

• 综述 •

肾小管-间质纤维化的中医药防治机制研究概况

李 航 熊 璟 周全荣

(中国人民武装警察部队浙江省公安边防总队医院肾内科, 杭州市天城路 187 号, 310004)

[关键词] 肾小管; 肾间质纤维化; 中医药疗法; 综述

肾小管损伤及间质纤维化(RIF)作为独立危险因素, 比肾小球病变对肾脏病预后的影响更大, 而 RIF 几乎是各种慢性肾脏疾病进展至终末期肾衰(ESRD)的共同表现和主要病理基础。目前认为其形成可能机制为: 各种肾损害因素导致肾小管间质固有细胞活化、增生, 促使各种炎症反应始动或促动因素活化、增多, 继而诱导多种炎症细胞在肾间质浸润, 随后各种细胞生长因子释放, 诱导肾小管上皮细胞-间充质细胞转变(EMT)、肾小管上皮细胞(RTEC)凋亡过度、肾间质成纤维细胞活化、增殖及凋亡减少, 导致细胞外基质(ECM)合成过多、降解减少, 而过度积聚, 致肾小管萎缩, 最终造成 ESRD。

1 抑制肾小管、间质炎症反应始动或促动因素

1.1 核转录因子 κ B(NF- κ B)

活化后的 NF- κ B 可直接诱导、并促进如炎症细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子等多种炎症介质的基因表达, 是炎症反应产生的关键步骤; 且研究发现, 在输尿管梗阻等所致间质性肾炎中常伴有 NF- κ B 活性显著升高, 且可上调肾间质Ⅲ型胶原的表达, 是引起 RIF 的重要原因之一。(1)单味中药研究: 李小波等^[1]研究发现, 桃仁能通过抑制单侧输尿管结扎大鼠模型 NF- κ B 的表达, 降低尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG), 保护肾小管, 从而延缓 RIF。刘迟等^[2]发现, 单味莪术具有显著抑制单侧输尿管结扎大鼠模型 RIF 的作用, 机制之一与其有效下调肾间质 NF- κ B 表达有关。另外, 大黄酸能通过下调肾小球硬化大鼠 NF- κ B 表达, 从而延缓慢性肾功能衰竭(CRF)进展。(2)复方制剂研究: 赵宗江等系列实验运用复方鳖甲软肝片(黄芪、当归、鳖甲、三七、赤芍、冬虫夏草、连翘)与单侧输尿管结扎大鼠 RIF 模型组比较时发现, 其对 NF- κ B 有明显的抑制作用, 疗效与苯那普利相似^[3]; 之后他们还发现该方不仅可抑制脂多糖(LPS)刺激肾上管上皮细

胞中 NF- κ B 活化, 并可阻止 I κ Ba 的降解, 使 NF- κ B 无法从 NF- κ B I κ Ba 复合物上解离下来, 阻止了 NF- κ B 的核转移, 从而防治 RIF^[4]。另外, 威草胶囊(威灵仙、草决明、金钱草、益母草、生大黄)和益肾活血复方肾康灵也可通过下调肾间质 NF- κ B 活性, 减轻肾小管间质病变损害, 疗效优于强的松组。

1.2 单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)

MCP-1 能直接诱导炎症细胞在肾间质聚集、活化, 引起小管间质炎症反应, 进而导致 RIF。杨汝春等^[5]研究发现, 雷公藤多苷可通过显著抑制单侧输尿管结扎大鼠肾间质 MCP-1 基因表达, 从而降低与 RIF 关系密切的肾间质 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)水平、减轻 RIF 程度; 同时宋海翔等^[6]对 35 例糖尿病肾病患者加用雷公藤多苷 6 个月后发现尿 MCP-1 显著下降, 尿 NAG、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、24 小时尿蛋白定量也随之明显降低, 疗效明显优于单用苯那普利组, 进一步证明了雷公藤多苷可通过显著降低尿 MCP-1 水平, 从而有效防治肾小管-间质病变。杨汝春等^[7,8]还发现抗风湿药青藤碱可通过显著抑制单侧输尿管结扎大鼠模型肾间质和肾小管上皮细胞中 MCP-1 基因表达, 从而有效减轻 RIF 程度, 且疗效优于蒙诺组。高红宇等^[9]发现, 苦参素可下调单侧输尿管结扎大鼠模型肾间质 MCP-1 的表达, 减少单核巨噬细胞浸润, 从而下调细胞外基质水平, 减轻 RIF。另外, 黄芪甲苷和灯盏花素能明显下调单侧肾切除糖尿病大鼠肾间质 MCP-1 表达, 同时 24 小时尿蛋白定量、尿白蛋白/尿肌酐比值及胶原染色程度亦明显下降。

