

心肝宝胶囊对阿霉素肾病大鼠的肾脏保护作用

刘茂静¹ 王娜¹ 齐敏¹ 梁素忍¹ 甄军晖² 冯进波³ 胡昭¹

摘要 **目的** 研究心肝宝胶囊对阿霉素肾病大鼠的肾脏保护作用。**方法** 雄性 SD 大鼠 40 只,随机分为正常对照组、阿霉素肾病模型组(模型组)、贝那普利组、心肝宝胶囊组(心肝宝组)。采用左侧肾脏切除加尾静脉重复注射阿霉素的方法建立阿霉素肾病模型。术后 1 周心肝宝组给予心肝宝胶囊 500 mg/(kg·d)灌胃,贝那普利组给予贝那普利 4 mg/(kg·d)灌胃。用药第 8 周后观察各组大鼠 24 h 尿蛋白定量、血生化,取肾组织于光镜、电镜下观察肾脏病理变化,应用免疫组化方法测定肾组织纤维连接蛋白(FN)、胶原-IV(COL-IV)、骨调素(OPN)的表达,采用荧光定量 RT-PCR 测量肾组织分子生物学指标相对表达值。**结果** 心肝宝组 24 h 尿蛋白定量、尿素氮、血肌酐、血脂较模型组明显降低;肾小球系膜基质比心肝宝组较模型组明显减少;肾组织的 FN、COL-IV、OPN 表达心肝宝组较模型组明显减少;同样,肾组织转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)及 PAI-1 mRNA 的表达明显减少。**结论** 心肝宝胶囊对阿霉素肾病模型,能发挥肾脏保护作用,可能是通过减少蛋白尿的排泄,纠正脂代谢紊乱,抑制细胞外基质的过度积聚,减少致纤维化因子的表达,改善肾脏病理损害而实现的。

关键词 阿霉素肾病;肾纤维化;心肝宝胶囊;贝那普利

The Renal Protective Effect of Xinganbao Capsule in Adriamycin Induced Nephropathy Rats LIU Mao-jing, WANG Na, QI Min, et al *Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan (250012)*

ABSTRACT **Objective** To study the renal protective effect of Xinganbao Capsule on rats with adriamycin induced nephropathy (AIN). **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into four groups, i. e. the normal control group (N), the AIN model group (M), the Benazepril group (B), and the Xinganbao Capsule group (X). AIN rat model was established by left unilateral nephrectomy and repeated caudal vein injection of adriamycin. Gastric perfusion of Xinganbao Capsule (at the dose of 500 mg/kg per day) and Benazepril (at the dose of 4 mg/kg per day) was given to rats in the X group and the B group respectively one week after nephrectomy. Rats were sacrificed at the 8th week after medication. The 24-h urinary protein excretion (24 h-UP) and blood biochemical indices were determined. Renal tissues were collected for pathological changes under light and electron microscopes. Expressions of fibronectin (FN), collagen IV (COL-IV), and osteopontin (OPN) in renal tissues were detected by immunohistochemistry. mRNA levels of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were measured by fluorescent Real-time PCR. **Results** When compared with the model group, 24 h-UP, blood urea nitrogen (BUN), and serum creatinine (Scr), and blood lipids levels were significantly lowered in the X group. The mesangial matrix percentage was less in the X group than in the M group. Renal FN, COL-IV, and OPN expressions more significantly decreased in the X group than in the M group. Similarly mRNA expressions of TGF- β_1 , TIMP-1, PAI-1 in renal tissues obviously decreased. **Conclusion** Xinganbao Capsule could exert its renal protective action possibly through reducing the urinary protein excretion, correcting lipid metabolic disturbance, inhibiting excessive accumulation of extracellular matrix, decreasing the expression of fibrosis factors, and improving the pathological damage of kidneys in the AIN rat model.

