

# 肾衰泄浊汤对 BMP7/TGFβ1/Smads 信号通路的调节作用\*

★ 晏子友<sup>1</sup> 申屠进军<sup>2</sup> 熊芳<sup>3</sup> 叶俊玲<sup>1</sup> 李罗德<sup>1</sup> (1 江西中医学院附属医院肾内科 南昌 330006; 2 广东佛山市顺德区均安医院 顺德 532800; 浙江永嘉县中医院 永嘉 325100)

**摘要:**目的:观察肾衰泄浊汤对单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾组织骨形态蛋白-7(BMP7)、转化生长因子 β1(TGFβ1)/Smads 信号通路的调节作用。方法:将 72 只大鼠随机分为:假手术组、模型组、中药低剂量组、中药中剂量组、中药高剂量组、苯那普利组,采用单侧输尿管梗阻动物模型,术后第 7、14d 分别观察梗阻侧大鼠肾组织病理改变及 BMP7、Smad2、Smad6、TGFβ1、I、III 型胶原及 FN 蛋白表达。结果:各治疗组大鼠肾组织 I、III 型胶原, FN、Smad2、TGFβ1 蛋白表达较模型组明显减弱,但较假手术组显著增强;而各治疗组大鼠肾组织 BMP7、Smad6 蛋白表达则相反,以中药高剂量组效果最明显。且 BMP7、Smad6 与 TGFβ1 呈明显负相关;Smad2 与 TGFβ1 呈明显正相关。结论:肾衰泄浊汤可能是通过诱导 BMP7、Smad6 蛋白表达,抑制 Smad2 蛋白表达,调节 BMP7/TGFβ1/Smads 信号通路,抑制 TGFβ1 蛋白表达,从而抑制 I、III 型胶原及 FN 等 ECM 的过度沉积,减轻肾间质的纤维化。其治疗效果明显优于苯那普利。

**关键词:**肾间质纤维化;肾衰泄浊汤;BMP7/TGFβ1/Smads

中图分类号:R 692 文献标识码:A

## Effect of Shenshuai Xiezhuo Tang on BMP7/TGFβ1/Smads Signaling Transduction in Renal Interstitial Fibrosis Rats

YAN Zi-you<sup>1</sup>, SHENTU Jin-jun<sup>2</sup>, XIONG Fang<sup>3</sup>, YE Jun-ling<sup>1</sup>, LI Luo-de<sup>1</sup>

1. Department of Nephrology, Renmin hospital of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006 ;

2. Jun'an Hospital of Guangdong, Shunde 532800;

3. Yongjia County Chinese Medicine Hospital, Yongjia 325100

成为现代医学的一部分,从而更有利于针灸疗法的临床推广。

### 参考文献

- [1] 李磊. 经络系统\_刍议[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(3): 60-61.
- [2] 王军, 吴金平. 基于 MRI 图像三维重建人体上肢经络[J]. 中国针灸, 2010, 30(2): 125-128.
- [3] 韩金祥. 基于生物光子相干性理论的经络本质探讨[J]. 生物医学工程研究, 2010, 29(3): 147-151.
- [4] 衣运玲, 王玲玲. 经络——一种有物质基础的功能系统[J]. 当代医学, 2010, 16(3): 31-32.
- [5] 王永红. 经络实质探析[J]. 世界中医药, 2010, 5(4): 236-237.
- [6] 陈荣, 谭永红. 经络电信号的测量和分析[J]. 微计算机信息, 2010, 26(4): 43-96.
- [7] 杜梦玄. 经络实质的模型遐想——关于“波粒”二象性设想[J]. 国际医学检验杂志, 2010, 38(5): 148-150.
- [8] 王维兵. 经络数据与神经解剖数据的关系及其数学机制研究[J]. 美中医学, 2007, 4(8): 3-9.
- [9] 刘荣. 经络研究方法之刍议[J]. 黑龙江中医药, 2010, 4(8): 31-38.

