

## · 基础研究 ·

# 缬沙坦对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化的作用

唐琳 易润 杨冰 李慧 陈慧娟 王刘伟 刘章锁

**【摘要】** 目的 探讨缬沙坦在防治糖尿病肾病(DN)大鼠肾间质纤维化(RIF)中的作用及其机制。方法 54 只大鼠随机被分为对照组(C组)、DN 模型组(D组)和缬沙坦治疗组(T组)。D组和T组大鼠分别给予链脲菌素(STZ)一次性腹腔注射建立糖尿病大鼠模型。造模后T组给予缬沙坦混悬液  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分别于实验第4周、第8周和第12周末测血糖、血浆白蛋白、Scr、尿蛋白。Masson 染色观察 RIF 面积。免疫组化法检查肾组织缺氧诱导因子  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ )、金属蛋白酶 1 组织抑制剂 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达。实时荧光定量 PCR 测定其 mRNA 表达。结果 与 C 组比较, D 组及 T 组大鼠 24 h 尿蛋白量、Scr 均显著升高, 肾组织 RIF 面积、HIF- $1\alpha$ 、TIMP-1 蛋白及 mRNA 表达均显著增加, 血清白蛋白及肾组织中 MMP-9 蛋白及其 mRNA 表达均明显减少, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。与同时时间点 D 组比较, T 组在实验第 8 周末、第 12 周末 24 h 尿蛋白、Scr 均显著降低, 肾组织中 RIF 面积、HIF- $1\alpha$ 、TIMP-1 蛋白及其 mRNA 表达均显著减少, 血清白蛋白及肾组织中 MMP-9 及其 mRNA 表达均显著增多, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。结论 缬沙坦可能通过下调 HIF- $1\alpha$ 、TIMP-1 表达, 上调 MMP-9 表达, 延缓肾间质纤维化。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 纤维化; 缺氧诱导因子  $1, \alpha$  亚基; 金属蛋白酶 1 组织抑制剂; 基质金属蛋白酶 9; 缬沙坦

**Effect of valsartan on renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats** TANG Lin, YI Run, YANG Bing, LI Hui, CHEN Hui-juan, WANG Liu-wei, LIU Zhang-suo. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Nephrology Research Institute of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: LIU Zhang-suo, Email: zhangsuoliu@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of valsartan on expression of HIF- $1\alpha$ , TIMP-1, MMP-9 in the process of renal interstitial fibrosis(RIF) in diabetic nephropathy(DN) rats. **Methods** Fifty-four SD rats were randomly divided to 3 groups: control group (group C), DN group (group D), valsartan treatment group (group T). Rats of group D and T were given streptozocin (STZ) by intraperitoneal injection to establish animal model of diabetes. After diabetic models were successfully made, rats of group T were treated by valsartan ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ). Serum glucose, serum creatinine and urinary protein were measured at the 4th, 8th and 12th weeks. Masson staining was used to calculate the area of RIF. The methods of immunohistochemistry and real-time PCR were used to detect the expressions of HIF- $1\alpha$ , TIMP-1, MMP-9 in renal interstitium. **Results** Compared with group C, the areas of RIF were larger, 24-hour urinary protein, Scr were higher, the mRNA and protein expression of HIF- $1\alpha$  and TIMP-1 increased, while the mRNA and protein expression of MMP-9 decreased in D and T group ( $P < 0.05$ ). At the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.08.010

基金项目:河南省高等学校青年骨干教师资助计划(2010GGJS-004)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院肾内科 郑州大学肾脏病研究所

通信作者:刘章锁, Email: zhangsuoliu@sina.com

8th, 12th weeks, compared with group D, the areas of RIF were smaller, 24-hour urinary protein, Scr were relatively lower expressions of HIF-1 $\alpha$  and TIMP-1 decreased, while the expressions of MMP-9 increased in group T ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Valsartan may delay the progress of RIF in DN rats by down-regulating the expressions of HIF-1 $\alpha$ , TIMP-1, up-regulating the expression of MMP-9, then improve renal function.

