

发酵虫草菌粉和泼尼松对急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管 Notch2/hes-1 信号通路活化的影响

黄仁发¹ 梁群卿² 程 新¹ 龙 韵¹ 吴金玉³

摘要 **目的** 探讨发酵虫草菌粉及泼尼松对急性马兜铃酸肾病(acute aristolochic acid nephropathy, AAAN)大鼠肾小管上皮细胞 Notch2/hes-1 信号通路的影响。**方法** 将 50 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、发酵虫草菌粉组(CS 组)、泼尼松组及 CS 加泼尼松组,每组 10 只。以马兜铃酸 A 纯品 100 mg/(kg·d)连续灌胃 3 天建立 AAAN 模型。CS 组予发酵虫草菌粉 5.0 g/(kg·d)灌胃,泼尼松组予泼尼松 0.5 mg/(kg·d)灌胃,CS 加泼尼松组予两药联合灌胃,连续 3 周。检测各组大鼠肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)],HE 染色观察肾脏病理改变,TUNEL 法检测肾小管上皮细胞凋亡,免疫组织化学法及 Western blot 法检测大鼠肾组织 Notch2/Hes-1 蛋白表达。**结果** HE 染色结果显示,正常组大鼠肾组织结构正常;模型组大鼠出现肾小管坏死改变;泼尼松组、CS 组及 CS 加泼尼松组肾小管病理明显改善。与正常组比较,模型组大鼠 BUN 和 SCr 水平、肾小管间质半定量评分、凋亡细胞比例以及 Notch2/Hes-1 蛋白表达均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,CS 组、泼尼松组及 CS 加泼尼松组上述指标均显著降低($P < 0.01$)。以 CS 加泼尼松组降低更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** Notch2/hes-1 信号通路活化可能参与 AAAN 肾小管上皮细胞凋亡的发生。CS 及泼尼松对 AAAN 有肾保护作用,但联合干预疗效更佳,其机制可能与抑制肾组织 Notch2/hes-1 信号通路活化有关。

关键词 急性马兜铃酸肾病;Notch2/hes-1 信号通路;发酵虫草菌粉;泼尼松;细胞凋亡

Effect of Fermented Cordyceps Powder and Prednisone on the Notch2/hes-1 Signaling Activation in the Kidney Tubules of Rats with Acute Aristolochic Acid Nephropathy HUANG Ren-fa¹, LIANG Qun-qing², CHENG Xin¹, LONG Yun¹, and WU Jin-yu³ 1 Nephrology Department, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530011), China; 2 Health Care Center, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530011), China; 3 Nephrology Department, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530023), China

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of both fermented Cordyceps powder (CS) and prednisone on the Notch2/hes-1 signaling activation in the kidney tubules of rats with acute aristolochic acid nephropathy (AAAN). **Methods** Totally 50 SD rats were randomly divided into 4 groups, i.e., the normal group, the model group, the CS group, the prednisone group, and the CS plus prednisone group, 10 in each group. The AAAN rat model was induced by intragastric administration of pure aristolochic acid A at the daily dose of 100 mg/kg for 3 days. Rats in the CS group were administered with CS at the daily dose of 5.0 g/kg by gastrogavage, while those in the prednisone group were administered with prednisone at the daily dose of 0.5 mg/kg. Rats in the CS plus prednisone group were treated by CS and prednisone. All treatment lasted for 3 successive weeks. Kidney functions [urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr)] were detected. The pathological changes of kidneys were observed by Hematoxylin-Eo-

基金项目:广西自然科学基金资助项目(No. 桂科自 0832173)

作者单位:1.广西中医药大学附属瑞康医院肾内科(南宁 530011);2.广西中医药大学附属瑞康医院健康体检中心(南宁 530011);3.广西中医药大学第一附属医院肾内科(南宁 530023)