- [10] 王萍. 经络与神经[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1569.
- [12] 陈军德. 经络运行气血作用的机制与医学模型创建[J]. 中国针灸, 2010, 30(4): 296-300.
- [13] 祝总骧, 徐瑞民. 经络运行气血现象的研究——针刺引发循经微小搏动的实验研究[J]. 中国老年保健医学, 2010, 8(3): 9-10.
- [14] 施宏伟. 论经络的通道功能[J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(3): 13-15.
- [15] 陈锦明, 黄泳. 胚胎学对经络实质的启示[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(4): 251-254.
- [16] 应希堂, 李振甲. 我国放射免疫分析技术面临的现状和对策[J]. 国际医学检验杂志, 2006, 27(2): 192-193.
- [17] 王号. 生物世界, “管”之有道——从植物体内养分和水分的输送途径看人体经络[M]. 生命世界, 2010, 27(2): 44-47.
- [18] 王永禄. 应用统计学方法认知经络本质[J]. 振兴中医药, 2010, 31(4): 61-65.
- [19] 冯磊. 专家在“象思维与经络实质”学术沙龙上呼吁经络研究要勇于创新[J]. 中医药管理杂志, 2010, 18(10): 896.

(收稿日期: 2010-12-26)

\* 基金项目: 江西省教育厅科研课题(2007258)

**Abstract:** Objective: Observed the effect of shen Shuai Xie Zhuo tang To the unilateral ureteral obstruction(UUO)big mouse kidney organization on renal expression of bone morphogenetic protein -7(BMP7)、transforming growth factor beta 1(TGF beta 1)/ smads Signaling Pathway. Methods: Divides into stochastically 72 big mice; Sham-operation group, model group, Shen Shuai Xie Zhuo tang low dose team, Shen Shuai Xie Zhuo tang middle dose team, Shen Shuai Xie Zhuo tang high dose team, benazepril group, uses the unilateral ureteral obstruction(UUO) animal model, after the technique, 7th, 14th days separately observe the obstruction side big mouse kidney organization pathology change and BMP7、Smad2、Smad6、TGF beta 1、I、III collagen type and FN protein expression. Results: The expression of Smad2、TGF beta 1、I、III collagen type and FN of each treatment group big mouse kidney organization was lower than the model group rats, but higher than the sham-operation group rats; But each treatment group big mouse kidney organizes the BMP7、Smad6 protein expression to be opposite, is most obvious effect by the Shen Shuai Xie Zhuo tang high dose team. There was significant negative correlation between BMP7、smad6 and TGF beta 1; There was significant positive correlation between smad2 and TGF beta 1. Conclusion: The probable mechanism of the therapeutic effect of Shen Shuai Xie Zhuo tang as follows: Enhances the BMP7、Smad6 protein to express, through suppresses the Smad2 protein expression, adjust the BMP7、TGF beta 1/Smads Signaling Transduction, suppresses TGF beta 1 the production, suppresses I、III collagen type and FN and so on ECM excessive depositions, reduce the renal interstitial fibrosis. The treatment is superior to benazepril.

**Key words:** Renal Interstitial Fibrosis Shenshuai Xiezhuo Tang BMP7/TGFβ1/Smads

肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是几乎所有肾脏疾病进展到终末期肾衰竭的共同通路,是肾功能衰竭主要病理表现,以肾小管的萎缩和细胞外基质(Extra cellular matrix, ECM)的沉积为特征。本研究通过单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruct ion, UUO)诱导肾间质纤维化大鼠,观察中药复方肾衰泄浊汤对大鼠肾组织 BMP7/TGFβ1/Smads 信号通路的调节作用,冀以探讨其防治肾间质纤维化的作用机理,现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物造模与分组

取健康大鼠 72 只(清洁级),雌雄各半,体重 160-210g,由江西中医学院动物实验中心提供,动物许可证号:SYXK(赣)2007-0001。大鼠测体重,随机分为:(1)假手术组;(2)模型组;(3)中药低剂量组;(4)中药中剂量组;(5)中药高剂量组;(6)苯那普利组,每组 12 只,常规摄食,饮水,分笼饲养。动物造模按文献(2)方法进行,即以 2.5% 戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,于左侧中腹部切开皮肤,游离左侧输尿管,分别在肾盂处和输尿管上 1/3 处用丝线结扎后,切断输尿管,逐层缝合皮肤即可。假手术组仅游离左侧输尿管,不结扎及切断输尿管。

