

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 008

苯那普利和氯沙坦对肾间质纤维化幼鼠组织型转谷氨酰胺酶和转化生长因子-β₁ 的抑制作用^{*}

赵晓华¹, 刘宝环¹, 李冠慧¹, 马 宏²

(1. 河北省沧州市人民医院儿科 061000; 2. 山西医科大学第一临床医院儿科, 山西太原 030001)

摘 要:目的 探讨苯那普利和氯沙坦对肾间质纤维化幼鼠组织型转谷氨酰胺酶(tTG)和转化生长因子-β₁(TGF-β₁)的抑制作用。方法 雄性 wistar 幼鼠 60 只随机分为对照组、模型组和干预组, 每组 20 只。对模型组和干预组幼鼠建立单侧输尿管结扎模型, 干预组从建模后第 2 天起灌胃给予苯那普利和氯沙坦各 6 mg/(kg·d), 1 次/天, 对照组和模型组灌胃给予等量生理盐水。于实验开始后第 3、7、14、28 天每组取 5 只鼠制成标本进行 HE 染色、Masson 染色, 采用非生物素标记的 PV6001 二步法, 检测 3 组肾组织 tTG、TGF-β₁ 的表达。结果 Masson 染色结果显示对照组肾间质纤维化面积较小, 模型组肾间质纤维化面积显著增加, 干预组小部分纤维化面积较模型组降低, 差异有统计学意义($P<0.01$)。对照组 TGF-β₁ 和 tTG 表达在对照组较少, 模型组高表达, 干预组较模型组有所减少, 3 组比较差异有统计学意义($P<0.01$), 且随着时间增加, 模型组和干预组幼鼠 TGF-β₁ 和 tTG 表达上升, 差异有统计学意义。模型组幼鼠 tTG 水平与 Masson 染色面积呈正相关关系($r=0.854, P<0.01$); tTG 水平与 TGF-β₁ 水平呈正相关关系($r=0.813, P<0.01$)。结论 肾间质纤维化过程中 tTG 与 TGF-β₁ 呈正相关关系, 苯那普利和氯沙坦抗纤维化作用可能与抑制 tTG 与 TGF-β₁ 有关。

关键词: 苯那普利; 氯沙坦; 肾间质纤维化; 幼鼠; 组织型转谷氨酰胺酶; 转化生长因子-β₁

中图分类号: R692; R96

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)13-1892-05

Inhibitory effects of benazepril and losartan on tissue transglutaminase and transforming growth factor β₁ in young rats with renal interstitial fibrosis^{*}

ZHAO Xiaohua¹, LIU Baohuan¹, LI Guanhui¹, MA Hong²

(1. Department of Pediatric, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China;

2. Department of Paediatrics, the First Clinical Hospital of

Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the inhibitory effects of benazepril and losartan on tissue transglutaminase (tTG) and transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁) in young rats with renal interstitial fibrosis. **Methods** Sixty male wistar rats were randomly divided into control group, model group and intervention group. The model of unilateral ureteral ligation was established in the model group and the intervention group. The intervention group received benazepril and losartan 6 mg/(kg·d), 1 time/d from the 2nd day after the modeling. And the model group and control group were given the same amount of saline. At the 3rd, 7th, 14th and 28th day after the start of the experiment, 5 mice were sacrificed by HE staining and Masson staining. The non-biotin-labeled PV6001 two-step method was used to detect the expression of tTG and TGF- expression. **Results** Masson staining showed that the area of interstitial fibrosis was smaller in the control group, and was significantly increased in the model group, and was lower in the intervention group than that of the model group ($P<0.01$). The expression of TGF-β₁ and tTG was little in the control group, was high in the model group, and the expression in intervention group was lower than that of the model group, the difference was statistically significant ($P<0.01$). The expression of TGF-β₁ and tTG in the young rats were increased with the time ($P<0.01$). There was a positive correlation between tTG level and Masson staining area ($r=0.854, P<0.01$). There was a positive correlation between tTG level and TGF-β₁ level ($r=0.813, P<0.01$). **Conclusion** tTG is positively correlated with TGF-β₁, and tTG can induce fibrosis by up-regulating

