

糖尿病大鼠肾小球系膜细胞表型转化及菟箭合剂的作用

尹德海[△] 梁晓春 郑法雷 朴元林

摘要 目的:研究糖尿病大鼠是否存在肾小球系膜细胞表型转化及中药菟箭合剂的作用。方法:SD 大鼠分为正常对照组(NC 组, $n=8$)、单肾切除对照组(QC 组, $n=8$)、单肾切除链脲佐菌素(STZ)糖尿病组(DM 组, $n=8$)、缬沙坦治疗组(VT 组, $n=8$)和中药菟箭合剂治疗组(ZY 组, $n=9$)。缬沙坦治疗组和菟箭合剂治疗组分别在单肾切除 STZ 糖尿病模型成模后灌喂缬沙坦($20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)和菟箭合剂($20\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)12 周,用免疫组化的方法观察大鼠肾小球内 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和转移生长因子- β_1 (TGF- β_1)的表达情况,用计算机病理图像分析软件检测肾小球 α -SMA 和 TGF- β_1 染色阳性面积/肾小球毛细血管袢面积比。结果:NC 组和 QC 组大鼠仅个别肾小球内有少量 α -SMA 阳性显色,DM 组大鼠肾小球内可见显著的 α -SMA 阳性显色,肾小球内 α -SMA 阳性面积/肾小球毛细血管袢面积比和 TGF- β_1 阳性面积/肾小球毛细血管袢面积比显著增加($P<0.01$)。24h 尿蛋白排泄量较 NC 组和 QC 组大鼠显著增多($P<0.01$)。VT 组和 ZY 组大鼠 24h 尿蛋白排泄量较 DM 组显著减少,肾小球内 α -SMA 阳性面积/肾小球毛细血管袢面积比和 TGF- β_1 阳性面积/肾小球毛细血管袢面积比较 DM 组显著降低($P<0.01$)。ZY 组 24h 尿蛋白排泄量较 VT 组低($P<0.01$)。结论:单肾切除 STZ 糖尿病大鼠肾小球内可见大量的 α -SMA 的表达,提示糖尿病肾病时存在肾小球系膜细胞表型转化,中药菟箭合剂和缬沙坦治疗后可显著减少糖尿病大鼠 24h 尿蛋白排泄量,抑制肾小球系膜细胞表型转化和肾小球内 TGF- β_1 的表达,菟箭合剂较缬沙坦降低糖尿病大鼠 24h 尿蛋白排泄量的作用更为显著。

关键词 糖尿病肾病 肾小球系膜细胞 表型转化 菟箭合剂

Phenotypic Modulation of Mesangial Cells in Diabetic Rats and Effect of Tujian Mixture YIN De-hai, LIANG Xiao-chun, ZHENG Fa-lei, et al Peking Union Medical College Hospital, Beijing (100730)

Objective: To explore whether there is phenotypic modulation of mesangial cells in streptozotocin (STZ) induced diabetic rats and study the effect of Tujian Mixture (TJM) on it. **Methods:** SD rats were divided into the normal control group (NC group, $n=8$), the unilateral nephrectomized control group (QC group, $n=8$), the STZ induced diabetes mellitus with unilateral nephrectomy model group (DM group, $n=8$), the Valsartan treated group (VT group, $n=8$) and the TJM treated group (ZY group, $n=9$), rats in the latter two groups were modeled as in the DM group and treated with Valsartan ($20\text{ mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$) and TJM ($20\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$) respectively for 12 weeks. The expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in rats' glomeruli were observed by immunohistochemistry assay, and the ratio of α -SMA and TGF- β_1 positive area/total glomerule tuft area (SMA/GT and TGF/GT) were analyzed using computer-assisted image analysis software. **Results:** In the NC and the QC groups, only trace of α -SMA positive staining was found. But there was prominent α -SMA positive staining in glomeruli of the DM group, with SMA/GT and TGF/GT increased significantly ($P<0.01$), and marked increase of 24 hrs proteinuria excretion ($P<0.01$). As compared with the DM group, the three indexes were all significantly lower in the VT and ZY groups ($P<0.01$), and the lowering of proteinuria was more significant in the ZY group than that in the VT group ($P<0.01$). **Conclusion:** The expression of α -SMA in glomeruli in STZ induced diabetic rats with unilateral nephrectomy is

pronounced, indicating that phenotypic modulation of mesangial cells involvement in the pathogenesis of diabetic nephropathy. TJM and Valsartan can reduce 24 hrs proteinuria excretion, inhibit the phenotypic modulation of mesangial cells and the expression of TGF- β_1 in glomeruli of diabetic rats, and the effect of TJM is more potent than that of Valsartan in lowering urinary protein excretion.

