prevention of type 2 diabetes mellitus[J]. Current pharmaceutical design, 2012, 18(7): 958-962
- [12] Fujisawa G, Okada K, Muto S, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Kidney international, 2004, 66(4): 1493-1502
- [13] Taira M, Toba H, Murakami M, et al. Spironolactone exhibits direct renoprotective effects and inhibits renal renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic rats [J]. European journal of pharmacology, 2008, 589(1-3): 264-271
- [14] Lee SH, Yoo TH, Nam BY, et al. Activation of local aldosterone system within podocytes is involved in apoptosis under diabetic conditions [J]. American journal of physiology Renal physiology, 2009, 297(5): F1381-1390
- [15] Tsuruya K, Toyonaga J. Significance of RAAS inhibition in diabetic nephropathy [J]. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine, 2012, 70(Suppl 5): 411-418
- [16] Xia L, Wang H, Munk S, et al. Reactive oxygen species, PKC-beta1, and PKC-zeta mediate high-glucose-induced vascular endothelial growth factor expression in mesangial cells [J]. American journal of physiology Endocrinology and metabolism, 2007, 293(5): E1280-1288
- [17] Ohshiro Y, Ma RC, Yasuda Y, et al. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase Cbeta-null mice[J]. Diabetes, 2006, 55(11): 3112-3120
- [18] Liu Y, Lei S, Gao X, et al. PKCbeta inhibition with ruboxistaurin reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy and dysfunction in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(4): 161-173
- [19] Sedeek M, Callera G, Montezano A, et al. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy [J]. American journal of physiology Renal physiology, 2010, 299(6): F1348-1358
- [20] Geiszt M, Kopp JB, Varnai P, et al. Identification of renox, an NAD (P)H oxidase in kidney [J]. Proceedings of the National Academy of

- Sciences of the United States of America, 2000, 97(14): 8010-8014
- [21] Asaba K, Tojo A, Onozato ML, et al. Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy [J]. Kidney international, 2005, 67 (5): 1890-1898
- [22] Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy [J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2003, 14(5): 1358-1373
- [23] Saito Y, Okamura M, Nakajima S, et al. Suppression of nephrin expression by TNF-alpha via interfering with the cAMP-retinoic acid receptor pathway [J]. American journal of physiology Renal physiology, 2010, 298(6): F1436-1444
- [24] Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes [J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2012, 23(3): 507-515
- [25] Bolignano D. TNF-alpha receptors (TNFRS): the biomarkers of progressive diabetic nephropathy we were waiting for? [J]. Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia, 2012, 29(3): 262
- [26] Fraser D, Brunskill N, Ito T, et al. Long-term exposure of proximal tubular epithelial cells to glucose induces transforming growth factor-beta 1 synthesis via an autocrine PDGF loop [J]. The American journal of pathology, 2003, 163(6): 2565-2574
- [27] Lam S, van der Geest RN, Verhagen NA, et al. Secretion of collagen type IV by human renal fibroblasts is increased by high glucose via a TGF-beta-independent pathway [J]. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2004, 19(7): 1694-1701
- [28] Lan HY, Chung AC. Transforming growth factor-beta and Smads [J]. Contributions to nephrology, 2011, 170: 75-82
- [29] Awad AS, Huang L, Ye H, et al. Adenosine A2A receptor activation attenuates inflammation and injury in diabetic nephropathy [J]. American journal of physiology Renal physiology, 2006, 290 (4): F828-837
- [30] Mukhopadhyay P, Pan H, Rajesh M, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model[J]. British journal of pharmacology, 2010, 160(3): 657-668
- [31] Sayed AA. Ferulic Acid Modulates SOD, GSH, and Antioxidant Enzymes in Diabetic Kidney [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2012, 2012: 580104

(上接第 3183 页)

- 比较[J]. 新乡医学院学报, 2011, 1(28): 51-53
- Wang Jia-he, Niu Hui-yan, Bai Xue, et al. Comparison of three methods for detection of Mycoplasma pneumonia [J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2011, 1(28): 51-53
- [9] Kathleen A T, Kelley CC, Jonas M W, et al. Comparison of nucleic acid extraction method for the detection of Mycoplasma pneumoniae [J]. Diagn Microbial Infect Dis, 2009, 65(4): 435-438
- [10] 朱传新, 周玉平. 肺炎支原体四种检测方法的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 5(32): 798-799
- Zhu Chuan-xin, Zhou Yu-ping. Mycoplasma pneumoniae comparison of four methods [J]. Int J Lab Med, 2011, 5(32): 798-799
- [11] 李健茹, 陈世豪, 邱仲柳. 小儿肺炎支原体培养及药敏试验分析[J]. 中国医药指南, 2011, 1(9): 32-33
- Li Jian-ru, Chen Shi-hao, Qiu Zhong-liu. Pneumonia Mycoplasma Culture of Child and the Analysis of Drug Susceptibility [J]. Guide of China Medicine, 2011, 1(9): 32-33
- [12] 雷玉林, 陈黎, 雷治宇. 肺炎支原体咽拭子快速培养在儿童支原体感染诊断的应用[J]. 重庆医学, 2011, 6(18): 1797-1801
- Lei Yu-lin, Chen Li, Lei Zhi-yu. Application of mycoplasma pneumoniae rapid diagnosis of mycoplasma pneumonia infection in children[J]. Chong Qing Medicine, 2011, 6(18): 1797-1801
- [13] Gao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumonia isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(2): 189-194
- [14] 潘明安, 张天托. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 4(28): 214-218
- Pan Ming-an, Zhang Tian-tuo. Progress on resistance mechanisms of Mycoplasma Pneumonia to macrolide antibiotics [J]. Int J Respir, 2008, 4(28): 214-218
- [15] 郑华德, 庞晶琳, 魏晓阳. 重症成人肺炎支原体肺炎 1 例[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 4(31): 319-920
- Zheng Hua-de, Pang Jing-lin, Wei Xiao-yang. Sever mycoplasma pneumonia in an adult [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2011, 4(31): 319-920
- [16] Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of Mycoplasma pneumonia in pediatric patients with community-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 348-350
- [17] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolate of Mycoplasma pneumonia from China. [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2158-2159
- [18] 李少丽, 孙红妹. 肺炎支原体耐药机制和耐药基因检测现状[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 8(30): 989-993
- Li Shao-li, Sun Hong-mei. Mechanisms of drug resistance and detection of drug resistance gene of Mycoplasma pneumoniae [J]. Int J Respir, 2010, 8(30): 989-993
- [19] 辛德莉, 韩旭, 糜祖煌, 等. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药性和耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 5(31): 543-546
- Xin De-li, Han Xu, Mi Zu-huang, et al. Macrolide resistance and mechanisms in Mycoplasma pneumoniae[J]. Chin J Lab Med, 2008, 5 (31): 543-546
- [20] 徐晓刚, 刘杨, 张泓, 等. 一种快速同步检测肺炎支原体及大环内酯类耐药突变的新方法[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 9(33): 840-844
- Xu Xiao-gang, Liu Yang, Zhang Hong, et al. A method for rapid detection of Mycoplasma pneumonia and its macrolide resistance mutation[J]. Chin J Lab Med, 2008, 5(31): 543-546
- [21] Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al. Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant Mycoplasma pneumonia clinical isolates obtained in Japan [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4624-4630
- [22] Miyashita N, Obase Y, Burghuber C, et al. Clinical features of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults admitted to an intensive care unit[J]. J Med Microbiol, 2007, 56(Pt12): 1625-1629