

# 扶肾降浊方对肾间质纤维化大鼠的治疗作用 及 TGF- $\beta_1$ , HGF, Col I 蛋白表达的影响

魏晓露<sup>1</sup>, 李春雨<sup>2</sup>, 苏玮莲<sup>2</sup>, 李国霞<sup>2\*</sup>

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津医科大学国际医学院, 天津 300070)

**[摘要]** **目的:**观察扶肾降浊方对肾间质纤维化大鼠的生化指标,肾组织形态及纤维化因子转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), 肝细胞生长因子(HGF), I 型胶原(Col I)蛋白表达的影响。**方法:**在系膜增生性肾炎(MsPGN)的基础上,延长造模至 12 周,使其自然发展成肾间质纤维化模型,24 只大鼠随机分为正常组、模型组、扶肾降浊方中药组、贝那普利西药组,分别检测大鼠血清尿素氮(BUN),血清肌酐(SCr),测定 24 h 蛋白尿,在光镜下观察肾组织切片病理改变,运用免疫组化法观察肾组织切片中 TGF- $\beta_1$ , HGF, Col I 蛋白的表达情况。**结果:**通过对大鼠血清 BUN, SCr, 24 h 蛋白尿定量的检测和肾组织形态的观察,模型组较正常组有明显的肾间质损伤( $P < 0.01$ ),中药组和贝纳普利组损伤程度均减轻( $P < 0.01$ );第 12 周末,造模各组肾小管间质 TGF- $\beta_1$  和 Col I 蛋白表达均高于正常组( $P < 0.01$ ),扶肾降浊方组及贝纳普利组均显著低于模型组( $P < 0.01$ );而模型组 HGF 蛋白表达低于正常组( $P < 0.01$ ),扶肾降浊方组及贝纳普利组均高于模型组( $P < 0.01$ )。**结论:**扶肾降浊方可抑制 TGF- $\beta_1$  和 Col I 蛋白表达,促进 HGF 蛋白的升高,对肾间质纤维化有明显的保护作用。

**[关键词]** 扶肾降浊方; 肾间质纤维化; 转化生长因子  $\beta_1$ ; 胶原蛋白 I; 肝细胞生长因子

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0114-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016060114

## Efficacy of Fushen Jiangzhuo Decoction in Treatment of Renal Interstitial Fibrosis in Rats and Effect on Expression of TGF- $\beta_1$ , HGF and Col I Protein

WEI Xiao-lu<sup>1</sup>, LI Chun-yu<sup>2</sup>, SU Wei-lian<sup>2</sup>, LI Guo-xia<sup>2\*</sup>

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. International Medical School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Fushen Jiangzhuo decoction (FJD) on biochemical indicators, kidney tissue morphology, expression of fibrosis factor transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), hepatocyte growth factor (HGF) and collagen type I (Col I) protein in rats with renal interstitial fibrosis. **Method:** On the base of mesangial proliferative glomerulonephritis (MsPGN), the modeling time was extended to 12 weeks, making natural development of renal interstitial fibrosis in rats. Totally 24 rats were randomly divided into normal group, model group, FJD Chinese medicine group and benazepril group. Blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), and 24 hours urinary protein in serum were detected in the rats. Light microscope was used to observe renal biopsy tissues. The protein expressions of TGF- $\beta_1$ , HGF and Col I in renal tissues were detected respectively by immunohistochemistry assay. **Result:** Through the observation of BUN, SCr, 24 hours urinary proteins and renal tissue morphology, obvious renal interstitial injury was obvious in model group when compared with the normal group ( $P < 0.01$ ), and the injury degree was alleviated in benazepril group and the Chinese medicine group ( $P < 0.01$ ). At the end of 12 weeks, expressions of TGF- $\beta_1$  and Col I in modeling groups

