

真武汤对大鼠单侧输尿管梗阻模型细胞因子的影响

韩凌¹,李莎莎¹,冯森玲¹,孙静¹,罗国安^{1,2*}

(1. 广东省中医院中心实验室,广州 510006; 2. 清华大学化学系,北京 100084)

[摘要] 目的: 通过检测单侧输尿管梗阻模型(UUO 模型)大鼠外周血细胞因子,包括白介素 1 β (IL-1 β)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、脂联素(adiponectin)、白介素 6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)分子表达的影响,从免疫因子角度探讨真武汤对大鼠 UUO 治疗作用的分子机制。方法: 将大鼠随机分为 5 组,除正常对照组外其余大鼠进行单侧输尿管梗阻造模,建模后即开始给药,分别为氯沙坦钾组(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、真武汤低、高剂量组(按生药量计为 2.1,9.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)、模型组及正常对照组分别给予生理盐水。于建模后第 4 周,收集各组标本外周血,采用多重细胞因子检测法检测各组大鼠血中 IL-1 β , PAI-1,脂联素,IL-6,MCP-1 含量。结果:UUO 模型组大鼠在建模后第 4 周,与空白对照组相比,表现出外周血 PAI-1, IL-6, MCP-1 含量明显升高,分别为 33.3 $\pm$ 14.1,9.58 $\pm$ 12.01,133.9 $\pm$ 80.1 荧光强度单位,脂联素,IL-1 β 未见明显影响。真武汤低、高剂量组可明显降低 UUO 大鼠升高的外周血 PAI-1, IL-6, MCP-1 含量。结论:UUO 模型中外周血 PAI-1, IL-6, MCP-1 含量明显升高,真武汤可能是通过降低上述指标含量而达到缓解肾间质纤维化的作用的。

[关键词] 真武汤;单侧输尿管梗阻模型;纤溶酶原激活物抑制剂-1;脂联素;单核细胞趋化蛋白-1;白介素 6

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)03-0164-05

The Effect of Zhenwu Tang on Expression of Cytokines in Rat Unilateral Ureteral Obstruction Model

HAN Ling¹, LI Sha-sha¹, FENG Sen-ling¹, SUN Jing¹, LUO Guo-an^{1,2*}

(1. Guangdong Hospital of Chinese Traditional Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

[Abstract] Objective: To explore the molecular immunologic mechanisms of Zhenwu Tang for protecting kidney from injury. Method: Rats were randomly divided into 5 groups, in addition to the normal group, the remaining rats were operated for unilateral ureteral obstruction model(UUO), and then losartan (20 mg·kg⁻¹), Zhenwu Tang low and high dose (crude drug 2.1,9.8 g·kg⁻¹) were administered, respectively. Model group and control group were given saline. Serum were collected at day 29 after UUO modeling, and the cytokines including monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and adiponectin: were detected by multiple cytokine luminex detection. Result: The serum content of MCP-1, PAI-1, and IL-6 in UUO model was significantly higher compared with normal rats. The serum content of Adiponectin TNF- α , and IL-1 β was no significant change. Zhenwu Tang can significantly reduce elevated blood PAI-1, IL-6, MCP-1 levels. Conclusion: The molecular mechanism of Zhenwu Tang in remission of renal interstitial fibrosis may be related to reduce serum MCP-1, PAI-1 and IL-6 levels.

[Key words] Zhenwu Tang; unilateral ureteral obstruction; plasminogen activator inhibitor-1; adiponectin; monocyte chemoattractant protein-1; interleukin-6

[收稿日期] 20110701(001)

[第一作者] 韩凌,博士,副研究员,从事中药免疫药理研究,
Tel:020-39318672, E-mail: linghan33@163.com

[通讯作者] * 罗国安,教授,博士生导师,从事中医药系统生
物学研究,E-mail: luoga@tsinghua.edu.cn

肾间质纤维化是各类慢性肾脏疾病进展到终末期的主要病理特征。无论肾脏病原发病因和部位在肾小球、肾小管抑或肾血管,几乎所有的进展性肾病均可见到肾小管间质纤维化。大量研究表明,肾间质纤维化的程度与肾功能的相关性较肾小球硬化与