1.3 细胞间黏附分子(ICAM-1)

ICAM-1 可通过介导细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的相互黏附, 促进炎症细胞活化及浸润。研究显示, ICAM-1 在各种肾脏疾病的肾小管上皮细胞中表达强烈, 与肾小管间质中浸润的单核细胞和巨噬细胞的数量明显相关, 提示其可能是导致 RIF 的重要发病机制之一^[8]。杨汝春等^[7,8]发现青藤碱还能分别下调单侧输尿管结扎大鼠模型肾间质和 RTEC 中 ICAM-1 蛋白、mRNA 表达, 从而有效防治延缓 RIF。

基金项目: 浙江省中医药科技研究计划(2007CB190)

通讯作者: 李航, pyzxlihang@yahoo.com.cn, 13575795970

陈爱平等^[10]研究发现,养阴活血方(丹参、益母草、川芎、赤芍、青蒿、白花蛇舌草、半枝莲、生地黄、牡丹皮)可通过抑制狼疮性肾炎患者血 ICAM-1、P 选择素的高表达,从而改善免疫紊乱和控制肾小管间质炎症,有效降低狼疮性肾炎的活动程度和改善肾小管间质病变。王惠君等^[11]发现,肾络宁(黄芪、女贞子、柴胡、黄芩、白花蛇舌草等)可通过降低 IgAN 大鼠肾小管上皮细胞中 ICAM-1 的表达,下调与 RIF 关系密切的 ELM 成分之一纤维连接蛋白以及 α -SMA 表达,从而防治肾小管间质病变。

1.4 血管活性物质

近年研究发现,血管紧张素 II (Ang II) 可通过显著上调 NF- κ B、MCP-1、炎性细胞因子的表达及诱导巨噬细胞的黏附,促进炎症细胞在肾小管间质浸润;另外,作为重要的缩血管物质,内皮素 1(ET-1)可吸引血中单核细胞进入肾间质,并促使他们产生亲炎症细胞因子,放大间质炎症反应。陈清江等^[12]研究结果显示,黄芪能通过显著下调 Ang II 活性,从而减轻体外培养的人肾间质成纤维细胞增殖,进而延缓 RIF 进展。赵宗江等^[13]研究发现,三七总皂苷能显著减少阿霉素肾病大鼠肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞 ET-1 蛋白及 mRNA 的表达,从而起到保护肾功能、延缓 CRF 的进程。另外,甘草酸和葛根素可显著降低肾间质 Ang II 和 TGF- β_1 蛋白表达,从而减少细胞外基质沉积。在复方制剂研究中,胡家才等^[14]发现,归芪口服液(黄芪、当归)能通过抑制单侧输尿管结扎大鼠模型 Ang II 生成,下调肾间质 α -SMA 表达,阻抑 RIF 进展。另外,肾络通(黄芪、地龙、乌梢蛇、丹参、大黄)能抑制阿霉素诱导的 RIF 大鼠肾素、Ang II 水平,减少细胞外基质沉积;肾衰冲剂(党参、淫羊藿、虫草菌丝、丹参、制大黄)能通过显著降低 ET-1,减少 RIF 增殖。

2 抑制致 RIF 主要细胞生长因子的合成与分泌

2.1 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 及其下游因子

TGF- β 家族中的 TGF- β_1 是介导 RIF 最关键的细胞因子,其作用包括趋化和活化炎性细胞,介导肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化,刺激细胞外基质合成及通过降低基质金属蛋白酶系统(MMPS)活性和/或增加基质金属蛋白酶抑制系统(TIMPS)合成,减少细胞外基质降解,从而促进细胞外基质沉积。然而,TGF- β 家族还有抑制细胞增殖、抗肿瘤及免疫调节等有益作用,因此,完全阻断它可能会带来严重的副作用。新近研究显示,针对 TGF- β 下游因子生物学效应的药物可能是既有效又相对安全的延缓 RIF 的新途径。其中结缔组织生长因子(CTGF)在 RIF 时 TGF- β 诱导的细胞外基质降解减少、合成增多、EMT 现象和 Ang II

