

从抑制肾纤维化角度研究健脾清化方对阿霉素肾病大鼠肾功能的作用与机制

马晓红^{1,2} 何立群^{1,2}

摘要 **目的** 从成纤维细胞被激活向肌成纤维细胞(myofibroblast, MyoF)转化角度,探讨健脾清化方对阿霉素致局灶节段硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)模型大鼠肾纤维化的影响。**方法** 56 只 SD 大鼠,随机分为正常组(8 只),假手术组(8 只)和模型组(40 只)。采用左侧肾切除加尾静脉注射阿霉素制备大鼠肾脏局灶节段性硬化模型,将造模成功后的大鼠分为模型组、健脾清化方组、健脾方组、清化方组和尿毒清组,每组 8 只,共 5 组,每组给予相对应的药物,每次 2 mL,共 56 天。观察健脾清化方对模型大鼠血清肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白定量、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA) mRNA、Ⅲ型胶原(collagen type Ⅲ, Col Ⅲ) mRNA、纤维连接蛋白(fibronectin, FN) mRNA、Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, Col Ⅳ) mRNA 的影响。**结果** 健脾清化方能显著降低血清肌酐、尿素氮及 24 h 尿蛋白定量($P < 0.01$);亦可明显降低 α -SMA、Col Ⅲ、FN、Col Ⅳ mRNA 水平($P < 0.01$),且优于尿毒清组。与健脾方组比较,健脾清化方组和清化方组 Col Ⅲ、FN mRNA 表达水平明显降低($P < 0.01$)。**结论** 健脾清化方对阿霉素肾病模型大鼠的肾功能和肾脏纤维化有改善作用,且疗效优于尿毒清和健脾方,该机制可能与健脾清化方抑制成纤维细胞的激活有关。

关键词 健脾清化方;肾功能;蛋白尿;局灶节段硬化

Effect and Mechanism of Jianpi Qinghua Recipe on Renal Functions of Adriamycin-induced Nephropathic Rats from the Angle of Inhibiting Renal Fibrosis MA Xiao-hong^{1,2} and HE Li-qun^{1,2} 1 Department of Nephrology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China; 2 Clinical Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Jianpi Qinghua Recipe (JQR) on renal functions of adriamycin-induced focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) rats from the angle of activating fibroblasts to myofibroblast (MyoF). **Methods** Totally 56 rats were randomly divided into the normal control group ($n=8$), the sham-operation group ($n=8$), and the model group ($n=40$). The FSGS rat model was induced by nephrectomy of left kidney plus intravenous injection of adriamycin. Successfully modeled rats were further divided into 5 groups, i.e., the model group, the JQR group, the JPR (Jianpi Recipe) group, the QHR (Qinghua Recipe) group, and the NDQ (Niaoduqing) group, 8 in each group. Corresponding drugs were administered to rats in all groups, 2 mL each time, for 56 days. The effect of JQR on serum creatinine (SCr), urea nitrogen, 24-h urinary protein excretion, α -smooth muscle actin (α -SMA) mRNA, collagen type Ⅲ (Col Ⅲ) mRNA, fibronectin (FN) mRNA, and collagen type Ⅳ (Col Ⅳ) mRNA were observed. **Results** JQR could significantly lower SCr, urea nitrogen, and 24-h urinary protein excretion levels ($P < 0.01$), and significantly decrease mRNA levels of α -SMA, Col Ⅲ, FN, and Col Ⅳ ($P < 0.01$). It was advantageous over the NDQ group. Compared with JPR, the relative expression levels of Col Ⅲ mRNA and FN

基金资助:国家自然科学基金资助项目(No. 81173219);科技部中医药行业科研专项(No. 201007005);上海市科委创新行动计划项目(No. 11DZ1973100);上海市教育委员会 E-研究院建设计划资助项目(No. E03008);上海高校创新团队建设项目(No. 200908)

作者单位:1. 上海中医药大学附属曙光医院肾内科(上海 201203);2. 上海市中医临床重点实验室(上海 201203)

通讯作者:何立群, Tel:021-20256528, E-mail: heliquan59@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 06. 0733

mRNA of JQR and QHR were significantly lower ($P < 0.01$). Conclusions JQR could improve the renal function and renal fibrosis in the adriamycin-induced nephropathic model rats. Its efficacy was superior to that of NDQ. Its mechanisms might be linked with inhibiting activation of fibroblasts.