通讯作者:吴金玉, Tel:0771-5855356, E-mail:wujinyu0109@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.08.1116

sin staining. The apoptosis of the renal tubular epithelial cells was detected by TUNEL. The protein expressions of Notch2 and Hes-1 in the renal tissue were detected by immunohistochemical assay and Western blot. Results Results of HE staining showed the structure in the nephridial tissue was regular in rats of the normal group. The renal tubular necrosis occurred in the rats of the model group. The pathological changes of kidneys were obviously improved in the CS group, the prednisone group, and the CS plus prednisone group. Compared with the normal group, levels of BUN and SCr, semi-quantitative score of the tubular interstitial tissue, ratio of apoptotic cells, and expressions of Notch2 and Hes-1 proteins significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the aforesaid indices significantly decreased in the 3 treatment groups ($P < 0.01$). All indices decreased most obviously in the CS plus prednisone group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions Notch2/hes-1 signaling activation might be associated with apoptosis of renal tubular epithelial cells. Both CS and prednisone could play a nephroprotective role for AAAN. But CS plus prednisone could achieve the best effect. Inhabiting the Notch2/hes-1 signaling activation could be its nephroprotective mechanism.

KEYWORDS acute aristolochic acid nephropathy; Notch2/hes-1 signal pathway; fermented Cordyceps powder; prednisone; apoptosis

急性马兜铃酸肾病(acute aristolochic acid nephropathy, AAAN)是指一次或短期大量服用含有马兜铃酸成分的中草药而导致的急性肾衰竭,病理改变主要表现为肾小管坏死^[1]。前期研究证实,加味附子理中汤通过上调 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma / leukemia-2, bcl-2)和下调 bcl-2 基因关联 x 蛋白(B cell lymphoma / leukemia-2 gene associated protein X, bax),抑制肾小管上皮细胞凋亡,从而发挥肾保护作用^[2]。最近的研究表明,Notch2/hes-1 信号通路活化参与肾缺血再灌注损伤时肾小管上皮细胞凋亡的发生^[3]。本研究旨在探讨 AAAN 时肾小管上皮细胞 Notch2/hes-1 信号通路的激活是否参与肾小管上皮细胞的凋亡,发酵虫草菌粉及泼尼松的肾保护作用机制是否与抑制肾小管上皮细胞 Notch2/hes-1 信号通路活化有关。

材料与方法

1 动物及分组 清洁级 SD 大鼠 50 只,雌雄各半,体重(250 ± 20)g,购自上海斯莱克景达实验动物有限公司长沙分公司,动物合格证号: SCXK(湘)2009-0004。将 50 只大鼠按完全随机的方法分为正常组、模型组、发酵虫草菌粉组(CS 组)、泼尼松组及 CS 加泼尼松组,每组 10 只。

2 药物、试剂及仪器

2.1 药物 发酵虫草菌粉(蝙蝠蛾拟青霉菌丝,浓度 200 g/L),江西济民有限制药公司馈赠;醋酸泼尼松片(泼尼松),广东阿特维斯药业有限公司,批号: 0810535,规格:5 mg/片;马兜铃酸 A 纯品,中国药品生物制品检定所,批号: 110746 - 200908,规

格:20 mg/支。

2.2 主要仪器和试剂 全自动生化分析仪(日立 7170A),凋亡检测试剂盒(天津灏阳公司),兔抗鼠多克隆 Notch2、Hes-1 抗体(美国 Santa Cruz 公司), β -actin 多克隆抗体、BCA 蛋白定量试剂盒、PMSF(江苏碧云天生物技术公司),蛋白提取试剂盒(上海申能博彩生物技术公司),PDVF 膜(苏州广惠科技有限公司)。