Key words diabetic nephropathy, mesangial cell, phenotypic modulation, Tujian Mixture

肾小球系膜区细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蓄积、最终导致肾小球硬化是糖尿病肾病的基本病理改变,但糖尿病肾病肾小球 ECM 蓄积的机制目前尚未完全阐明,已知增殖性肾小球疾病中肾小球系膜细胞表型转化,从静止型细胞转化为分泌/增殖型细胞,与 ECM 的蓄积、肾小球的硬化有关^[1],糖尿病肾病为非增殖性肾小球疾病,是否也存在系膜细胞表型转化目前尚不十分清楚。本研究采用免疫组化的方法,对单肾切除链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)糖尿病大鼠肾小球系膜细胞是否存在表型转化进行了观察,并研究了中药菟箭合剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦的作用。

材料和方法

1 动物模型的制作及分组 42 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠(5 周龄,体重 130~160g,中国医学科学院动物所提供),其中 8 只同龄鼠作正常对照组(NC 组),34 只行左肾切除术:10%水合氯醛按 3.5ml/kg 体重腹腔内注射麻醉,常规消毒,切开腹腔,结扎左肾门血管,剪除左肾,缝合切口。

术后 1 周,其中 26 只按 45mg/kg 体重腹腔内注射 STZ(Sigma 公司产品。临用前用 0.1mmol/L 枸橼酸缓冲液, pH4.2 4℃配成 2%溶液),72h 后尾静脉取血测血糖(用美国 Abbott Diagnostics Company Precision 血糖仪检测),血糖高于 16.7mmol/L 者确定为糖尿病模型制作成功(1 只大鼠未能成模被排除)。25 只糖尿病模型大鼠随机分为单肾切除糖尿病模型组(DM 组,8 只)、菟箭合剂治疗组(ZY 组,9 只)和缬沙坦治疗组(VT 组,8 只),另外 8 只单肾切除术后未注射 STZ 的大鼠作为单肾切除对照组(QC 组)。

各组大鼠分笼喂养于北京协和医院动物实验室(二级动物实验室),每笼 4~5 只,自由饮水,以大鼠维持饲料饲养(碳水化合物 60%、蛋白质 22%、脂肪 4.0%)。

在单肾切除糖尿病大鼠成模后,菟箭合剂治疗组大鼠即开始每天 1 次按 20g/(kg·d)灌胃中药菟箭合剂(菟丝子、鬼箭羽和汉防己,中药饮片购自北京同仁堂药店,由中国中医研究院中药研究所用水煎醇提法制成口服液,每毫升含生药 2g);缬沙坦治疗组即开

始每天 1 次按 20mg/(kg·d)灌胃缬沙坦(诺华制药公司提供,用 0.1mol/L NaOH 溶解后,2mol/L HCl 调 pH 至 7.5,配成 0.2%的溶液),其余 3 组大鼠按 1ml/(100g 体重·d)灌喂自来水。治疗 12 周后处死。

2 标本的处理 各组大鼠处死前 1~2 天,将大鼠置代谢笼中留取 24h 尿,尿杯中放 2mg 叠氮钠防腐,留取 24h 尿后计尿量,尿标本离心后检测尿肌酐和 24h 尿蛋白定量。处死前称量体重,断头取血,离心取血清,待测。处死后迅速剖腹取出右肾,剥离肾包膜,微量电子天平称量肾重,将肾皮质切成 2~3mm 厚的薄片,10%中性福尔马林固定。

