

# 厄贝沙坦对糖尿病大鼠肾脏骨桥蛋白表达及肾纤维化的影响

沈洁 胡园园 朱艳 唐杰龙 刘帅

**【摘要】** 目的 探讨不同剂量厄贝沙坦对糖尿病大鼠肾脏骨桥蛋白(OPN)表达及小管间质纤维化的影响。方法 将 63 只 8 周龄雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法分为正常对照组(Ctrl 组,  $n=7$ )、糖尿病组(DM 组,  $n=14$ )、30 mg/kg 胍屈嗪干预组(DM+Hyd 组,  $n=12$ )、25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦干预组(DM+Irb25 组,  $n=10$ )、50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦干预组(DM+Irb50 组,  $n=9$ )和 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦干预组(DM+Irb200 组,  $n=11$ )。糖尿病模型造模成功后 4 周,灌胃法给予相应剂量的胍屈嗪和厄贝沙坦。第 12 周末,观察各组大鼠 24 h 尿蛋白排泄率(UAER)、内生肌酐清除率(Ccr);PAS 及 Masson 染色观察各组大鼠肾脏病理形态和胶原纤维沉积;ELISA 法测定各组大鼠肾脏 Ang II 含量;实时定量 PCR 检测大鼠肾脏转化生长因子(TGF) $\beta$ 1、OPN mRNA 的表达。结果 药物干预各组大鼠 UAER、Ccr 较 DM 组显著减少(均  $P < 0.05$ )。DM 组大鼠肾小球肥大,系膜基质增生,肾小球及小管间质有大量胶原纤维沉积;药物干预后,肾小球及肾小管上述病变减轻。DM 组大鼠肾脏 Ang II 水平及 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达均显著升高(均  $P < 0.05$ ),给予胍屈嗪及厄贝沙坦干预后,Ang II、TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著降低(均  $P < 0.05$ ),且随着厄贝沙坦剂量的递增而递减。相关分析结果显示,DM 组大鼠肾脏 Ang II 水平与 OPN mRNA 的表达呈正相关( $r = 0.74, P < 0.01$ )。结论 厄贝沙坦通过减少肾脏局部 Ang II 水平,进而减少肾脏 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 的表达,最终减轻小管间质纤维化,发挥肾脏保护作用,且这种保护作用具有剂量依赖性。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 纤维化; 骨桥蛋白; 厄贝沙坦

**Effect of irbesartan on osteopontin expression and fibrosis in diabetic rat kidney** SHEN Jie, HU Yuan-yuan, ZHU Yan, TANG Jie-long, LIU Shuai. Department of Endocrinology & Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of different doses of irbesartan on osteopontin expression and fibrosis in diabetic rat kidney. **Methods** Sixty-three 8-week old male Wistar rat were randomly divided into control group (Ctrl group,  $n=7$ ), diabetes group (DM group,  $n=14$ ), 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> hydralazine administrated group (DM+Hyd group,  $n=12$ ), 25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> irbesartan administrated group (DM+Irb25 group,  $n=10$ ), 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> irbesartan administrated group (DM+Irb50 group,  $n=9$ ) and 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> irbesartan administrated group (DM+Irb200 group,  $n=11$ ). Four weeks after modeling, rats were administered with the corresponding dose of irbesartan. After 12 weeks, urinary albumin excretion rate (UAER), endogenous creatinine clearance rate (Ccr) were measured; morphology and collagen deposition in rat kidney were observed by PAS and Masson staining respectively; Ang II content in kidney was measured by ELISA; renal tissue TGF- $\beta$ 1 and OPN mRNA expression were detected by real-time PCR. **Results** UAER and Ccr in the intervention groups of irbesartan were significantly decreased compared with DM group ( $P < 0.05$ ). UAER and Ccr in DM+Irb200 group were significantly lower than those in DM+Irb25 group and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.01.011

基金项目:广东省科技计划资助项目(2007B010600010)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院内分泌代谢科