3 造模及给药 参照文献[4]方法,以马兜铃酸 A 纯品 100 mg/(kg · d)连续灌胃 3 天复制 AAAN 大鼠模型。预实验出现大鼠尿量减少,肾小管坏死,证实造模成功后再进入正式实验。正常组正常进食、饮水,未予特殊处理。从造模结束后第 3 天开始,CS 组予发酵虫草菌粉 5.0 g/(kg · d)(相当于临床用量 6.3 倍)灌胃,泼尼松组予泼尼松 0.5 mg/(kg · d)(相当于临床用量)灌胃,CS 加泼尼松组予发酵虫草菌粉 5.0 g/(kg · d)加泼尼松 0.5 mg/(kg · d)灌胃,模型组和正常组则予蒸馏水 10.0 mL/(kg · d)灌胃;连续给药 3 周。给药期间大鼠自由进食、饮水。实验完毕,将大鼠用水合氯醛溶液麻醉后处死,摘取肾脏,生理盐水清洗干净血液后存至 -70°C 冰箱待检。

4 肾功能检测 全自动生化仪测定各组大鼠肾功能尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)水平。

5 HE 染色观察肾脏病理改变 取左侧肾脏置于 4% 多聚甲醛磷酸缓冲液中,将标本按顺序进行固定、脱水、石蜡包埋、切片、脱蜡、HE 染色,每张切片在 200 × 镜下取外髓质部 10 个视野,进行半定量分析并计算其均值^[5]:无病变为 0 分; $\leq 10\%$ 为 1 分;11% ~ 25% 为 2 分;26% ~ 45% 为 3 分;46% ~ 75% 为 4 分;

>75% 为 5 分。按上法制备石蜡切片后,光学显微镜下(20×)观察各肾脏标本病理切片的病理形态改变,分析各组大鼠肾小管病理损伤程度。

6 原位末端标记法(TUNEL)检测肾小管上皮细胞凋亡 切片常规脱蜡至水,经双氧水处理、蛋白酶 K 室温消化后,加入 TdT 和 DigdUTP,在 37℃ 下温育 2 h,用体积分数为 3% 的牛血清白蛋白封闭,再加生物素化抗地高辛抗体洗涤;加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素,DAB 显色,HE 衬染。镜下细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性凋亡细胞。每张切片观察 10 个视野,计算阳性细胞数/总细胞数×100%,取其平均值作为大鼠肾小管上皮细胞凋亡数。

7 免疫组织化学法检测大鼠肾组织 Notch2、Hes-1 蛋白表达 常规脱蜡至水,3% H₂O₂ 阻断灭活内源性过氧化物酶,0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液煮沸修复抗原,羊血清工作液封闭,分别滴加 Notch2 多克隆抗体(1:150)、hes-1 多克隆抗体(1:150),37℃ 孵育 30 min,4℃ 过夜。DAB 显色 5~20 min,显微镜下观察大鼠肾组织蛋白表达的量及部位。

8 Western blot 法检测肾组织 Notch2、Hes-1 蛋白表达 取保存的肾组织 50~100 mg 在冰上剪成碎片,加入蛋白裂解液提取组织总蛋白。BCA 法检测蛋白浓度。按 Western blot 步骤进行电泳、转膜,进行 Notch2 多克隆抗体(1:300)、Hes-1 多克隆抗体(1:300)的免疫检测,蛋白条带用 IPP 图像分析软件检测测其 OD 值,用 β-actin 蛋白作为内参照,通过计算比值(OD_{目的蛋白}/OD_{β-actin})即目的蛋白的表达量来分析 Notch2、Hes-1 蛋白相对表达水平。

9 统计学方法 应用 SPSS 15.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,如方差齐性,组间两两比较采用 LSD 法;如方差不齐,则用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠肾功能 BUN 及 SCr 水平比较(表 1) 与正常组比较,模型组大鼠 BUN 及 SCr 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,CS 组及泼尼松组及 CS 加泼尼松组 BUN 及 SCr 水平均显著降低($P < 0.01$)。CS 加泼尼松组 BUN 及 SCr 水平低于泼尼松组及 CS 组($P < 0.05$)。