KEYWORDS adriamycin induced nephropathy; renal fibrosis; Xinganbao Capsule; Benazepril

肾脏纤维化是各种慢性肾脏病(CKD)终末期的共

同表现,它是一种慢性进行性发展的病理过程,最终将进展为终末期肾衰竭而需要透析或肾移植等替代治疗。如何延缓肾脏纤维化的发生和发展,已成为目前防治肾脏疾病的关键要素。心肝宝胶囊是由新鲜冬虫夏草经人工发酵培养而获得的发酵虫草菌丝体-粉红胶霉菌。本实验通过改良的阿霉素(ADR)

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(No. 2007BAI04B10)

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院肾内科(济南 250012);2. 山东大学医学院病理科(济南 250012);3. 山东大学教育部与卫生部心血管功能与重构重点实验室(济南 250012)

通讯作者:胡昭, Tel: 0531-82169409, E-mail: schuzhao2010@163.com

肾病大鼠肾纤维化模型^[1],探讨心肝宝胶囊对慢性肾纤维化模型大鼠肾脏的保护作用,为临床治疗提供理论依据。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 成年雄性 SD 大鼠 40 只,体重 280 ~ 300 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,饲养于山东大学实验动物中心。

1.2 药物与试剂 心肝宝胶囊由纯人工虫草菌丝-粉红胶囊霉菌组成(生药 0.25 g/粒),购自河北长天药业有限公司,贝那普利购自北京诺华制药有限公司,ADR 由意大利法玛西亚普强公司生产。骨调素(OPN)、纤维连接蛋白(FN)、胶原-IV(COL-IV)兔抗大鼠一抗和即用型链霉素亲和素-生物素-过氧化酶复合物(strept avidin-biotin peroxidase complex, SABC)、免疫组化试剂盒(SA1022)购于武汉博士德生物工程有限公司;TRIzol 试剂盒由 Invitrogen 公司生产,RT-PCR 试剂盒由 Promega 公司生产,引物由上海博亚生物技术有限公司合成三磷酸脱氧核苷(dNTPs)、核酸染料(SYBR Green)由 Takara 公司生产。

2 方法

2.1 动物模型制作 实验动物自由饮水进食,适应环境 1 周后将其随机分为正常对照组、ADR 肾病模型组(简称模型组)、心肝宝胶囊组(简称心肝宝组)和贝那普利组,每组 10 只。模型组、心肝宝组、贝那普利组根据改良的 ADR 肾病大鼠肾纤维化模型的方法^[1,2]制作肾病模型:10% 水合氯醛 3 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠,置于无菌手术台,腹部右旁正中切口,暴露左侧肾脏,行左肾切除。术后第 7 天尾静脉注射 ADR 5 mg/kg,术后每只大鼠予青霉素 G 注射液 2 万 U/d 腹腔注射,第 4 周后尾静脉注射 ADR 3 mg/kg;正常对照组尾静脉注射等量生理盐水。首次尾静脉注射 ADR 后心肝宝胶囊组每天给予心肝宝胶囊 500 mg/kg 灌胃,贝那普利组每天给予贝那普利 4 mg/kg 灌胃,正常对照组和模型组每天给予等量自来水灌胃。灌胃时间为 8 周。实验过程中模型组大鼠死亡 1 只,已补齐。

2.2 标本收集 实验第 8 周末测定 24 h 尿蛋白定量;以 10% 水合氯醛 3 mL/kg 腹腔麻醉,经腹主动脉采血,共收集 5 mL 非抗凝血,离心后取出血清 1 mL,用以检测尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、血浆总蛋白(TP)、血浆白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG);然后摘右侧肾,用生理盐水冲洗组织

后分成 3 部分:取部分肾组织置于 10% 中性福尔马林中以制作石蜡切片,备做光镜和免疫组化检查;取约 1 mm³ 大小的肾皮质用于电镜检查;取部分肾皮质置于 -80 ℃ 冰箱中,以备做 RT-PCR。

2.3 肾组织病理检查 经固定后的肾脏标本,经常规梯度脱水,石蜡包埋,2 ~ 3 μm 厚切片,行 HE、PAS 染色;4 ~ 5 μm 厚切片,备做免疫组化。染色后光镜下观察病理变化,显微镜 200 倍下分别在左上、左下、右上、右下、中间各取 2 个视野,每张切片共 10 个视野,运用 Image-Pro Plus 5.1 图像分析软件测定肾小球面积(GA)、肾小球细胞外基质面积(ECM),计算 ECM/GA 比值^[3]。