肾功能的相关性更为密切。肾小管间质纤维化(TIF)的特征性病变为肾小管萎缩、大量炎性细胞浸润、肌成纤维细胞活化,导致细胞外基质成分过度堆积,最终取代正常肾脏结构,造成肾脏功能不全与丧失。TIF的发生机制涉及许多细胞因子和化学因子的参与^[1]。积极探索阻抑肾间质纤维化发生、发展的治疗手段,对改善肾脏病的预后至关重要。

真武汤出自《伤寒论》,是张仲景温阳化水之方,也是临床应用多年的中医经典复方,主要用于肾脏相关疾病的治疗,如肾病综合征、糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎、慢性肾功能衰竭、肾结石、心肾综合征等。笔者前期的实验已表明真武汤可明显改善阿霉素肾病大鼠^[2]及单侧输尿管梗阻(UUO)模型大鼠的蛋白尿^[3],以及改善模型大鼠肾小球萎缩、肾小管间质纤维化的作用。本研究进一步观察真武汤对UUO模型大鼠外周血中多重细胞因子,包括白介素 1β (IL- 1β),血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),脂联素(adiponectin),白介素6(IL-6),单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)含量的影响,探讨真武汤对肾小管间质纤维化模型的保护作用的分子机制。

1 材料

1.1 药材 真武汤溶液:炮附子、茯苓、白术、芍药、生姜按3:3:2:3:3比例称重,附子先加药物总重的7倍量水,大火煎至沸腾后改至小火(保持微沸状态)煎煮,共煎1.5 h。茯苓、白术、芍药、生姜冷水浸泡20 min,弃去浸泡液,于1.5 h处一起加入与附子共煎。同样先用大火煎至沸腾后改至小火(保持微沸状态)煎煮,共煎1.5 h,过滤煎液备用。取药渣再加入5倍水,大火煎至沸腾后改至小火(保持微沸状态)煎煮,共煎1.5 h,过滤。2次煎液合并混匀,80℃水浴浓缩得复方溶液。

1.2 动物 成年雄性SD大鼠,200~220 g,50只,SPF级,购自广东省医学实验动物中心。合格证号0073474。

1.3 试剂 氯沙坦钾(杭州默沙东制药有限公司,H20030654);生理盐水(青岛华仁药业股份有限公司,H0908005);大鼠脂细胞多重免疫因子测定试剂盒(MILLIPORE公司产品)。

1.4 仪器 BIO-PLEX 200 液态芯片仪(BIO-RAD公司产品),MILLIPOR 真空泵,型号WP6122050。

2 方法

2.1 动物分组 随机选取10只大鼠为空白对照组,其余大鼠结扎左侧输尿管。常规饲养1 d后将造模大鼠随机分为4组:模型组、氯沙坦钾组、真武

汤低剂量组、真武汤高剂量组。氯沙坦钾组给予氯沙坦钾 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,真武汤低、高剂量组每天分别给予真武汤溶液,折合生药量为 $2.1,9.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连续28 d,每天1次,给予空白对照组及模型组等量生理盐水灌胃。

2.2 造模 ip麻醉大鼠,大鼠背部左肋下备皮,常规消毒,沿腋后线从左肋下向尾部方向剪开皮肤,钝性分离皮下组织及肌层,暴露左肾,沿肾蒂向肾下极方向寻找输尿管,在输尿管上段行双线结扎,在两结扎点之间剪断输尿管,逐层缝合皮下组织及皮肤。

2.3 取材 于造模后第29天,ip麻醉后腹主动脉采血,室温静置0.5 h, $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心后,收集血清保存备用。