2 各组大鼠肾脏病理变化比较(图 1,表 2) HE 染色结果显示,正常组大鼠肾小球、肾小管间质均未见明显病变;模型组大鼠肾小管可见刷状缘丢失、小

表 1 各组大鼠肾功能 BUN 及 SCr

水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
正常	10	2.43 ± 0.84	35.36 ± 10.61
模型	10	8.36 ± 1.20 *	345.64 ± 106.73 *
CS	10	7.30 ± 1.20 ▲	240.45 ± 60.11 ▲
强的松	10	6.70 ± 1.36 ▲	236.03 ± 49.50 ▲
CS 加强的松	10	5.25 ± 1.59 ▲	164.42 ± 76.91 ▲

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.01$;与 CS 加泼尼松组比较,▲ $P < 0.05$

管扩张、间质炎症细胞浸润等肾小管坏死改变;泼尼松组、CS 组及 CS 加泼尼松组肾小管结构较模型组完整清晰,管腔内容物明显减少,炎症细胞浸润明显减轻。与正常组比较,模型组肾小管间质半定量评分明显增加($P < 0.01$)。与模型组比较,CS 组、泼尼松组及 CS 加泼尼松组评分均明显下降($P < 0.01$),以 CS 加泼尼松组大鼠评分下降更明显($P < 0.01$)。

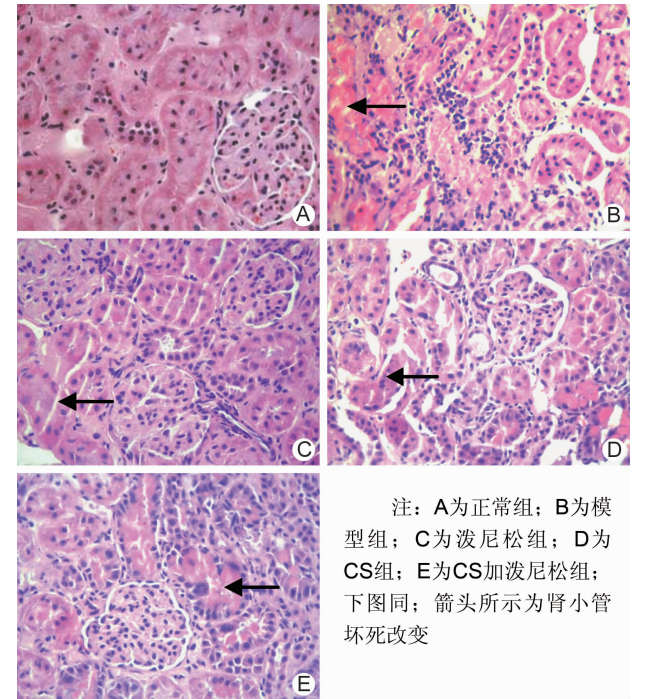


图 1 各组大鼠肾组织病理变化比较 (HE, ×200)

表 2 各组大鼠肾小管间质半定量评分及上皮细胞凋亡比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾小管间质半定量评分	上皮细胞凋亡(%)
正常	10	0.12 ± 0.03	1.50 ± 0.76
模型	10	3.21 ± 0.63 *	30.80 ± 4.55 *
CS	10	2.58 ± 0.31 ▲	26.52 ± 3.89 ▲
泼尼松	10	2.45 ± 0.48 ▲	25.83 ± 5.63 ▲
CS 加泼尼松	10	1.83 ± 0.52 ▲	11.32 ± 2.28 ▲

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.01$;与 CS 加泼尼松组比较,▲ $P < 0.01$;表 3 同

3 各组大鼠肾小管上皮细胞凋亡比较(图 2, 表 2) TUNEL 结果显示:正常组大鼠可见极少量的肾小管上皮细胞凋亡;模型组大鼠肾小管可见较多的凋亡细胞,与正常组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,CS 组、泼尼松组以及 CS 加泼尼松组凋亡细胞均明显减少($P < 0.01$),以 CS 加泼尼松组减少更明显($P < 0.01$)。