取约 1 mm³ 大小肾皮质用含 15% 戊二醇的二甲砷盐缓冲液固定 4 h 后再固定于 1% 锇酸, Epon 812 包埋,切片厚 50 nm,铀铅双重染色,日立 H600 型透射电镜下观察肾小球和肾小管间质的超微结构。

2.4 免疫组织化学检测 (1) 石蜡切片常规二甲苯脱蜡和梯度酒精水化;(2) 蒸馏水冲洗 3 次, 3 min/次;(3) 3% 过氧化氢溶液,室温下孵育 20 min;(4) 柠檬酸盐缓冲液对组织抗原进行微波修复 10 min, 室温冷却 30 min 后,蒸馏 PBS 冲洗 3 次, 3 min/次;(5) 5% 山羊血清封闭,室温孵育 20 min;(6) 甩去血清滴加 OPN、Col-IV、FN 一抗(1:200),以 PBS 代替一抗作为阴性对照,4 ℃ 孵育过夜;(7) 室温复温 30 min, PBS 冲洗 3 次, 5 min/次;滴加酶标抗鼠/兔聚合物, 37 ℃ 温箱下孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次, 3 min/次;(8) 滴加新鲜配制 DAB 溶液,显微镜下控制显色时间;流水冲洗 10 min,苏木素复染,1% 盐酸分化,流水冲洗;(9) 梯度酒精脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶封片。细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性结果,以 ImagePro 5.1 计算机图像分析系统对肾组织免疫组化结果行半定量分析,用平均光密度(OD)表示阳性物质的相对含量。

2.5 RT-PCR 检测 采用实时荧光定量 RT-PCR 检测肾组织中转化生长因子-β₁(TGF-β₁)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)及纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)mRNA 表达。引物用 Prime3 设计,以 β-肌动蛋白(β-actin)做为内参照。应用 TRIzol 试剂盒抽提总 RNA,逆转录成 cDNA,SYBR-Green 法进行 PCR 检测,相对定量分析法(2^{-ΔΔCt}法)进行分析。ΔΔCt = [Ct(实验组基因)-Ctβ-actin(实验组基因)] - [Ct(对照组基因)-Ctβ-actin(对照组基因)], 2^{-ΔΔCt}表示实验各处理组目的基因 mRNA 的相对表达量^[4]。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行组

间单因素方差分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 24 h 尿蛋白定量、血 TP、ALB、TC、TG、BUN、SCr 比较(表 1) 模型组与正常对照组比较,血 TP、ALB 明显降低($P < 0.05$),血 TC、TG、BUN、SCr 及 24 h 尿蛋白定量均明显升高($P < 0.05$);心肝宝组、贝那普利组与模型组比较,血浆 TP 升高,TC、TG、BUN、SCr 及 24 h 尿蛋白降低($P < 0.05$);血浆 ALB 贝那普利组与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),心肝宝组较模型组升高($P < 0.05$)。心肝宝组在改善血浆蛋白方面优于贝那普利组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 肾组织病理变化(图 1) 光镜:HE、PAS 染色,正常对照组肾小球结构清晰,细胞核均为蓝色,细

胞质均为红色;模型组肾组织主要为慢性病变,出现系膜细胞增生和上皮细胞空泡变性,系膜基质增多,毛细血管塌陷并球囊粘连,间质炎性细胞增多,可见纤维化及蛋白管型,部分局灶节段性硬化改变。心肝宝组、贝那普利组系膜细胞轻度增生,病变明显轻于模型组。