DM + Irb50 group ( $P < 0.05$ ). Glomerular hypertrophy, mesangial matrix expansion, tubular lesions and deposition of collagen fiber were significant in diabetic rats compared with Ctrl, and prevented after administration with different doses of irbesartan. Ang II protein level and TGF- $\beta$ 1, OPN mRNA expression in renal tissue of diabetic rats were significantly higher than those in Ctrl group. Ang II, TGF- $\beta$ 1, and OPN mRNA expression was significantly reduced after administration with different doses of irbesartan, and with the increase of irbesartan, the above indicators were decreased ( $P < 0.05$ ). Renal local Ang II level was positively correlated with OPN mRNA expression ( $r = 0.74$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Irbesartan reduces renal TGF- $\beta$ 1, OPN mRNA expression by decreasing kidney local Ang II in dose-dependent manner, and eventually reduces tubulointerstitial fibrosis, which plays a role in kidney protection.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Fibrosis; Osteopontin; Irbesartan

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,在糖尿病人群中的发病率约为 20%~30%,已成为全球导致终末期肾衰竭的最主要病因。肾小球及肾小管基底膜增厚、细胞外基质过度积聚、肾小球硬化、小管间质纤维化是 DN 特征性病理改变。近年来,越来越多的学者认为,小管间质的损伤尤其是纤维化与 DN 的进展及预后密切相关,而由骨桥蛋白(OPN)所介导的单核巨噬细胞浸润在很大程度上参与小管间质纤维化的过程。血管紧张素 II(Ang II)可上调肾脏 OPN 从而加速小管间质纤维化。Ang II 受体拮抗剂是否可以通过减少肾脏局部 OPN 的表达从而减轻 DN 小管间质纤维化,经检索,国内外尚未见报道。因此本研究以链脲菌素(STZ)诱导的 1 型糖尿病(T1DM)大鼠模型为研究对象,观察不同剂量厄贝沙坦对糖尿病大鼠肾脏形态和功能的保护作用,及对肾脏转化生长因子(TGF) $\beta$ 1、OPN mRNA 表达的影响,初步探讨糖尿病状态下厄贝沙坦减轻小管间质纤维化的可能机制及其剂量相关性。

### 材料与方 法

1. 动物分组及糖尿病模型制备:8 周龄雄性 Wistar 大鼠 63 只(南方医科大学实验动物中心提供,SPF 级),体质量 240~280 g。按随机数字表法分为 3 组:正常对照组(Ctrl 组,  $n=7$ )、糖尿病对照组(DM 组,  $n=14$ )、药物干预组( $n=42$ )。隔夜禁食 14~16 h 后,给予 DM 组和药物干预组大鼠一次性腹腔注射 STZ(55 mg/kg),Ctrl 组注射等体积的柠檬酸缓冲液,72 h 后尾静脉采血,血糖  $> 16.7$  mmol/L 为糖尿病造模成功。药物干预组再次按随

机数字表法分为 4 组,于造模成功 4 周后分别给予 30 mg/kg 胍屈嗪(DM+Hyd 组,  $n=9$ )、25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦(DM+Irb25 组,  $n=9$ )、50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦(DM+Irb50 组,  $n=8$ )、200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦(DM+Irb200 组,  $n=9$ )干预 8 周。

2. 血糖、体质量、血压的测量:测定各组大鼠血糖每 4 周 1 次;给药前及给药 8 周后,采用 Powerlab 生物信息采集系统测大鼠尾动脉收缩压(TCP);第 12 周末测定各组大鼠体重。

3. 肾功能的测定:给药 8 周后,收集各组大鼠 24 h 尿液,用大鼠白蛋白定量 ELISA 试剂盒检测尿白蛋白,计算尿白蛋白排泄率(UAER)。全自动生化分析仪检测血肌酐、尿肌酐浓度,并计算内生肌酐清除率(Ccr)。

4. 肾脏形态学观察及胶原含量的测定:麻醉处死大鼠,取肾组织固定,包埋,切片,行 PAS 及 Masson 染色。光镜下观察肾小球及肾小管形态,胶原纤维沉积,每张切片在 200 倍下取 3 个完整的肾小管,拍片,采用 Image-Pro Plus 6.0 分析肾小管间质胶原含量。

5. 肾组织 Ang II 浓度的测定:取冻存肾组织,提取蛋白<sup>[1]</sup>,按 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

