

· 病例报告 ·

PIK3R1 基因突变引起 SHORT 综合征 2 例并文献复习

孙丽娜 杜国慧 刘俊茹 刘博伟

秦皇岛市第一医院内分泌科, 秦皇岛 066000

通信作者: 刘博伟, Email: liubo_wei@126.com

SHORT syndrome caused by PIK3R1 mutation: two cases report and literature review Sun Lina, Du Guohui, Liu Junru, Liu Bowei. Department of Endocrinology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: Bowei Liu, Email: liubo_wei@126.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230221-02049

SHORT 综合征是由 PIK3R1 基因突变引起的一种常染色体显性遗传病^[1]。1975 年由 Gorlin 等^[2]反映最初报告病例的几个最显著特征创建, “SHORT”是构成临床症候群首字母的缩略词, 即身材矮小(short stature, S)、关节过伸或腹股沟疝(hyperextensibility of joints or inguinal hernia, H)、眼球凹陷(ocular depression, O)、Rieger 异常(Rieger anomaly, R)和出牙延迟(teething delay, T)。目前全球报道不足百例, 发病罕见。现就 2019 年 4 月及 2022 年 7 月于秦皇岛市第一医院内分泌科就诊的 2 例 PIK3R1 基因变异所致 SHORT 综合征患者的临床资料及随访情况进行回顾, 以提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

病例 1, 患者女, 23 岁, 因行婚检发现血糖升高于 2019 年 4 月 24 日就诊。患者系第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生身长体重不详, 无缺氧窒息史。生后里程碑发育迟缓, 18 个月独立行走, 2 岁开始说话; 出牙延迟, 牙齿存在咬合不正。7 岁上小学, 智力正常, 学习成绩一般。14 岁月经初潮, 月经不规律, 月经周期 30~50 d。父母非近亲结婚, 母孕期体健, 无糖尿病家族史。

体格检查: T: 36.1 °C, P: 96 次/min, R: 18 次/min, BP: 120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 身高 146 cm(<-2SD), 体重 30 kg(<-2SD), 体重指数 14 kg/m²。头围 45.5 cm, 面部脂肪少, 猖獗齿, 牙体小, 特殊面容(三角脸、小下颌、眼睛深陷、宽鼻梁、鼻翼小、嘴角下弯、早老面容), 臀部脂肪营养不

良, 皮肤薄, 发际线低。双侧乳房发育 Tanner 4 期, 阴毛发育 Tanner 4 期, 未见腋毛生长(图 1)。临床特征见表 1。

辅助检查: 入院查血常规、肝功能、肾功能、血脂、甲状腺功能、泌乳素、促肾上腺皮质激素、皮质醇均未见异常。空腹血糖 8.14 mmol/L(参考值为 3.9~6.1 mmol/L), 同步 C 肽 3.62 ng/ml(参考值为 1.0~4.8 ng/ml), 糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)为 8.7%(参考值为 4%~6%), 尿白蛋白/肌酐比值(UACR) 3.4 mg/mmol(参考值为 <3.5 mg/mmol), 谷氨酸脱羧酶自身抗体、胰岛细胞抗体均阴性。胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 190 µg/L, 睾酮 0.88 nmol/l(参考值为 0.38~1.97 nmol/l), 黄体生成素(LH) 3.97 mU/ml(参考值为 1.8~11.78 mU/ml), 卵泡刺激素(FSH) 4.46 mU/ml(参考值为 3.03~8.08 mU/ml), 雌二醇 26 pg/ml(参考值为 21~251 pg/ml), 甲状旁腺激素(PTH) 80.29 pg/ml