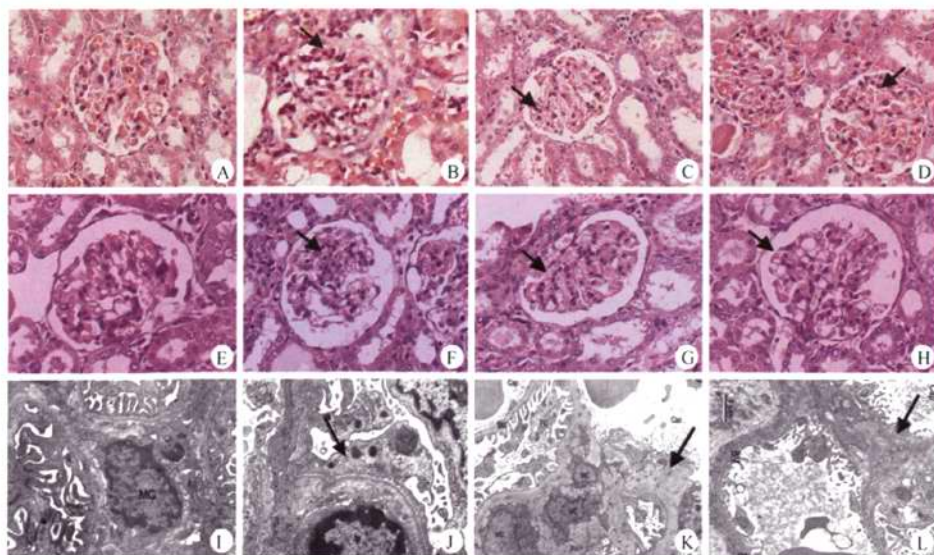
正常对照组 ECM/GA 值为 0.30 ± 0.03 ;模型组为 0.63 ± 0.04 ,贝那普利组为 0.48 ± 0.04 ,心肝宝组为 0.53 ± 0.05 ,其他 3 组与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

电镜:正常对照组肾小球结构正常,基膜厚薄一致,毛细血管腔充盈,足突排列规则,内皮孔分布均匀。模型组内皮细胞增生,基底膜部分增厚,厚薄不一,结构疏松,系膜基质增生,系膜细胞插入,足突广泛融合,足细胞基质中充满了高密度颗粒。心肝宝组、贝那普利组病变明显轻于模型组。

表 1 各组 24 h 尿蛋白定量及血 BUN、SCr、TP、ALB、TC、TG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白 (mg/24 h)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照	10	17.01 ± 0.05	8.75 ± 1.04	52.21 ± 7.50	66.33 ± 2.73	27.17 ± 1.47	1.61 ± 0.39	0.33 ± 0.04
模型	10	$49.37 \pm 2.25^*$	$36.78 \pm 8.56^*$	$161.50 \pm 18.5^*$	$38.00 \pm 1.41^*$	$17.67 \pm 2.16^*$	$10.12 \pm 0.99^*$	$3.19 \pm 1.10^*$
贝那普利	10	$37.15 \pm 1.26^{*\Delta}$	$23.38 \pm 2.25^{*\Delta}$	$99.74 \pm 6.63^{*\Delta}$	$44.67 \pm 2.42^{*\Delta}$	$18.38 \pm 0.92^*$	$3.97 \pm 0.77^{*\Delta}$	$0.85 \pm 0.26^{\Delta}$
心肝宝	10	$41.04 \pm 4.23^{*\Delta}$	$23.09 \pm 4.62^{*\Delta}$	$96.78 \pm 23.45^{*\Delta}$	$55.01 \pm 5.25^{*\Delta\Delta}$	$21.67 \pm 1.63^{*\Delta\Delta}$	$3.73 \pm 0.37^{*\Delta}$	$0.63 \pm 0.15^{\Delta}$

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与贝那普利组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A-D 为 HE 染色结果($\times 400$),E-H 为 PAS 染色结果($\times 400$),I-L 为电镜结果($\times 5000$),A、E、I 为正常对照组,B、F、J 为模型组,C、G、K 为贝那普利组,D、H、L 为心肝宝组