2.4 检测方法 采用液态芯片法检测各组大鼠血中细胞因子,IL- 1β , IL-6, MCP-1, PAI-1, TNF- α , Adiponectin含量。操作方法按照试剂盒说明书进行。主要步骤如下:首先按照试剂盒说明书分别配置微珠,对照品,质控品,血清基质,以及洗涤液。操作步骤主要包括:在96孔滤模板中加入200 μL 分析溶液进行预润湿,封膜,并将滤模板置于96孔板振荡器上,室温振荡10 min。真空抽滤吸去分析液,吸水纸充分擦干。在对照品孔中依次加入25 μL 对应的对照品;在质控孔中各加入25 μL 质控品;在空白孔中加入25 μL 的检测液。在所有的样本孔中各加入25 μL 的检测液。在空白孔、标准孔、质控孔中各加入25 μL 基质溶液。在样本孔中各加入25 μL 样本溶液。充分振荡混匀混合好的微珠溶液,每孔加入25 μL 。封好滤模板,盖上盖子,固定整个模板,在4℃孵育过夜(16~18 h)。真空抽吸反应液。每孔加入200 μL 洗涤液,真空抽吸洗涤液,清洗2次。每孔加入25 μL 检测抗体。封膜,盖上滤膜盖子,室温孵育1 h。每孔加入25 μL 链酶亲和素-PE。封膜,盖上滤膜盖子,室温孵育30 min。真空抽滤反应液。每孔加入200 μL 洗涤液,真空抽吸洗涤液,清洗2次。每孔加入150 μL 鞘液,封膜,盖上滤膜盖子,在96孔板振荡器上室温重悬5 min。BIO-RAD BIO-PLEX200 液态芯片仪上读板。5-PL曲线回归方法进行数据分析。

2.5 数据分析方法 采用SPSS 18.0 统计分析软件处理,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两两比较采用成组 t 检验分析;多组资料比较,方差齐性时采用最小显著差异法(LSD)分析,方差不齐时采用非参数多重比较法(Games-Howell)分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

真武汤对 UUO 模型大鼠外周血多重细胞因子含量的影响, UUO 模型组大鼠造模 4 周后, 外周血中 PAI-1, MCP-1 含量明显增高, 与对照组相比, 差异具有统计意义 ($P < 0.05$)。UUO 模型外周血中 IL-6 含量仅表现出增高的趋势, 与对照组相比, 差异未出现统计学意义。UUO 造模对大鼠外周血中 adiponectin, TNF- α , IL-1 β 影响不大, 与对照组相比, 差异未出现统计学意义。经氯沙坦钾、以及真

武汤高、低剂量治疗后, 血清中细胞因子均表现出下降的趋势。其中真武汤低剂量治疗组可明显降低模型组升高的 IL-6 含量, 与模型组相比, 差异具有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。真武汤高剂量治疗组可明显降低模型组中升高的 MCP-1 含量, 与模型组相比, 差异具有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。氯沙坦钾组表现出可抑制 PAI-1 以及 IL-6 的作用趋势, 但与模型组相比, 未见明显的统计学意义。见表 1。

表 1 真武汤对 UUO 模型大鼠外周血多重细胞因子含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	Adiponectin (FI)	IL-1 β (FI)	PAI-1 (FI)	IL-6 (FI)	MCP-1 (FI)	TNF- α (FI)
空白	5	22728.3 $\pm$ 118.6	76.1 $\pm$ 43.7	19.6 $\pm$ 8.3 ¹⁾	1.55 $\pm$ 3.97	65.7 $\pm$ 12.3 ¹⁾	20.05 $\pm$ 7.05
模型	6	22803.4 $\pm$ 219.4	59.3 $\pm$ 31.2	33.3 $\pm$ 14.1 ²⁾	9.58 $\pm$ 12.01	133.9 $\pm$ 80.1 ²⁾	21.5 $\pm$ 6.85
氯沙坦钾	5	23035.8 $\pm$ 227.6	84.5 $\pm$ 25.6	16.3 $\pm$ 9.55	0.875 $\pm$ 3.816	121.7 $\pm$ 13.5	28.3 $\pm$ 15.25
真武汤低剂量	6	22558.4 $\pm$ 417.0	56.3 $\pm$ 22.9	28.9 $\pm$ 15.1	-1.91 $\pm$ 1.685 ¹⁾	67.9 $\pm$ 22.5	17.4 $\pm$ 9.89
真武汤高剂量	6	22809.6 $\pm$ 307.8	61.7 $\pm$ 31.1	22.8 $\pm$ 12.3	1.50 $\pm$ 4.399	66.1 $\pm$ 29.8 ²⁾	16.3 $\pm$ 9.91