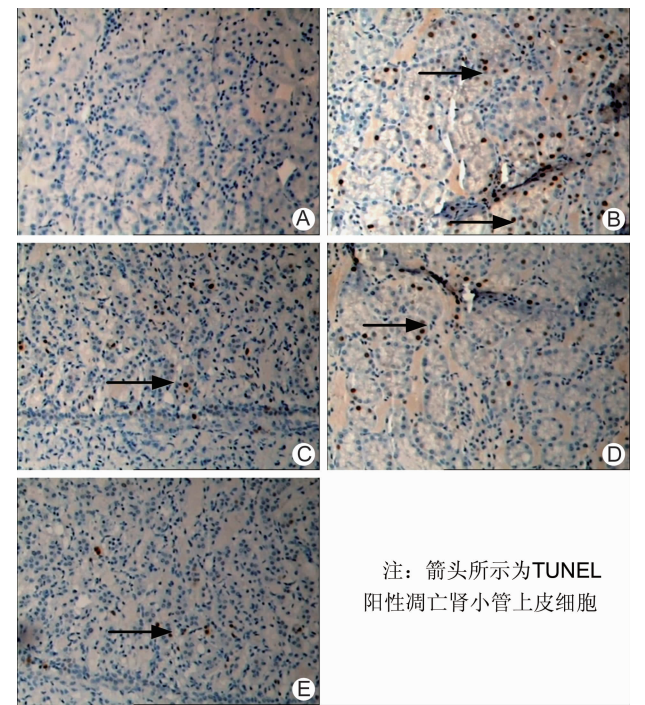


图2 各组大鼠肾小管上皮细胞凋亡比较
(TUNEL, ×100)

4 各组大鼠肾组织 Notch2 和 Hes-1 蛋白表达比较(图 3、4,表 3) 免疫组化结果显示,正常组大鼠肾组织未见阳性 Notch2 表达,可见少量的 Hes-1 阳性蛋白在小管间质表达;模型组大鼠可见较多的 Notch2 和 Hes-1 阳性蛋白表达,主要表达在小管间质中,胞浆和胞核中均可见表达;而 CS 组、泼尼松组及 CS 加泼尼松组 Notch2 和 Hes-1 阳性蛋白染色均变浅,范围变小,尤以 CS 加泼尼松组更甚。

表3 各组大鼠肾组织 Notch2 和 Hes-1
蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Notch2	Hes-1
正常	10	—	0.32 ± 0.09
模型	10	0.84 ± 0.24 *	0.86 ± 0.18 *
CS	10	0.70 ± 0.33 ▲	0.63 ± 0.25 ▲▲
泼尼松	10	0.62 ± 0.15 ▲▲	0.59 ± 0.28 ▲▲
CS 加泼尼松	10	0.38 ± 0.11 △	0.40 ± 0.09 △

