

双环醇对 UO 模型大鼠肾间质核转录因子 B 和 纤溶酶原激活物抑制剂-1 表达的影响

刘艳红¹, 韩子明^{2*}

(1. 郑州人民医院新生儿科, 郑州 450000; 2. 新乡医学院第一附属医院儿内二科, 河南 卫辉 453100)

[摘要] 目的: 通过双环醇干预单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UO) 模型大鼠, 动态观察核转录因子- B (nuclear factor- B, NF- B)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和 PAI-1 mRNA 在梗阻侧肾组织间质中的表达, 探讨双环醇延缓肾间质纤维化的可能机制。方法: 采用 UO 致肾间质纤维化大鼠模型, 将 81 只大鼠随机分假手术组、模型组、治疗组。治疗组于术后第 1 天开始给予双环醇 200 mg·kg⁻¹ 灌胃; 假手术组和模型组给予等量生理盐水灌胃。在术后 7, 14, 21 d 每组各取 9 只大鼠处死, 取梗阻侧肾组织行 HE 及 Masson 染色, 观察肾脏病理学变化。用免疫组化方法检测肾组织 NF- B, PAI-1 蛋白的表达。RT-PCR 法检测各组肾组织 PAI-1 mRNA 的表达水平。结果: 模型组 7, 14, 21 d 肾间质纤维化的相对面积分别为 (13.03 ± 0.66)%, (25.76 ± 1.47)%, (53.16 ± 2.45)%, 治疗组分别为 (9.63 ± 0.58)%, (16.84 ± 0.83)%, (33.59 ± 1.61)%, 治疗组较模型组肾间质纤维化的相对面积明显降低 ($P < 0.05$)。7, 14, 21 d 模型组肾组织 NF- B 的表达分别为 (11.73 ± 0.42)%, (22.56 ± 0.69)%, (36.27 ± 1.14)%, 而治疗组分别为 (5.67 ± 0.42)%, (10.79 ± 0.37)%, (26.62 ± 0.23)%; 模型组肾组织 PAI-1 蛋白的表达分别为 (7.29 ± 0.23)%, (12.32 ± 0.20)%, (18.36 ± 0.19)%, 治疗组分别为 (4.26 ± 0.14)%, (7.69 ± 0.13)%, (13.35 ± 0.21)%; 肾组织 PAI-1 mRNA 在模型组的表达分别为 (1.17 ± 0.10), (2.29 ± 0.07), (3.33 ± 0.10), 而治疗组的表达分别为 (0.32 ± 0.03), (1.18 ± 0.05), (2.06 ± 0.40), 治疗组肾组织 NF- B, PAI-1 蛋白和 mRNA 的表达均较模型组减少 (P 均 < 0.05)。结论: 双环醇能够减轻 UO 所致的肾间质损伤及纤维化的程度。其作用机制可能是通过下调 NF- B, PAI-1 的表达, 从而抑制肾间质纤维化。

[关键词] 肾间质纤维化; 双环醇; 核转录因子- B; 纤溶酶原激活物抑制剂-1

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0205-05

Effects of Bicyclol on Expression of NF- B and PAI-1 in Rats with Unilateral Ureteral Obstruction

LIU Yan-hong¹, HAN Zi-ming^{2*}

(1. Department of Neonatology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China;

2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the expression of nuclear factor- B (NF- B) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) of the renal interstitial in rat unilateral ureteral obstruction (UO) model and the renoprotective effect of bicyclol, and then to explore the mechanisms. **Method:** Renal interstitial fibrosis rat model was produced by unilateral ureteral obstruction, eighty-one rats were randomly assigned to sham operation group, UO model group and bicyclol-treated group. After operations rats in bicyclol-treated group were intragastric administration (ia) at bicyclol 200 mg·kg⁻¹ once a day until rats were killed. Rats in sham-operated group and UO model group were intragastric administrated at identical voluminal normal saline. In each group, nine rats were chosen randomly to be killed at the 7, 14 and 21 d after operation for histological examination of kidney tissue. Renal tissues were examined