KEYWORDS Jianpi Qinghua Recipe; renal function; albuminuria; focal segmental glomerular sclerosis

某些因素的刺激可活化成纤维细胞并使其发生表型和功能的转化,转变为表达肾小管间质骨架蛋白 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的肌成纤维细胞(myofibroblast, MyoF), MyoF 分泌的纤维连接蛋白(fibronectin, FN)为其他胶原纤维的形成和基质成分的沉积提供支架^[1-3]。根据临床经验拟定的健脾清化方,可明显改善临床慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)患者的肾功能及蛋白尿,并有改善肾纤维化的作用^[4-7]。为进一步观察该方对成纤维细胞活化的影响,应用左侧肾切除加尾静脉注射阿霉素(adriamycin, ADR)建立大鼠肾脏局灶节段性硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)模型^[8,9],从影响成纤维细胞被激活向 MyoF 转化角度,探讨健脾清化方对阿霉素致局灶节段硬化肾病模型大鼠肾纤维化的影响,进一步探讨健脾清化方改善肾纤维化的机制。

材料与方法

1 动物 56 只 SPF 级 8 周龄雄性 SD 大鼠,体重(200 ± 20)g,由上海西普尔-必凯实验有限公司提供,合格证号:SCXK(沪)2008-0016。实验大鼠分笼饲养于上海中医药大学实验动物中心,设备使用证号:SYXK(沪)2009-0069,饲养于温度 25℃、12 h 光照、45%湿度的环境中,自由饮水,普通饲料进食。

2 药物 健脾清化方组成:党参 15 g 生黄芪 15 g 草果仁 6 g 苍术 10 g 黄连 3 g 制大黄 9 g;健脾方组成:党参 15 g 生黄芪 15 g;清化方组成:草果仁 6 g 苍术 10 g 黄连 3 g 制大黄 9 g,均由中药研究所制备提供。尿毒清颗粒(规格:5 g $\times$ 15 袋)由大黄、黄芪、桑白皮、苦参、白术、茯苓、制首乌、白芍、丹参、车前草等组成,康臣药业(内蒙古)有限责任公司生产,生产批号:20120726。

3 试剂 磁珠法 RNA 抽提试剂盒(购自 TOYOBO 公司,货号 NPK-201);逆转录试剂盒(购自美国 Fermentas,货号 K1622);SYBR Premix Ex Taq TM(购自大连 TaKaRa 公司,货号 DRR420A);血肌酐试剂盒(货号 C011)、血尿素氮试剂盒(货号 C013-2)、24 h 尿蛋白测试试剂盒(货号 A045-2)

由南京建成生物工程研究所提供。引物: α -SMA、FN、Col III、Col IV、GAPDH 由大连 TaKaRa 公司合成。 α -SMA 引物:5'-AGCCAGTCGCCATCAGGAAC-3'(F);5'-GGGAGCATCATCACCAGCAA-3'(R), 127 bp。FN 引物:5'-CTGAACCCAGTCCCGATG-GTA-3'(F);5'-CACGTCCAACGGCATGAAG-3'(R), 119 bp。Col III 引物:5'-TTTGGCACAG-CAGTCCAATGTA-3'(F);5'-GACAGATCCCGAG TCGCAGA-3'(R), 121 bp。Col IV 引物:5'-TTCGC-CTCCAGGAACGACTAC-3'(F);5'-CGCTTCG-CAAAGTGCACA-3'(R), 123 bp。GAPDH 引物:5'-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3'(F);5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA-3'(R), 143 bp。