### 1.2 药物及试剂

中药肾衰泄浊汤(生黄芪 30g、生大黄 10g、丹参 15 g、巴戟天 20g、蒲公英 15g、槐花 10g、生牡蛎 30g 等)常规方法水煎,分别浓缩成每 ml 含生药量 0.6g、1.2g、2.4g 三种剂量,4℃ 冰箱保存,由江西中医学院附属医院药剂科制备浓缩。苯那普利(规格 10 mg/片)由北京诺华制药有限公司提供。

兔抗大鼠 BMP7、TGFβ1 单抗、兔抗大鼠 Smad2 单抗、兔抗大鼠 Smad6 单抗、兔抗人 FN 抗体、兔抗鼠 I 型胶原抗体、兔抗鼠 III 型胶原抗体均由武汉博士德生物工程有限公司提供,以 1:100 稀释。免疫组化超敏 SP 试剂盒由福州迈新生物技术开发公司提供。

### 1.3 治疗方法

手术第 2 天给药,(3)(4)(5)组大鼠分别按 0.6g/ml、1.2g/ml、2.4g/ml 肾衰泄浊汤浓缩剂给药,即剂量分别为 6.0g/kg·d、12.0g/kg·d、24.0g/kg·d 体重灌胃(分别相当于成人剂量的 5 倍、10 倍、20 倍),(6)苯那普利组大鼠给苯那普利 1.5 mg/kg·d 体重灌胃(相当于成人剂量的 10 倍),(1)(2)组大鼠给等量生理盐水灌胃。随机选取各组大鼠 6 只分别于手术后第 7、14 天处死。

### 1.4 肾组织学检查

取少量肾髓质组织用 2.5% 戊二醛固定送电镜室,在 H-600 透射电镜 600(日本日立公司产品)下观察;其余均用 10% 甲醛固定,经脱水,包埋,切成 4 μm 切片,分别作 HE、Masson 染色及免疫组化检测。

### 1.5 免疫组化检测

肾组织 I、III 型胶原, FN、TGFβ1、BMP7、Smad2、Smad6 蛋白表达:免疫组化 SP 法。每组取 6 只(术后第 7 天和 14 天各 6 只)大鼠的术侧肾脏,严格按 SP 试剂盒说明进行免疫组化技术操作,用 PBS 代替一抗作阴性对照, DAB 显色,苏木素复染。免疫组化结果借助 HPIAS-1000 高清晰度彩色病理图文报告分析系统(原同济医科大学产品)进行分析,每张切片随机选取 5 个高倍视野(X400),对所选视野内

的免疫组化阳性信号经计算机图像分析,通过积分光度值反映蛋白表达的高低。

### 1.6 统计学处理

所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较用方差分析,组间两两比较用  $t$  检验;用 SAS 6.12 统计软件进行统计学处理,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般观察及病理检查

**外观性观察:**模型组大鼠的皮毛松弛、暗淡,体瘦,厌食,懒动。用药组大鼠的饮食、体重、存活率、活动情况无显著差异,但整体状况均比模型组较好。

**肉眼观察:**假手术组大鼠肾脏表面光滑,颜色鲜红,质脆柔软。模型组及各治疗组大鼠左肾颜色苍白,有的可见一层薄萎缩样纤维化肾组织,内有大量积水,乳头呈空洞状,肾湿重较假手术组明显减轻。非术侧右肾稍肿大、颜色变淡。各治疗组大鼠肾脏在色泽、大小、质地、积水程度方面都较模型组略有好转。

**光镜检查:**手术组大鼠左肾实质出现萎缩或坏死,纤维组织增生致密分布,结构紊乱;第7天其中模型组大鼠肾小管间质纤维组织呈片状分布,肾小管部分萎缩或坏死,管腔闭塞或扩张,单核细胞大量浸润。第14天,炎性细胞浸润及细胞增殖更为明显,部分小管消失,集合管,远曲小管扩张呈囊状,皮质变薄,出现间质纤维化。各治疗组大鼠肾小管间质纤维组织增生较模型组减轻。