**【Key words】** Diabetic nephropathies; Fibrosis; Hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; Matrix metalloproteinase 9; Valsartan

肾间质纤维化(RIF)是包括糖尿病肾病(DN)在内的各种慢性肾脏病进行性发展的病理学基础<sup>[1]</sup>。寻找有效延缓 RIF 的药物对防治 DN 进展有重要意义。缬沙坦作为广泛应用于治疗 DN、保护肾脏的药物,其延缓 RIF 的机制尚未完全明了。研究显示,慢性缺氧是导致 RIF 的机制之一,而缺氧对肾脏损害的作用主要是通过缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )介导<sup>[2]</sup>。作为 RIF 过程中重要的效应因子,金属蛋白酶 1 组织抑制剂(TIMP-1)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)相互拮抗,二者平衡的失调导致细胞外基质(ECM)大量聚集,在 RIF 进程中发挥重要的作用<sup>[3]</sup>。我们通过观察 DN 大鼠模型肾组织中 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 的表达和分布,及应用缬沙坦干预后上述指标的变化,探讨缬沙坦防治 DN 中 RIF 的可能作用机制。

## 材料与方 法

1. 材料:健康雄性 SPF 级 Sprague-Dawley 大鼠 54 只,6~8 周龄,体质量 180~220 g,由河南省实验动物中心提供;缬沙坦(北京诺华),小鼠抗大鼠 HIF-1 $\alpha$  抗体、兔抗大鼠 TIMP-1 抗体、羊抗大鼠 MMP-9 抗体(美国 Santa Cruz)。

2. DN 大鼠模型建立及分组:大鼠禁食 12 h 后被随机分为对照组(C 组,  $n=18$ )、DN 模型组(D 组,  $n=18$ )和 DN 缬沙坦治疗组(T 组,  $n=18$ )。D 组、T 组大鼠采用链脲菌素(STZ, 60 mg/kg)一次性腹腔注射法制备 DN 大鼠模型, C 组大鼠注射等量的缓冲液。3 d 后尾静脉采血测定血糖,血糖  $>16.7$  mmol/L 为糖尿病模型造模成功。3 周后收集糖尿病大鼠 24 h 尿标本测定其尿蛋白量,以尿蛋白量  $\geq 30$  mg/24 h 为 DN 大鼠模型制备成功。T 组 DN 大鼠模型成功后第 2 天给予缬沙坦 40 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup> 灌胃, C 组与 D 组大鼠给予等量蒸馏水灌胃。实验期间大鼠自由饮水、进食,不使用胰岛素及其他降糖药物。

3. 样本留取及检测:分别于第 4 周、第 8 周、第 12 周末每组各取 6 只大鼠,收集 24 h 尿标本进行尿蛋白量检测;测体质量、肾脏称重,计算肾质量指数(肾质量/体质量);腹主动脉采血 10 ml,检测血糖(Glu)、Scr、血浆白蛋白(Alb)。左肾称重,左肾组织以 10%甲醛固定,Masson 染色检测 RIF 面积,免疫组化法测定 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 在肾组织的表达变化。右肾分离皮髓质后速冻于液氮中,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存,用于实时荧光定量 PCR 检测。

4. Masson 染色:肾组织标本经 4%甲醛固定,石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  厚切片。二甲苯脱蜡,分级乙醇脱蜡至水,按 Masson 染色步骤进行染色。染色结果采用 IDA-2000 高清晰度数码显微图像分析系统进行自动分析,计算 RIF 面积,每张切片于肾皮质随机采集 10 个不含肾小球及动脉的视野( $\times 200$ ),测定肾间质绿染区面积与整个视野面积的比值,取平均值。

5. 免疫组化染色:采用二步法检测肾组织 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 (一抗工作浓度 1:100)。光镜( $\times 200$ )下观察 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 的表达。以胞质呈不同程度的黄染为阳性信号。每张切片于 200 倍镜下选取 10 个视野,每个视野计数 100 个细胞[视野选取尽量避开肾小球,以肾小管和(或)肾间质为主]。判断标准:(1)染色程度:不着色者 0 分,浅黄色者 1 分,黄色者 2 分,棕黄色者 3 分;(2)着色范围:不着色者 0 分; $<30\%$ 者 1 分,  $30\% \sim 69\%$ 者 2 分,  $>70\%$ 者 3 分。以 A $\times$ B 为最后得分。 $<2$ 分者为阴性(-),  $\geq 2$ 分者为阳性(+)