4 仪器 荧光定量 PCR 仪(型号 CFX-96, 美国 Bio-RAD 公司),NanoVue™ Plus 核酸蛋白测定仪(美国 GE Healthcare 公司),酶标仪(型号 M5, 美国 MD 公司),ULTRA-LOW TEMPERATURE FREEZER(型号 MDF-U53V, 日本 SANYO),高速冷冻离心机(型号 GL-20G-II, 上海安亭科学仪器厂),电热恒温鼓风干燥箱(型号 DHG, 上海精宏实验设备有限公司)。

5 方法

5.1 模型制备及分组 取 56 只 SD 大鼠随机分为正常组(8 只)、假手术组(8 只)及模型组(40 只)。模型组参照文献[8,9],即行单侧肾切除,以 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,备皮,用碘酒、75%酒精消毒手术区后铺巾,距左脊肋骨 1.5 cm 处斜向外方切口,暴露肾脏,分离肾周脂肪后,切除左肾,结扎血管,逐层缝合,于术后第 1 周行尾静脉注射 ADR 3 mg/kg,每次 0.6 mL。共 2 次,第 2 次尾静脉注射后 2 周目内眦采血,测定肾功能,血肌酐水平 $> 75 \mu\text{mol/L}$ (SD 雄性大鼠血肌酐正常范围 $42.39 \sim 74.91 \mu\text{mol/L}$ ^[10]),或与本实验中正常组比较,血肌酐升高 $P < 0.05$ (本实验正常组大鼠血肌酐标准值 $45 \mu\text{mol/L}$),说明造模成功。40 只均造模成功。并将测得的肌酐值从小到大排列后分成 8 个层段,每个层段为从小到大 5 个连续的值,将第一个层段的 5 个连续的值对应的大鼠随机分配到 5 个组,以此类推。根据肌酐水平分成 5 组:模型组、健脾清化方组、健脾方组、清化

方组和尿毒清组,每组 8 只,假手术组仅作背部切口,剥离左肾包膜,保留肾上腺,逐层缝合,于术后第 1 周尾静脉注射等体积生理盐水,每次 0.6 mL。模型组、假手术组于术后第 5 周再次尾静脉注射 ADR,重复前次剂量。

5.2 给药方法 除模型组外,健脾清化方、健脾方、清化方、尿毒清组每天分别予健脾清化方、健脾方、清化方、尿毒清方灌胃,每日用量按照 60 kg 人体 20 倍剂量换算分别为 3.9 g/200g 体重、2.0 g/200g 体重、1.9 g/200g 体重、2.7 g/200g 体重,每次 2 mL,共 56 天,正常组、假手术组和模型组同体积生理盐水灌胃,共 56 天。

5.3 收集血清、肾脏组织标本 灌胃 56 天后,实验结束前 1 天用代谢笼收集大鼠 24 h 尿,记尿量及饮水量;实验结束当天麻醉处死大鼠,2 % 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,腹主动脉取血,分离血清,-20 ℃ 保存备用;取出残余左侧肾脏,称重,去包膜,一部分残余左肾置于液氮保存,取肾髓质备测 α -SMA、Col III mRNA 水平,取肾皮质及肾髓质备测 FN、Col IV mRNA 水平。

5.4 标本制备 液氮中取 50 g 肾组织加入 500 μ L RLA 在冰上匀浆,12 000 r/min 常温离心 5 min,取上清以 RNA 抽提试剂盒提取 RNA,-80 ℃ 保存备用用于 RT-PCR 检测。

5.5 检测指标 生化法检测模型大鼠血清肌酐、血尿素氮及 24 h 尿蛋白定量;RT-PCR 检测肾小管间质 α -SMA、Col III mRNA,肾小球及肾小管间质 FN、Col IV mRNA 水平。

6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 SNK 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清肌酐、尿素氮及 24 h 尿蛋白定