**[收稿日期]** 20150318(031)

**[基金项目]** 天津市自然科学基金项目(11JCYBJC12800)

**[第一作者]** 魏晓露, 硕士, 从事肾脏病实验的研究, Tel: 15602178946, E-mail: weixiaolu0416@163.com

**[通讯作者]** \*李国霞, 博士, 教授, 从事肾病临床与实验的研究, Tel: 022-83336911, E-mail: liguo Xia96@163.com

were higher than those in normal group ( $P < 0.01$ ), but were significantly decreased in FJD group and benazepril group ( $P < 0.01$ ). Level of HGF protein expression in model group was lower than that in normal group ( $P < 0.01$ ), but was increased in FJD group and benazepril group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** FJD can protect renal interstitial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta_1$  and Col I protein expressions and increasing HGF protein expression.

[**Key words**] Fushen Jiangzhuo decoction; renal interstitial fibrosis; transforming growth factor- $\beta_1$ ; collagen type I; hepatocyte growth factor

几乎所有类型的慢性肾脏疾病中都有肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)的发生。RIF 的严重程度是进行性肾损伤决定性的因素<sup>[1]</sup>,其病理改变主要为正常肾单位的丢失,代之以大量成纤维细胞及肌成纤维细胞,ECM 的产生和堆积而导致肾小管间质纤维化,最终导致肾脏衰竭<sup>[2]</sup>。现代医学防治 RIF 的效果不理想,近年来中医药从扶正化痰、利湿化浊等角度进行抗纤维化治疗,取得了一定的效果<sup>[3]</sup>,其中扶肾降浊方在临床上被证实治疗慢性肾脏疾病有显著疗效<sup>[4]</sup>。前期研究数据已经表明扶肾降浊方可明显升高系膜增生性肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)大鼠肾组织 BNP-7,降低 CTGF 的表达,从而抑制纤维化的发展,其含药血清对 MsPGN 大鼠间质成纤维细胞也有保护作用<sup>[5-7]</sup>。在前期研究的基础上,本实验通过 MsPGN 大鼠模型研究扶肾降浊方对 RIF 的治疗效果,以及对纤维化因子转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ),肝细胞生长因子(HGF), I 型胶原(Col I)在肾小管间质蛋白表达所起到的作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康雄性 Wistar 大鼠 24 只,体重(150 ± 10) g,购自中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所,合格证号 SCXK(津)2009-0003,由天津医科大学实验动物科学部常规饲养。

**1.2 药物及试剂** 盐酸贝那普利片(洛丁新,北京诺华制药有限公司,批号 X1801),Masson 染液(南京建成科技有限公司,批号 20131018),葡萄球菌肠毒素 B(SEB,军事医学科学院微生物流行病学研究所,批号 121101),完全弗氏佐剂和不完全弗氏佐剂(美国 Sigma 公司,批号分别为 SLBC5083,SLBB9817),牛血清白蛋白(BSA)(天津润泰科技发展有限公司,批号 201410)。一抗:TGF- $\beta_1$ , Col I, HGF 兔抗大鼠单克隆抗体(美国 Abcam 公司);二抗:山羊抗兔 IgG 和过氧化物酶标记的链霉卵白素(Streptavidin/Peroxidase)染色试剂盒(北京尚柏生物医学技术有限公司,批号 SP-9001/9002)。

**1.3 仪器** TBA-120 型全自动生化分析仪(日本东

芝公司);ASP200 型自动脱水机,EG1150 型包埋机和 RM2245 型切片机(德国 Leica 公司);BX51 型显微镜成像系统(日本 Olympus 公司)。

## 2 方法

**2.1 模型复制及分组** 大鼠经普通饲料适应性饲养 1 周后,随机分为正常组 6 只、模型组 6 只、中药组 6 只、西药组 6 只。系膜增生性肾炎模型造模法参照刘震等<sup>[8]</sup>报道的方法加以改进。实验过程中模型组、中药组、西药组以 BSA 20 mg 配成水溶液,隔日 ig 1 次,正常组用等量生理盐水隔日 ig,直至实验结束;实验过程中模型组、中药组、西药组经皮下分点注射完全弗氏佐剂 0.2 mL,第 8 天注射不完全弗氏佐剂 0.2 mL,第 8 天及第 15 天尾静脉注射 SEB(0.4 mg·kg<sup>-1</sup>)各 1 次,正常组以等量生理盐水注射。