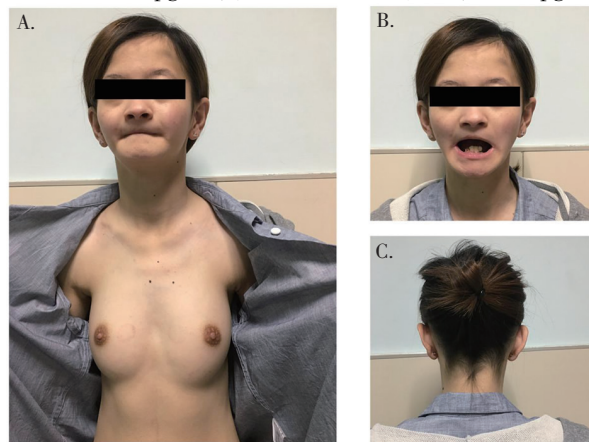


图 1 病例 1 临床表现

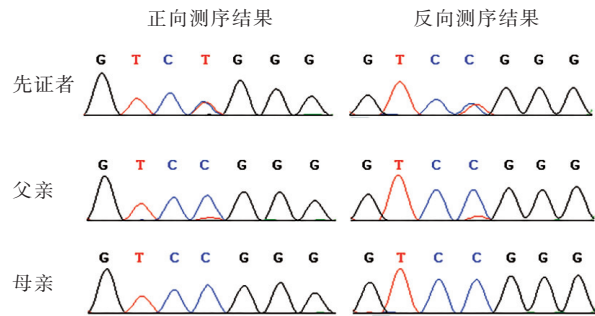
表 1 我国 SHORT 综合征患者临床特点及基因突变分析

		本文 病例 1	本文 病例 2	病例 3 ^[6]	病例 4 ^[7]	病例 5 ^[8]	病例 6 ^[9]	病例 7 ^[10]	病例 8 ^[11]	病例 9 ^[11]	病例 10 ^[13]	病例 11 ^[12]	病例 12 ^[12]	病例 13 ^[14]
年龄		23 岁	17 岁	13 岁	11.5 岁	15 岁	15 岁	16 岁	5.1 岁	3 月	11.2 岁	14.5 岁	16 岁	15.4 岁
性别		女	女	女	女	女	女	女	男	女	男	女	女	女
PIK3R1 基 因 突 变位点		c. 1945 C >T p. Arg649Trp	c. 1945 C >T p. Arg649Trp	c. 1945 C >T p. R649W	c. 1945 C >T p. Arg649Trp	c. 1945 C >T p. Arg649Trp	c. 1945 C >T p. R649W	c. 1945C >T p. Arg649Trp	c. 1425+2 (IVS11) T>C	c. 1945C >T p. Arg649Trp	c. 2008delT p. C670Vfs * 3	c. 1615_1617del	c. 1945C >T p. Arg649Trp	c. 1960C >T p. Glu654X
SHORT 缩 写 的 五 大 临 床 表 现	S	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+
	H	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
	O	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+
	R	—	—	—	—	—	—	—	—	nd	—	—	—	—
	T	+	—	nd	nd	+	+	+	+	+	—	+	+	+
面部 特征	三角脸	+	+	—	+	+	+	—	+	+	nd	+	+	+
	鼻翼小	+	+	—	+	+	+	+	+	+	nd	+	+	+
	小下颌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nd	+	+	+
	嘴角下垂	+	+	+	+	—	—	+	+	+	nd	+	+	+
	耳位低	+	+	—	—	—	nd	+	+	+	nd	+	+	+
	早老面容	+	—	—	+	nd	nd	+	—	+	nd	—	—	—
	脂肪萎缩	+	—	+	+	+	+	+	+	+	nd	+	+	—
	皮肤薄	+	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	宫内生长 迟缓	nd	+	—	nd	+	+	+	—	+	nd	+	+	+
	其他													
胰岛素 抵抗	—	+	+	+	—	+	+	—	nd	+	+	+	+	
糖尿病	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	—
早产	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	nd	—	+	—
卵巢囊肿	—	—	nd	+	nd	nd	+	na	nd	na	na	nd	nd	nd

注: +, 阳性; -, 阴性; na, 不适用; nd, 无数据

(参考值为 15 ~ 65 pg/ml), 25 羟维生素 D 17.7 nmol/L (参考值为 75 ~ 250 nmol/L)。染色体为 46,XX。眼底检查未见视网膜病变。腹部 B 超: 脾脏中下极与脾相邻实性中等回声结节 (考虑副脾), 肝、胆、胰、双肾未见异常, 双侧肾上腺区未见明确占位。妇科 B 超: 子宫长径 45 mm×42 mm×32 mm, 宫内膜全层厚约 0.4 cm, 形态正常; 右侧卵巢 30 mm×17 mm; 左侧卵巢 29 mm×19 mm。DXA 骨密度评估: 腰椎 L1~L4 Z 值-1.5, 右侧股骨颈 Z 值-2.8, 左侧股骨颈 Z 值-2.5。进行单样本模式全外显子组测序显示 (图 2), 患者 PIK3R1 基因存在 c. 1945C>T 杂合突变 (p. Arg649Trp)。Sanger 测序家系验证显示其父亲该位点存在约 12% 突变, 但无相关临床表现, 母亲该位点未见突变。根据美国医学遗传学与基因组学会 (ACMG) 指南, 该变异评价为致病性变异 (证据点包括 PM2, PS2, PS4)。该