图 1 各组大鼠肾组织 HE 染色、PAS 染色及电镜结果

3 各组大鼠肾组织 FN、Col-IV 及 OPN 表达比较 (表 2、图 2) 免疫组化染色 Col-IV 阳性部位为肾小球毛细血管壁基底膜、肾小管基底膜, FN、OPN 表达主要位于系膜细胞、部分内皮细胞、肾小管上皮细胞胞浆中。模型组 FN、Col-IV、OPN 表达较正常对照组明显增强 ($P < 0.05$); 心肝宝组、贝那普利组 FN、Col-IV、OPN 表达较模型组明显改善 ($P < 0.05$)。表明心肝宝胶囊可以下调阿霉素肾病大鼠的 FN、Col-IV、OPN 表达。

表 2 各组大鼠肾组织 FN、Col-IV 及 OPN 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OPN	Col-IV	FN
正常对照	10	7.87 ± 0.22	11.78 ± 0.44	4.99 ± 0.22
模型	10	18.76 ± 0.23*	25.90 ± 0.64*	20.40 ± 1.48*
贝那普利	10	13.25 ± 0.41 [△]	12.98 ± 0.37 [△]	18.43 ± 0.45 [△]
心肝宝	10	15.25 ± 1.45 [△]	17.35 ± 2.51 [△]	18.67 ± 1.94 [△]

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

4 各组大鼠肾组织 TIMP-1、TGF- β_1 及 PAI-1 表达比较 (表 3) 与正常对照组比较, 模型组 TIMP-1、TGF- β_1 及 PAI-1 表达量显著升高 ($P < 0.05$); 心肝宝组、贝那普利组与模型组比较均显著降低 ($P < 0.05$); 心肝宝组 TIMP-1、PAI-1 表达量较贝那普利组显著降低 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠 TIMP-1、TGF- β_1 及 PAI-1 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

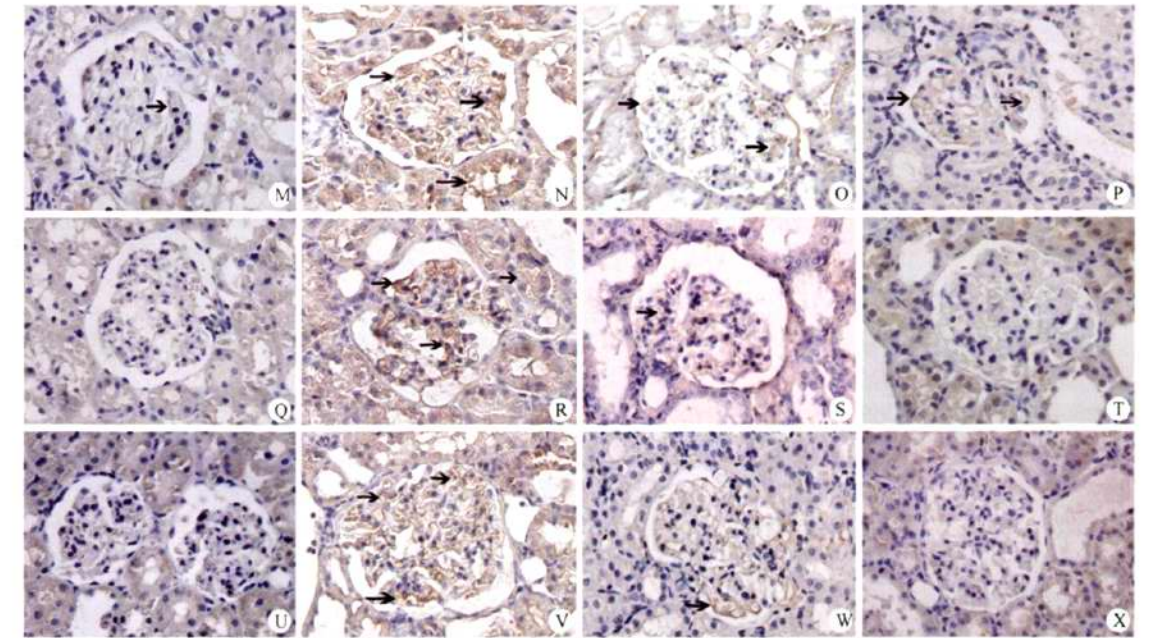
组别	n	TIMP-1	TGF- β_1	PAI-1
正常对照	10	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型	10	3.15 ± 1.15*	11.41 ± 3.50*	36.07 ± 5.13*
贝那普利	10	1.71 ± 0.40* [△]	3.51 ± 0.87 [△]	18.87 ± 4.73* [△]
心肝宝	10	0.63 ± 0.15 [△] [▲]	1.51 ± 0.36 [△]	1.29 ± 0.16 [△] [▲]