**2.2 治疗用药及给药方法** 扶肾降浊方由山茱萸 12 g,黄芪 30 g,白花蛇舌草 30 g,丹参 30 g,鬼箭羽 30 g,益母草 30 g 组成,天津中医药大学中药学院提供,按比例称取后水煎提取经浓缩干燥制成粉末,每克粉末含生药 4.06 g。治疗组大鼠中药组以中药煎剂 ig(51.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),西药组以盐酸贝那普利灌服(4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),给药体积为 10 mL·kg<sup>-1</sup>,模型组及正常组以等量的生理盐水 ig。

**2.3 标本处理** 第 12 周末( $n=6$ )处死大鼠,迅速剖腹取出右肾,然后剥离肾包膜,肾组织自肾门切成两片,常规固定、脱水、包埋、切片,放 4 °C 冰箱中备用。

## 2.4 检测项目及方法

**2.4.1 生化指标检测** 于造模第 12 周末处死大鼠,股动脉取血,分别用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测血尿素氮(BUN),用肌氨酸氧化酶法检测血肌酐(SCr)。

**2.4.2 24 h 尿蛋白的检测** 将 12 周的大鼠分别置于大鼠代谢笼中 24 h,留尿期间禁食,自由饮水,记录 24 h 尿量,比色法检测尿蛋白含量。

**2.4.3 肾组织病理学检测** 将所取大鼠肾组织用 4% 多聚甲醛溶液固定,2 周后进行石蜡包埋切片,切片厚度为 4  $\mu$ m。将组织切片按照脱蜡,染色,封片的顺序进行 Masson 染色。染色后的切片胶原纤

维呈蓝色,胞浆呈红色,胞核呈蓝紫色。将所取的大鼠肾组织用 2.5% 戊二醛溶液固定,并按常规方法进行光镜观察。

**2.4.4 免疫组化法检测肾组织 TGF-β<sub>1</sub>, Col I, HGF 的表达** 采用过氧化物酶标记的链霉卵白素免疫组化三步法,4 μm 切片冰冻晾干,95% 乙醇固定,PBS 清洗,缓至室温后,滴加山羊血清封闭室温孵育。加相应的一抗兔抗大鼠单克隆抗体 TGF-β<sub>1</sub> (1:100), Col I (1:50), HGF (1:75), 4 °C 过夜。PBS 洗涤 3 次后加相应的二抗山羊抗兔 IgG (1:100) 37 °C 孵育 45 min, PBS 清洗,滴加高敏过氧化物酶链亲和素复合物工作液三抗覆盖组织 37 °C 湿盒孵育 45 min, PBS 清洗。DAB 显色,苏木素复染,中性树胶封片保留。各组动物肾小管间质 TGF-β<sub>1</sub>, Col I 和 HGF 的蛋白阳性表达情况采用 IPP6.3 多功能图像分析

系统进行分析。每组 6 个标本,每个标本随机选取 5 个小管间质视野(×200 倍),阳性物质呈棕黄色,每个视野中肾小管间质 TGF-β<sub>1</sub>, HGF 及 Col I 蛋白阳性细胞数与整个区域面积的比值,取其平均值。

**2.5 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 统计软件根据方差齐性结果,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,选择进行单因素方差分析及非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对大鼠 BUN, SCr 与 24 h 尿蛋白含量的影响** 与正常组比较,模型组 12 周末的 BUN, SCr 与 24 h 尿蛋白的水平上调( $P < 0.01$ );扶肾降浊方组和贝纳普利组明显低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明扶肾降浊方与贝纳普利均有明显的治疗作用。见表 1。

表 1 扶肾降浊方对大鼠 BUN, SCr 与 24 h 尿蛋白含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