量水平比较(表 1) 与正常组比较,模型组血肌酐、血尿素氮及 24 h 尿蛋白定量明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,健脾清化方组和尿毒清组血肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),清化方的血肌酐和血尿素氮亦降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),而清化方 24 h 尿蛋白量与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。健脾方组各指标与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠血清肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐 (μ mol/L)	血尿素氮 (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (mg/24 h)
正常	8	43.80 $\pm$ 15.28	5.71 $\pm$ 1.42	8.71 $\pm$ 4.72
假手术	8	45.41 $\pm$ 18.72	5.31 $\pm$ 0.57	7.85 $\pm$ 3.69
模型	6	378.55 $\pm$ 97.03 *	20.24 $\pm$ 4.05 *	64.43 $\pm$ 21.34 *
健脾清化方	7	184.17 $\pm$ 90.89 $\Delta\Delta$	13.05 $\pm$ 4.82 $\Delta\Delta$	48.27 $\pm$ 2.65 $\Delta\Delta$
健脾方	6	334.57 $\pm$ 150.37	17.17 $\pm$ 3.83	60.44 $\pm$ 12.69
清化方	7	212.09 $\pm$ 59.02 $\Delta\Delta$	14.62 $\pm$ 4.82 Δ	57.05 $\pm$ 13.39
尿毒清	7	253.96 $\pm$ 109.06 Δ	12.38 $\pm$ 5.91 $\Delta\Delta$	49.30 $\pm$ 7.00 Δ

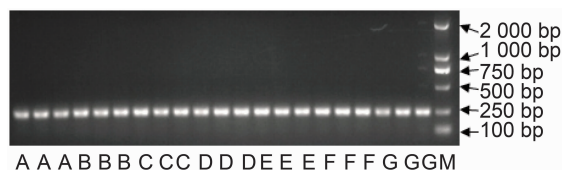
注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2 各组大鼠肾小管间质 α -SMA、Col III、FN、Col IV mRNA 相对荧光值比较(表 2,图 1-5) 与正常组比较,模型组大鼠肾小管间质 α -SMA、Col III、FN、Col IV mRNA 相对荧光值明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,治疗后健脾清化方组、健脾方组、清化方组和尿毒清组 α -SMA mRNA 相对荧光值明显降低($P < 0.01$),健脾清化方组、清化方组、尿毒清组 Col III、Col IV mRNA 相对荧光值明显降低($P < 0.01$),健脾清化方组、清化方组 FN mRNA 相对荧光值亦降低($P < 0.01$),且各检测指标值健脾清化方组均低于尿毒清组($P < 0.01$);与健脾方组比较,健脾清化方组和清化方组 Col III、FN mRNA 相对表达量明显降低($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠 α -SMA、Col III、FN、Col IV mRNA 相对荧光值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	α -SMA mRNA	Col III mRNA	FN mRNA	Col IV mRNA
正常	7	0.026 $\pm$ 0.003	0.002 $\pm$ 0.000 2	0.009 $\pm$ 0.000 7	0.048 $\pm$ 0.003
假手术	7	0.027 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.000 2	0.009 $\pm$ 0.000 9	0.051 $\pm$ 0.009
模型	6	0.123 $\pm$ 0.012 *	0.026 $\pm$ 0.002 4 *	0.040 $\pm$ 0.026 5 *	0.297 $\pm$ 0.015 *
健脾清化方	7	0.030 $\pm$ 0.006 $\Delta\Delta$	0.004 $\pm$ 0.000 4 $\Delta\Delta\bigcirc$	0.011 $\pm$ 0.002 8 $\Delta\Delta\bigcirc$	0.120 $\pm$ 0.016 $\Delta\Delta$
健脾方	6	0.094 $\pm$ 0.012 Δ	0.027 $\pm$ 0.002 2	0.045 $\pm$ 0.007 4	0.285 $\pm$ 0.023
清化方	7	0.034 $\pm$ 0.003 Δ	0.008 $\pm$ 0.000 5 $\Delta\bigcirc$	0.019 $\pm$ 0.001 7 $\Delta\bigcirc$	0.153 $\pm$ 0.011 Δ
尿毒清	7	0.041 $\pm$ 0.008 Δ	0.009 $\pm$ 0.001 2 Δ	0.030 $\pm$ 0.001 8	0.171 $\pm$ 0.006 Δ