6. 实时定量 PCR:取约 100 mg 肾组织研磨成粉末状,加入 1 ml Trizol,按说明书提取总 RNA。取 1  $\mu$ g 总 RNA 反转录成 cDNA。采用荧光染料法,按照说明书进行操作,以  $\beta$ -actin 为内参。引物序列: $\beta$ -actin 正义链 5'-GAGAGGGAAA TCGTGCCTGAC3',反义链 5'-TGTTGGCATAGAGG TCTTTACGG3';TGF- $\beta$ 1 正义链 5'-ACCGCAACAA CGCAATCTATG3',反义链 5'-ATTCCGTCTCCTT GGTTCAGC3';OPN 正义链 5'-AAGGCGCATTACA

GCAAACAC3', 反义链 5'TGTGGTCATGGCTTTCA TTGG3'。用 ABI7500 实时定量 PCR 仪进行扩增, 扩增 40 个循环。采用  $\Delta\Delta C_t$  法进行相对定量。

7. 统计学处理: 计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布和方差齐性时用单因素方差分析, 进一步组间多重比较采用 LSD 法。不满足方差齐性用 Welch 法对  $F$  值进行校正, 进一步多重比较用 Dunnett T3 法。干预前后计量资料的分析采用配对  $t$  检验, 尾血血糖值的比较用多个独立样本非参数检验。所有数据由 SPSS 13.0 统计软件处理。

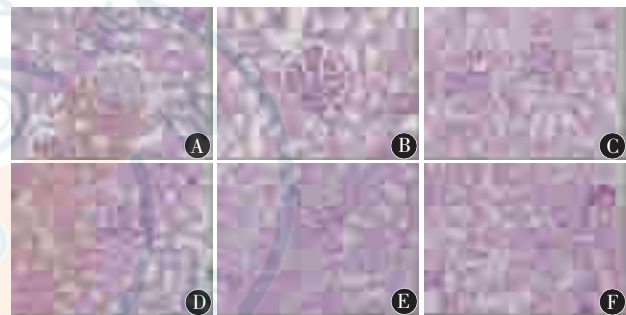
### 结 果

1. 各组大鼠的一般情况: 实验期间糖尿病大鼠血糖显著升高, 表现多尿、多饮、多食、消瘦、背毛粗乱无光等症状。造模期间死亡大鼠 10 只, 其中 DM 组 4 只、药物干预组 6 只。DM+Irb50 组大鼠灌胃时死亡 1 只。造模成功后, 糖尿病大鼠血糖较正常对照组显著升高; 除正常对照组外, 各组间血糖值差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.412, P = 0.981$ )。糖尿病大鼠体质量均低于正常对照大鼠 ( $P < 0.01$ )。药物干预前, 糖尿病大鼠 TCP 显著高于正常对照大鼠 ( $P < 0.01$ )。药物干预后, 厄贝沙坦、胍屈嗪干预组糖尿病大鼠 TCP 较干预前均显著降低 (均  $P < 0.01$ )。以干预前血压为协变量, 药物干预后糖尿病各组间 TCP 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

2. 大鼠肾功能指标变化: DM 组大鼠 UAER、Ccr 较 Ctrl 组显著升高 ( $P < 0.01$ )。药物干预后, 糖尿病大鼠的 UAER、Ccr 较 DM 组均显著降低 (均  $P < 0.01$ ), DM+Irb200 组大鼠的 Ccr

显著低于 DM+Irb25 组、DM+Irb50 组及 DM+Hyd 组 (均  $P < 0.05$ )。DM+Irb50 组和 DM+Irb200 组大鼠的 UAER 均显著低于 DM+Irb25 组和 DM+Hyd 组 (均  $P < 0.01$ )。见表 1。

3. 肾脏组织病理改变: Ctrl 组大鼠肾小球、肾小管形态规则, 无明显系膜基质增生。DM 组大鼠肾组织可见肾小球肥大, 肾小囊腔成裂隙状, 系膜基质增生, 增殖的基质呈嗜伊红染色, PAS 染色阳性; 肾小管上皮细胞肥大, 呈空泡和颗粒变性; 肾间质有大量淋巴细胞及单核细胞浸润。厄贝沙坦及胍屈嗪干预后, 肾小球及肾小管上述病变均有不同程度的改善。见表 1, 图 1。