6. 实时荧光定量 PCR:取左侧残肾近皮质处的肾组织约 100 mg, Trizol 法提取肾组织 RNA,用紫外分光光度计测定 RNA 浓度后,取 2  $\mu\text{g}$  总 RNA 行反转录反应。采用 DNA Engine Opticon™ 实时荧光定量 PCR 仪以 30  $\mu\text{l}$  反应体

系进行 PCR 扩增。引物序列:HIF-1 $\alpha$  上游 5'-CAGCAGACCCAGTTACAGAA-3', 下游 5'-TCAGTTAACTTGATCCAAAGCTCT-3';TIMP-1 上游 5'-CCAGAAATCATCGAGACCAC-3', 下游 5'-CGGA AACCTGTGGCATT-3';MMP-9 上游 5'-AGACG ACATAGACGGCATCC-3', 下游 5'-GCCCTGGAT CTCAGCAATAG-3';GAPDH 为内参,上游 5'-TCC AACTACCCAAGGAGCAGAG-3', 下游 5'-ATGAC CTGTACCACACCTCCG-3'。每个样本均采用 3 复孔。HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 的 PCR 扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 10 s 后,95 $^{\circ}$ C 2 s,55 $^{\circ}$ C 5 s,72 $^{\circ}$ C 35 s 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 mRNA 的相对表达量。

7. Western 印迹:检测方法参照文献[4]。HIF-1 $\alpha$  小鼠抗大鼠单克隆抗体(1:1000,美国 Protein TechGroup),TIMP-1 兔抗大鼠多克隆抗体、MMP-9 兔抗大鼠多克隆抗体(1:1000,美国 R&D Systems)。HRP 标记的抗小鼠或抗大鼠 IgG(1:6000,美国 Protein TechGroup)。 $\beta$ -actin 作为内参照。

8. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 检验,免疫组化及 Masson 染色结果采用非参数统计方法,两变量之间相关分析采用 Spearman 等级相关分析。

## 结 果

1. 血、尿生化指标比较:各时间点 D 组、T 组大鼠血糖显著高于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且整个实验过程血糖持续在高水平,D、T 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。C 组大鼠各时间点血浆白蛋白、24 h 尿蛋白量、肾脏指数、Scr 等指标差异无统计学意义。与 C 组相对应时间点比较,T、D 组大鼠在实验第 4 周末、第 8 周末、第 12 周末 Scr、24 h 尿蛋白量、肾脏指数升高,血浆白蛋白降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。T 组大鼠实验第 8 周末、第 12 周末 24 h 尿蛋白量、肾脏指数、Scr、血浆白蛋白与 D 组差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 肾间质纤维化:C 组大鼠肾小管间质可见极少量绿染区;实验第 4 周末,D、T 组肾间质绿染面积增加,但两组间差异无统计学意义( $P >$