* 基金项目: 河北省沧州市科技支撑计划项目(151302099)。

作者简介: 赵晓华, 女, 主治医师, 主要从事儿科肾脏疾病、泌尿症及小儿呼吸、消化系统常见病多发病的诊断治疗。

TGF- β_1 . The benazepril and losartan can play an anti-fibrosis effect by inhibiting TGF- β_1 and tTG.

Key words: benazepril; losartan; renal interstitial fibrosis; young rats; tissue transglutaminase; transforming growth factor- β_1

肾脏纤维化是各种不同病因的慢性肾脏疾病进展到终末期肾病的共同病理过程,包括肾小球硬化与肾间质纤维化^[1]。近年来大量研究表明,肾功能的损伤程度与肾小管间质病变的严重程度密切相关^[2]。肾小管间质损伤程度是反映肾功能下降严重程度和判断预后最重要的指标。因此,研究肾间质纤维化的分子机制,探索有效的防治措施,对延缓终末期肾病的进程,延长患者生命意义重大。肾小管间质纤维化是多种疾病引起肾损伤的重要病理特征,也是导致肾功能不可逆改变的重要病理基础之一。肾小管间质纤维化主要的病理表现:肾间质出现单核细胞及淋巴细胞的浸润,肾小管足细胞受损变形,肾间质成纤维细胞活化增生,细胞外基质大量沉积,形成瘢痕硬化^[3-5]。

目前对于肾间质纤维化的原因尚未完全阐明,但是已有研究证实,有多种细胞因子和血管活性物质的产生和释放与纤维化形成有关,其中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 是重要的诱导因子,很多其他的细胞因子是通过 TGF- β_1 来发挥作用。这些诱导因子共同作用于肾脏组织和细胞,使得肾小管上皮细胞和肾间质细胞凋亡增加,细胞外基质合成增加,最终导致细胞外基质的大量沉积而出现肾间质纤维化^[6-7]。近年来发现 TGF- β_1 对组织型转谷氨酰胺酶(tTG)具有调节作用,研究表明,tTG 可以使细胞外基质蛋白之间形成难降解的氨基酸肽键促进基质蛋白的沉积,因此 tTG 也被认为是导致肾脏纤维化的重要诱导因子^[8]。

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)通过降低系统高血压及肾小球内高压的肾脏保护作用已为人们熟知,但它们的抗纤维化作用近年来才引起重视^[9-10]。不仅已在动物实验证实其抗纤维化作用,也是目前临床上广泛用于抗肾脏及心脏纤维化的药物。本研究探讨 ACEI 药物苯那普利及 ARB 药物氯沙坦对幼鼠肾间质纤维化过程中 TGF- β_1 和 tTG 的影响,以期为研究肾间质纤维化的发生、发展及治疗提供一些实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型建立 雄性 wistar 幼鼠 60 只,3~4 周龄,体质量 80~100 g,正常饮食,适应性喂养 3 d,按照随机数字表法分为对照组、模型组和干预组,每组 20 只。对模型组和干预组幼鼠建立单侧输尿管结扎模型(UUO 模型),具体方法:5%水合氯醛 6 mL/kg 腹腔注射麻醉,幼鼠下腹部常规备皮、消毒,腹

正中切口,分离输尿管,双线结扎左侧输尿管,并从中间剪短,缝合切口。对照组幼鼠仅分离输尿管,不结扎和剪短,之后缝合。

1.2 干预方法 干预组从建模后第 2 天起灌胃给予苯那普利和氯沙坦各 6 mg/(kg·d),1 次/天;对照组和模型组灌胃给予等量生理盐水。且于实验开始后第 3、7、14、28 天每组取 5 只鼠,切取左肾,固定、脱水、石蜡包埋制成标本,4℃保存备用。