3 检测指标及方法 24h 尿蛋白(Upro)定量采用三氯醋酸比浊法;血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血糖(Glu)、白蛋白(Alb)和尿肌酐(Ucr)用 OLYMPUS 1000 全自动生化分析仪测定(日本第一化学制品公司提供试剂盒)。血清肌酐清除率(CCr)根据尿肌酐、血肌酐和体重按以下公式计算^[2]: $CCr[\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg} \cdot \text{体重})] = \{Ucr(\text{mg}/\text{dl}) \times 24\text{h 尿量}(\text{ml}) / SCr(\text{mg}/\text{dl})\} \times [1000 / \text{体重}(\text{g})] \times [1 / 1440(\text{min})]$ 。

常规肾脏病理染色:固定后的肾组织经脱水、透明、石蜡包埋,切成 3 μm 的切片,进行常规 PAS 和 HE 染色。

免疫组化染色:4 μm 厚的石蜡切片粘附于多聚赖氨酸粘片剂处理后的玻片上,切片脱蜡至水,3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶 10min,双蒸水冲洗,置切片于 0.01mol/L 柠檬酸缓冲液中微波炉抗原修复 15min,此后分别进行转移生长因子- β_1 (TGF- β_1)免疫组化染色、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA)与上皮性钙粘蛋白(E-Cadherin)的双标免疫组化染色。兔抗 TGF- β_1 一抗由 Santa Cruz 公司提供,按 1:200 稀释,用北京中山生物技术有限公司二步法免疫组化检测试剂, DAB 显色。小鼠抗 α -SMA 一抗(1:200 稀释)和兔抗 E-Cadherin 一抗(1:100 稀释)由武汉博士德生物工程有限公司提供,用博士德公司 SABCD 双标免疫组化染色试剂盒染色, α -SMA 阳性显示紫蓝色, E-Cadherin 阳性显示红色。

图像分析:用北京航空航天大学计算机中心提供的医学彩色病理图像分析软件(CMIAS)进行病理图像分析。每只大鼠的病理片均在 100 倍显微镜下,视

野上、下、左、右、中各取 2 个肾小球(共 10 个),数码摄像头采集肾小球图像。在 PAS 染色中采集系膜基质着色区,画定肾小球毛细血管襻区域,CMIAS 进行肾小球分析,得出 10 个肾小球系膜基质面积/肾小球毛细血管襻面积比(肾小球系膜基质相对面积)的平均值。在 TGF-β₁ 免疫组化染色和 α-SMA 与 E-Cadherin 双标免疫组化染色中采集 TGF-β₁ 和 α-SMA 阳性区(不计色深),分别得出 10 个肾小球中 TGF-β₁、α-SMA 阳性区/肾小球毛细血管襻的面积比(肾小球 TGF-β₁、α-SMA 相对面积)。

4 统计学分析方法 用 SPSS 10.0 统计分析软件进行统计学分析,各组数据以均值 ± 标准差表示。总体数据为正态分布者用 One-Way ANOVA(单因素方差分析)作统计分析,方差具有齐性时用 Bonferroni 检验,方差不齐用 Tamhane's *t*₂ 检验作各组间均数两两比较。总体数据为非正态分布者用非参数独立样本 Mann-Whitney U 检验。α-SMA 与 TGF-β₁ 染色阳性面积比的相关性分析用二元变量相关分析。检验显著性水平设定为 *P* < 0.05。

结 果

1 各组大鼠一般检测指标比较 见表 1。所有糖尿病大鼠体重均显著低于正常对照组和单肾切除对照组(*P* < 0.01),缬沙坦和莫箭合剂治疗组与糖尿病组之间差异无显著性(*P* > 0.05);单肾切除对照组肾重较正常对照组显著增加(*P* < 0.01),而糖尿病组肾重又较单肾切除对照组显著增加,莫箭合剂治疗组肾重较糖尿病组轻(*P* < 0.01);24h 尿蛋白排泄量糖尿病组较单肾切除对照组显著升高(*P* < 0.01),血白蛋白水平显著降低,而莫箭合剂和缬沙坦治疗组较糖尿病组 24h 尿蛋白排泄量显著降低(*P* < 0.01),血白蛋白水平显著升高(*P* < 0.01);莫箭合剂治疗组 24h 尿蛋白排泄量较缬沙坦治疗组低(*P* < 0.05);3 组糖尿病大鼠血糖、血肌肝、血尿素氮差异无显著性(*P* >