**电镜检查:**模型组大鼠左肾小管间质出现典型的成纤维细胞,胶原纤维排列规则,细胞核固缩,线粒体嵴消失,肾小管基底膜增厚。经治疗后胶原纤维数量减少,肾小管基底膜增厚减轻。

### 2.2 各组大鼠肾间质 I 型、III 型胶原及 FN 蛋白表达比较

假手术组中 FN 在肾小管和肾小球系膜轻度表达, I、III 型胶原在肾间质轻度表达,其阳性染色均为棕黄色;模型组可见肾小管基底膜及间质大量 FN 型胶原沉积,着色深;而间质大量 I、III 型胶原沉着,条索状或小片状分布,色深,甚至肾小球系膜及基底膜也可见阳性染色。各治疗组大鼠肾组织 ECM 成份较模型组显著减少 ( $P < 0.05$ ),但与假手术组大鼠相比仍有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),中药低剂量组大鼠 ECM 成分最高 ( $P < 0.05$ ),第14天中药高剂量组 ECM 成分表达明显低于苯那普利组 ( $P < 0.05$ )。而第7天中药高剂量组与苯那普利组间无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 各组三种 ECM 成分积分光度值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	d	n	FN	I 型胶原	III 型胶原
假手术组	7	6	2.04 ± 0.69*	0.86 ± 0.20*	1.03 ± 0.39
	14	6	2.06 ± 0.67*	0.87 ± 0.18*	1.05 ± 0.39
模型组	7	6	17.11 ± 3.27△	9.23 ± 0.94△	5.31 ± 0.78△
	14	6	27.13 ± 3.75△	16.00 ± 3.83△	8.04 ± 1.04△
中药低剂量组	7	6	13.09 ± 3.29	6.11 ± 0.94	3.13 ± 0.81
	14	6	21.76 ± 2.91	9.47 ± 1.49	6.01 ± 0.81
中药中剂量组	7	6	12.42 ± 2.67	5.43 ± 0.97	2.98 ± 0.88
	14	6	19.97 ± 2.39	8.59 ± 0.63	5.40 ± 0.74
中药高剂量组	7	6	11.09 ± 2.01	4.23 ± 0.63	2.11 ± 0.67
	14	6	15.46 ± 2.05△△	6.25 ± 0.78△△	3.36 ± 0.63△△
苯那普利组	7	6	11.90 ± 2.87	4.98 ± 0.91	2.52 ± 0.60
	14	6	19.44 ± 3.72	7.95 ± 0.85	5.13 ± 0.71

注:假手术组与模型组及各治疗组比较,\* $P < 0.05$ ;模型组与同时期各治疗组比较,△ $P < 0.05$ ;14天中药高剂量组与苯那普利组比较,△△ $P < 0.05$ ;

### 2.3 各组大鼠肾间质 BMP7、Smad2、Smad6、TGFβ1 蛋白表达比较

BMP7 在假手术组高度表达,主要分布在肾小管及肾间质,在肾小球内基本无表达。梗阻第14天肾组织中 BMP7 的表达主要见于肾小管和肾间质中,且随着梗阻时间延长肾间质损害逐渐加重。BMP7 的表达逐渐减弱。模型组 BMP7 表达显著低于假手术组及各治疗组 ( $P < 0.05$ ),中药低剂量组大鼠 BMP7 表达显著低于中药高剂量组、苯那普利组 ( $P < 0.05$ ),第14天苯那普利组大鼠 BMP7 表达低于中药高剂量组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

Smad2 在假手术组大鼠中表达较少,主要在肾小管,肾小球偶见。术后第7天肾组织中 Smad2 表达增加,主要分布在肾小管,肾小球有少量表达。术后14天 Smad2 表达显著增加,以肾间质为主,主要围绕在萎缩或扩张的肾小管周围,也可散在于纤维化的肾小球中,尤其模型组表达最强 ( $P < 0.05$ );中药高剂量组、苯那普利组表达均较模型组显著减少 ( $P < 0.05$ ),中药高剂量组减少更明显。

Smad6 在假手术组大鼠中高度表达。主要在肾小球和皮质肾小管上皮细胞内表达。在髓质的肾小管仅有少许分布。术后第7天肾组织中 Smad6 表达有所减弱,术后14天则明显减弱,尤其模型组表达最弱 ( $P < 0.05$ )。第14天中药高剂量组、苯那普利组肾间质 Smad6 表达均较模型组显著增强 ( $P < 0.05$ ),中药高剂量组增强更明显。