1.3 检测指标 (1)HE 染色:3 μ m 石蜡切片脱蜡至水,苏木素-伊红(HE)染色,观察肾组织结构情况、肾间质炎性浸润情况。(2)Masson 染色:采用 200 倍光学显微镜采集染色图像,运用多功能彩色病理图像分析系统进行测量分析,计算肾间质纤维化组织相对面积(绿染区面积/总面积 $\times 100\%$),求和取平均值作为肾间质纤维化得分,用以评价肾间质纤维化程度。(3)免疫组化染色:采用非生物素标记的 PV6001 二步法,检测 3 组肾组织 tTG、TGF- β_1 的表达,所用一抗、二抗来自中杉金桥生物技术有限公司和 Newmaker 公司,严格按照说明书进行各项操作。采用图像分析软件分析结果,观察 200 倍光学显微镜下图像 15~25 个,计算阳性染色区域的平均光密度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态性和方差齐,选用单因素方差分析及两两比较的 SNK-*q* 检验,不满足正态性或方差齐则选用秩和检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组幼鼠肾组织结构变化情况 术后 3 组幼鼠恢复良好,无明显感染和死亡情况发生。HE 染色结果显示对照组肾脏组织无明显病理改变,肾小管排列整齐,肾间质无炎性细胞浸润。模型组幼鼠第 3 天时可见小部分肾小管出现,局部组织炎性细胞浸润;随着时间的延长(第 3 天 $\rightarrow$ 第 7 天 $\rightarrow$ 第 14 天 $\rightarrow$ 第 28 天)肾小管广泛扩张,小管上皮细胞出现空泡样变性,部分出现蛋白或管型,肾组织有大量炎性细胞浸润。干预组肾小管部分扩张,扩张程度低于模型组,但仍高于对照组。Masson 染色结果显示对照组肾间质无明显绿染,模型组绿染面积显著增加,干预组小部分绿染,方差分析结果显示,3 组之间绿染面积比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),且随着时间延长,模型组和干预组绿染面积逐渐增加($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 3 组幼鼠不同时间点 tTG 蛋白表达情况 tTG 阳性表达为棕黄色颗粒沉积。免疫组化结果显示,对照组 tTG 肾间质和肾小球区域未见棕黄色颗粒沉积,且不同时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$),模型组自第 3 天时肾间质可见棕黄色颗粒沉积,随着时间延长(第 3 天→第 7 天→第 14 天→第 28 天),染色逐渐加深($P<0.01$),呈片状沉着。干预组在肾间质区可见淡黄色颗粒沉积,随时间延长有增加趋势($P<0.01$)。3 组光密度值比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 1 3 组幼鼠不同时间点 Masson 绿染面积百分比比较($\bar{x}\pm s, \%$)

项目	第 3 天($n=5$)	第 7 天($n=5$)	第 14 天($n=5$)	第 28 天($n=5$)	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	5.38±1.62	5.36±1.04	5.31±1.89	5.26±2.01	0.051	>0.05
模型组	9.45±1.98	12.08±2.05	16.96±2.21	21.03±2.11	67.213	<0.01
干预组	5.22±1.44	8.36±1.78	12.34±1.68	16.01±2.33	63.202	<0.01
<i>F</i>	105.128					
<i>P</i>	<0.01					

表 2 3 组幼鼠不同时间点 tTG 光密度值比较($\bar{x}\pm s, \times 10^{-3}$)

项目	第 3 天($n=5$)	第 7 天($n=5$)	第 14 天($n=5$)	第 28 天($n=5$)	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	2.68±1.12	2.57±1.15	2.44±1.86	2.46±2.01	0.579	>0.05
模型组	6.44±1.35	12.48±2.42	18.39±2.86	23.41±2.54	121.068	<0.01
干预组	4.16±1.03	8.59±1.49	13.17±1.54	16.00±1.37	108.335	<0.01
<i>F</i>	149.351					
<i>P</i>	<0.01					