0.05),但均高于单肾切除对照组(Glu、BUN :*P* < 0.01 S_{cr} :*P* < 0.05);单肾切除对照组血清肌酐清除率较正常对照组降低(*P* < 0.01)4 组行单肾切除的大鼠 CCr 之间差异无显著性(*P* > 0.05)。

2 肾组织病理及免疫组化 单肾切除糖尿病大鼠在 12 周时 PAS 染色可见肾小球系膜区增宽,细胞外基质增多,细胞数量未见增多,莫箭合剂和缬沙坦治疗组肾小球细胞外基质增多,病变较糖尿病组减轻,病理图像分析结果显示两个治疗组肾小球系膜基质相对面积均显著低于糖尿病组(*P* < 0.01),见表 2。

免疫组化染色显示,正常对照组和单肾切除对照组大鼠仅在个别肾小球内见到少量 TGF-β₁ 的阳性显色,糖尿病大鼠肾小球内可见显著的 TGF-β₁ 阳性显色,图像分析结果显示糖尿病组大鼠肾小球内 TGF-β₁ 阳性相对面积显著高于正常对照组和单肾切除对照组(*P* < 0.01),莫箭合剂和缬沙坦治疗组大鼠肾小球内 TGF-β₁ 的阳性显色面积较糖尿病组显著减少(图略),两个治疗组大鼠肾小球内 TGF-β₁ 阳性相对面积显著低于糖尿病大鼠(*P* < 0.01),见表 2。

所有大鼠肾脏小血管和出球入球小动脉 α-SMA 染色呈强阳性,正常组大鼠和单肾切除对照组大鼠肾小球内仅可见 α-SMA 染色阳性斑点,而糖尿病大鼠肾小球内可见显著的 α-SMA 阳性显色(图略),图像分析结果显示糖尿病大鼠肾小球内 α-SMA 阳性相对面积显著高于正常对照组和单肾切除对照组大鼠(*P* < 0.01);莫箭合剂和缬沙坦治疗组大鼠肾小球内 α-SMA 的阳性显色面积较糖尿病组显著减少,两个治疗组大鼠肾小球内 α-SMA 阳性相对面积显著低于糖尿病组(*P* < 0.01),见表 2。

对肾小球内 α-SMA 阳性相对面积和 TGF-β₁ 阳性相对面积进行二元变量相关性分析发现,二者呈显著正相关(*r* = 0.803, *P* < 0.01)。

表 1 各组大鼠一般检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	体重 (g)	肾重 (g)	Upro (mg/24h)	Glu (mmol/L)	S _{Cr} (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Alb (g/L)	CCr [ml/(min·kg)]
NC	8	415.8 ± 9.3	1.43 ± 0.05	15.90 ± 5.97	6.06 ± 0.53	60.55 ± 3.37	5.45 ± 0.56	35.30 ± 0.09	3.42 ± 0.33
QC	8	423.3 ± 27.7	2.18 ± 0.21 ^a	33.44 ± 10.07 ^a	6.53 ± 0.62	60.33 ± 4.45	8.44 ± 1.38 ^a	34.60 ± 0.17	2.79 ± 0.24 ^a
DM	8	278.8 ± 28.1 ^{a, b}	3.07 ± 0.35 ^{a, b}	107.82 ± 45.27 ^{a, b}	34.23 ± 1.86 ^{a, b}	70.50 ± 6.47 ^c	14.70 ± 3.60 ^{a, b}	27.90 ± 0.14 ^{a, b}	2.98 ± 0.54 ^a
ZY	9	253.3 ± 33.8 ^{a, b}	2.47 ± 0.43 ^{a, b, c}	25.13 ± 9.60 ^{c, d}	31.81 ± 4.51 ^{a, b}	70.82 ± 8.14 ^c	14.30 ± 2.46 ^{a, b}	30.10 ± 0.21 ^c	2.64 ± 0.58 ^a
VT	8	284.7 ± 37.9 ^{a, b}	2.70 ± 0.15 ^{a, b}	42.64 ± 13.52 ^c	29.64 ± 5.13 ^{a, b}	70.28 ± 5.83 ^c	11.40 ± 2.05 ^{a, b}	31.40 ± 0.14 ^c	2.83 ± 0.57 ^a

注:与 NC 组比较,^a*P* < 0.01;与 QC 组比较,^b*P* < 0.01;与 DM 组比较,^c*P* < 0.01;与 VT 组比较,^d*P* < 0.01;与 QC 组比较,^e*P* < 0.05