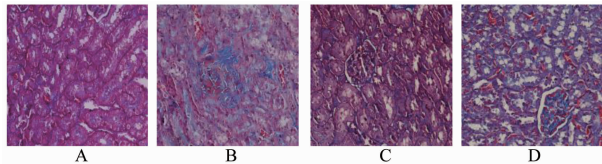
Table 1 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on BUN, SCr, 24 h urinary protein in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	SCr/μmol·L <sup>-1</sup>	24 h 尿蛋白/mg
正常	-	6.50 ± 1.11	26.63 ± 4.89	8.00 ± 1.90
模型	-	10.94 ± 0.61 <sup>2)</sup>	40.70 ± 2.89 <sup>2)</sup>	32.33 ± 4.37 <sup>2)</sup>
扶肾降浊方	51.5	8.30 ± 0.63 <sup>4)</sup>	31.28 ± 6.30 <sup>4)</sup>	13.83 ± 4.67 <sup>4)</sup>
盐酸贝那普利	4	8.48 ± 0.90 <sup>4)</sup>	26.90 ± 2.15 <sup>4)</sup>	14.17 ± 4.54 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较  $P < 0.05$ <sup>1)</sup>,  $P < 0.01$ <sup>2)</sup>;与模型组比较  $P < 0.05$ <sup>3)</sup>,  $P < 0.01$ <sup>4)</sup>。

**3.2 对大鼠肾间质纤维化的影响** 正常组肾小球结构正常,小管上皮细胞排列整齐,未见间质纤维化及炎细胞浸润,系膜区无基质增多。第 12 周末,模型组小管上皮细胞变性、坏死,肾间质水肿,系膜增生,间质纤维化明显,出现毛细血管压迫;扶肾降浊方组与贝纳普利组都有不同程度的小管变性、坏死,间质有少量纤维组织增生,与模型组比较均明显减轻。见图 1。

0.01), 中西药均能降低 TGF-β<sub>1</sub> 和 Col I 蛋白表达( $P < 0.01$ ), 而扶肾降浊方组的 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白表达较贝纳普利组低( $P < 0.01$ ), 差异有统计学意义; 正常组 HGF 蛋白有较高的表达, 12 周末模型组比正常组减少( $P < 0.01$ ), 中药组和西药组能显著提高该蛋白的表达, 其中扶肾降浊方组比贝纳普利组升高明显( $P < 0.01$ ), 差异有统计学意义。表明扶肾降浊方和贝纳普利均能在 RIF 中起到治疗作用, 而扶肾降浊方在降低 TGF-β<sub>1</sub> 和升高 HGF 蛋白表达中效果均优于贝纳普利。见表 2, 图 2~4。



A. 正常组; B. 模型组; C. 扶肾降浊方组; D. 盐酸贝那普利组(图 2~4 同)

图 1 扶肾降浊方对大鼠肾间质纤维化的影响 (Masson, ×200)  
Fig.1 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on renal interstitial fibrosis in rats (Masson, ×200)

### 4 讨论

本实验中选用 MsPGN 大鼠作为动物模型,而不是单侧输尿管结扎模型、环孢素损伤模型等这些经典的致 RIF 模型,是因为采用原发性肾小球疾病基础上自然发展成的 RIF 模型更接近于临床变化发展规律,更有指导意义。在实验过程中,正常组大鼠状态良好,未见死亡,其余各组大鼠均有精神不振,活动迟缓,体毛缺乏光泽,而且随着周龄增加症状加重。BUN, SCr 与 24 h 尿蛋白是目前临床上最常用的指标,肾组织切片染色可直观地了解病理情况。

**3.3 对大鼠肾小管间质 TGF-β<sub>1</sub>, HGF 及 Col I 蛋白表达的影响** 正常组 TGF-β<sub>1</sub> 和 Col I 蛋白有较低的表达, 12 周末模型组蛋白表达呈强阳性( $P <$

表 2 扶肾降浊方对大鼠肾小管间质 TGF-β<sub>1</sub>, HGF 及 Col I 蛋白表达的影响 (x̄ ± s, n = 6)