表 3 3 组幼鼠不同时间点 TGF-β₁ 光密度值比较($\bar{x}\pm s, \times 10^{-3}$)

项目	第 3 天($n=5$)	第 7 天($n=5$)	第 14 天($n=5$)	第 28 天($n=5$)	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	9.43±1.62	8.76±1.62	9.38±1.74	9.13±1.41	0.461	>0.05
模型组	25.16±3.45	39.93±5.19	51.62±5.11	47.61±4.52	71.253	<0.01
干预组	14.72±3.34	19.79±1.54	31.23±4.78	25.45±5.41	96.854	<0.01
<i>F</i>	80.351					
<i>P</i>	<0.01					

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,模型组幼鼠 tTG 水平与 Masson 染色面积呈正相关关系($r=0.854, P<0.01$);tTG 水平与 TGF-β₁ 水平呈正相关关系($r=0.813, P<0.01$)。

3 讨 论

肾脏纤维化是各种终末期肾病常见的病理变化,多是由于各种致病因子的长期作用,导致肾间质细胞增加,蛋白合成增多,细胞外基质大量沉积导致肾小球和肾小管纤维化。肾脏纤维化一般分为 3 个阶段:第 1 阶段为炎性反应期,各种细胞因子及分泌物不断作用于肾脏,导致炎性细胞出现浸润,出现肾脏固有

2.3 3 组幼鼠不同时间点 TGF-β₁ 蛋白表达情况 TGF-β₁ 阳性表达为棕褐色颗粒沉积。免疫组化结果显示,对照组 TGF-β₁ 主要在肾小管上皮细胞见褐色颗粒沉积,模型组颜色加深,且在肾间质区域可见到棕褐色颗粒,随着时间延长(第 3 天→第 7 天→第 14 天),染色逐渐加深($P<0.01$)。干预组在肾间质区可见少量颗粒沉积,随时间延长有增加趋势($P<0.01$)。3 组 TGF-β₁ 光密度值比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

细胞的损伤;第 2 阶段为基质合成阶段,主要表现为细胞外基质开始沉积,以及细胞因子和炎性因子等纤维化因子进一步释放;第 3 阶段为纤维化形成阶段,该阶段肾脏已成为纤维化样物质^[11]。

随着肾脏纤维化的研究逐渐深入,目前已知的肾脏纤维化诱导因子包括 TGF-β₁、缺氧诱导因子-1α、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子及肿瘤坏死因子等,以上因素作用于肾脏组织和细胞,可以增加肾脏细胞外基质的合成或(和)抑制其降解,共同参与肾脏纤维化病理过程^[12-13]。TGF-β 主要来源于血小板、淋巴细胞和单核细胞。已有研究表明 TGF-β 包括 5 个