[收稿日期] 20100926(009)

[通讯作者] * 韩子明, 教授, 博士, 研究方向为小儿肾脏病, E-mail: hanziming1964@126.com

[第一作者] 刘艳红, 硕士, 主治医师, 从事小儿肾脏病研究, Tel: 15837191135, E-mail: lyhzwx@163.com

by HE and Masson stain. The expression of NF- κ B and PAI-1 were detected by immunohistochemical staining, and the expression of PAI-1-mRNA in renal tissue was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Result:** The relative area of renal interstitial fibrosis of UO model group at 7, 14 and 21 d was (13.03 \pm 0.66)%, (25.76 \pm 1.47)%, and (53.16 \pm 2.45)% respectively. And that of bicyclol-treated group was (9.63 \pm 0.58)%, (16.84 \pm 0.83)% and (33.59 \pm 1.61)% respectively. Compared with UO model group, fibrotic area of bicyclol-treated group was decreased markedly ($P < 0.05$, respectively). The protein expression of NF- κ B of UO model group at 7, 14 and 21 d was (11.73 \pm 0.42)%, (22.56 \pm 0.69)% and (36.27 \pm 1.14)% respectively, but that of bicyclol-treated group was (5.67 \pm 0.42)%, (10.79 \pm 0.37)% and (26.62 \pm 0.23)% respectively. The protein expression of PAI-1 of UO model group at 7, 14 and 21 d was (7.29 \pm 0.23)%, (12.32 \pm 0.20)% and (18.36 \pm 0.19)% respectively, but that of bicyclol-treated group was (4.26 \pm 0.14)%, (7.69 \pm 0.13)% and (13.35 \pm 0.21)% respectively. The expression of PAI-1 mRNA of UO model group at 7, 14 and 21 d was (1.17 \pm 0.10), (2.29 \pm 0.07) and (3.33 \pm 0.10) respectively, but that of bicyclol-treated group was (0.32 \pm 0.03), (1.18 \pm 0.05) and (2.06 \pm 0.40) respectively. Compared with UO model group, the expression of NF- κ B, PAI-1 protein and PAI-1 mRNA of bicyclol-treated group was decreased markedly ($P < 0.05$, respectively). **Conclusion:** Bicyclol can alleviate the degree of renal interstitial fibrosis and protect renal function, down-regulates the expression of PAI-1 and NF- κ B, thus blocking the renal fibrosis.

[Key words] renal interstitial fibrosis; bicyclol; NF- κ B; PAI-1

肾间质纤维化是反映肾功能下降严重程度和判断预后最重要的指标^[1-2]。研究发现,双环醇对肝纤维化具有明显的抑制作用^[3-5]。肾脏纤维化的机制同肝纤维化的机制基本相同,本研究应用双环醇动态观察 UO 术后肾组织 NF- κ B, PAI-1 及 PAI-1 mRNA 的表达水平,探讨双环醇对 UO 大鼠小管间质纤维化的影响及其可能作用机制。

1 材料

双环醇购自北京协和药厂,批号 H20040467。兔抗大鼠 NF- κ B 多克隆抗体、兔抗大鼠 PAI-1 多克隆抗体以及 SABC 免疫组化染色试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。M-MLV 逆转录酶, dNTP, Rnasin, 随机引物购自上海生物工程公司; *Tab*DNA 聚合酶由美国 Promega 公司提供;大鼠 PAI-1 mRNA 引物由上海生物工程公司合成。PAI-1 引物序列:上游: 5'-CAT CAA CGA CTG GGT GGA GAG-3', 下游: 5'-ACT TAG GCA GGA TGA GGA GGC-3', 产物长度 428 bp; β -actin 引物序列: 上游: 5'-CTT TTG TGC CTT GAT AGT TC-3', 下游: 5'-GAG TCC TTC TGA CCC ATA C-3', 产物长度 265 bp。81 只健康 13 周龄雄性 SD 大鼠, 体重 200 ~ 250 g, 由新乡医学院实验动物中心提供, 合格证号 (SCXK2009-D005)。