诱导的 RTEC 肥大中均起着关键调控作用。同时 smad 2 和 smad 3 是 TGF- β 的主要效应因子,而 smad 7 则可显著抑制 TGF- β 诱导的 TEMT 及细胞外基质沉积。另外, β ig-h₃ 作为 TGF- β_1 的下游分子及其活化指标,现已被证实其为一种细胞外基质成分,在慢性肾脏疾病(CKD)进展中发挥重要作用。

单味中药:付平、卢远航等^[15,16]研究发现,苦参碱可通过显著降低单侧输尿管结扎大鼠模型肾小管间质 CTGF、 α -SMA 及纤维连接蛋白表达;降低腺嘌呤大鼠模型肾小管间质 TGF- β_1 蛋白表达及血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr),从而达到阻抑 RIF 进展作用。新近研究发现^[17],苦参素(即氧化苦参碱)可通过显著下调单侧输尿管结扎大鼠模型 Smad3 的表达,从而干预 Smad3 介导的 TGF- β /Smad 信号转导,抑制 EMT 现象及肌成纤维细胞的活化与增殖。陈孝文等^[18,19]系列研究表明,三七总皂苷可降低尿毒血清诱导的人 RTEC 中 TGF- β_1 、CTGF 基因表达和蛋白分泌量,同时还可抑制 TGF- β_1 诱导的 EMT。李开龙等^[20]运用单侧输尿管结扎大鼠模型观察甘草酸 18 α 体对肾间质 CTGF 和 TGF- β_1 和 III 型胶原蛋白(COI-III)表达的影响,结果发现,上述指标较模型组显著下降($P < 0.01$)。马立彬等^[21]研究显示甘草酸二胺可通过显著减少单侧输尿管结扎大鼠模型中 Smurf 2 核酸和蛋白质的表达,增加具有抗 RIF 作用的 Smad7 蛋白表达,从而减少 TGF- β_1 表达,阻止 TGF- β /Smad 信号转导,继而阻断 RIF。闵亚丽等^[22]研究发现,人工冬虫夏草可通过显著下调单侧输尿管结扎大鼠模型中 TGF- β_1 表达,达到抑制 EMT 现象、防治 RIF 作用。张永等^[23]研究表明,绞股蓝总皂苷可通过显著降低单侧输尿管结扎大鼠 CTGF 表达,从而下调 TGF- β_1 和 α -SMA 表达,同时小管间质损伤指数也明显降低,其机制可能与促进 Smad7 的负反馈表达,调节 TGF- β_1 的胞内信号传导来抑制 CTGF 表达,进而阻断 TGF- β 致 RIF 的负面效应^[24]。李均等^[25]研究发现,单味桃仁能通过抑制单侧输尿管结扎大鼠模型中 CTGF 的过度表达,从而延缓 RIF 进展,且疗效与蒙诺相当。

复方制剂:王海燕等^[26]研究发现,黄芪当归合剂(黄芪、当归)可通过抑制单侧输尿管结扎大鼠 TGF- β_1 、CTGF 及 α -SMA 表达,减少细胞外基质沉积,减轻 RIF,且其作用与 ACEI、ARB 制剂相似。张敏鸥等^[27]实验研究显示,加味当归补血汤(黄芪、当归、制大黄、桃仁、积雪草)可通过显著抑制 TGF- β_1 诱导的肾小管上皮细胞中丝裂原活化蛋白激酶信号 C-Jun 激酶(CJNK-1)蛋白及 mRNA 水平,从而防治 RIF,而洛汀新仅能下调 JNK1 蛋白水平,对 JNK1mRNA 下调不

显著。黄文政等^[28]研究发现,以疏利少阳为法的肾疏宁(黄芪、当归、柴胡、黄芩、扁蓄、鬼箭羽、丹参)可对抗在 MesPGN 模型基础上通过延长造模时间自然发展而成肾小管间质损害模型中 CTGF 基因的表达,直接或间接抑制 TGF- β_1 ,从而保护肾小管间质损害,且疗效优于苯那普利。另外,益肾软坚散(黄芪、当归、丹参、鳖甲、冬虫夏草菌丝)拮抗慢性马兜铃酸肾病大鼠 RIF 体内体外研究结果均显示,该方可明显降低尿 β_2 微球蛋白、尿 NAG 酶及血肌酐水平,其机制与下调肾间质内 TGF- β 、CTGF 以及细胞外基质成分之一胶原蛋白-I(COI-I)各指标的 mRNA 及蛋白表达直接相关;复方鳖甲软肝片和肾通胶囊(大黄、红花)亦可达到阻抑 RIF 目的。