不同的亚型($\text{TGF-}\beta_{1\sim 5}$),其中 $\text{TGF-}\beta_1$ 在致纤维化过程中发挥重要作用,其他多种诱导因子通过直接或者间接作用于 $\text{TGF-}\beta_1$ 起作用^[14-15]。有研究表明,基质金属蛋白酶(MMP)是降解细胞外基质的主要酶, $\text{TGF-}\beta_1$ 能影响成纤维细胞中 MMP-2 的基因表达和转录,导致 MMP-2 蛋白生成减少和活性降低,降解细胞外基质的能力下降^[16-17]。 tTG 是 $\text{TGF-}\beta_1$ 活化的重要酶类之一,近年来有研究表明, tTG 也可能导致肾脏纤维化,生理情况下 $\text{TGF-}\beta_1$ 以潜活性的复合物形式分泌出细胞,其激活的前提是 $\text{TGF-}\beta_1$ 与其前肽解离。 tTG 催化 $\text{TGF-}\beta_1$ 连接蛋白(LTBP)与细胞外基质(ECM)交联,从而使 $\text{TGF-}\beta_1$ 与其潜活相关肽解离,释放出活性结构^[18]。 tTG 导致的 $\text{TGF-}\beta_1$ 的活化反过来可以引起 tTG 的基因表达,两者组成一个有效的放大系统。有研究通过培养人肾间质成纤维细胞在蛋白质和 mRNA 水平证实该细胞有 tTG 表达, $\text{TGF-}\beta_1$ 可以上调肾间质成纤维细胞 tTG 的表达,两者之间存在时间、剂量依赖性,说明 $\text{TGF-}\beta_1$ 对肾间质成纤维细胞 tTG 表达的调节依赖于其 mRNA 的合成。而 $\text{TGF-}\beta_1$ 与 tTG 的这种正反馈机制在细胞外基质聚集和纤维化形成中有重要意义。有研究对 tTG 基因敲除的大鼠行单侧输尿管梗阻术后发现, $\text{TGF-}\beta_1$ 的蛋白表达量较未敲除大鼠减少,其肾间质纤维化程度较未敲除的大鼠明显减轻。 tTG 可能通过以下的机制促进肾间质纤维化:(1)催化形成 ϵ -(γ -谷氨酰基)赖氨酸肽键,使蛋白分子内和分子间形成稳定的交联产物,而使细胞外基质更加稳定;(2)激活促纤维化的重要因子,即组织生长因子 $\text{TGF-}\beta_1$,并形成正反馈;(3)上调结缔组织生长因子(CTGF)的表达,而 CTGF 和 $\text{TGF-}\beta_1$ 均可以通过刺激肾小管上皮细胞、肾间质成纤维细胞分泌 tTG 至肾间质中,导致细胞外基质蛋白交联;(4)介导新型的细胞凋亡方式,主要发生在肾小管上皮细胞,促进肾小管的萎缩,肾间质纤维化的发生。此外, tTG 还可以作用于胰岛素样生长因子、血小板源性生长因子(PDGF)促进肾间质纤维化的发生、发展。

本研究 HE 染色结果显示,对照组肾脏组织无明显病理改变,肾小管排列整齐,肾间质无炎性细胞浸润。模型组幼鼠 3 d 时可见小部分肾小管出现,局部组织炎性细胞浸润;随着时间的延长(第 3 天→第 7 天→第 14 天→第 28 天)肾小管广泛扩张,小管上皮细胞出现空泡样变性,部分出现蛋白或管型,肾组织有大量炎性细胞浸润。干预组肾小管部分扩张,扩张程度低于模型组,但仍高于对照组。Masson 染色结果显示对照组肾间质无明显绿染,模型组绿染面积显著增加,干预组小部分绿染,方差分析结果显示,3 组

之间绿染面积比较,且随着时间延长,模型组和干预组绿染面积逐渐增加。说明苯那普利和氯沙坦对治疗肾脏损伤的效果减少,可以明显降低细胞外基质的沉积,改善纤维化程度。免疫组织化学结果显示,对照组 $\text{TGF-}\beta_1$ 主要在肾小管上皮细胞见褐色颗粒沉积,模型组颜色加深,且在肾间质区域可见到棕褐色颗粒,随着时间延长,染色逐渐加深。干预组在肾间质区可见少量颗粒沉积,随时间延长有增加趋势($P < 0.01$)。3 组 $\text{TGF-}\beta_1$ 光密度值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。 tTG 阳性表达为棕黄色颗粒沉积。免疫组织化学结果显示,对照组 tTG 肾间质和肾小球区域未见棕黄色颗粒的沉积,且不同时间点比较差异无统计学意义($P > 0.05$),模型组自第 3 天时肾间质可见棕黄色颗粒沉积,随着时间延长(第 3 天→第 7 天→第 14 天→第 28 天),染色逐渐加深($P < 0.01$),呈片状沉着。干预组在肾间质区可见淡黄色颗粒沉积,随时间延长有增加趋势($P < 0.01$)。3 组 tTG 光密度值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。该结果说明苯那普利和氯沙坦可以通过抑制 $\text{TGF-}\beta_1$ 和 tTG 起到抗纤维化作用。