2 方法

2.1 动物的分组及 UO 模型的建立 将实验大鼠

随机均分为假手术组、模型组和治疗组, 每组 27 只。模型组及治疗组行左侧输尿管结扎并剪断, 假手术组只游离输尿管而不结扎。治疗组于术后即开始给予 200 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 双环醇灌胃, 假手术组和模型组给予等量生理盐水灌胃。分别于术后 7, 14, 21 d 每组随机处死 9 只大鼠, 留取肾脏标本, 一半置于 10% 福尔马林溶液中固定制作石蜡切片 3 μ m 厚, 用于 HE, Masson 和免疫组化染色; 一半装入 DEPC 水处理过的冻存管中, 保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱, 用于提取总 RNA。

2.2 肾脏组织病理 HE, Masson 染色后在 IDA-2000 高清晰度数码图像分析系统下计算肾小管间质纤维化相对面积。具体为每张切片随机选取 10 个不重叠视野, 测定小管间质纤维化面积与同视野小管间质总面积的百分比, 取其平均值作为每张切片的肾间质纤维化相对面积。

2.3 免疫组化染色 用免疫组化 SABC 法检测肾组织中的 NF- κ B 和 PAI-1, 操作步骤按 SABC 试剂盒说明书进行。光镜下组织切片呈棕黄色颗粒性沉积区域为阳性染色部位。高倍镜 ($\times 400$) 下在每张不包含肾小球和血管的肾小管间质区域随机选取 10 个不重叠的视野, 应用 IDA-2000 高清晰度数码图像分析系统进行图像采集, 经灰度变换将阳性染色区域面积与该视野总面积百分比, 计算平均值作为该样本的百分比值^[6]。

2.4 RT-PCR 检测 PAI-1 mRNA 的表达按 Trizol 试剂盒说明书抽提大鼠肾组织总 RNA, 逆转录扩增 cDNA。根据 Genebank 提供的上下游引物, 以 cDNA 为模板, PCR 扩增 PAI-1 mRNA, PCR 的反应条件如下: 94 °C, 2 min; (94 °C, 30 s; 56.6 °C, 30 s; 72 °C, 50 s) ×30 cycles; 72 °C, 10 min。反应产物行琼脂糖凝胶电泳, 并在紫外光下采集图像进行分析。分析时第 1 条条带标准设为 1, PAI-1 与 β -actin 扩增条带的吸光面积积分比值作为各指标 mRNA 相对表达水平。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件, 数据资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD 检验法。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 肾脏病理改变

3.1.1 肾脏大体标本观察 假手术组大鼠左肾各观察时间点无明显变化。UO 术后模型组和治疗组梗阻侧左肾肿大, 颜色变浅, 有囊性感, 结扎处以上的输尿管粗大。剖面: 左肾呈缺血状, 以皮质为重。肾盂、肾盏明显扩张, 其中充满混浊的黄褐色尿液。肾乳头变平乃至消失, 肾实质变薄, 皮髓质界限模糊, 梗阻时间越长, 上述变化越明显。

3.1.2 肾脏组织学改变 HE 及 Masson 染色显示模型组术后 7 d 肾间质可见炎性细胞浸润, 肾小管上皮细胞胞浆疏松、肿胀和空泡变性, 部分肾小管扩张, 间质水肿、增宽, 细胞及细胞外基质成分增多, 皮质区和皮髓交界区出现纤维化; 术后 14 d 可见肾间质炎性细胞浸润明显, 肾小管明显扩张, 部分小管上

皮细胞脱落、萎缩, 间质增宽明显, 皮质区和皮髓交界区纤维化明显; 术后 21 d 可见炎症细胞弥漫浸润, 肾小管结构遭到严重破坏, 肾小管扩张变形及广泛萎缩, 小管间质明显增宽, 可见大量增生的纤维组织。假手术组大鼠肾组织未见上述改变。治疗组各时间点与模型组相比, 肾间质炎性细胞浸润减轻, 肾小管扩张、萎缩明显改善, 肾间质纤维化面积减少, (P < 0.05), 但仍高于假手术组 (P < 0.001)。肾间质纤维化相对面积见表 1。