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$; 与贝那普利组比较, [▲] $P < 0.05$

讨 论

各种慢性肾脏病最终结局是肾组织纤维化, 导致肾脏功能衰竭。肾组织纤维化的本质是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度积聚和沉积, 以及成纤维细胞的增生。ECM 的主要成分包括 FN、COL-IV、LN 和蛋白聚糖等, 体内多种细胞、细胞因子参与其合成和降解过程^[5,6]。

FN 在正常肾组织中主要分布于肾小球系膜区, 在肾脏纤维化中是一种始动因素, 可能诱导 IV 型胶原的形成、促进肾小球硬化和肾间质纤维化^[7]。IV 型胶原是基底膜中的主要胶原蛋白, 它穿透整个肾小球基底膜形成胶原纤维网, 并通过结合细胞黏附分子起到机械屏障作用; 其合成和分泌增多, 降解减少是许多肾脏疾病发展、细胞外基质积聚的重要参与因素之一^[8]。



注: M-P 为 Col-IV 表达结果 ($\times 400$), Q-T 为 FN 表达结果 ($\times 400$), U-X 为 OPN 表达结果 ($\times 400$), M、Q、U 为正常对照组, N、R、V 为模型组, O、S、W 为贝那普利组, P、T、X 为心肝宝组

图 2 各组大鼠肾组织免疫组化染色结果

TGF- β_1 是目前已知作用最强的致纤维化细胞因子之一,在体外,TGF- β_1 作为一个独立的因素能刺激系膜细胞、间质成纤维细胞、肾小管上皮细胞转分化成为产生基质的纤维细胞,促进胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖的合成^[9]。OPN 是一种分泌性酸性糖蛋白,近来研究发现 OPN 是巨噬细胞的化学趋化因子和黏附分子,其上调的程度及部位决定着巨噬细胞募集的程度和部位,因此影响着肾小球硬化及间质纤维化的严重程度^[10,11]。ECM 的降解系统主要有基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织因子(MMPs/TIMPs)及纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制物(PA_s/PAI_s),其功能紊乱与细胞间质降解减少、堆积过多密切相关。多种动物模型及临床肾病患者肾组织中均发现 MMPs 活性下降和 TIMPs 活性增高;且发现 TIMP-1 在硬化的肾小球中大量表达,并与血清肌酐、系膜增殖程度、肾小球硬化程度和间质纤维化程度均有显著的相关性,表明 TIMP-1 可能通过抑制 ECM 降解来促进 ECM 积聚,最终导致肾组织纤维化和肾衰竭^[12,13]。组织内 PAI-1 水平升高或活性增强,可抑制 PA 对 ECM 的降解,而 PA 活性降低又能使 MMP 前体转变成 MMP 减少,因此阻断纤溶酶活化将会阻断 ECM 的所有降解过程。

心肝宝胶囊主要成分是由新鲜冬虫夏草经人工发酵培养,获得发酵虫草菌丝体-粉红胶霉菌,其化学成分和药理作用与天然虫草十分相近,其主要成分为虫草素、虫草酸、虫草多糖、超氧化物歧化酶、维生素、氨基酸及微量元素等,临床用于心律失常、慢性肝炎、肾病综合征、呼吸系统疾病、血液病、神经衰弱,并作为抗肿瘤药物的辅助用药,均取得较好疗效。应用心肝宝治疗慢性肾衰竭也取得一定的疗效,它能降低血尿素氮、血肌酐、尿酸,减少患者的透析次数^[14]。文献报道,心肝宝胶囊可能通过降低 TGF- β_1 途径而减少糖尿病肾病患者尿白蛋白的排泄^[15]。