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$;与空白组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 与肾间质纤维化的关系 MCP-1 是趋化性细胞因子 C-C 亚家族成员之一,其主要功能是趋化单核/巨噬细胞至炎症部位。正常肾组织中系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞等均可分泌微量的 MCP-1, 炎症时表达升高。糖尿病 (DM) 患者及 DM 鼠的肾组织中 MCP-1 及基因的表达明显增高, 是糖尿病肾病进展的重要特点^[4]。

Wada 等^[5]在糖尿病患者的肾小管内皮细胞和肾间质浸润的单核细胞中检测到 MCP-1 阳性细胞。正常情况下肾系膜细胞低水平表达 MCP-1, 但在各种病理情况下, MCP-1 过度表达将介导大量单核巨噬细胞趋化、激活, 如促进多种活性物质释放, 参与炎症反应从而加剧肾组织损伤; 促进肾脏表达多种因子如 IL-6 (interleukin-6, IL-6) 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)。当肾组织受到刺激后, 其 MCP-1 mRNA 及蛋白质的表达明显高于正常肾组织, 并与肾损害程度呈正相关。

在本研究中, 发现 UUO 模型大鼠血清中 MCP-1 明显升高, 提示随着肾间质损伤的逐渐加重, MCP-1 表达与分泌也逐渐增多, 与上述文献结果相一致。给予真武汤治疗后, 可以明显降低 MCP-1 含量, 尤其是真武汤高剂量组作用明显。提示真武汤可通过减少 MCP-1 的含量与表达, 缓解肾小管间质纤维化。

血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 与肾损害的关系 肾小球细胞外基质 (ECM) 合成与降解的动态平衡是决定肾小球 ECM 积聚和肾小球硬化的重要环节, 纤溶酶原/纤溶酶系统是最近被证实为促进肾小球 ECM 降解的主要丝氨酸蛋白酶系统^[6]。PAI-1 可特异性抑制组织纤溶酶原活性。在糖尿病情况下, 肾组织 PAI-1 表达增加, 通过与纤溶酶原激活物 (PA) 形成复合物而抑制肾小球和肾小管细胞外基质降解, 导致肾小球、肾小管损害和肾间质纤维化, 促进 DN 的发生发展; PAI-1 还可通过抑制基质金属蛋白酶-9, 从而抑制细胞外基质降解。Correa^[7]的实验也证实, 在 UUO 模型中, 大鼠肾组织中 PAI-1 含量明显升高。

在研究中, 发现 UUO 模型大鼠血清中 PAI-1 明显升高, 给予真武汤治疗后, 可以明显减少 PAI-1 含量, 尤其是真武汤高剂量组作用明显。提示真武汤有可能是通过减少 PAI-1 的含量与表达, 使肾小球细胞外基质 (ECM) 降解增多, 从而缓解肾小球硬化以及肾小管间质纤维化的。

IL-6 与肾间质纤维化的关系 近年研究表明, 慢性肾脏病 (CKD) 随着肾功能的减退, 机体出现持续低度的全身炎症反应, 表现为循环肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 等单核细胞衍生的细胞因子水平增高和 C-反应蛋白 (CRP) 等正性急性时相反应物增多。有学者称其为“微炎症状态”^[8]。众多证据表明, 微炎症状态与慢性肾衰竭患者营养不良、动脉粥样硬化

等并发症的发生密切相关。研究表明 IL-6 也与糖尿病及慢性肾小球肾炎的发病密切相关^[9]。在慢性肾炎患者中致炎性细胞因子与抗炎症细胞因子在肾细胞原位产生,水平均上调,并由此引起肾小球性肾炎。而 IL-6 是导致肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾脏疾病恶化的重要因素。抑制 IL-6 的分泌与表达对改善肾小球炎症具有重要的意义。已有多项研究表明^[10-11],在糖尿病肾病患者以及慢性肾炎患者中外周血清 IL-6 均出现高表达,而经中药治疗后,可明显改善患者蛋白尿及损害的肾功能,同时可使 IL-6 的表达明显降低。

本研究中,UUO 造模使大鼠血清中 IL-6 明显升高,经真武汤以及氯沙坦钾治疗后,可明显降低 IL-6 水平,提示药物可通过改善模型动物“微炎症状态”而起到改善肾小管间质纤维化的作用。