表 1 3 组大鼠肾间质纤维化相对面积 ($\bar{x} \pm s, n=9$) %

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	纤维化相对面积		
		7 d	14 d	21 d
假手术	-	1.81 ± 0.12	1.80 ± 0.16	1.99 ± 0.22
模型	-	13.03 ± 0.66 ¹⁾	25.76 ± 1.47 ^{1,3)}	53.16 ± 2.45 ^{1,3)}
双环醇	200	9.63 ± 0.58 ^{1,2)}	16.84 ± 0.83 ^{1,2,3)}	33.59 ± 1.61 ^{1,2,3)}

注: 与同期假手术组比较¹⁾ P < 0.001; 与同期模型组比较²⁾ P < 0.05; 与同组前一时间点比较³⁾ P < 0.001(表 2 ~3 同)。

3.2 肾间质 NF- κ B 和 PAI-1 的蛋白表达 假手术组大鼠各时间点 NF- κ B 微量表达于肾间质和肾小管上皮细胞; PAI-1 极微量表达于肾小管上皮细胞胞浆内。模型组 NF- κ B 表达主要位于肾小管上皮细胞胞浆及肾间质; PAI-1 在大鼠肾小管上皮细胞及间质细胞胞浆大量表达, 二者表达量均随梗阻时间延长而呈明显升高趋势。治疗组与模型组相比, 二者表达部位基本一致, 但区域缩小、强度减弱。平行比较, 模型组和治疗组各时间点 NF- κ B, PAI-1 表达量均较假手术组明显增加 (P < 0.01), 但治疗组与模型组相比, 二者表达显著下降, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 3 组大鼠不同时间点 NF- κ B 及 PAI-1 相对表达面积 ($\bar{x} \pm s, n=9$) %

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	NF- κ B			PAI-1		
		7 d	14 d	21 d	7 d	14 d	21 d
假手术	-	0.81 ± 0.13	1.23 ± 0.12	1.01 ± 0.13	0.43 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.53 ± 0.03
模型	-	11.73 ± 0.42 ¹⁾	22.56 ± 0.69 ^{1,3)}	36.27 ± 1.14 ^{1,3)}	7.29 ± 0.23 ¹⁾	12.32 ± 0.20 ^{1,3)}	18.36 ± 0.19 ^{1,3)}
双环醇	200	5.67 ± 0.42 ^{1,2)}	10.79 ± 0.37 ^{1,2,3)}	26.62 ± 0.23 ^{1,2,3)}	4.26 ± 0.14 ^{1,2)}	7.69 ± 0.13 ^{1,2,3)}	13.35 ± 0.21 ^{1,2,3)}

3.3 RT-PCR 结果 假手术组大鼠肾脏有少量 PAI-1 mRNA 表达。模型组及治疗组大鼠 PAI-1 mRNA 的表达均较假手术组明显增高; 且随着梗阻时间的延长, PAI-1 mRNA 的表达持续增强, 而治疗组各时间点 PAI-1 mRNA 的表达低于模型组, 差异有统计学意义 P < 0.01, 见表 3。

表 3 3 组大鼠不同时间点 PAI-1 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	PAI-1 mRNA		
	7 d	14 d	21 d
假手术	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.16 ± 0.02
模型	1.17 ± 0.10 ¹⁾	2.29 ± 0.07 ^{1,3)}	3.33 ± 0.10 ^{1,3)}
双环醇	0.32 ± 0.03 ^{1,2)}	1.18 ± 0.05 ^{1,2,3)}	2.06 ± 0.40 ^{1,2,3)}