变异为已报道致病位点, 查询多个人群变异频率数据库 (gnomAD、Clivar) 频率为零; 多个生物信息学软件 REVEL、SIFT 分析结果支持其具有致病性。



注: 病例 1 的 PIK3R1 基因存在 c.1945C>T 杂合突变, 患者父亲检测到 12% 突变, 母亲该位点未见突变

图 2 病例 1 全外显子组测序及其父母 Sanger 测序验证结果

治疗及随访: 因患者拟妊娠予胰岛素治疗, 用量 0.53 U·kg⁻¹·d⁻¹, 血糖控制在 5 ~ 8 mmol/L。患者于 2019 年 8 月自然受孕, 同年 11 月 21 日发现

宫内胎停育终止妊娠,妊娠期间未行遗传咨询及基因筛查。2 月前电话随访患者自终止妊娠后停用胰岛素,现口服二甲双胍 250 mg,每日 3 次治疗,偶测空腹血糖控制在 4~8 mmol/L 之间。

病例 2,患者女,17 岁,主因无月经初潮检查发现血糖升高 1 年,于 2022 年 7 月 21 日就诊于秦皇岛市第一医院内分泌科。患者系第 1 胎,第 1 产,足月 42 周顺产,宫内生长受限,出生身长体重不详,无缺氧及窒息史。存在喂养困难,生长迟缓,年生长速度不详。智力正常,学习成绩一般。目前无月经初潮。父母非近亲婚配,无糖尿病家族史。母亲身高 158 cm,父亲身高 170 cm。弟弟 13 岁,身高 165 cm,无类似疾病。

体格检查:T:36℃,P:100 次/min,R:20 次/min,BP:125/70 mmHg,身高 148 cm (<-2SD),体重 40 kg (<-2SD),体重指数 18.26 kg/m²。颈部、双侧腋下、腹股沟区皮肤呈黑棘皮样改变。特殊面容(三角脸、小下颌、眼睛深陷、尖钩鼻、鼻翼小、嘴角下垂)(图 3),双侧乳房发育 Tanner 4 期,阴毛发育 Tanner 5 期。临床特征见表 1。

辅助检查:入院查血常规、肝功能、肾功能、血脂、甲状腺功能、泌乳素、促肾上腺皮质激素、皮质醇均未见异常。空腹血糖 12.95 mmol/L,同步 C 肽 5.44 ng/ml,胰岛素 42.83 μU/ml(参考值范围为 2.2~25 μU/ml),HbA1c 为 9.3%,ACR1 mg/mmol,谷氨酸脱羧酶自身抗体、胰岛细胞抗体均阴性。IGF-1 446 μg/L,睾酮 5.442 nmol/L,LH 15.77 mU/ml,FSH 3.85 mU/ml,雌二醇 46 pg/ml,PTH 34.64 pg/ml,25 羟维生素 D 52.6 nmol/L。染色体为 46,XX。馒头餐试验结果见表 2。眼底检查未见视网膜病变。