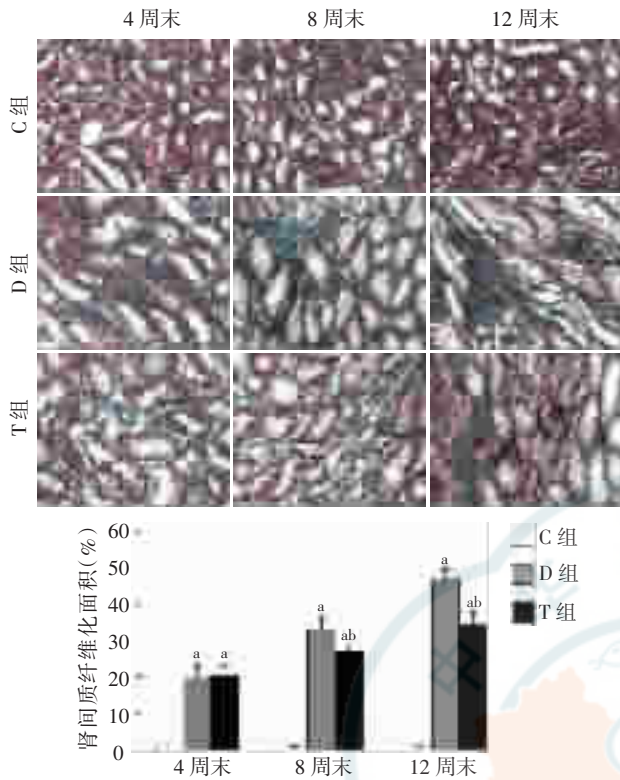
表 1 各组大鼠不同时间血、尿生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末
血糖(mmol/L)			
C 组	7.50 $\pm$ 1.09	6.71 $\pm$ 1.92	6.47 $\pm$ 1.41
D 组	30.63 $\pm$ 8.78 <sup>a</sup>	31.72 $\pm$ 4.03 <sup>a</sup>	30.35 $\pm$ 3.73 <sup>a</sup>
T 组	26.13 $\pm$ 4.47 <sup>a</sup>	26.03 $\pm$ 5.51 <sup>a</sup>	29.55 $\pm$ 7.01 <sup>a</sup>
血白蛋白(g/L)			
C 组	40.77 $\pm$ 3.20	39.27 $\pm$ 2.79	39.55 $\pm$ 3.00
D 组	31.72 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup>	26.83 $\pm$ 1.28 <sup>a</sup>	23.72 $\pm$ 1.84 <sup>a</sup>
T 组	30.93 $\pm$ 1.74 <sup>a</sup>	30.42 $\pm$ 1.31 <sup>ab</sup>	30.72 $\pm$ 1.33 <sup>ab</sup>
Scr( $\mu$ mol/L)			
C 组	49.25 $\pm$ 2.85	50.03 $\pm$ 5.64	51.68 $\pm$ 8.21
D 组	52.55 $\pm$ 4.87	72.80 $\pm$ 3.93 <sup>a</sup>	92.52 $\pm$ 3.70 <sup>a</sup>
T 组	51.28 $\pm$ 5.16	64.32 $\pm$ 3.08 <sup>ab</sup>	73.43 $\pm$ 4.16 <sup>ab</sup>
尿蛋白量(mg/24 h)			
C 组	18.43 $\pm$ 1.59	18.18 $\pm$ 1.45	18.22 $\pm$ 1.70
D 组	42.63 $\pm$ 4.57 <sup>a</sup>	73.90 $\pm$ 5.70 <sup>a</sup>	91.85 $\pm$ 4.84 <sup>a</sup>
T 组	32.37 $\pm$ 3.76 <sup>a</sup>	58.45 $\pm$ 5.48 <sup>ab</sup>	60.65 $\pm$ 4.25 <sup>ab</sup>
肾质量指数( $\times 10^{-3}$ )			
C 组	3.27 $\pm$ 0.22	3.32 $\pm$ 0.40	3.37 $\pm$ 0.55
D 组	4.40 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup>	5.55 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	6.52 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>
T 组	4.48 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	4.79 $\pm$ 0.20 <sup>ab</sup>	5.49 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>

注:与同时间点 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同时间点 D 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

0.05);实验第 8 周末 D、T 组肾间质绿染面积明显增加,肾间质胶原相对面积(肾间质绿染区面积/视野绿染面积)显著大于 C 组,且 D 组大于 T 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验第 12 周末,D、T 组肾间质绿染面积进一步增大,肾间质胶原相对面积显著大于 C 组,且 D 组大于 T 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1。

3. HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1 和 MMP-9 的表达:免疫组化结果显示,在第 4 周末、第 8 周末、第 12 周末,C 组 HIF-1 $\alpha$  只在肾小管上皮细胞胞质中有极少量的表达,D、T 组 HIF-1 $\alpha$  表达显著增多( $P < 0.05$ );第 8 周末和第 12 周末,与同期 D 组相比,T 组 HIF-1 $\alpha$  表达显著减少( $P < 0.05$ ),见图 2。TIMP-1 免疫组化结果与 HIF-1 $\alpha$  相似,见图 3。第 4 周末、第 8 周末及第 12 周末,C 组肾小管上皮细胞及间质 MMP-9 的表达呈阳性;第 4 周



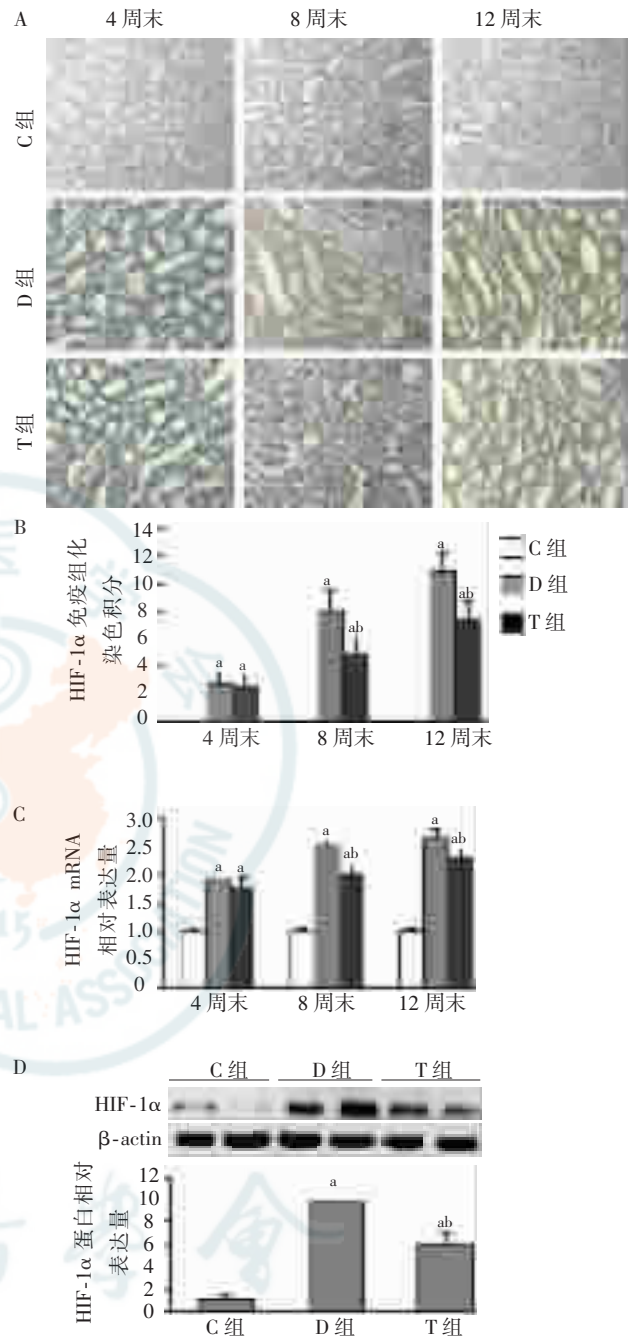
注：与同时间点 C 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与同时间点 D 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$

图 1 各组大鼠肾间质纤维化面积比较(Masson  $\times 200$ )

末时,D、T 组 MMP-9 在近端肾小管上皮细胞胞质均有不同程度的表达,其积分低于对照组,D、T 组组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );第 8 周末、第 12 周末,D、T 组 MMP-9 表达明显减弱,其积分显著低于 C 组 ( $P < 0.05$ ),T 组较 D 组表达显著增多( $P < 0.05$ ),见图 4。