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与尿毒清组比较, $\Delta P < 0.01$;与健脾方组比较, $\bigcirc P < 0.01$



注: M 为蛋白标准品(Maker); A 为正常组; B 为假手术组; C 为模型组; D 为健脾清化方组; E 为健脾方组; F 为清化方组; G 为尿毒清组; 下图同

图1 各组大鼠 GAPDH 电泳图

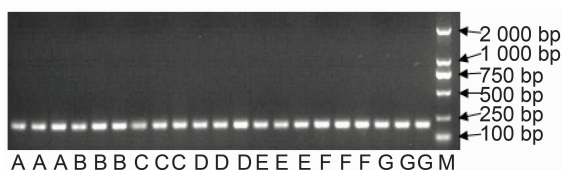


图2 各组大鼠 α -SMA mRNA 电泳图

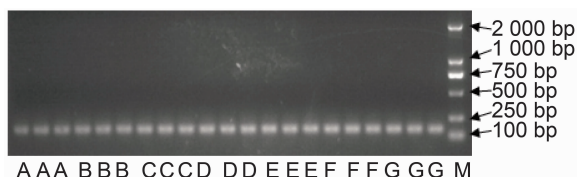


图3 各组大鼠 Col III mRNA 电泳图

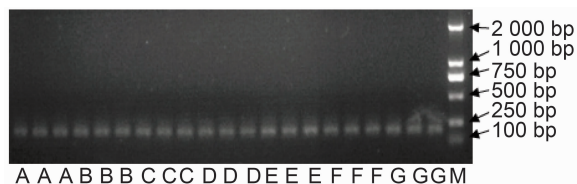


图4 各组大鼠 FN mRNA 电泳图

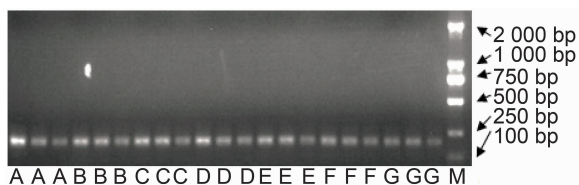


图5 各组大鼠 Col IV mRNA 电泳图

讨 论

目前公认的肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)形成的分子机制分为4个过程:细胞的活化和受损→促纤维化因子的释放→纤维化的形成→肾脏结构和功能受损^[11],而系膜外基质沉积是肾小球硬化的病理基础^[12]。

研究发现,MyoF 是 RIF 的关键效应细胞和导致病理条件下肾间质中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的主要细胞来源。MyoF 激活的特异性标志物是 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth mus-

cle actin, α -SMA)^[13], α -SMA 阳性的 MyoF 比正常成纤维细胞分泌 ECM 的能力更强^[14]。细胞骨架蛋白 α -SMA 在正常肾脏组织中表达很少,肾间质纤维化时,可在肾间质细胞胞浆、肾小管上皮细胞的基底部表达^[15]。肾小管上皮细胞受损后分泌功能显著增强,可产生多种致纤维化因子、炎症因子、血管活性因子等,这些因子相互影响,促进 RIF,使发生表型转化的肾小管上皮细胞表达 α -SMA,加重 RIF 的进展^[16]。 α -SMA 作为肌成纤维细胞的特异性标志物与肾小管间质损伤程度密切相关,研究表明 α -SMA 表达增加提示模型组大鼠肾小管上皮细胞发生了转分化,而肾间质损伤指数的变化与 α -SMA 的变化一致^[17]。

Ⅲ型胶原(collagen type Ⅲ, Col Ⅲ)是 ECM 的主要成分之一,肾纤维化的特征是肾间质有过量的 ECM 积聚及 RIF 细胞的增生^[18],Col Ⅲ是反映肾纤维化的指标之一,其在肾间质的高表达意味着 ECM 的堆积及肾纤维化的加重^[19]。

纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, Col Ⅳ)是肾小球系膜基质结构中含量最丰富,胶原中 Col Ⅳ是 DN 基质增殖最主要成分, FN 是 ECM 主要成分之一,是反映 ECM 早期变化及促进肾小球硬化的敏感指标,导致肾小球硬化的关键因素是 Col Ⅳ和 FN 等 ECM 合成增多,ECM 沉积引起^[20]。在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)病程的早期,系膜细胞增殖、ECM 如 FN、Col Ⅳ合成增多^[21],在弥漫性肾小球硬化阶段,Col Ⅳ及 FN 在肾小球基底膜和系膜基质积聚明显^[22]。FN 作为始动因素,可以诱导 Col Ⅳ的形成,促进 RIF 及肾小球硬化^[23]。

RIF 是 ECM 代谢失衡,合成增多降解减少,在间质中异常积聚所致。既往认为肾功能衰竭是肾小球病变所致,但近些年的研究表明,在肾脏病进程中肾小管间质的病变比肾小球病变更为重要^[24]。 α -SMA 的增减可反应肾小管受损的程度, α -SMA 是可使 ECM 过度沉积的关键效应细胞 MyoF 激活的标志物,是造成 ECM 过度沉积的主要因素之一,成纤维细胞的增值可促进Ⅰ、Ⅲ胶原和 FN 的分泌,而 FN、Col Ⅲ及 Col Ⅳ为肾小管损伤及间质纤维化过程中重要的 ECM 成分,因此,肾小管上皮细胞表型转化的标志蛋白 α -SMA 的变化与反应 ECM 沉积的 FN、Col Ⅲ及 Col Ⅳ比较, α -SMA 对肾纤维化进程的影响更大。

以健脾清化湿热为治疗原则的健脾清化方是笔者的临床经验方,在临床用于治疗慢性肾衰患者的治疗。该方由党参、生黄芪、草果仁、苍术、黄连、制大黄组成,具健脾益气、清热化湿之功。关于该方的临床疗效、抗

氧化、抗炎、改善肾功能、改善肾脏病理、抑制免疫炎症等相关研究在文献中有相关报道^[4-7,25,26]。为在动物模型中进一步研究其抑制肾间质纤维化及肾小球硬化的途径,本实验采用阿霉素肾病大鼠模型,观察健脾清化方对成纤维细胞活化的影响。实验结果提示,与模型组比较,健脾清化方组可明显降低 α -SMA mRNA,明显抑制成纤维细胞向 MyoF 的转变,减少 MyoF 的分泌;健脾清化方明显降低 FN mRNA,对 FN 这一始动因素的抑制,可减少 ColⅣ的形成,而实验结果中该方可明显减少 ColⅣmRNA 的含量,与其抑制了始动因素的结果一致,并可减少 ECM 的沉积;同时健脾清化方可抑制 ColⅢ mRNA 的升高,减少 ECM 的聚集。与模型组比较,健脾清化方组可明显降低血清肌酐、血清尿素氮、24 h 尿蛋白定量,有研究表明肾小管损伤及间质纤维化程度与肾功能受累程度密切相关^[24],健脾清化方干预后,肾功能明显改善, α -SMA、FN、ColⅢ及 ColⅣ明显下降,在肾功能改善的同时,成纤维细胞的激活也受到抑制,说明肾小管损伤、间质纤维化程度与肾功能的改善水平有关。健脾清化方对以上各指标的抑制效果优于尿毒清。

笔者将健脾清化方拆方,组成以清热化湿为主的清化方和以健脾益气见长的健脾方,而健脾清化方则兼顾两方之治法。实验结果提示健脾清化方组和清化方组 ColⅢ、FN mRNA 相对表达量明显低于健脾方组。说明清热化湿法可减少 ECM 的聚集与沉积。健脾方只有健脾益气之功而无清化湿热之力,而具有清热化湿、健脾益气功效的健脾清化方效果最好。因此,在 FSGS 大鼠模型的治疗中,须兼清热化湿方能奏效。