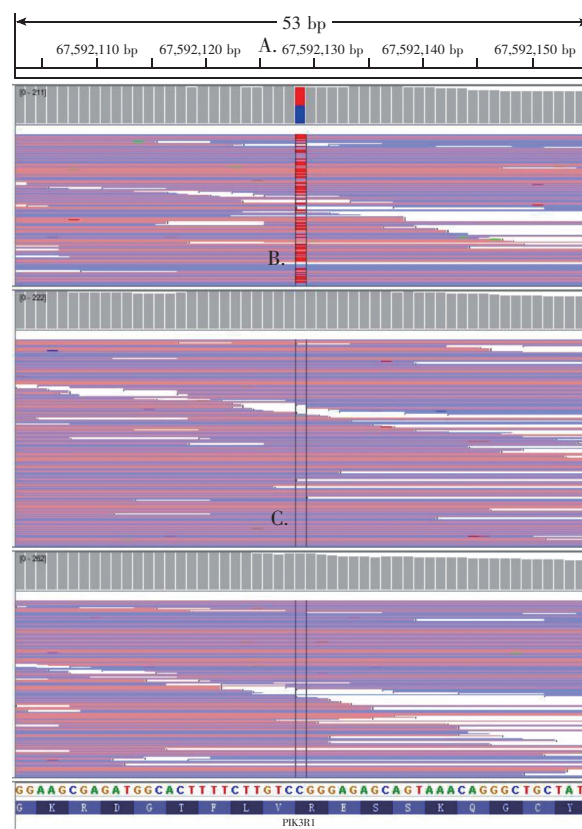
图 3 病例 2 临床表现

骨龄测定各掌指骨骨骺端均已闭合,腕骨均已出现,拇指籽骨出现。妇科 B 超:子宫长径 34 mm×32 mm×15 mm,宫内膜全层厚约 0.4 cm;右侧卵巢 32 mm×21 mm,内探及多个卵泡回声,大者约 5 mm×5 mm;左侧卵巢 28 mm×19 mm。患者及其父母行 Trio 模式的全外显子组测序(图 4),结果显示患者 PIK3R1 基因存在 c.1945C>T 杂合突变(p. Arg649Trp)。父母样本该位点未检测到变异,为新生突变。

治疗及随访:入院后行动态葡萄糖监测(图 5),治疗初期存在明显高血糖,口服二甲双胍 500 mg,每日 3 次后血糖逐渐下降。因服用二甲双胍后出现腹泻胃肠道反应不耐受,减量至 250 mg,每日 3 次口服至今,监测血糖 5~12 mmol/L。口服快雌醇环丙孕酮 1 片,每日 1 次,连服 21 d,停用 7 d 后进入下一周期,维持月经来潮。

2 讨论

SHORT 综合征是 5q13 染色体上 PIK3R1 基因杂合突变所致常染色体显性遗传病^[3],其确诊依赖分子遗传学检查^[4]。据荟萃分析^[3],SHORT 综合征



注:病例 2 的 PIK3R1 基因存在 c.1945C>T 杂合突变(图 A),患者父亲(图 B)母亲(图 C)该位点未见突变

图 4 病例 2 及其父母行 Trio 模式的全外显子组测序

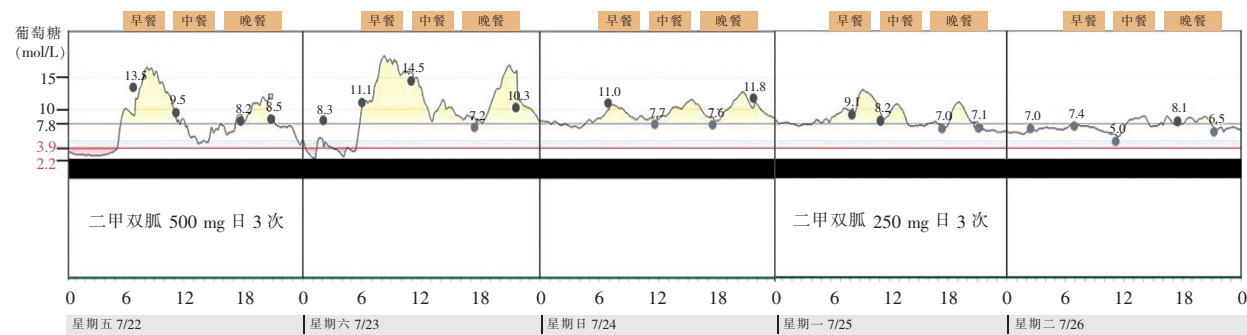


图 5 动态葡萄糖监测

表 2 病例 2 馒头餐试验结果

时间	0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h
葡萄糖 (mmol/L)	8.87	11.42	12.49	15.59	14.11	10.04
胰岛素 (μ U/ml)	27.01	50.66	66.73	150.64	193.11	138.67
C 肽 (ng/ml)	3.8	5.52	6.6	11.68	14.51	12.82