2.2 血小板衍化生长因子(PDGF)

在小鼠模型使用重组 PDGF 可以观察到肌成纤维细胞(MF)的出现,证明了 PDGF 致 RIF 作用主要表现在将成纤维细胞转化为 MF。同时多项研究表明,肾小管间质病变中存在 PDGF 的过高表达,且与 RIF 程度呈正相关。颜润等^[29]研究显示,黄芪当归合剂(黄芪、当归)能下调单侧输尿管结扎模型 PDGF-B 的表达,同时与肾小管间质损伤指数、 α -SMA 及肾增殖细胞核抗原的下降程度呈显著正相关,提示其可通过下调 PDGF-B 的表达减轻 RIF。肾疏宁、血必净注射液(黄芪、当归、赤芍、川芎、丹参、红花)、补阳还五汤、抗纤灵冲剂(黄芪、当归、菟丝子、丹参、大黄、桃仁、川牛膝)等也具有上述作用。

3 激活内源性抗 RIF 物质的活性

近年来发现了一些内源性抗 RIF 物质如骨成形成蛋白 7(BMP-7)、肝细胞生长因子(HGF),作为 RIF 正调节因素的对应物,可起到制约 RIF 作用;同时多项研究不仅提示,补充上述内源性物质可以改善 RIF,而且通过某种物质提高这些内源性成分的表达和作用,也可能是防治 RIF 的新途径。赵德安等^[30]运用百令胶囊(冬虫夏草菌丝体制剂)观察其对 RIF 大鼠 EMT 的干预作用,结果发现,其在发病早期可显著上调 BMP-7 表达,从而降低 TGF- β_1 及 α -SMA 水平,抑制 RIF,但 12 周后则逐渐失去阻断作用;之后又发现^[31],百令胶囊能通过显著上调 RIF 大鼠模型早期肾间质 HGF 表达,从而下调 TGF- β_1 ,降低 SCr、BUN、24 小时尿蛋白和尿 NAG,进而减轻 RIF,但 12 周后疗效则不显著。晏子友等^[32]发现,肾衰泄浊汤(生黄芪、当归、生大黄、丹参、巴戟天、蒲公英、槐花、生牡蛎)可通过诱导肾间质 HGF 表达,抑制 TGF- β_1 水平,从而抑制 ECM 过度沉积,对抗 RIF,且疗效与苯那普利相当。

4 激活细胞外基质降解酶途径

众所周知,细胞外基质降解减少是导致 RIF 的重要原因,而在细胞外基质降解中起主要作用的则是基质金属蛋白酶(MMPS)系统和基质金属蛋白酶抑制(TIMPS)系统。研究发现,凡是有细胞外基质增多的肾脏疾病均有 TIMPS 高表达,或 MMPS 低表达,或 MMPS/TIMPS 比例降低,提示 MMPS/TIMPS 比例降低是导致 RIF 的重要原因。付平等^[15]研究发现,苦参碱可部分恢复单侧输尿管结扎大鼠肾小管间质基质金属蛋白酶 3(MMP-3)的表达,同时降低 TIMP-1 和纤维连接蛋白的表达,延缓 RIF 进程。陈孝文等^[33]发现,三七总皂苷可通过升高尿毒血清诱导的人 RTEC 中 MMP-1/TIMP-1 的基因表达和蛋白分泌比例,促进细胞外基质降解。陈志强等^[34]实验显示,肾络通可减少单侧输尿管结扎大鼠 TIMP-1mRNA 及其蛋白的分泌,纠正 MMP-1/TIMP-1 的失衡,从而减少细胞外基质沉积,同时发现,肾络通加颌沙坦比单用颌沙坦疗效更好。赵宗江等发现,复方鳖甲软肝片也可通过上调单侧输尿管结扎大鼠 MMP-9 表达,下调 TIMP-1 表达,促进细胞外基质降解。