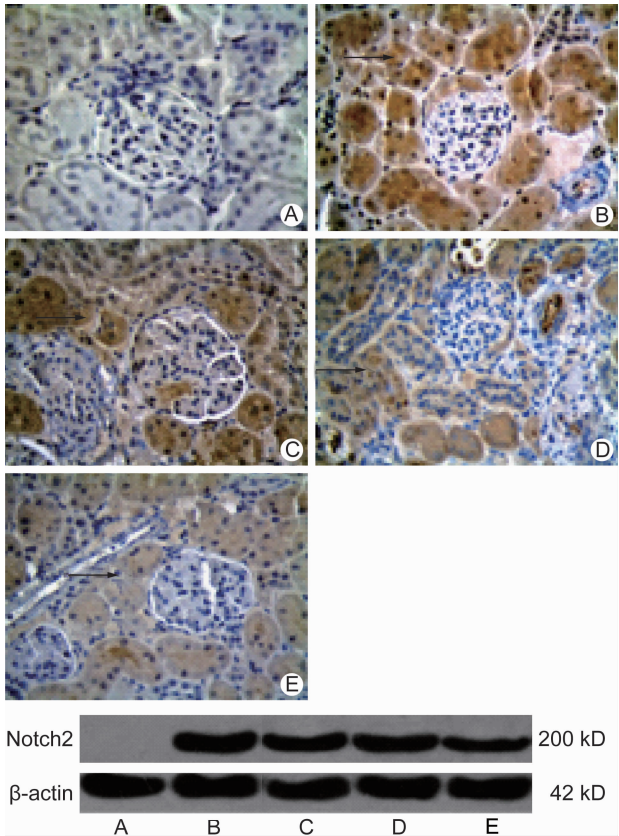


图3 各组大鼠肾组织 Notch2 蛋白表达比较
(SABC, ×200)

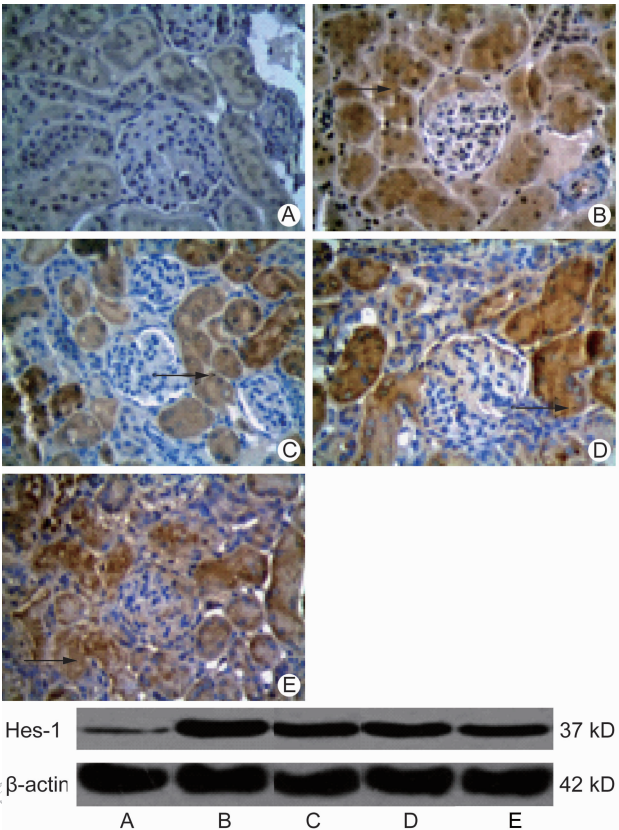


图4 各组大鼠肾组织 Hes-1 蛋白表达比较
(SABC, ×200)

Western blot 结果相同,正常组大鼠肾组织无 Notch2 蛋白表达,有少量的 Hes-1 蛋白表达;与正常组比较,模型组大鼠 Notch2 及 Hes-1 蛋白表达明显上调($P < 0.01$);与模型组比较,CS 组、泼尼松组以及 CS 加泼尼松组 Notch2 及 Hes-1 蛋白表达明显下调($P < 0.01$),以 CS 加泼尼松组下调更明显($P < 0.01$)。

讨 论

1964 年吴松寒^[6]首次报道了木通致急性肾功能衰竭的事件,当时并未引起医学界的重视。1993 年 Vanherweghem JL 等^[7]报道了比利时妇女因服用含有广防己的减肥丸导致慢性肾功能衰竭的事件,马兜铃酸肾病(aristolochic acid nephropathy, AAN)才得到广泛重视。AAN 分为 AAAN 和慢性 AAN(CAAN),目前文献报道主要以 CAAN 为主,有关其机制研究也日趋增多,但仍有较多的 AAAN 报道。因此,有必要进一步探讨 AAAN 的发病机制及治疗方法。研究证实,肾小管上皮细胞是马兜铃酸损伤的主要靶细胞,死亡形式有坏死和(或)凋亡 2 种,而细胞凋亡在急性肾衰竭的发生、发展中起重要作用^[8]。AAAN 信号机制复杂,目前尚未完全清楚。现有的研究表明,ERK 1/2 信号通路、p53 信号通路均参与马兜铃酸诱导的肾小管上皮细胞凋亡^[9,10]。因此,深入探讨 AAAN 的凋亡机制对于治疗 AAAN 具有重要的意义,但目前有关 Notch 信号通路活化是否参与 AAAN 尚未见相关报道。