假手术组大鼠肾间质血管平滑肌和近端肾小管处有少量 TGFβ<sub>1</sub> 表达,而模型组大鼠肾间质中, TGFβ<sub>1</sub> 广泛表达于近端肾小管和肾间质细胞。且随梗阻时间延长, TGFβ<sub>1</sub> 表达明显增多。尤以术后第14天模型组表达最强 ( $P < 0.05$ )。第14天中药高剂量组、苯那普利组大鼠肾间质 TGFβ<sub>1</sub> 表达与模型组比较明显减少 ( $P < 0.05$ ),且以中药高剂量组表

达最低,差异有显著性( $P < 0.05$ )。

进行相关性分析发现,  $BMP_7$ 、 $Smad_6$  与  $TGF\beta_1$  阳性染色积分吸光度值均成显著负相关(分别  $r_1 =$

$-0.796$ ;  $r_2 = -0.896$ ,  $P$  均  $< 0.05$ );  $Smad_2$  与  $TGF\beta_1$  呈明显正相关( $r = 0.756$ ,  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠肾脏  $BMP_7$ 、 $Smad_2$ 、 $Smad_6$ 、 $TGF\beta_1$  蛋白积分吸光度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	d	n	$BMP_7$	$Smad_2$	$Smad_6$	$TGF\beta_1$
假手术组	7	6	$37.81 \pm 11.70^{**}$	$3.76 \pm 0.74^{**}$	$14.41 \pm 1.01^{**}$	$0.86 \pm 0.21^{**}$
	14	6	$38.21 \pm 12.21^{**}$	$3.74 \pm 0.76^{**}$	$14.28 \pm 1.06^{**}$	$0.90 \pm 0.22^{**}$
模型组	7	6	$8.51 \pm 3.62^{\Delta}$	$13.10 \pm 0.90^{\Delta}$	$4.47 \pm 0.56^{\Delta}$	$8.41 \pm 0.22^{**}$
	14	6	$1.01 \pm 0.40^{\Delta}$	$11.82 \pm 0.88^{\Delta}$	$3.90 \pm 0.90^{\Delta}$	$11.89 \pm 1.87^{\Delta}$
中药低剂量组	7	6	$11.32 \pm 2.78$	$10.74 \pm 1.05$	$7.45 \pm 0.90$	$6.56 \pm 1.00$
	14	6	$3.07 \pm 0.88$	$9.25 \pm 0.92$	$8.49 \pm 0.86$	$9.54 \pm 1.27$
中药中剂量组	7	6	$15.42 \pm 3.31$	$9.57 \pm 1.11$	$8.30 \pm 0.90$	$6.06 \pm 1.12$
	14	6	$4.42 \pm 0.83$	$8.62 \pm 0.95$	$9.02 \pm 0.84$	$7.90 \pm 1.27$
中药高剂量组	7	6	$18.48 \pm 2.97$	$8.09 \pm 0.79$	$9.42 \pm 0.95$	$5.00 \pm 0.99$
	14	6	$5.78 \pm 0.97^{\Delta\Delta}$	$7.01 \pm 0.86^{\Delta\Delta}$	$10.70 \pm 0.94^{\Delta\Delta}$	$6.00 \pm 1.19^{\Delta\Delta}$
苯那普利组	7	6	$15.67 \pm 2.87$	$9.25 \pm 1.00$	$8.66 \pm 0.98$	$5.49 \pm 0.85$
	14	6	$4.45 \pm 0.87$	$8.27 \pm 1.04$	$9.27 \pm 0.75$	$7.62 \pm 1.00^{\Delta}$

注:与模型组及各组比较,  $**P < 0.05$ ; 与同时期各治疗组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 14 天时与苯那普利组比较,  $\Delta\Delta P < 0.05$ ;  $BMP_7$ 、 $Smad_6$  与  $TGF\beta_1$  呈明显负相关(分别  $r_1 = -0.796$ 、 $r_2 = -0.896$   $P$  均  $< 0.05$ );  $Smad_2$  与  $TGF\beta_1$  呈明显正相关,  $r = 0.756$ ,  $P < 0.05$

### 3 讨论

现已证实,在 RIF 发生发展过程中有许多细胞因子参与,包括促 RIF 因子如  $TGF\beta_1$  和抗 RIF 因子如  $BMP_7$ ,可趋化和活化炎性细胞,介导肾小管上皮细胞向间质细胞转分化,以及刺激细胞外基质蛋白的合成及降低基质金属蛋白酶的活性和/或增加蛋白酶抑制剂的合成来促进 ECM 的沉积<sup>[2]</sup>。