脂联素与肾损害的关系 脂联素(adiponectin)是一种主要由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子,具有调节糖脂代谢、增强胰岛素敏感性、抗炎和抗动脉粥样硬化等多种作用。研究表明,肥胖病患者体内血清脂联素的水平会降低,同时在 2 型糖尿病、冠心病和脂质紊乱患者中也会有所下降。体外研究显示,脂联素具有抑制炎症反应和抗动脉粥样硬化的作用^[12]。

在正常生理状态下,血液循环中脂联素的水平是相对稳定的。当发生肾功能损伤时,脂联素水平发生相应的变化^[13]。林妙霞^[14]的研究发现,在早中期慢性肾病患者中,血清脂联素水平随患者肾功能的丢失而急剧上升,这可能是对慢性肾病患者中出现的大量蛋白尿、低白蛋白血症和高脂血症为特征的肾病综合征的一种代偿反应。此外,处于长期维持性血液透析患者的脂联素水平显著高于早中期肾病患者的脂联素水平。

本研究中,UUO 模型组动物未表现出 Adiponectin 含量的明显变化,推测 UUO 模型造模时间较短,与模型动物并未表现出明显的脂类代谢紊乱有关。前期的动物实验也表明,UUO 模型血清中总胆固醇含量未出现明显改变^[3]。但药物对实验动物脂代谢的影响仍需进一步的实验研究。

TNF- α 以及 IL-1 β 与肾损害的关系 TNF- α 是由单核巨噬细胞等分泌产生的细胞因子,参与免疫细胞的激活,促进炎症细胞聚集与黏附,使微血管扩张,通透性增强,诱发炎症反应。研究表明^[15-16] TNF- α 参与了糖尿病肾病的发生与发展。TNF- α 过度表达可导致肾小球局部微血管通透性改变,促进

了白蛋白尿的产生^[17]。杨素霞^[18]等的研究结果显示:TNF- α 水平在糖尿病组显著高于对照组,在临床蛋白尿期达到最高;提示血清 TNF- α 可能参与 DN 的肾脏损伤过程。

白介素 1 β (IL-1 β)作为巨噬细胞产生的一种炎性介质,在肾小管间质纤维化过程中也发挥重要作用。王光兰等^[19]研究表明 IL-1 β 能够在体外诱导 NRK52E 肾小管上皮细胞发生表型转化。细胞形态由典型的多边铺路石状变成多突起的成纤维细胞样。骨架蛋白 β -actin 也表达增加,提示 IL-1 β 可通过影响肾小管上皮细胞发生表型转化(EMT),从而影响肾间质巨噬细胞积聚,以及参与肾纤维化发生与发展。

本研究中,UUO 模型组大鼠外周血 TNF- α 以及 IL-1 β 的含量与正常组大鼠相比未见明显升高。推测由于 UUO 模型属于较短时间内制作的类似肾间质纤维化模型,虽然与人类慢性肾脏疾病肾间质纤维化的发生与发展过程比较类似,但仍不能完全反映疾病的全部过程。UUO 模型中的炎症因子的改变可能主要发生在肾脏局部,因此在下一步的研究中,我们将重点考察 UUO 模型中梗阻侧肾以及对侧肾组织中相关炎症因子的基因及蛋白的表达,以进一步明确 UUO 模型中的肾脏微炎症状态。

已有多项临床以及实验研究表明真武汤治疗对慢性肾脏疾病有效^[20-21]。之前的研究已显示,真武汤可以增加大鼠 24 h 尿量,有效缓解 UUO 大鼠蛋白尿、低蛋白血症、肾功能下降等症状。本研究进一步阐明真武汤作用的免疫作用机制。研究表明真武汤可明显降低 UUO 模型组大鼠外周血中 MCP-1, PAI-1 以及 IL-6 的含量,研究提示真武汤可能通过调节体内多中免疫细胞因子,缓解单侧输尿管梗阻造成的体内微炎症状态,从而达到缓解肾间质纤维化,保护肾脏的作用。张义兵^[22]等通过 UUO 模型的研究,发现加味真武汤可降低 UUO 模型大鼠血 Cr, BUN 水平,抑制 TGF- β 表达,减少 FN 形成,对肾间质纤维化有积极的治疗意义。邱模炎等^[23]采用“单肾切除加腺嘌呤灌胃法”建立大鼠慢性肾衰竭模型,观察真武汤对肾纤维化的影响,发现在肾间质纤维化面积、肾小球系膜积分吸光度等方面,真武汤高、低剂量组的作用优于模型组,研究认为真武汤具有抗肾间质纤维化的作用,其作用途径可能与抑制 I, III 型胶原纤维增生有关。这些研究与我们的研究结论基本一致。在下一步的研究中,我们将重点观察真武汤对模型大鼠肾脏相关基因及蛋白表达的