Western 印迹结果显示,实验第 12 周末 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1 及 MMP-9 蛋白表达与免疫组化相似,见图 2,图 3,图 4。实时荧光定量 PCR 结果显示,实验第 4 周末、第 8 周末、第 12 周末,C 组各时间点 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1 及 MMP-9 mRNA 表达差异无统计学意义;与 C 组比较,实验第 8 周末、第 12 周末 D、T 组 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1 mRNA 表达显著增多,MMP-9 mRNA 表达显著减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与同时间点 D 组相比,实验第 8 周末和第 12 周末 T 组 HIF-1 $\alpha$  及 TIMP-1 mRNA 的表达显著减少,MMP-9 mRNA 表达明显增多( $P < 0.05$ ),见图 2,图 3,图 4。

4. 相关性分析结果: DN 大鼠模型中 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1 与 RIF 的面积及 Scr 呈正相关,MMP-9 与



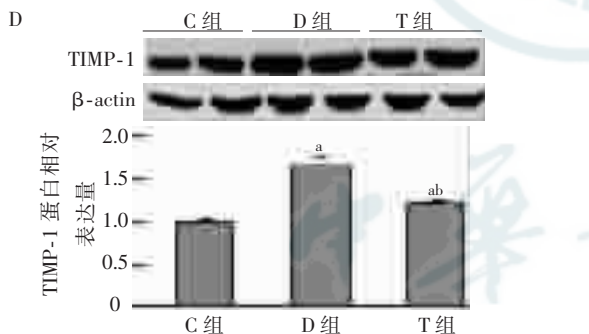
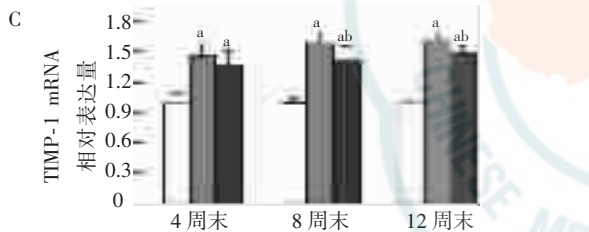
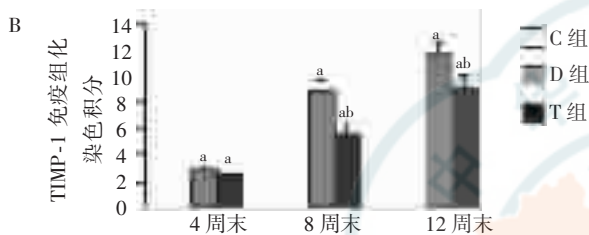
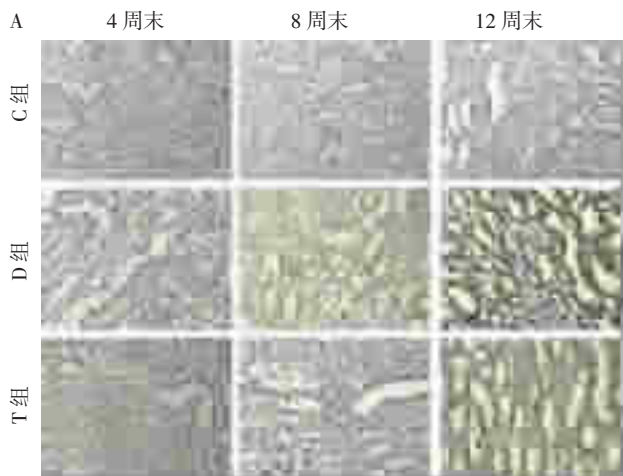
注:A:免疫组化 SP 法  $\times 200$ ;B:免疫组化积分比较;C:实时荧光定量 PCR;D:Western 印迹;与同时间点 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同时间点 D 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图 2 各组大鼠肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白及 mRNA 表达

表 2 HIF-1 $\alpha$ 、TIMP-1、MMP-9 与 RIF 的相关系数( $r$ )