本课题从肾组织纤维化的各个环节进行深入研究,发现心肝宝胶囊可以:(1)减少蛋白尿、提高血浆总蛋白及白蛋白,降低血尿素氮、血肌酐,调节血脂;(2)改善肾脏病理状态,减轻系膜基质,减轻肾脏病理损伤;(3)降低肾组织 FN、Col-IV 的高表达,从而减少细胞外基质的蓄积;(4)降低肾组织 OPN 的表达,减轻由此介导的巨噬细胞的浸润、肾小管间质损伤及纤维化的形成;(5)明显降低肾组织内 TGF- β_1 的表达,减轻其对系膜细胞、间质成纤维细胞、肾小管上皮细胞的刺激;(6)明显抑制肾组织内 TIMP-1 表达,增强 ECM 降解,减轻 ECM 聚集;(7)抑制 PAI-1 高表达,改

善纤溶酶活化,加快 ECM 降解。

综合以上研究结果,心肝宝胶囊具有明确的肾脏保护作用,其机制可能与降低蛋白尿、改善肾功能、纠正脂代谢紊乱、改善肾脏病理损伤,减少细胞外基质的蓄积,加强细胞外基质的降解,减轻肾组织纤维化有关。

参 考 文 献

- [1] 亓敏,王娜,梁素忍,等. 尿毒清对阿霉素肾病大鼠肾纤维化的保护作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2010,26(8): 629-633.
Qi M, Wang N, Liang SR, et al. Protective effect of Niaoduling on the fibrosis in adriamycin nephropathy rats [J]. Chin J Nephrol, 2010,26(8):629-633.
- [2] 支勇,曹式丽. 阿霉素肾病动物模型的国外研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10):933-935.
Zhi Y, Cao SL. Foreign advances of adriamycin induced nephropathy animal models [J]. Chin J Integr Tradit West Med Nephrol, 2008,9(10):933-935.
- [3] 张碧丽,李志军,宋兰云,等. 参麦、苯那普利综合治疗局灶节段性肾小球硬化的实验研究[J]. 天津医药, 2002,30(9):549-552.
Zhang BL, Li ZJ, Song LY, et al. Experimental study on treatment of focal segmental glomerulosclerosis with combination of Shenmai Injection with benazepril [J]. Tianjing Med J, 2002,30(9):549-552.
- [4] Schuppan D, Koda M, Bauer M, et al. Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2000,63(4):366-370.
- [5] Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies [J]. Kidney Int, 2002,62(1):137-146.
- [6] 曹灵,孙兴旺,马跃容. 基质金属蛋白酶组织抑制物-1 与肾脏疾病[J]. 泸州医学院学报, 2005,28(1):87-88.
Cao L, Sun XW, Ma YR. Matrix metalloproteinase inhibitor-1 and renal diseases [J]. J Luzhou Med Coll, 2005,28(1):87-88.
- [7] 王颖航,王耀献,赵宗江,等. 肾炎抗炎液对 5/6 肾切除大鼠肾组织 FN 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2007,30(6):409-412.
Wang YH, Wang YX, Zhao ZJ, et al. Influence of Shenyan Fangshuai Solution on kidney FN expression in rats with 5/6 of nephrectomy [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2007,30(6):409-412.
- [8] Kimura M, Asano M, Abe K, et al. Role of atrophic changes in proximal tubular cells in the peritubular deposition of type IV collagen in a rat renal ablation model [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005,20(8):1559-1565.
- [9] 王颖航,潘志,南红梅,等. 肾纤维化的分子病理机制探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006,7(1):34-37.
Wang YH, Pan Z, Nan HM, et al. Study on molecular pathomechanism of renal fibrosis [J]. Chin J Integr Tradit West Med Nephrol, 2006,7(1):34-37.
- [10] Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, et al. Expression, roles, re-