5 抑制肾间质成纤维细胞活化、增殖,促进其凋亡

肾间质表达 α -SMA 蛋白的肌成纤维细胞是导致 RIF 的关键致病细胞,而在 RIF 早期,间质中的肌成纤维细胞则主要由处于静息期的肾间质成纤维细胞经活化而来,但是目前现代医学尚无有效的防止 RIF 活化、促进其凋亡的药物或治疗措施。陈清江等^[12]研究发现,黄芪可通过抑制 RIF 增殖、活化为肌成纤维细胞及产生过多的细胞外基质,从而延缓 RIF 进展。另外,大黄酸和三七总皂苷也分别可抑制 RIF 增殖和凋亡,从而防治 RIF。

6 展望

目前,国内外均无特效的拮抗肾间质纤维化的药物。TGF- β 拮抗剂、TGF- β 抗体、酪氨酸激酶特异性受体阻滞剂、胶原合成抑制物、肝细胞生长因子等治疗方法多因疗效不显著、毒副作用大、费用昂贵等原因,无法得到广泛的应用。相对于西药缺乏特异性的抗纤维化疗效,中医药则进行了大量的临床和基础研究,有的实验已深入到细胞生物学、蛋白表达水平,如雷公藤多苷、冬虫夏草等临床疗效已得到一致公认。但目前应用于临床治疗的中药尚不多,且仍缺乏被多项实验研究证实具有多途径、多靶点抑制 RIF 作用的药物。随着细胞分子生物学等在中药防治中的进一步应用和完善,必将更加明确中药与 RIF 的相互关系,同时运用中医理论辨证组方,将为开发防治 RIF 的中药新药、指导临床治疗开辟更为广阔的前景。