综上所述,肾间质纤维化过程中 tTG 与 $\text{TGF-}\beta_1$ 呈正相关关系,苯那普利和氯沙坦抗纤维化作用可能与抑制 tTG 、 $\text{TGF-}\beta_1$ 有关。

参考文献

- [1] 孙阳,赵艳红,卢永新,等.肾脏纤维化的发病机制及治疗进展[J].实用临床医药杂志,2015,19(9):173-176.
- [2] 贾慧,李缨,金惠良.血、尿 RBP 水平判断原发性肾病综合征肾脏损伤程度和预后的价值[J].山东医药,2014,54(13):19-21.
- [3] 孔勤,李平. MicroRNAs 在肾脏纤维化中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):546-550.
- [4] 王华,赵婷婷,张浩军,等. $\text{TGF-}\beta$ 信号通路抑制剂对肾脏纤维化的治疗作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(2):177-180.
- [5] SONODA Y,GOHDA T,SUZUKI Y,et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 are associated with the severity of renal interstitial fibrosis in IgA nephropathy[J]. PLoS One,2015,10(4):e0122212.
- [6] 毕慧欣,刘瑞洪,孙林,等. 热休克蛋白 47 在转化生长因子 β_1 刺激的肾小管上皮细胞转分化中的作用[J].中华肾脏病杂志,2013,29(10):775-781.
- [7] 茶春丽,代留玲,陈国姝,等. 新纤维化相关因子 SFTPA2 与 UUO 模型大鼠肾间质纤维化关系的研究[J].中国社区医师,2016,32(24):7-9.
- [8] 曲萌,王丹,李才,等. 组织型转谷氨酰胺酶在单侧输尿管梗阻大鼠肾脏中的表达及意义[J].中国实验诊断学,2012,15(2):220-223.

后,患者中性粒细胞吞噬、趋化及氧化代谢功能得到了明显增强,指出 rhG-CSF 可有效改善中性粒细胞的形态、功能及表型,进而增强患者的抗感染能力。有研究指出, rhG-CSF 可使中性粒系祖细胞由原来 5 d 的成熟时间缩短为 1 d,应用 rhG-CSF 后 48~72 h 内,白细胞迅速升高,停药后虽然白细胞有逐渐下降,但仍继续在较高的水平维持^[11]。目前临床上选择何种剂量的 rhG-CSF 尚未达成一致意见,有研究认为 rhG-CSF 的大剂量应用可能会加重不良反应,增加患者药物相关的费用。本研究对比了 ANLL 化疗患者应用不同剂量 rhG-CSF 的应用效果,结果发现 3 组患者化疗后 WBC_{min} 及 WBC_{max} 差异无统计学意义($P>0.05$),但是 WBC 减少时间在 A 组(高剂量)明显低于 B 组(中剂量),B 组低于 C 组(低剂量),差异有统计学意义($P<0.05$)。说明不同剂量的 rhG-CSF 均可有效升高 ANLL 化疗患者的白细胞水平,但是中、高剂量可以有效降低白细胞减少时间,此外,本研究发现 3 组患者生存质量差异无统计学意义($P>0.05$),中、高剂量组抗菌药物使用率低于低剂量组,说明中、高剂量 rhG-CSF 有利于减少感染的发生。

综上所述,中、高剂量的 rhG-CSF 可以有效缩短急性白血病化疗患者的白细胞减少期,且中剂量与高剂量 rhG-CSF 的治疗效果相当,更值得临床推荐。

参考文献

[1] 福建省医学会血液学分会临床协作组. 福建省 2010 年成人急性白血病的发病情况调查[J]. 中华血液学杂志, 2012,33(11):902-905.