$Smads$  蛋白是  $TGF\beta$  超家族信号传导中一种独特的信号通道蛋白,同时也是  $TGF\beta$  信号从受体到核的细胞内传导分子。目前认为,  $Smad_2$  属于 R- $Smads$  类,是  $TGF\beta$  家族受体激酶的直接底物,是传导  $TGF\beta$  和活化素的信号,可发挥正性调控作用;  $Smad_6$  属于 I- $Smads$  类,可通过与配体激活后的 I 型受体发生牢固结合,阻止受体对 R- $Smads$  的磷酸化,阻断受体激活 R- $Smads$ ,从而阻断 R- $Smads$  信号传导,发挥负性调控作用<sup>[3]</sup>。

拮抗因子  $BMP_7$  也是  $TGF\beta_1$  超家族成员之一,它可通过维持上皮细胞表型、抑制肾脏上皮细胞的凋亡、促进 ECM 的降解、减少多种促炎症因子表达、增加  $Smad_6$  表达等途径,影响  $TGF\beta_1$ / $Smads$  通路的信号转导,抑制肾纤维化的进展;且与  $TGF\beta_1$  存在互逆关系,可多方面抵消  $TGF\beta_1$  促肾纤维化作用。在各种肾脏疾病模型中,  $BMP_7$  治疗具有维持肾组织结构和功能的重要作用<sup>[4]</sup>。

中药肾衰泄浊汤是我院长期使用的抗慢性肾衰竭的临床经验方,可明显降低慢性肾衰竭患者血清纤维化指标(HA、LN、PC-III、C-IV)、保护肾功能<sup>[5]</sup>。本实验结果显示,模型组大鼠肾间质可见 ECM

(I、III型胶原及 FN)大量沉积,  $TGF\beta_1$ 、 $Smad_2$  蛋白表达显著增加,  $BMP_7$ 、 $Smad_6$  表达明显降低,应用肾衰泄浊汤治疗后,可明显上调过低的  $BMP_7$ 、 $Smad_6$  蛋白表达量,减少  $TGF\beta_1$ 、 $Smad_2$  蛋白的表达量,从而减少 ECM 的过度沉积, RIF 病理程度改善。尤以中药高剂量组效果更佳。

通过对本实验结果进行直线相关分析发现,  $Smad_2$  与  $TGF\beta_1$  呈正相关,可正向调节  $TGF\beta_1$ ,促进肾间质纤维化形成;  $BMP_7$ 、 $Smad_6$  与  $TGF\beta_1$  呈负相关,可负向调节  $TGF\beta_1$ ,抑制肾间质纤维化形成。由此我们推断  $BMP_7$ / $TGF\beta_1$ / $Smads$  信号通路中  $BMP_7$  与  $TGF\beta_1$ 、 $Smad_2$  与  $Smad_6$  这两对统一矛盾体的此消彼长变化,构成了 RIF 发生发展中的重要因素。调节  $BMP_7$ 、 $Smad_2$  及  $Smad_6$ , 阻断  $BMP_7$ / $TGF\beta_1$ / $Smads$  信号通路可能为该方抗 RIF 的作用机理之一。

### 参考文献

- [1]李文歌,陈香美,师锁柱,等.弥漫型肾间质纤维化小鼠模型的快速制备及实验研究[J]. 军医进修学院学报,1996,17(3):188.
- [2]J YOJI Y, MASANORI K, MIT SURU K, ET AL. Differential immunoeexpressions of cytoskeletons in renal epithelial and interstitial cells in rat and canine fibrotic kidneys, and in kidney-related cell lines under fibrogenic stimuli[J]. Exp Toxc Pathol,2005,57(2):135.
- [3]邢静萍,陈楠.  $Smad$  与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,5(6):302.
- [4]郭顺华,谌贻璞.  $BMP7$  与肾脏保护作用[J]. 国外医学·泌尿系统分册,2003,23(4):411.
- [5]晏子友,饶克琅,皮持衡. 中药对慢性肾衰竭患者血清纤维化指标作用的研究[J]. 中国现代医师杂志,2007,45(16):50.

(收稿日期:2011-10-30)