注: A: Ctrl 组; B: DM 组; C: DM+Hyd 组; D: DM+Irb25 组; E: DM+Irb50 组; F: DM+Irb200 组

图 1 各组大鼠肾组织病理改变 (PAS 染色  $\times 400$ )

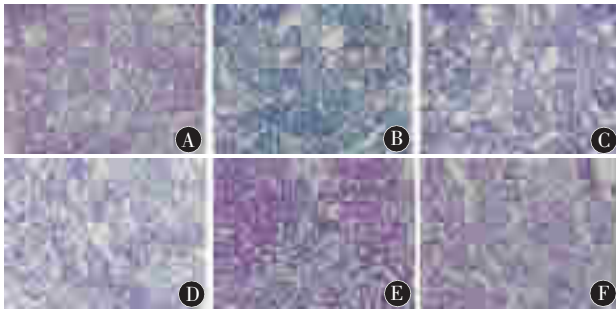
4. Masson 染色结果: Ctrl 组大鼠肾小球及小管间质形态正常, 未见胶原纤维沉积。DM 组大鼠肾小球、小管间质有大量胶原纤维沉积, 药物干预后, 纤维化程度显著减轻, DM+Irb200 组大鼠的小管间质纤维化显著低于 DM+Irb25 组、DM+Irb50 组及 DM+Hyd 组 (均  $P < 0.05$ )。见表 1, 图 2。

表 1 各组大鼠 TCP、肾功能、Ang II 及小管间质纤维化指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	TCP(mm Hg)		UAER (mg/24 h)	Ccr $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	Ang II (mg/g)	小管间质 胶原含量(A)
		干预前	干预后				
Ctrl 组	7	98.41 $\pm$ 3.02	100.01 $\pm$ 3.74	0.20 $\pm$ 0.04	2.75 $\pm$ 0.71	13.87 $\pm$ 1.89	595.10 $\pm$ 133.64
DM 组	10	121.03 $\pm$ 5.41 <sup>a</sup>	123.55 $\pm$ 4.46 <sup>a</sup>	2.62 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	4.84 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	30.58 $\pm$ 4.42 <sup>a</sup>	6152.19 $\pm$ 997.30 <sup>a</sup>
DM+Hyd 组	9	122.71 $\pm$ 4.87 <sup>a</sup>	99.81 $\pm$ 2.85 <sup>ab</sup>	1.66 $\pm$ 0.25 <sup>ab</sup>	4.26 $\pm$ 0.51 <sup>ab</sup>	23.46 $\pm$ 2.73 <sup>ab</sup>	3064.85 $\pm$ 823.16 <sup>ab</sup>
DM+Irb25 组	9	121.77 $\pm$ 6.53 <sup>a</sup>	109.90 $\pm$ 5.51 <sup>bc</sup>	1.32 $\pm$ 0.15 <sup>abc</sup>	3.80 $\pm$ 0.56 <sup>ab</sup>	22.84 $\pm$ 2.60 <sup>ab</sup>	3646.77 $\pm$ 733.24 <sup>ab</sup>
DM+Irb50 组	8	120.25 $\pm$ 4.99 <sup>a</sup>	105.73 $\pm$ 3.826 <sup>abcd</sup>	0.74 $\pm$ 0.096 <sup>abcd</sup>	3.52 $\pm$ 0.52 <sup>abc</sup>	21.69 $\pm$ 3.77 <sup>abc</sup>	1848.61 $\pm$ 389.76 <sup>abcd</sup>
DM+Irb200 组	9	121.84 $\pm$ 4.20 <sup>a</sup>	103.31 $\pm$ 1.776 <sup>abcde</sup>	0.60 $\pm$ 0.126 <sup>abcd</sup>	2.93 $\pm$ 0.33 <sup>bcd</sup>	17.83 $\pm$ 3.42 <sup>abcde</sup>	886.43 $\pm$ 140.64 <sup>abcde</sup>

注: 与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 DM 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Hyd 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Irb25 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Irb50 组比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$