Table 2 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on TGF-β<sub>1</sub>, HGF, Col I protein in tubulointerstitial of rats (x̄ ± s, n = 6)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TGF-β <sub>1</sub>	HGF	Col I
正常	-	12.83 ± 3.06 <sup>4)</sup>	29.17 ± 4.26 <sup>4)</sup>	8.83 ± 2.14 <sup>4)</sup>
模型	-	48.17 ± 6.11 <sup>2)</sup>	17.17 ± 3.60 <sup>2)</sup>	64.50 ± 2.74 <sup>2)</sup>
扶肾降浊方	51.5	36.83 ± 4.88 <sup>4,6)</sup>	38.33 ± 3.56 <sup>4,6)</sup>	37.50 ± 3.08 <sup>4,6)</sup>
盐酸贝那普利	4	45.50 ± 4.55	29.50 ± 2.43 <sup>4)</sup>	30.00 ± 3.22 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较 P < 0.05<sup>1)</sup>, P < 0.01<sup>2)</sup>;与模型组比较 P < 0.05<sup>3)</sup>, P < 0.01<sup>4)</sup>;与盐酸贝那普利组比较 P < 0.05<sup>5)</sup>, P < 0.01<sup>6)</sup>。

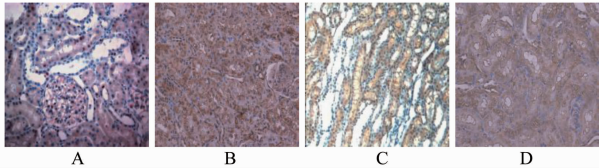


图 2 扶肾降浊方对大鼠肾脏组织 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 2 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on TGF-β<sub>1</sub> protein in kidney tissue of rats (IHC, ×200)

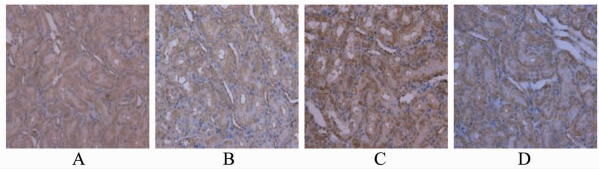


图 3 扶肾降浊方对大鼠肾脏组织 HGF 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 3 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on HGF protein in kidney tissue of rats (IHC, ×200)

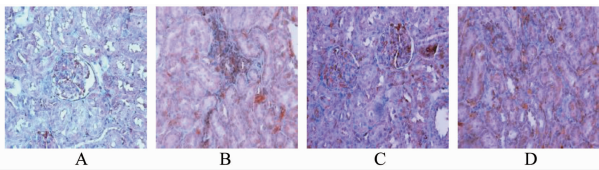


图 4 扶肾降浊方对大鼠肾脏组织 Col I 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 3 Effects of Fushen Jiangzhuo decoction on Col I protein in kidney tissue of rats (IHC, ×200)

实验中模型组检测的 BUN, SCr 与 24 h 尿蛋白含量均超过正常值,而光镜下 Masson 染色的肾组织切片表现出明显的纤维化,说明造模成功。结果表明扶肾降浊方能有效地降低以上各项指标,减轻光镜下的纤维化程度。

肾间质纤维化是各种肾脏疾病发展到终末期肾病过程中现肾损伤的共同病理特征,其发生机制十分复杂,主要与间质成纤维细胞的增生及 ECM 的过度堆积有关。RIF 是一个包括炎症,脂质过氧化,氧

化应激,缺氧在内的复杂的病理过程,其具有细胞浸润,成纤维细胞分化,ECM 蛋白过度沉积和小管萎缩的一系列特点<sup>[9]</sup>。纤维化的发展与细胞因子网有着密切的联系,调控纤维化因子的正常表达将作为防治纤维化的一条重要途径<sup>[10]</sup>。扶肾降浊方减轻 RIF 病变程度可能与调控纤维化因子有关。