差异,以期更深入阐明真武汤的作用机制。

[参考文献]

[1] 赵班,吴华,郑法雷. 红细胞生成素对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用及对 MCP-1 和 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国血液净化,2010,9(9):477.

[2] 李莎莎,韩凌,肖雪,等. 真武汤对阿霉素肾病大鼠治疗作用研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(2):16.

[3] 李莎莎,韩凌,肖雪,等. 真武汤对单侧肾梗阻大鼠的治疗作用研究[J]. 江西中医学院学报,2011,23(2):64.

[4] 崔明春,张道友,吴小冬,等. 苯那普利与氟伐他汀单用及联用对阿霉素肾病大鼠单核细胞趋化蛋白-1 的影响[J]. 实用药物与临床,2010,13(4):241.

[5] Wada T, Fumichi K, Sakai N, et al. Up-regulation of monocytechemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2000,58(4):1492.

[6] 张浩然,孙洞箫,周盾. 血小板源性生长因子与肾小球硬化的关系[J]. 南昌大学学报:医学版,2010,50(6):111.

[7] Correa-Costa M, Semedo P, Monteiro APFS, et al. Induction of heme oxygenase-1 can halt and even reverse renal tubule-interstitial fibrosis[J]. PLoS One,2010,5(12): e14298.

[8] 谢恺庆,史伟,夏运凤,等. 微炎症与慢性肾脏病进展的关系[J]. 山东医药,2010,50(17):62.

[9] 林丽艳,张慧云,何韶衡. IL-6 及其受体与炎症性疾病关系的新进展[J]. 中国热带医学,2008,8(4):680.

[10] 毛春谱,李小毅,张红梅,等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(6):842.

[11] 吕勇,张超群,王亿平. 肾康冲剂对慢性肾炎脾虚湿浊血瘀证患者血清 IL-6 及 IL-10 水平干预作用的临床研究[J]. 中国中医急症,2010(3):397.

[12] 郭晓红,吴立玲,李丽,脂联素调节糖脂代谢相关信号通路的研究进展[J]. 生理科学进展,2010,41(6):471.

[13] 陈婧婧,郑健. 脂联素在肾小球疾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(4):358.

[14] 林妙霞,罗敏琪,龚琦,等. CKD 并发症下血清脂联素水平的变化及临床意义[J]. 临床医学工程,2010,17(12):30.

[15] Navarro J F, Milena F J, Mora C, et al. Renal pro inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration [J]. Am J Nephrol,2006,26(6):562.

[16] Navarro J F, Mora C, GSmez M, et al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tum our necrosis factor-alpha and interleukin 6 in type 2 diabetic patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2008,23(3):919.

[17] 陈晓梅,李明星. TNF- α 在肾缺血再灌注损伤中作用的研究现状[J]. 泸州医学院学报,2011,34(2):211.

[18] 杨素霞,杨秀真,郭岩岩. 血清肿瘤坏死因子- α 与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 河南大学学报:医学版,2010,29(3):186.

[19] 王光兰,陈爽,王心蕊,等. 白细胞介素 1 β 诱导肾小管上皮细胞转分化及其对细胞骨架的影响[J]. 中国免疫学杂志,2010,26(3):210.

[20] 王亚贤,马新博,宫汝飞,等. 加味真武汤对阿霉素肾病模型鼠保护作用的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(20):3206.

[21] 姜岳,邱模炎,孙慧,等. 真武汤对慢性肾衰竭大鼠肾功能影响的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(11):42.

[22] 张义兵,熊玉兰,杜贵友,等. 加味真武汤对肾间质纤维化大鼠 TGF- β 及 FN 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):168.

[23] 邱模炎,姜岳,赵宗江,等. 真武汤抗大鼠肾间质纤维化作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):177.

[责任编辑 聂淑琴]