患者近 100%存在眼凹陷、出牙延迟和三角形脸;超过 80%有小下颌,低耳位、宫内生长受限、身材矮小;超过 60%有胰岛素抵抗及糖尿病;关节过伸和 Rieger 征临床少见。目前报道有 10 余种突变与其相关 (c. 1945C>T, c. 1971T>C, c. 1960_1907insC, c. 929_1933delTGCCA, c. 1615_1617del ATT, c. 1465G>A, c. 1493dupT, c. 1892G>A, c. 1960C>T, c. 2008delT, c. 1425 + 2, c. 1906_1907delAA, c. 1956dupT),所有变异均位于 PIK3R1 的 SH2 结构域,c. 1945C>T 是热点突变类型^[5],但突变类型与临床表现间的相关性尚不明确。目前我国报道 SHORT 综合征患者包括本文共 13 例,将相关临床特征及基因位点归纳于表 1^[6-14]。整体女性多发 (11 例),近 80%患者存在矮小、三角脸、眼球深陷及出牙延迟,60%以上的患者存在小下颌、脂肪营养不良、宫内生长发育迟缓、胰岛素抵抗和糖尿病,存在关节过伸的不足 20%,无 Rieger 征表型,c. 1945C>T 变异是我国突变主体,整体分布特征及突变类型与既往报道一致。除典型临床表现,在一些病历中有肺动脉狭窄、虹膜基质异常、感音神经性耳聋及甲状腺弥漫性病变等少见临床表型^[5,14]。虽然 SHORT 综合征累及多系统,但目前报道患者预期生存寿命不受影响^[12]。

SHORT 综合征致病 PIK3R1 基因含有 15 个内含子和 16 个外显子,编码磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 的调节亚基 (p85 α 、

p55 α 和 p50 α),其中 p85 α 亚基通过稳定 p110 α 亚基调节蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,参与机体脂肪分化、胰岛素信号传导及细胞生长过程。在 PIK3R1 基因发生变异后,p85 α 亚基减少,不能激活 p110 α 亚基促发下游信号通路,从而影响细胞生长、代谢、存活和凋亡等相关过程^[15]。

本文病例 1 除了矮小身材、特殊面容、糖尿病典型的临床特征,还有低骨量临床表型,其 PTH 轻度升高,维生素 D 水平明显减低,考虑存在继发甲旁亢因素。既往病例中也有低骨量的临床表型^[11],可能机制是 PIK3R1 突变后影响 IGF-1 信号传导,导致骨生长缓慢^[4],但其参与骨代谢的确切机制有待探讨。病例 1 是目前国内发病年龄最大的,可以观察到患者有月经来潮、自然受孕过程,但在受孕后出现胎停育,因患者未进行孕期基因筛查,不能明确胎停育是否与基因突变相关。据既往文献报道^[4],SHORT 综合征女性患者可保留正常生育功能,但因存在多囊卵巢综合征、胰岛素抵抗等因素会影响妊娠过程,在妊娠期间需做好血糖管理及产前遗传咨询,以确定后代风险。

病例 2 以胰岛素抵抗为突出表现,骨髓闭合,无月经来潮,血睾酮水平升高,LH/FSH>2,子宫附件彩超提示存在多个卵泡,虽未达多囊卵巢的标准,但不能除外多囊卵巢综合征。胰岛素抵抗是

SHORT 综合征典型的代谢异常,可发生在任何年龄。PIK3R1 基因突变后影响胰岛素受体 (INSR)-胰岛素受体底物 (IRS)-PI3K-AKT 激活过程,进而导致胰岛素抵抗和糖尿病的发生^[3]。

治疗方面,SHORT 综合征患者以对症治疗为主。对存在生长发育迟缓,骨骺未闭合的儿童可对症应用生长激素,但会增加糖尿病发病风险,需谨慎评估风险与获益^[3]。糖尿病治疗中胰岛素及二甲双胍整体有效。虽然有个案报道二甲双胍可能加重胰岛素抵抗^[16],但大部分患者在应用二甲双胍后胰岛素抵抗得到缓解,效果不佳时可连用噻唑烷二酮类药物^[13],本次报道 2 例患者在应用二甲双胍后血糖均得到良好控制。近期日本报道 1 例患者在胰岛素、二甲双胍基础上联合达格列净(5 mg)改善胰岛素抵抗,降低夜间低血糖风险^[17]。我国解放军总院报道的 1 例患者应用二甲双胍联合阿卡波糖控制血糖^[10],为此类患者治疗提供新的参考。