TGF-β<sub>1</sub> 在肾纤维化中起关键作用,研究已证实 TGF-β<sub>1</sub> 是最强的促纤维化因子<sup>[11-12]</sup>。磷酸化的 TGF-β<sub>1</sub> 受体通过活化成纤维细胞和单核细胞胞内 Smad 信号并介导其转移入核,激活胶原蛋白等靶基因的表达,从而实现细胞外信号的胞内传递,发挥促纤维化作用<sup>[13]</sup>。细胞膜上 TGF-β<sub>1</sub> 的特异性受体来源于成纤维细胞、肌纤维母细胞、肾小管上皮细胞和单核细胞<sup>[14]</sup>,TGF-β<sub>1</sub> 与受体结合,完成其生物学效应。TGF-β<sub>1</sub> 正常表达时,可抑制炎症、细胞增生,小管上皮细胞的转分化<sup>[15]</sup>;过度表达时,则刺激肾小管细胞、系膜细胞、间质纤维细胞合成胶原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白,刺激成纤维细胞增殖、促进细胞肥大和 ECM 堆积。Col I 是 ECM 重要组成部分,Col I 的含量与纤维化程度成正比。I 型胶原在正常肾脏中主要由足细胞和周细胞产生,而在纤维化的肾脏主要由成纤维细胞产生<sup>[16]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 过高,则成纤维细胞增加,进而提高了 Col I 的含量,因此两种因子是一种相互促进的关系。近年研究发现 HGF 具有抗纤维化的作用,是内源性肾脏保护因子<sup>[17]</sup>。HGF 作为抗纤维化因子,可维持肾小管上皮细胞的上皮分化状态,抑制肾小管、间质细胞的转分化,上皮细胞的凋亡,促进 ECM 降解。HGF 与 TGF-β<sub>1</sub> 相互拮抗,共同影响 ECM 的沉积降解、肾脏的炎症反应及其他细胞因子在肾组织中的活动<sup>[18]</sup>。因此抑制 TGF-β<sub>1</sub>,减少 Col I,升高 HGF 的蛋白水平,是减轻纤维化的重要手段。

中医理论中的肾间质纤维化具有脾肾亏虚而致水毒内蕴,湿热毒瘀使其迁延不愈,少阳三焦枢机不利终致浊清不分,最终肾脏功能失调的特征<sup>[19]</sup>。

“虚、痰(浊)、瘀、毒”4 大病机揭示了肾纤维化发展的特点,概括为本虚(脾肾两虚)标实(湿浊和瘀血)。本实验中的扶肾降浊方由黄芪、丹参、白花蛇舌草、鬼箭羽、益母草、山茱萸组成,既能补充脾肾等脏之不足以扶正,又能清除体内之湿浊、瘀血等病邪以祛邪<sup>[20]</sup>,标本兼治以控制疾病进展,经临床实践,有 82.5% 的疗效<sup>[4]</sup>。

研究发现,MsPGN 大鼠发展为肾小管损害后,纤维化因子的表达有着明显的变化,其中 TGF- $\beta_1$  和 Col I 的蛋白表达上调,HGF 蛋白的表达下调。而扶肾降浊方能有效降低 TGF- $\beta_1$  和 Col I 蛋白含量,升高 HGF 蛋白含量。因此可推测扶肾降浊方可抑制 TGF- $\beta_1$ ,提高肾小管间质损害大鼠肾脏中 HGF 蛋白表达,减少 Col I 在肾小管间质的积聚,从而对肾小管间质损害大鼠 RIF 起到防治作用。由于 TGF- $\beta_1$  有着多种重要功能,所以仅仅上调或下调其水平不能特异性影响某一功能,要想抑制 TGF- $\beta_1$  纤维化的同时又能最小限度地影响其他生理功能,研究 TGF- $\beta_1$  各个受体的至关重要,因此实验下一步可以进一步探究扶肾降浊方对 TGF- $\beta_1$  每个受体的影响。

#### [参考文献]

[1] Sun D, Wang Y, Liu C, et al. Effects of nitric oxide on renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. Life Sci, 2012, 90(23/24):900-909.