[2] BALANDRĂN J C,VADILLO E,DOZAL D,et al. Analysis of normal hematopoietic stem and progenitor cell contents in childhood acute leukemia bone marrow[J]. Arch

(上接第 1895 页)

[9] SUN N,ZHAI L,LI H,et al. Angiotensin-converting enzyme Inhibitor (ACEI)-mediated amelioration in renal fibrosis involves suppression of mast cell degranulation[J]. Kidney Blood Press Res,2016,41(1):108-118.

[10] CHOW B S,KOCAN M,BOSNYAK S,et al. Relaxin requires the angiotensin II type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis[J]. Kidney Int,2014,86(1):75-85.

[11] JIANG G T,CHEN X,LI D,et al. Ulinastatin attenuates renal interstitial inflammation and inhibits fibrosis progression in rats under unilateral ureteral obstruction[J]. Mol Med Rep,2014,10(3):1501-1508.

[12] 李娜,孙建平,高延霞,等. 缺氧诱导因子-1 α 在肾间质纤维化中的表达及意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012,13(1):18-21.

[13] 袁静,杨霞,龙艳君,等. 厄贝沙坦对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织缺氧诱导因子 1 α 和结缔组织生长因子表达的影响

Med Res,2016,47(8):629-643.

[3] 夏修远,房文铮,宋洪涛. 重组人粒细胞集落刺激因子预防肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中南药学,2012, 10(3):229-232.

[4] 蔡静怡,杨志刚,谭健烽,等. 急性白血病患者生命质量及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(10): 935-939.

[5] 矫洁,王均强,周遵伦. 272 例妇科肿瘤化疗后骨髓抑制的临床分析[J]. 海南医学,2010,21(21):81-83.

[6] 胡金甫. 急性白血病患者检测超敏 C 反应蛋白水平的临床价值和意义[J]. 检验医学与临床,2013,10(21):2846-2847.

[7] 胡媛媛,高小见,肖传宇. 重组人白介素 11 治疗急性白血病化疗后血小板减少的临床疗效[J]. 海南医学,2017,28 (15):2434-2436.

[8] SVEIKATA A,GUMBREVICIUS G,SESTAKAUSKAS K,et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor formulations after single subcutaneous administration to healthy volunteers[J]. Medicina (Kaunas),2014,50(3):144-149.

[9] 李娇,张晟,张瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中国癌症杂志,2014, 24(12):925-930.

[10] 黄洪晖,钟济华,韩晓凤,等. rhG-CSF 对急性白血病化疗后中性粒细胞形态、功能、表型的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2005,13(6):1033-1037.

[11] 许克强. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后白细胞减少的有效性分析[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(4): 482-483.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-03-23)

响[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(2):119-123.

[14] 车丽双,黄荣桂. TGF- β 1 与 CTGF 在肾间质纤维化中的作用[J]. 医学综述,2013,19(4):624-626.

[15] 崔峥,马晓燕. TGF- β 1/Smad 号通路在腺嘌呤导致的肾纤维化大鼠肾脏组织中的作用与意义[J]. 湖南中医杂志,2016,32(4):158-160.

[16] 郭碧林,朱春玲. Egr-1 蛋白、MMP-2、TGF- β 1 在肾小管间质纤维化大鼠中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(7):27-33.

[17] 张文军. 慢肾康宁对 UUO 大鼠肾间质纤维化中 TGF- β 1/Smad3 信号调控的 miR-21、miR-29 表达的影响[D]. 广州:暨南大学,2015.

[18] 刘森炎,钱一欣,卞蓉蓉,等. 结缔组织生长因子通过上调肾间质成纤维细胞组织型转谷氨酰胺酶和Ⅲ型胶原蛋白促进肾间质纤维化[J]. 上海医学,2017,40(3):173-178.

(收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-05-15)