此外,由于 SHORT 综合征患者临床表型缺乏特异性,对于存在矮小、早老面容、胰岛素抵抗等相关特征的患者需进行鉴别诊断。例如 Johansson-Blizzard 综合征为 UBR1 基因变异,除了宫内发育受限、矮小、牙齿发育不良等临床特点,其听力受损或泌尿系畸形、胰岛素分泌缺陷是与 SHORT 综合征相鉴别之处^[4]。早老症为 LMNA 基因变异,患者可有下颌小、眼球突出、皮肤粗糙、生长发育缓慢等临床特点,但更易累及心脏、肝脏及肾脏等多个脏器,预后不佳^[18]。而在 PIK3R1 基因变异为致病因素的疾病中,SHORT 综合征患者可以合并 APDS(activated PI3K δ syndrome, APDS)。APDS 是 PIK3R1 基因突变后导致 PI3K 过度活化,机体发生原发性免疫缺陷,临床表现为反复感染、过敏、淋巴组织增生增强和自身免疫性疾病^[19]。虽然 APDS 与 SHORT 综合征合并存在的病例更为罕见,但临床中仍需识别上述情况。

综上,在临床工作中 SHORT 综合征容易漏诊误诊,通过病例报道以加强临床医师对该病的认识,目前该病治疗以对症为主。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dymont DA, Smith AC, Alcantara D, et al. Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93 (1): 158-166. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.005.
- [2] Gorlin RJ, Cervenka J, Moller K, et al. Malformation syndromes. A selected miscellany [J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1975, 11 (2): 39-50.
- [3] Avila M, Dymont DA, Sagen JV, et al. Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: toward recommendation for molecular testing and management [J]. *Clin Genet*, 2016, 89 (4): 501-506. DOI: 10.1111/cge.12688.
- [4] Shvalb NF. SHORT syndrome: an update on pathogenesis and clinical spectrum [J]. *Curr Diab Rep*, 2022, 22 (12): 571-577. DOI: 10.1007/s11892-022-01495-8.
- [5] Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway [J]. *Diabetol Int*, 2020, 12 (1): 62-67. DOI: 10.1007/s13340-020-00455-5.
- [6] 李金英, 张蕾, 付兴娇, 等. 儿童 SHORT 综合征一例报道 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (6): 456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.06.012.
- [7] 周巧利, 顾威. PIK3R1 基因突变致 SHORT 综合征 1 例 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (11): 870-872. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20190718-00655.
- [8] 曹冰燕, 吴迪, 巩纯秀. PIK3R1 基因变异引起 SHORT 综合征一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59 (3): 228-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200721-00741.
- [9] 王焕如, 邵晋康. SHORT 综合征一例报道 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (4): 291-294. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.04.010.
- [10] 臧丽, 王娟, 吕朝晖, 等. SHORT 综合征一例并文献复习 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (12): 1166-1169. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210924-00519.
- [11] 陈林, 杨育林, 胡燕. PIK3R1 基因变异致 SHORT 综合征 2 例 [J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4 (1): E02054-E02054. DOI: 10.3760/cma.j.cmcr.2022.e02054.
- [12] Zhang Y, Ji B, Li J, et al. SHORT syndrome in two Chinese girls: a case report and review of the literature [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8 (9): e1385. DOI: 10.1002/mgg3.1385.
- [13] Yin X, Liu J, Feng R, et al. Novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome: a case report with a 6-month follow up [J]. *J Diabetes*