4 讨论

肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是各种不同病因的慢性肾脏疾病发展到终末期肾功能衰竭的共同途径和最终结果^[7],以肾间质成纤维细胞增生及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度积聚为病理特征^[8]。NF- κ B 是一种具有多向性调节作用的核转录因子,促进多种细胞因子的基因转录,这些细胞因子包括白介素-2、细胞间黏附分子、单核细胞趋化蛋白-1、肿瘤坏死因子- α 等。研究已证实在肾间质纤维化发生中 NF- κ B 的活化与这些因子的 mRNA 表达呈显著正相关^[9]。另有研究发现, NF- κ B 可影响成纤维细胞的生物学特性,使成纤维细胞分化为肌纤维母细胞并表达 α -SMA,产生大量 I 型和 III 型胶原,引起肾间质 ECM 的沉积^[10]。PAI 是 PA 的生理性特异抑制物,现已发现 4 种不同类型的 PAI(PAI-1, PAI-2, PAI-3, PAI-4),均有抑制 PA 的作用,其中 PAI-1 是 PAI 的主要形式,也是 PA 最重要的抑制剂,PAI-1 能抑制纤维蛋白水解和 ECM 降解,导致或促进组织器官纤维化和硬化。研究认为 PAI-1 基因敲除的 UUO 小鼠与野生型小鼠相比,胶原 I, III 及 TGF- β_1 的 mRNA 表达在梗阻后显著下降,实验提示 PAI-1 具有化学趋化作用,可以趋化巨噬细胞和肌成纤维细胞达到致纤维化作用^[11]。

双环醇是一种抗肝炎新药。研究发现,双环醇不仅能抑制病毒的复制,降低多种肝损伤后转氨酶升高的水平,而且对不同类型的肝纤维化动物模型及临床患者的肝纤维化具有明显的抑制作用^[3-5],有研究表明双环醇能使慢性乙型肝炎患者血清炎症介质 TNF- α 显著降低,提示双环醇可能具有抑制肝纤维化的作用^[12]。另有研究表明,双环醇用于治疗慢性乙型肝炎所致的早期肝硬化,不仅能有效改善症状,而且具有较好的抗肝纤维化作用,随着治疗时间的延长,疗效更加显著^[13]。有研究指出,双环醇抗肝纤维化的作用机制主要通过: 抗脂质过氧化导致的线粒体谷胱甘肽含量降低和线粒体膜功能的改变; 通过抑制炎症的发生和炎症因子的作用,遏制肝纤维化的发展; 通过抑制核转录因子 κ B 结合活性上调^[14]。

实验中我们观察到, UUO 模型大鼠梗阻侧肾与健侧肾相比逐渐肿大,颜色变浅,有囊性感,结扎处以上的输尿管逐渐变粗。剖面梗阻肾呈缺血状,以

皮质为重,肾盂、肾盏明显扩张,其中充满黄褐色尿液,并且随着梗阻时间的延长,上述变化越明显。晚期肾乳头变平甚至消失,肾实质变薄,皮髓质界限模糊。HE 及 Masson 染色结果同样也证实了该大鼠模型早期主要表现为肾间质炎细胞浸润,肾间质增宽及间质细胞及细胞外基质成分增多,晚期则表现为广泛的肾间质纤维化。这些变化均符合 UUO 模型的特点,表明动物模型的构建是成功的。

本实验利用 UUO 大鼠模型,研究双环醇对大鼠 RIF 的可能作用。结果显示,在术后 7, 14, 21 d 治疗组各时间点与模型组相比,肾间质炎性细胞浸润减轻,肾小管扩张、萎缩明显改善,肾间质纤维化面积减少,免疫组化显示治疗组大鼠肾脏 NF- κ B, PAI-1 表达量均较同一时间点模型组显著降低。RT-RNA 结果也显示治疗组肾脏 PAI-1 mRNA 的表达量较同一时间点模型组明显减少,有统计学意义。说明双环醇可能通过抑制 NF- κ B, PAI-1 在肾组织的表达,使 ECM 降解增多,ECM 积聚减少,而发挥其减轻 RIF 的作用。

综上所述, NF- κ B 和 PAI-1 过度表达可能是导致肾间质纤维化的机制之一,而双环醇可以通过抑制 UUO 大鼠肾组织中 NF- κ B, PAI-1 的表达,延缓间质纤维化的进程,对肾脏发挥保护作用。

[参考文献]