成纤维细胞被某些因子激活转化为高表达 α -SMA mRNA 的 MyoF,加之 ColⅢ的高表达,两者的共同结果加重 ECM 的沉积;MyoF 首先分泌的 FN 不仅可刺激 ECM 合成增多,还可诱导 ColⅣ的生成,加重肾小球的硬化。对动物模型的研究表明,健脾清化方不仅可以改善模型大鼠肾功能,还可抑制其肾间质纤维化及肾小球硬化的进程,该结果可能与健脾清化方抑制成纤维细胞的激活,降低分泌 ECM 的能力,抑制肾小球硬化及肾间质纤维化的始动因素,减少 ColⅣ的形成和 ECM 的合成有关。

综上所述,健脾清化方可抑制纤维细胞活化,阻止成纤维细胞向 MyoF 转化,进而改善肾纤维化。

参 考 文 献

- [1] 李才主编. 器官纤维化基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:97.
- [2] 郝玉杰,侯小华,符雪松,等. 单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的产生机制[J]. 中华中西医结合杂志, 2007, 5(5): 10.
- [3] Van Vliet A, Baelde HJ, Vleming LJ, et al. Distribution of fibronectin isoforms in human renal disease[J]. J Pathol, 2001, 193(2): 256-262.
- [4] 何立群,蔡 淦. 健脾清化方治疗脾虚湿热型慢性肾衰的临床观察[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(4): 270-273.
- [5] 何立群,侯卫国,沈沛成,等. 健脾清化方治疗脾虚湿热型慢性肾衰的临床疗效及细胞分子机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(4): 6-8.
- [6] 陈 刚,何立群. 健脾清化方治疗慢性肾衰竭 53 例临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(10): 591-593.
- [7] 吴锋,孙悦,张彤,等. 健脾清化方对 CKD2~3 期患者慢性微炎症状态的随机对照多中心研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 504-506.
- [8] 万毅刚,孙伟,袁晨辉,等. 雷公藤多苷对阿霉素肾病模型鼠肾组织 TGF- β_1 /Smad 信号通路的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 517-524.
- [9] 马晓红,何利群. 不同剂量阿霉素致大鼠局灶节段硬化肾病模型的建立与比较[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(1): 37-42.
- [10] 林健,郑丽红,陈润,等. SD 大鼠血液生化指标正常参考值范围的探讨[J]. 医学动物防制, 2005, 21(5): 321-322.
- [11] 姚丽娜,李红,刘章锁. 结缔组织生长因子与肾纤维化的研究进展[J]. 国外医学移植与血液净化分册, 2005, 3(1): 16-20.
- [12] Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species and matrix remodeling in diabetic kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8 Suppl 3): S246-S249.
- [13] Thannickal VJ, Lee DY, White ES, et al. Myofibroblast differentiation by transforming growth factor-beta₁ is dependent on cell adhesion and integrin signaling via focal adhesion kinase[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 12384.
- [14] 张选明,杨百京,叶丹,等. 补阳还五汤对肾间质纤维化大鼠 α -SMA 的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 136-140.
- [15] 杨艳君,张东风,刘玲,等. CTGF siRNA 质粒对 UUO 小鼠肾脏间质纤维化的影响[J]. 河北医药, 2012, 34(7): 967-969.
- [16] 韩子明,江 星,张嘉雯. 双环醇对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(5): 348-350.
- [17] 张选明,杨百京,叶丹,等. 补阳还五汤对肾间质纤维化