表 2 各组病理图像分析结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾小球系膜基质 相对面积(%)	TGF- β_1 相对 面积(%)	α -SMA 相 对面积(%)
NC	8	21.4 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.2
QC	8	24.1 $\pm$ 0.7 ^a	0.6 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2
DM	8	31.9 $\pm$ 2.0 ^{a,b}	20.2 $\pm$ 5.7 ^{a,b}	13.2 $\pm$ 3.8 ^{a,b}
ZY	9	25.7 $\pm$ 1.8 ^c	5.3 $\pm$ 2.6 ^c	5.4 $\pm$ 3.8 ^c
VT	8	24.5 $\pm$ 1.5 ^c	4.8 $\pm$ 2.0 ^c	3.0 $\pm$ 1.2 ^c

注 与 NC 组比较 ^a $P < 0.01$ 与 QC 组比较 ^b $P < 0.01$ 与 DM 组比较 ^c $P < 0.01$

讨 论

链脲佐菌素(STZ)糖尿病大鼠模型是最为常用的糖尿病动物模型 ,但保留双肾的 STZ 糖尿病大鼠要在很长一段时间后(9 ~ 12 个月)才可见到类似人类早期糖尿病肾病的病理改变^[3]。单肾切除 STZ 大鼠作为研究糖尿病肾病的动物模型在国内外都有应用^[4,5] ,这一动物模型可以在较短时间内出现糖尿病的肾脏病理改变 ,有利于对糖尿病肾病的发病机制和药物干预作用的研究。本实验中单肾切除对照组大鼠 12 周时观察其肾重明显比正常对照组大鼠高 ,说明单肾切除可以使大鼠肾脏肥大。糖尿病大鼠 12 周时可见到肾小球系膜区的增宽、细胞外基质的增加等糖尿病肾病的早期肾脏病理改变 ,24h 尿蛋白排泄量显著增加 ,可以认为单肾切除糖尿病大鼠在 12 周时已出现了糖尿病肾病改变。

组织胚胎学研究证明肾小球系膜细胞与血管平滑肌细胞具有相同起源 ,在胚胎肾小球发育过程中系膜细胞活跃增殖 ,并能合成大量的细胞外基质 ,分泌一系列重要的细胞因子 ,这有利于肾小球的形成 ,此时的系膜细胞有 α -SMA 的表达 ,被称为分泌/增殖型系膜细胞。体内成熟的系膜细胞更替缓慢 ,正常情况下几乎没有 α -SMA 的表达 ,被称为静止型系膜细胞。但在某些病理条件下 ,系膜细胞受到外界因素的刺激 ,可从静止型细胞转化为分泌/增殖型细胞 ,从而重新表达 α -SMA ,被称为细胞的表型转化 ,这一过程可能属于肾小球的自我修复。然而系膜细胞过度强烈的表型转化从而分泌大量的 ECM 可能正是许多肾小球疾病细胞外基质蓄积 ,最终造成肾小球硬化的原因^[6]。已有研究证明 IgA 肾病、非 IgA 系膜增殖性肾小球肾炎等增殖性肾小球疾病存在系膜细胞的表型转化 ,且 α -SMA 的表达强度与其疾病的预后明显相关^[1]。糖尿病肾病为非增殖性的肾小球疾病 ,是否存在系膜细胞的表型转化目前还不明确。有人用 2 型糖尿病病人肾活检取得的组织作体外系膜细胞培养 ,结果发现糖尿病病人的系膜细胞 α -SMA 的表达显著高于正常入系膜细胞 ,提示糖尿病肾病时可能也存在

系膜细胞的表型转化^[7]。本研究发现单肾切除糖尿病大鼠肾小球内 α -SMA 的表达显著增多 ,而同龄正常大鼠和单纯单肾切除大鼠肾小球内没有或仅少量见到 α -SMA 的表达 ,提示糖尿病本身是引起肾小球系膜细胞表型转化的原因 ,与大鼠衰老和单肾切除关系不大。糖尿病大鼠肾小球内 α -SMA 表达显著增多的同时 TGF- β_1 的表达也显著增多 ,二者呈显著的正相关 ,提示表型转化后的系膜细胞对 TGF- β_1 的表达显著增强。