Notch 信号通路是一高度保守的细胞间信号传导通路,其作用广泛,参与细胞的增生、分化、凋亡、炎症等过程,是决定细胞生死的关键信号之一。Notch 信号通路由一系列的蛋白分子家族组成,包括 Notch 受体、Notch 配体、正负修饰分子以及转录因子^[11]。Notch 信号分子具有高度保守性,但不同物种具体组成有所不同,而人和老鼠均有 4 个 Notch 受体,即 Notch1 ~ Notch4。在哺乳动物中,Notch 配体共有 5 种,一般与 Delta 同源性高的称为 Delta 或 Delta-like(Dll),与 Serrate 同源性高的称为 Jagged,分别为 Dll 1、3、4 和 Jagged1、2。Hes 和 Hey 是 Notch 信号调控的靶基因^[11]。研究表明,Notch 信号通路参与了糖尿病肾病、梗阻性肾病诱导的急性肾衰竭过程^[12,13]。

发酵虫草菌粉的主要功能为补益肺肾、纳气平喘,目前已广泛应用于各种急慢性肾脏疾病。笔者既往的研究表明,发酵虫草菌粉可通过抑制肾缺血一再灌注损伤时的白细胞介素 18 而发挥肾保护作用^[14]。泼尼

松可有效治疗 AAAN^[2],而既往研究也证实 Notch2/hes-1 信号通路活化参与肾缺血一再灌注相关的炎症和凋亡的发生^[3]。因此,推测 AAAN 时存在 Notch2/hes-1 信号通路活化并参与肾小管上皮细胞的凋亡。那么发酵虫草菌粉及泼尼松的肾保护作用机制是否与抑制肾小管上皮细胞 Notch2/hes-1 信号通路活化有关?

本研究结果显示,马兜铃酸可诱导大鼠肾功能 BUN 和 SCr 水平显著升高,肾小管出现典型坏死改变,提示 AAAN 大鼠模型建立成功。而经发酵虫草菌粉、泼尼松及两者联合用药后,大鼠 BUN 和 SCr 水平显著降低,肾小管病理明显改善,提示发酵虫草菌粉、泼尼松及两者联合用药对 AAAN 均有较好的肾保护作用。进一步分析发现,联合用药可使 BUN 和 SCr 水平下降及肾小管病理改善更明显,证明发酵虫草菌粉及泼尼松可有效治疗 AAAN。而 TUNEL 结果显示,AAAN 大鼠肾小管上皮细胞凋亡数显著增多,而发酵虫草菌粉、泼尼松及联合用药均能显著减少肾小管上皮细胞的凋亡,提示其肾保护作用机制可能与减少细胞凋亡有关。正常组大鼠肾组织未见 Notch2 蛋白表达,可见少量 Hes-1 蛋白表达,提示正常大鼠肾组织 Notch 信号通路失活,这与以往的研究一致^[15]。AAAN 时肾组织 Notch2 和 Hes-1 蛋白表达显著上调,推测 AAN 肾组织存在 Notch2/hes-1 信号通路活化。而经发酵虫草菌粉、泼尼松及联合用药后,在肾功能、肾脏病理改善的同时,肾组织 Notch2 和 Hes-1 蛋白表达显著下调,但以联合用药干预作用明显,提示发酵虫草菌粉、泼尼松的肾保护作用可能与抑制 Notch2/hes-1 信号通路活化有关。