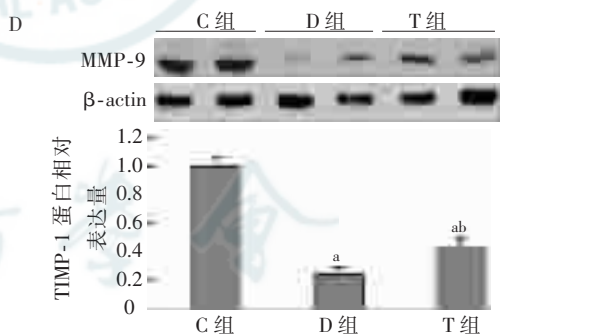
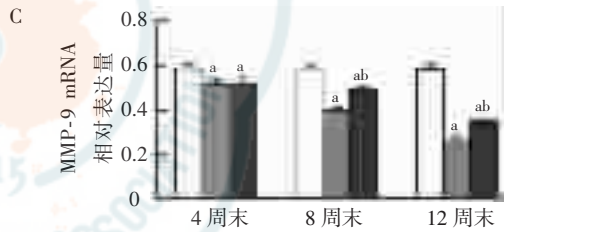
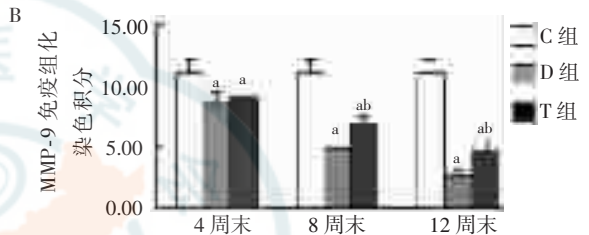
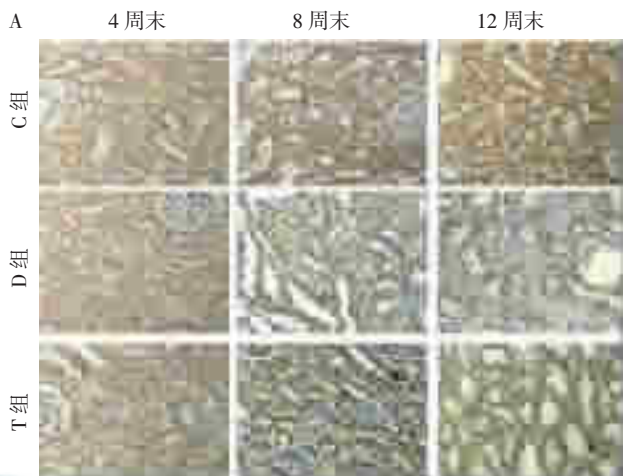
指标	RIF 面积	Scr
HIF-1 $\alpha$	0.789 <sup>a</sup>	0.842 <sup>a</sup>
TIMP-1	0.826 <sup>a</sup>	0.829 <sup>a</sup>
MMP-9	-0.876 <sup>a</sup>	-0.938 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$



注:A:免疫组化 SP 法 ×200;B:免疫组化积分比较;C:实时荧光定量 PCR;D:Western 印迹;与同时间点 C 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与同时间点 D 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

图3 各组大鼠肾组织 TIMP-1 蛋白及 mRNA 表达



注:A:免疫组化 SP 法 ×200;B:免疫组化积分比较;C:实时荧光定量 PCR;D:Western 印迹;与同时间点 C 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与同时间点 D 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

图4 各组大鼠肾组织 MMP-9 蛋白及 mRNA 表达

RIF 面积及 Scr 呈负相关(均 *P* < 0.05),见表 2。

### 讨 论

肾素-血管紧张素系统(RAS)在肾脏疾病的发生、发展中起重要作用,近端肾小管细胞存在

完整的 RAS<sup>[5]</sup>。Ang II 作为 RAS 系统中最主要的血管活性肽,通过与 Ang II 1 型受体(AT1R)结合,激活多条通路在 RIF 中发挥关键作用<sup>[6]</sup>。在 DN 疾病状态下,肾内 RAS 被激活,由于 Ang II 的增多,血管长期处于收缩状态,导致肾小管局部血流量降低,导致肾小管缺血、萎缩甚至消失,其