- ceptors and regulation of osteopontin in the kidney[J]. Kidney Int, 2001, 60(5):1645-1657.
- [11] Shui HA, Ka SM, Yang SM, et al. Osteopontin as an injury marker expressing in epithelial hyperplasia lesions helpful in prognosis of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Transl Res, 2007, 150(4):216-222.
- [12] Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(3):F905-911.
- [13] Han SY, Jee YH, Han KH, et al. An imbalance between matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 contributes to the development of early diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(9):2406-2416.
- [14] 李子龙,任青,严海东. 爱西特片合并心肝宝治疗慢性肾功衰竭的临床研究[J]. 中华临床医药, 2002, 15(3):35-37.
- Li ZL, Ren Q, Yan HD. Clinical research of Aixite Tablet combined with Corelyceps Sinensis on treatment of chronic renal failure[J]. J Chin Clin Med, 2002, 15(3):35-37.
- [15] 吴耀俊. 心肝宝对糖尿病肾病患者尿中转化生长因子 β_1 排出量的影响[J]. 临床荟萃, 2008, 23(4):286-288.
- Wu YJ. Effect of Xinganbao on the urinary excretion of TGF- β_1 of diabetic nephropathy[J]. Clin Focus, 2008, 23(4):286-288.

(收稿:2010-11-22 修回:2011-01-18)

全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会征文通知

中国中西医结合学会定于 2011 年 11 月在北京召开“全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会”。届时将邀请我国中西医结合领域的资深专家、著名学者、研究人员和中西医结合工作者齐聚北京,共同研讨我国中西医结合发展的战略问题和关键问题。欢迎大家踊跃投稿,到会交流。现将征文事项通知如下。

会议主题

- (1) 以“实行中西医结合 发展传统医药学”为主题,探讨新形势下中西医结合的地位与作用、发展思路与途径;
- (2) 总结中西医结合研究进展,交流中西医结合学术成果;
- (3) 回顾和纪念中国中西医结合学会成立三十周年历程。

征文内容

- (1) 探讨中西医结合医学的地位和作用,新形势下发展中西医结合的思路、途径与方法;
- (2) 传统医学和现代医学各自的优势与不足;传统医药学与现代医药研究如何更好地结合;
- (3) 中西医结合工作取得的具体成绩和当前存在的主要问题,重点总结中西医结合科研、医疗、教育工作的成绩和存在问题,在此基础上提出进一步推动中西医结合工作的建议;
- (4) 中西医结合临床医学研究进展,以内科系统疾病为重点,包括心血管、呼吸、消化、神经、血液、内分泌、肿瘤、老年病、急救、灾害、肝病、风湿、变态反应、肾脏、心身、养生康复等各科疾病的中西医结合研究重点、研究思路以及临床诊疗经验总结,中西医结合新方法、新技术介绍和探讨等;
- (5) 中西医结合内科的临床诊疗路径和临床共性问题的研究与探讨;
- (6) 中国中西医结合学会成立三十周年历程的历史回顾和经验总结;
- (7) 其他中西医结合相关内容。

征文要求

- (1) 来稿要求主题突出,观点鲜明,科学性、先进性、可行性强。
- (2) 来稿未在公开发行的学术刊物上发表过。
- (3) 来稿务请注明作者工作单位、职务职称、通讯地址(含邮编)和手机号码。
- (4) 论文字数在 4 000 字以内,顺序为:文题、单位、邮编、作者姓名、摘要、正文。
- (5) 论文排版采用 WORD 文档格式,标题为 4 号黑体字,正文为小 4 号宋体字。电子稿以电子邮件附件方式发送至 caim@caim.org.cn。来邮必复,如未见回复,请再次发送;如为打印稿,请邮寄至:北京市东直门内南小街 16 号(邮编 100700) 中国中西医结合学会,信封左下角注明“结合战略研讨会投稿”字样,并随信附寄含电子版 U 盘或光盘。
- (6) 截稿日期:2011 年 9 月 30 日。

其他事宜

- (1) 会议具体时间、地点请待“会议报到通知”;
- (2) 联系人:孔令青、毛平, 010-64025672; 010-64014411 转 3023, 3026; 传真:010-64010688, E-mail:caim@caim.org.cn