对于 AAAN 的治疗方案,国内外尚无统一意见。李晓玫等^[16]认为糖皮质激素治疗 AAAN 可改善或稳定肾功能,而笔者既往研究也发现,泼尼松可改善 AAAN 大鼠肾脏病理及肾功能^[2]。本研究再次从实验研究证实发酵虫草菌粉联合泼尼松治疗 AAAN 的有效性,并探讨其可能机制,为临床治疗 AAAN 提供了较好的思路和依据,但尚需进一步的临床验证。

参 考 文 献

- [1] Pozdzik AA, Salmon LJ, DeBelle FD, et al. Aristolochic acid induces proximal tubule apoptosis and epithelial to mesenchymal transformation [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(5): 595-607.
- [2] 陈延强,史伟,黄仁发,等.加味附子理中免煎颗粒治疗急性马兜铃酸肾病机理的研究[J].*时珍国医国药*,

- 2012, 23(10): 2466–2468.
- [3] Huang R, Zhou Q, Veeraragoo P, et al. Notch2/Hes-1 pathway plays an important role in renal ischemia and reperfusion injury-associated inflammation and apoptosis and the γ -secretase inhibitor DAPT has a nephroprotective effect[J]. Ren Fail, 2011, 33(2): 207–216.
 - [4] 李恒, 刘志红, 裴奇, 等. 马兜铃酸-I 所致大鼠急性肾损伤的实验研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(1): 53–55.
 - [5] Sharyo S, Kumagai K, Yokota-Ikeda N, et al. Amelioration of renal ischemia/reperfusion injury by inhibition of IL-6 production in the poloxamer 407-induced mouse model of hyperlipidemia[J]. J Pharmacol Sci, 2009, 110(1): 47–54.
 - [6] 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告[J]. 江苏中医, 1964, (10): 12.
 - [7] Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women association with slimming regime including Chinese herbs[J]. Lancet, 1993, 341(8842): 387–391.
 - [8] Wang Z, Zhao J, Zhang J, et al. Protective effect of BMP-7 against aristolochic acid-induced renal tubular epithelial cell injury[J]. Toxicol Lett, 2010, 198(3): 348–357.
 - [9] Zeng Y, Yang X, Wang J, et al. Aristolochic acid induced autophagy extenuates cell apoptosis via ERK 1/2 pathway in renal tubular epithelial cells[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30312.
 - [10] Zhou L, Fu P, Huang XR, et al. Activation of p53 promotes renal injury in acute aristolochic acid nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(1): 31–41.
 - [11] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. Cell, 2009, 137(2): 216–233.
 - [12] Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 290–298.
 - [13] Morrissey J, Guo G, Moridaira K, et al. Transforming growth factor-beta induces renal epithelial jagged-1 expression in fibrotic disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(6): 1499–1508.
 - [14] 黄仁发, 康雷, 程新, 等. 冬虫夏草对肾缺血一再灌注大鼠尿 IL-18 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(7): 739–740.
 - [15] Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 290–298.
 - [16] 李晓玫, 杨莉, 于洋, 等. 木通所致肾小管间质肾病及其临床病理特点分析[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(10): 681–687.

(收稿: 2012-12-12 修回: 2013-05-12)

2013 年中医药继续教育项目

《中医临床实践指南与临床路径制定的共性方法学》 培训通知(第一轮)

广东省中医院(广东省中医药科学院, 广州中医药大学第二附属医院)将于 2013 年 10 月上旬在广州举办中医药继续教育项目《中医临床实践指南与临床路径制定的共性方法学》培训班, 邀请国内外相关领域知名专家授课。欢迎从事中医及中西医结合临床指南或临床路径的科研、临床医生和护理等人员参加学习。参加者将授予 I 类学分 7 分。

培训内容 国内外研究现状与进展; 中医临床实践指南制定方法; 中医临床路径的构建、实施方法、管理、质量控制及技术研究规范等。

报名时间 2013 年 6 月—9 月 25 日

联系方式 广东省中医院项目办, 蔡坚雄, Tel: 020-81887233 转 31225, 传真: 020-81887233 转 31234, E-mail: Lacus826@126.com。