余肾小管由于要适应功能上高代谢的需要,需增加耗氧量,进而加重肾间质缺氧。HIF-1 $\alpha$  是组织缺氧时表达增多的指标产物,研究表明,在 DN 早期,组织缺氧已出现并通过 HIF-1 $\alpha$  介导的通路导致 RIF 的进展<sup>[7]</sup>。本研究以 DN 大鼠为模型,应用缬沙坦进行干预后,发现随着时间的延长, DN 模型组及缬沙坦治疗组 HIF-1 $\alpha$  的表达逐渐增强,且第 8 周末、12 周末缬沙坦治疗组 HIF-1 $\alpha$  的表达较 DN 模型组降低,同时 HIF-1 $\alpha$  与 RIF 的面积、Scr 呈正相关,表明缬沙坦可能通过阻断 Ang II 与 AT1R 的结合降低其生物学效应,改善肾组织缺氧,下调 HIF-1 $\alpha$  在肾组织中的表达,延缓 RIF 的进展。

RIF 的病理基础是细胞外基质(ECM)的大量聚集<sup>[8]</sup>,基质金属蛋白酶是降解 ECM 结构蛋白的主要酶类,组织型基质金属蛋白酶抑制物是其内源性抑制物,二者在 ECM 的降解过程中发挥着重要的调控作用,MMP-9-TIMP-1 平衡失调是导致 RIF 的重要原因<sup>[9]</sup>。我们以往的研究结果表明,Ang II 可上调体外培养的肾小管上皮细胞中 HIF-1 $\alpha$  及 TIMP-1 mRNA 和蛋白的表达,且具有浓度依赖性<sup>[10]</sup>。本研究发现,随着时间的延长, DN 模型组和缬沙坦治疗组 TIMP-1 mRNA 和蛋白的表达逐渐增强,且第 8 周末、12 周末缬沙坦治疗组 TIMP-1 mRNA 和蛋白的表达较 DN 模型组降低,同时与 RIF 的面积、Scr 呈正相关,而 MMP-9 的结果正好相反。此结果与体外细胞培养的结果相符,表明可能在 DN 状态下,Ang II 的增多,导致肾间质缺氧,肾组织中 HIF-1 $\alpha$  升高,而 TIMP-1 及 MMP-9 作为 HIF-1 $\alpha$  的下游因子参与了 RIF,缬沙坦则可能通过阻断 Ang II 与 AT1R 的结合降低其生物学效应,调节 MMP-9-TIMP-1 的平衡,从而延缓 RIF 的进展。

综上所述,缬沙坦可降低 DN 大鼠 Scr 水平和 24 h 尿蛋白量,延缓 RIF 进程,其机制可能与

改善组织缺氧,下调 HIF-1 $\alpha$  表达,调节 MMP-9-TIMP-1 表达平衡有关。本研究有助于阐明 DN 肾间质纤维化的发生机制,并从缺氧角度,为探明缬沙坦延缓 DN 肾间质纤维化的分子机制提供了新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] Eitner F, Floege J. Therapeutic targets for prevention and regression of progressive fibrosing renal diseases. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6: 255-261.
- [2] 王伟铭,陈楠,俞海瑾,等.低氧对肾小管上皮细胞转化生长因子  $\beta$ 1 表达及增殖的影响. *中华肾脏病杂志*, 2002, 18: 204-206.
- [3] Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 575-596.
- [4] Zhang S, Zhang Y, Wei X, et al. Expression and regulation of a novel identified tnfaip8 family is associated with diabetic nephropathy. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802: 1078-1086.
- [5] Bernadet-Monrozies P, Rostaing L, Kamar N, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of chronic renal failure. *Presse Med*, 2002, 31: 1714-1720.
- [6] Koo JW. Renal interstitial fibrosis and angiotensin inhibition. *Electrolyte Blood Pressure*, 2006, 4: 35-43.
- [7] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008, 4: 216-226.
- [8] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int*, 2006, 69: 213-217.
- [9] Duymelinck C, Deng JT, Dauwe SE, et al. Inhibition of the matrix Metalloproteinase system in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*, 1998, 54: 804-818.
- [10] 唐琳,郭青,张翠翠,等.缺氧诱导因子 1 $\alpha$  介导的信号通路在血管紧张素 II 诱导肾间质纤维化中的作用. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27: 194-197.

(收稿日期:2011-10-09)

(本文编辑:孙玉玲)