- [1] Eddy A A. Molecular basis of renal fibrosis [J]. *Pediatric Nephrol*, 2000, 15: 290.
- [2] Gipson D S, Gibson K, Gipson P E, et al. Therapeutic approach to FSGS in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(1): 28.
- [3] 李焯, 李燕, 刘耕陶. 双环醇对实验性肝纤维化的防护作用及分子机制 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(3): 2096.
- [4] Li M, Liu G T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(7): 1775.
- [5] 易建华, 李伟, 熊英, 等. 双环醇治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. *临床内科杂志*, 2006, 23(1): 57.
- [6] Cregger M, Berger A J, Rimm D L. Immunohistochemistry and quantitative analysis of protein expression [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(7): 1026.

盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的吸收机制

谢社平¹, 谭晓婧^{2,3}, 毕开顺³, 张蕾², 廖琼峰^{2*}

(1. 永兴县人民医院药剂科, 湖南 永兴 423300;

2. 广州中医药大学中药分析教研室, 广州 510006; 3. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

[摘要] 目的: 研究盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的吸收机制。方法: 用 Caco-2 细胞单层模型研究盐酸巴马汀的双向转运, 并考察时间、药物浓度、抑制剂、pH 及温度对盐酸巴马汀吸收的影响。用高效液相色谱法检测药物浓度, 计算其表观渗透系数。结果: 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中, 从单层细胞层顶端到基底端的转运大于基底端到顶端的转运, 随时间和浓度的增加, 药物吸收呈饱和趋势, 且 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂维拉帕米、pH 和温度对它的转运有影响。结论: 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的吸收主要是由载体介导的主动转运, 且该主动转运的载体位于 Caco-2 细胞单层的顶端。

[关键词] 盐酸巴马汀; Caco-2 细胞模型; 主动转运

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0209-05

Absorption Mechanism of Palmatine Chloride Across Caco-2 Cell Monolayer Mode

XIE She-ping¹, TAN Xiao-jing^{2,3}, BI Kai-shun³, ZHANG Lei², LIAO Qiong-feng^{2*}

(1. Pharmacy of Yongxing People Hospital, Yongxing 423300, China;

2. Department of Pharmaceutical Analysis, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006,

China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the absorption mechanism of palmatine chloride by using Caco-2 monolayer model. **Method:** A Caco-2 cell monolayer model was used to investigate the bi-directional transport of palmatine chloride. The effect of time, drug concentration, temperature, pH and inhibitors on the absorption of

[收稿日期] 20100621(003)

[第一作者] 谢社平, 学士, 主管药师, 从事临床药学与药剂学研究, Tel: 0735-5530176, E-mail: xiezy2074@ gahoo. com

[通讯作者] * 廖琼峰, 博士, 副教授, 从事中药药物代谢研究, E-mail: liaoqf2075@ yahoo. com

[7] Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure [J]. Intern Med, 2004, 43(1): 9.

[8] Bofa J J, Ronco P. Strategies to reverse fibrotic lesions of the kidney [J]. Presse Med, 2007, 10: 111.

[9] Chen L, Zhang J, Zhang Y, et al. Improvement of inflammatory responses associated with NF- κ B pathway in kidneys from diabetic rats [J]. Inflamm Res, 2008, 57(5): 199.

[10] Komiya T, Miura K, Tsulamoto J, et al. Possible involvement of nuclear factor-kappaB inhibition in the renal protective effect of oral adsorbent AST-120 in a rat

model of chronic renal failure [J]. Int J Mol Med, 2004, 13(1): 133.

[11] Oda T, Jung Y O, Kim H S, et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction [J]. Kidney Int, 2001, 60: 587.

[12] 朱越, 金红雨. 双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(6): 340.

[13] 王喜红. 百赛诺治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化临床观察 [J]. 临床医药实践杂志, 2005, 14(1): 43.

[14] 赵冬梅, 孙韬, 李燕. 双环醇对大鼠肾脏缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. 药理学报, 2002, 37(6): 412.

[责任编辑] 邹晓翠