参考文献

[1]李小波,李均,师晶丽.桃仁对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织

- NF- κ B、TNF- α 表达的影响. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(7): 526~527.
- [2] 刘迟, 郭刚, 胡仲仪. 莜术对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响. 上海中医药杂志, 2006, 40(12): 71~73.
- [3] 谷海瑛, 赵宗江, 杨美娟. 复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎大鼠肾组织 NF- κ B 表达的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3): 137~139.
- [4] 赵宗江, 谷海瑛, 邵悦. 复方鳖甲软肝方对 LPS 刺激肾小管上皮细胞 NF- κ B、I κ B α 表达的影响. 北京中医药大学学报, 2006, 29(3): 172~176.
- [5] 杨汝春, 王永钧, 周大为, 等. 雷公藤多甙对单侧输尿管结扎小鼠肾间质纤维化和炎症损伤的影响. 中国免疫学杂志, 2007, 23(4): 322~325.
- [6] 宋海翔, 龚静, 陈雯, 等. 雷公藤多甙对糖尿病肾病患者尿单核细胞趋化蛋白-1 的影响. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 416~418.
- [7] 杨汝春, 王永钧, 林京莲, 等. 青藤碱对 UUO 大鼠肾组织间质纤维化与炎症因子表达的干预作用. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(4): 195~198.
- [8] 杨汝春, 王永钧, 林京莲, 等. 青藤碱对肾小管上皮细胞 MCP-1 和 ICAM-1 基因表达的影响. 中国中医药科技, 2005, 12(6): 372~374.
- [9] 高红宇, 黄晓丽, 易艳, 等. 苦参素对肾间质纤维化大鼠单核巨噬细胞浸润及 MCP-1 表达的影响. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2007, 16(2): 142~146.
- [10] 陈爱平, 熊佩华, 李福民, 等. 养阴活血方对 LN 患者肾小管标志蛋白、血 ICAM-1 表达及活动指数的影响. 江苏中医药, 2005, 26(8): 10~12.
- [11] 王惠君, 朱小隶. 肾络宁对 IgA 肾病大鼠系膜细胞及细胞外基质的影响. 江苏中医药杂志, 2006, 27(2): 57~58.
- [12] 陈清江, 杨丽, 王辉, 等. 黄芪对人肾间质成纤维细胞增殖和转化生长因子- β_1 mRNA 表达的影响. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(5): 871~873.
- [13] 赵宗江, 刘昆, 杨美娟, 等. 三七总皂甙对阿霉素肾病大鼠肾组织 ET-1 蛋白及 mRNA 表达的影响. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4): 226~228.
- [14] 胡家才, 夏明珠, 万青松. 归芪口服液抗大鼠肾间质纤维化的实验研究. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(4): 491~493.
- [15] 付平, 冯梅, 张翥, 等. 苦参碱对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾小管间质纤维化的影响. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(2): 140~143.
- [16] Lu YH, Chang MX, Deng AG. Effects of martine or adenine-induced chronic tubulointerstitial fibrosis in rats. J Chin Pharmaceut Sci, 2006, 15(1): 59~65.
- [17] 高红宇, 邵菊芳, 何晓峰, 等. 苦参素对单侧输尿管梗阻大鼠肾脏 TGF- β_1 /Smad3 表达的影响. 中国现代医学杂志, 2006, 16(20): 3094~3098.
- [18] 刘海燕, 陈孝文, 刘华锋, 等. 三七总皂甙对尿毒血清诱导的人肾小管上皮细胞 TGF- β_1 、CTGF 基因表达和蛋白分泌的影响. 中国药理学通报, 2005, 21(11): 1366~1370.
- [19] 张毅, 陈孝文, 刘海燕, 等. 三七总皂甙对 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞表型转分化的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(6): 317~320.
- [20] 李开龙, 张建国, 王慧民, 等. 甘草酸 18 α 调节梗阻性肾病大鼠肾间质中 CTGF 和 TGF- β_1 表达的实验研究. 第三军医大学学报, 2005, 27(4): 323~325.
- [21] 马立彬, 邓刚, 刘晓城, 等. 甘草酸二胺对输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的治疗作用及机制. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(6): 324~327. 21.
- [22] 闵亚丽, 于黔, 肖俊. 冬虫夏草在肾间质纤维化大鼠模型中的作用及其对 TGF- β_1 、 α -SMA 的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(2): 92~94.
- [23] 张永, 丁国华, 张建鄂, 等. 绞股蓝总皂甙防治单侧输尿管结扎大鼠肾间质纤维化的实验研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(7): 382~385.
- [24] 张永, 丁国华, 张建鄂, 等. 绞股蓝总皂甙对梗阻性肾病大鼠 TGF- β /Smad 信号通路及 CTGF 表达的影响. 中国医师杂志, 2006, 8(1): 67~69.
- [25] 李均, 李小波, 许韶山. 桃仁对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质 CTGF 表达的影响. 辽宁中医杂志, 2007, 34(5): 683~684.
- [26] 孟立强, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对肾间质纤维化的多靶点抑制作用. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 296~302.
- [27] 张敏韵, 卜爽琰, 杨汝春, 等. 加味当归补血汤对 TGF- β_1 诱导的肾小管上皮细胞 JNK1 信号转导通路的调控作用. 中国中医药科技, 2006, 13(11): 386~388.
- [28] 李国霞, 黄文政, 朱小隶, 等. 肾疏宁对肾小管间质损害大鼠 TGF- β_1 及其下游因子 CTGF mRNA 表达的影响. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 59~61.
- [29] 颜润, 俞雷, 张义雄, 等. 黄芪当归合剂对大鼠肾间质纤维化的影响及机制探讨. 贵州医药, 2006, 30(1): 8~10.
- [30] 赵德安, 杨达胜, 毕凌云, 等. 百令胶囊对肾小管间质纤维化大鼠肾小管上皮细胞-间质转分化的干预作用. 实用儿科临床杂志(英文版), 2005, 20(9): 939~942.
- [31] 李媛, 陈新德, 杨达胜, 等. 百令胶囊对大鼠肾间质纤维化的防治作用. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(4): 227~228.
- [32] 晏子友, 赵海. 肾衰泄浊汤对肾间质纤维化小鼠 HGF 调节的作用. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(4): 223~225.
- [33] 刘海燕, 陈孝文, 刘华锋, 等. 三七总皂甙对尿毒血清诱导的人肾小管上皮细胞外基质分泌及降解的影响. 中草药, 2006, 37(2): 245~248.
- [34] 陈志强, 王月华, 丁英钧, 等. 肾络通对肾间质纤维化实验大鼠病理及基质金属蛋白酶系统的影响. 北京中医药大学学报, 2006, 29(1): 23~26.

(收稿日期: 2007-06-04; 修回日期: 2007-08-02)

[编辑: 李 巍]