临床及动物研究已经证明血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂防治糖尿病肾病的作用^[8] ,因而我们用血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦治疗单肾切除糖尿病大鼠 ,观察经治疗后的糖尿病大鼠肾小球系膜细胞表型转化的情况 ,我们发现缬沙坦治疗后 ,糖尿病大鼠 24h 尿蛋白明显降低 ,同时肾小球内 α -SMA 的表达受到显著抑制 ,TGF- β_1 的表达也明显降低。提示系膜细胞表型转化可能是诸多因素共同作用的结果 ,其中包括肾素-血管紧张素系统(RAS)的作用 ,RAS 系统被阻断后系膜细胞表型转化受到抑制 ,从而使系膜细胞对包括 TGF- β_1 在内的细胞因子合成和分泌减少 ,其合成和分泌 ECM 的功能也随之减弱。

中药菟箭合剂是根据中医对糖尿病肾病的理论认识 ,结合现代药理研究结果所组成的一个中药方剂。糖尿病肾病属中医消渴病的兼证 ,历代中医学家多认为其病机主要为肾虚、血瘀、水湿内停 ,如宋代《圣济总录》：“消渴病久 ,肾气受伤 ,肾主水 ,肾气虚衰 ,气化开阖不利 ,能为水肿” ;《实用中医内科学》：“五脏之伤 ,穷必及肾 ,消渴日久 ,肾气虚衰 ,不能蒸化水液 ,水液潴留 ,故演变成水肿” ;现代中医对糖尿病肾病的理论研究开始重视血瘀在其发病机制中的作用^[9]。菟箭合剂由菟丝子、鬼箭羽、汉防己三味中药组成 ,菟丝子味甘性温 ,归肝、肾、脾经 ,本方中用菟丝子作为君药 ,既补肾阴又补肾阳 ,鬼箭羽首见于《日华子本草》 ,味苦 ,性寒 ,具有破血、通经作用 ,常用于血瘀诸症 ,汉防己味苦、辛 ,性寒 ,归膀胱、脾、肾经 ,具有除湿利水之功。本方中用鬼箭羽和汉防己为臣药 ,以治疗瘀血、水湿内停之兼证 ,全方达到补肾、活血、利水之功效 ,现代药理研究发现菟丝子中含有槲皮素 ,有研究报告槲皮素对糖尿病大鼠有肾脏保护作用^[10] ,鬼箭羽水煎剂可降低糖尿病小鼠全血粘度^[11] ,汉防己中所含的汉防己甲素可减少肾病综合征模型大鼠肾小球细胞外基质的蓄积^[12]。本研究应用这三味中药组成的菟箭合剂对单肾切除糖尿病大鼠治疗 12 周 ,观察到菟箭合剂可以非常显著地减少大鼠 24h

尿蛋白排泄量,肾组织病理可见肾小球系膜区增宽程度较未予治疗的糖尿病大鼠减轻,也可见到肾小球内 α -SMA 和 TGF- β_1 的表达同时减少,因而肾小球系膜细胞表型转化和 TGF- β_1 的增多与糖尿病肾病的病变程度明显相关。与缬沙坦治疗组大鼠比较,菟箭合剂治疗组大鼠 24h 尿蛋白排泄量更低,提示菟箭合剂在降低糖尿病大鼠尿蛋白排泄量的作用上可能比缬沙坦更有效。

总之,本研究的结果表明,糖尿病大鼠存在显著的肾小球系膜细胞转分化,系膜细胞转分化与肾小球内 TGF- β_1 表达增多明显相关;血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦治疗后可明显抑制糖尿病大鼠系膜细胞转分化和 TGF- β_1 的表达;中药菟箭合剂治疗后可显著降低糖尿病大鼠 24h 尿蛋白排泄量,明显抑制糖尿病大鼠系膜细胞转分化和 TGF- β_1 的表达,是一个值得进一步研究的中药方剂。

参 考 文 献

- 1 Kaneko Y, Nakazawa K, Higuchi M, et al. Glomerular expression of alpha-smooth muscle actin reflects disease activity of IgA nephropathy. *Pathol Int* 2001;51:833—844.
- 2 Yokozawa T, Nakagawa T, Wakaki K, et al. Animal model of diabetic nephropathy. *Exp Toxicol Pathol* 2001;53:359—363.
- 3 Adlers. Structure-function relationships in diabetic nephropathy:

lesions and limitation. *Kidney Int* 1997;52:S42—S45.