[2] 刘晓倩,赵宗江,闫军堂,等.益气活血降浊复方对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 TGF- $\beta_1$ -smad-ILK 信号传导通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):149-153.

[3] 杨丽霞,舒畅,吴丽丽,等.糖耐康对 TGF- $\beta_1$  诱导的 HK-2 细胞 Smads 通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(20):160-163.

[4] 李国霞,黄文政,何永生.扶肾降浊法治疗慢性肾功能衰竭 80 例观察[J].山东中医药杂志,2005,24(4):207-209.

[5] 李春雨,魏晓露,苏玮莲,等.扶肾降浊方对肾小管间质损害大鼠抗纤维化因子 HGF、BMP-7 的影响[J].天津中医药,2014,31(12):748-751.

[6] 杨奇茹,李国霞,李宝丽,等.扶肾降浊方剂对肾小球系膜增生性肾炎大鼠肾组织 TGF- $\beta_1$  及 CTGF 表达的影响[J].山东医药,2014,54(3):29-31.

[7] 李春雨,苏玮莲,魏晓露,等.扶肾降浊方含药血清对肾小管间质损害大鼠成纤维细胞 TGF- $\beta_1$ /Smads 信

号转导通路的影响[J].中国病理生理杂志,2014,30(11):2043-2047.

[8] 刘震,周树录,谭建三,等.大鼠系膜增殖型肾小球肾炎模型的改进[J].华西医科大学学报:基础医学版,1996,27(2):182-184.

[9] Tang L, Yi R, Yang B, et al. Valsartan inhibited HIF-1 $\alpha$  pathway and attenuated renal interstitial fibrosis in streptozotocin-diabetic rats [J]. Diabetes Res Clin Pract,2012,95(1):125-131.

[10] 李钦,李晓东,姜华,等.镰形棘豆总黄酮对 TGF- $\beta_1$  诱导的人肾小管上皮细胞纤维化因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):220-223.

[11] Gupta S, Clarkson M R, Duggan J, et al. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis [J]. Kidney Int,2000,58(4):1389-1399.

[12] Schnaper H W, Hayashida T, Poncelet AC, et al. It's a Smad world: regulation of TGF-beta signaling in the kidney [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(4):1126-1128.

[13] 刘煜敏,张悦,何立群,等.抗纤灵方对单侧输尿管梗阻大鼠 TGF- $\beta_1$ -Smad 通路的影响[J].中国病理生理杂志,2008,24(12):2423-2427.

[14] 牛效清,张威,刘中柱,等.慢性马兜铃酸肾病肾间质纤维化大鼠 TGF- $\beta_1$  及 BMP-7 蛋白的表达[J].黑龙江医药科学,2013,36(2):80-81.

[15] 王辉,刘永生,李伟,等.虎杖总黄酮对糖尿病肾病模型小鼠肾皮质 TGF- $\beta_1$ , Smad3 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):158-161.

[16] 李均,曹轶璇,王冬,等.黄芪-丹参药对及其组分对肾纤维化梗阻大鼠肾组织 I、III 型胶原的影响[J].辽宁中医杂志,2012,39(8):1640-1642.

[17] 黎凤仪.肾纤维化的中西医治疗进展[J].山西中医,2013,29(5):55-58.

[18] 周琪,汪渊,陈柯,等.肝细胞生长因子及其受体在蛋白尿慢性肾纤维化大鼠肾组织中表达的动态变化[J].安徽医科大学学报:基础医学研究版,2009,44(2):182-186.

[19] 钟建,史伟,吴金玉.肾纤维化的中医机制及其干预靶点[J].辽宁中医杂志,2010,37(9):1695-1696.

[20] 刘晓倩,闫军堂,马春雷,等.肾间质纤维化中医病因病机的认识探讨[J].辽宁中医杂志,2011,38(12):2373-2376.

[责任编辑 周冰冰]