- 大鼠 α -SMA 的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (23): 136-140.
- [18] 刘东芹, 林海英, 崔丹. 肾炎四味片对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质 NF- κ B、MCP-1、ColⅢ表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (20): 3386-3388.
- [19] 朱少铭, 张庆红, 刘久波, 等. 慢性肾脏疾病肾纤维化早期临床观察指标的探讨[J]. 临床内科杂志, 2004, 21: 630-631.
- [20] 刘楠楠, 董志恒, 李才. 苯那普利对糖尿病大鼠肾脏 ColⅣ、FN 及 NF- κ B 蛋白表达的影响及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21 (15): 1800-1804.
- [21] 宋玉文, 韩文霞, 高聆, 等. RNA 干扰下调 Gremlin 表达对高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞分泌 FN、ColⅣ的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50 (4): 5-9.
- [22] Liu Y, Wang Z, Yin W, et al. Severe insulin resistance and moderate glomerulosclerosis in a mini-pig model induced by high-fat/high-sucrose/high-cholesterol diet[J]. Exp Anim, 2007, 56(1): 11-20.
- [23] 林丽, 杨树升. 三七皂苷对肾小管上皮细胞内 TGF- β_1 、纤维连接蛋白的影响[J]. 中国医药指南, 2012, 10(9): 3-4.
- [24] Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis [J]. Pediatr Nephrol, 2000, 15(1): 290-301.
- [25] 符强, 何立群, 曹和欣. 健脾清化方对慢性肾功能衰竭高脂血症大鼠肾组织氧自由基和转化生长因子 β_1 mRNA 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2006, 4 (4): 408-412.
- [26] 马晓红, 何利群. 丝裂原活化的蛋白激酶 p38 在健脾清化方改善大鼠慢性肾衰竭中的意义[J]. 浙江大学学报医学版, 2013, 42(5): 567-572.
- (收稿: 2013-04-15 修回: 2014-03-20)

第三届民族传统医学与现代医学国际学术大会 暨第十三次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会征文通知

为进一步弘扬民族传统医学文化, 发扬传统医学与现代医学在诊治疾病方面的优势, 扩大民族传统医学在国内外的影响力, 加强国际间的学术交流与合作; 同时也为了探讨中医及其他民族传统医学、现代医学以及中西医结合认识和干预常见呼吸系统疾病的新进展。由复旦大学附属华山医院、中国中西医结合学会呼吸病专业委员会主办、青海省卫计委承办的第三届民族传统医学与现代医学国际学术大会暨第十三次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会拟于 2014 年 10 月 23 日—27 日在青海省西宁市召开。现将征文要求通知如下:

征文内容 1. 本届民族传统医学与现代医学国际学术大会的征文内容: 围绕本次大会的主题, 征求有关各民族传统医学(包括维医、蒙医、藏医、回医、傣医、苗医、壮医等)与现代医学发展史及哲学基础相关的文章; 征求各民族传统医学与现代医学认识和干预优势病种进展及比较的文章; 征求涉及中药及民族药物(包括维药、藏药、蒙药等)研究与开发进展的文章。2. 届全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会的征文内容: 各民族传统医学和现代医学认识和干预常见呼吸系统疾病的特点和新进展; 中西医结合认识和干预呼吸系统常见疾病的特点和新进展; 呼吸系统疾病相关的诊断和治疗经验以及综合防治策略; 呼吸系统少见病与疑难病中西医结合诊治方案; 各民族传统医学和现代医学结合防治呼吸系统疾病的基础研究、临床研究及新药研发。

征文要求 (1) 未在国内刊物上公开发表过的论文; (2) 论文需包括 300 字中英文摘要并注明论文题目、作者、工作单位、通讯地址、邮政编码; (3) 论文需用 Word 格式排版, 小四号字, 1.5 倍行距, 标准字间距。 (4) 参会论文以附件形式发送电子邮件至 jcdong2004@126.com, (5) 若无条件上网提交论文者, 请将论文用软盘邮寄至大会组委会秘书处; (6) 征文截止日期 2014 年 9 月 31 日。

联系方式 联系人: 董竞成 电子邮件: jcdong2004@126.com; 联系人: 杜懿杰 电子邮件: xdzy2004@163.com; 联系地址: 上海市乌鲁木齐中路 12 号复旦大学附属华山医院(邮编 200040) 联系电话: 021-52888301; 传真: 021-52888265。