- 4 Kohzuki M, Wu XM, Kamimoto M, et al. Renal-protective effect of nondepressor dose of cicletanine in streptozotocin diabetic rats. *J Hypertens* 1999;17(5):695—700.
- 5 马 骥,张汝忠,杨海春,等.阻断 T 型钙通道可减轻糖尿病大鼠的蛋白尿和肾病理改变. *中华肾脏病杂志* 2000;16(2):93—97.
- 6 王 玉,李晓玫. α -肌动蛋白在肾系膜细胞重塑过程中的变化及其意义. *国外医学泌尿系统分册* 1997;17(4):172—175.
- 7 刘志红,陈朝红,李颖健,等.2 型糖尿病肾病患者肾小球系膜细胞表型及功能改变. *中华医学杂志* 2001;81(22):1369—1373.
- 8 Ruilope LM. Valsartan and the kidney: review of preclinical and clinical data. *Adv Ther* 2001;18:57—66.
- 9 郭赛珊.治疗糖尿病肾病的经验体会. *中国中西医结合杂志* 1996;16(1):3—5.
- 10 徐向前,张荔群,王庆彪,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用. *中华内分泌代谢杂志* 2001;17(5):316—319.
- 11 尚文斌,程海波,唐含艳.鬼箭羽对糖尿病小鼠血糖及全血粘度的影响. *南京中医药大学学报(自然科学版)* 2000;16(3):166—167.
- 12 董兴刚,安增梅,杨海春.汉防己甲素对肾病综合征大鼠肾小球细胞外基质的作用. *中华肾脏病杂志* 2000;16(2):115—117.

(收稿 2002-11-20 修回 2003-07-10)

《中西医结合肝病杂志》2004 年征订启事

《中西医结合肝病杂志》是由中国中西医结合学会与湖北中医学院主办的、国内外肝病领域内唯一的一份中西医结合的国际标准连续出版物,系中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊。本刊以国内外知名的肝病专家为学术顾问,严格遵循“基础与临床并重”、“普及与提高兼顾”、“中西医结合”的办刊宗旨,力求以最快的速度如实报道国内外中西医防治肝病的新理论、新成果、新进展、新动向、新疗法、新药物、新经验。深受广大肝病临床和科研工作者的喜爱。本刊所设栏目有专论、临床论著、基础理论研究、实验研究、临床检验、老中医心法、经验交流、病例报告、讲座、综述、会议纪要、患者之友、思路与方法等。

本刊为双月刊,逢双月末出版,国际大 16 开,64 页,每期定价 5.00 元,全年 30.00 元。国内外公开发行,可在全国各地邮局订阅,邮发代号 38-179,如错过邮局订阅,可直接汇款至本刊编辑部邮购。编辑部地址:武汉市武昌区花园山 4 号,邮政编码:430061。电话 027-88929354,88854726。

《中国中西医结合耳鼻喉科杂志》征稿征订启事

本刊是由中国科协主管、中国中西医结合学会主办、国内外公开发行的学术期刊。为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。办刊宗旨是发扬中西医结合所长,贯彻中医与西医、理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映本学科理论与临床研究成果和进展,进行学术交流和促进学术水平的提高。本刊设有基础研究、临床研究、经验与教训、短篇报道、基层园地、护理园地、继续教育讲座及综述等栏目。

欢迎广大中医、西医及中西医结合耳鼻喉科、口腔科的临床、教学及科研工作者踊跃撰写论文,对各级科研课题、科研成果论文予以优先发表,欢迎广大同道积极订阅杂志,并欢迎有关厂商刊登广告。

本刊为大 16 开,52 页,双月刊,每期定价 7.00 元,全年 42.00 元。邮发代号 26-143,全国各地邮局(所)均可订阅,漏订者可直接与编辑部联系邮购。编辑部地址:安徽省安庆市孝肃路 42 号,邮政编码 246004。电话 0556-551310 转 6211,5519852,传真:0556-5545966,电子信箱:ent93@hotmail.com