- Investig, 2021, 12(10):1919-1922. DOI:10.1111/jdi.13549.
- [14] Sun L, Zhang Q, Li Q, et al. A novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome in a Chinese female with diffuse thyroid disease: a case report and review of literature [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1):215. DOI:10.1186/s12881-020-01146-3.
- [15] Winnay JN, Solheim MH, Dirice E, et al. PI3-kinase mutation linked to insulin and growth factor resistance in vivo [J]. Clin Invest, 2016, 126(4):1401-1412. DOI:10.1172/JCI84005.
- [16] Lewandowski KC, Dałbrowska K, Brzozowska M, et al. Metformin paradoxically worsens insulin resistance in SHORT syndrome [J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11:81. DOI:10.1186/s13098-019-0477-z.
- [17] Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, et al. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor [J]. J Diabetes Invest, 2018, 9(5):1224-1227. DOI:10.1111/jdi.12825.
- [18] 余佳, 杨文利, 闫洁, 等. 儿童 Hutchinson-Gilford 早老症六例分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):25-30. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.003.
- [19] Ramirez L, Tamayo W, Ale H. APDS2 and SHORT syndrome in a teenager with PIK3R1 pathogenic variant [J]. Clin Immunol, 2020, 40(7):1020-1025. DOI:10.1007/s10875-020-00843-1.

(收稿日期:2023-02-21)

(上接第 154 页)

- [2] Gui H, Chen X, Ye L, et al. Seven basement membrane-specific expressed genes are considered potential biomarkers for the diagnosis and treatment of diabetic Nephropathy [J]. Acta Diabetol, 2023, 60(4):493-505. DOI:10.1007/s00592-022-02027-2.
- [3] Schroers JE, Gilbert AM, McKenzie PR, et al. Rapidly progressive crescentic diabetic nephropathy: two case reports [J]. Intern Med J, 2022, 52(3):479-484. DOI:10.1111/imj.15702.
- [4] 齐欣, 路欣彤, 林长青, 等. 紫苏叶提取物对 1 型糖尿病小鼠降血糖作用 [J]. 食品与机械, 2021, 37(11):153-158. DOI:10.13652/j.issn.1003-5788.2021.11.027.
- [5] 尤云, 洪丽萍, 韩羽. 苦瓜皂苷 G 通过调控 Notch/Snail1 信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾功能减退及肾纤维化 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4):943-949. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.04.025.
- [6] 王月, 梅慧. 基于 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和炎症反应探讨通络益肾温阳方对糖尿病肾病大鼠的干预机制 [J]. 广西医学, 2023, 45(6):666-672. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.06.10.
- [7] 王鑫蕾, 张荣萍, 赵小芹, 等. 车前草提取物对糖尿病肾病大鼠肾功能、糖脂代谢、炎症因子及脂肪细胞因子的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(12):1545-1549. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2020.12.17.
- [8] 张宇, 李建平, 张元丽. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病临床疗效及对 TLR4/MyD88 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7):1687-1690. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.07.044.
- [9] 王旭, 马艳春, 赵良友, 等. 链脉佐菌素联合单侧肾切除手术诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立和评价及当归补血汤的干预作用 [J]. 中医药学报, 2022, 50(3):27-32. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.220055.
- [10] 薛剑, 乔晨. 紫苏叶提取物通过 AMPK/mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤研究 [J]. 中医药学报, 2023, 51(9):18-22. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.230187.
- [11] 鲍喜静, 李建英, 彭一, 等. 红花黄色素联合二甲双胍对早期糖尿病肾病患者肾脏纤维化、尿足细胞损伤的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(2):217-220. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.02.013.
- [12] 石媛媛, 田芬, 崔艺. 褪黑素通过调节 Numb/Notch1/Snail/E-cadherin 信号通路抑制子宫内膜异位症患者内膜上皮细胞运动和上皮间质转化 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(9):1593-1599. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.09.030.
- [13] 牛梦竹, 朱悦, 张源源, 等. Notch/PTEN/AKT 信号通路在跑台运动减轻 db/db 小鼠肾纤维化中的作用及机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(5):863-873. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2023.05.012.
- [14] 陈霞, 米爱红, 秦丽. 丹参素对糖尿病肾病大鼠 Notch1/免疫球蛋白 κ J 区重组信号结合蛋白/Msh 同源型基因 2 信号通路及钙磷代谢的影响 [J]. 安徽医药, 2023, 27(1):50-54. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.011.
- [15] 赵爽, 何丽, 黄梅, 等. 艳山姜挥发油通过 Nr2/Notch1 信号通路抑制高糖诱导的内皮间质转分化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):99-105. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20201746.

(收稿日期:2023-11-28)