注:A: Ctrl 组; B: DM 组; C: DM+Hyd 组; D: DM+Irb25 组; E: DM+Irb50 组; F: DM+Irb200 组

图 2 各组大鼠肾组织病理改变(Masson 染色 ×400)

5. 各组大鼠肾组织 Ang II 含量: DM 组大鼠肾脏 Ang II 水平显著高于 Ctrl 组 ( $P < 0.01$ ), 药物干预后, 大鼠肾脏 Ang II 水平显著低于 DM 组大鼠 (均  $P < 0.01$ )。DM+Irb200 组大鼠肾脏 Ang II 水平显著低于 DM+Irb25 组和 DM+Irb50 组 (均  $P < 0.05$ )。见表 1。

6. 各组大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 的表达: DM 组大鼠肾脏 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著高于 Ctrl 组 (均  $P < 0.01$ ); 不同剂量厄贝沙坦干预后, 糖尿病大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著低于 DM 组 (均  $P < 0.01$ ), 且 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 的表达随着厄贝沙坦剂量的递增而递减。见表 2。

7. 相关性分析结果: 糖尿病大鼠肾组织 Ang II 水平与 OPN mRNA 的表达呈正相关 ( $r = 0.74$ ,  $P < 0.01$ )。OPN mRNA 的表达与小管间质纤维化程度呈正相关 ( $r = 0.815$ ,  $P < 0.01$ ), OPN mRNA 的表达与 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达亦呈正相关 ( $r = 0.822$ ,  $P < 0.01$ )。

表 2 各组大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	TGF- $\beta$ 1 ( $\times 10^{-3}$ )	OPN
Ctrl 组	7	1.85 $\pm$ 0.44	0.48 $\pm$ 0.18
DM 组	10	8.65 $\pm$ 2.17 <sup>a</sup>	3.71 $\pm$ 0.77 <sup>a</sup>
DM+Hyd 组	9	4.86 $\pm$ 6.15 <sup>ab</sup>	2.74 $\pm$ 0.39 <sup>ab</sup>
DM+Irb25 组	9	4.51 $\pm$ 0.67 <sup>ab</sup>	2.00 $\pm$ 0.22 <sup>abc</sup>
DM+Irb50 组	8	2.93 $\pm$ 0.47 <sup>abcd</sup>	1.51 $\pm$ 0.22 <sup>abcd</sup>
DM+Irb200 组	9	2.05 $\pm$ 0.55 <sup>bcd</sup>	1.23 $\pm$ 0.40 <sup>abcd</sup>

注: 与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 DM 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Hyd 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Irb25 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM+Irb50 组比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

DN 早期特征性病理改变为肾小球肥大、基底膜增厚及系膜基质的进行性积聚和小管间质的纤维化<sup>[2]</sup>。肾脏功能改变主要表现为尿微量白蛋白增加。本研究发现, 糖尿病大鼠在第 12 周末呈现明显肾脏病理改变, 表现为肾小球肥大、肾小球系膜轻度增生, 肾小管上皮细胞肥大, 小管间质纤维化及间质大量单核巨噬细胞浸润。同时尿微量白蛋白排泄率显著升高。这些改变符合 DN 早期病理特征及肾脏功能改变。给予胍屈嗪及厄贝沙坦干预后, 肾小球肥大及系膜基质增生、肾小管病变都较糖尿病对照组大鼠显著减轻, 提示早期应用厄贝沙坦对于糖尿病状态下肾脏形态保护具有重要意义。

OPN 是一种含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的分泌型磷酸化糖蛋白, 属于细胞外基质蛋白家族, 在肾脏表达于肾小管、集合管、肾皮质及肾小球囊壁层上皮细胞等部位<sup>[3]</sup>。OPN 基因启动子上存在 TGF- $\beta$  结合元件, 受 TGF- $\beta$  的调控。OPN 作为一种强大的巨噬细胞趋化因子<sup>[4]</sup>, 可诱导巨噬细胞到达肾间质, 分泌 TGF- $\beta$ 1 等多种细胞因子, 促进细胞外基质沉积, 小管间质纤维化和肾功能损害<sup>[5]</sup>。研究显示, OPN 在多种肾脏疾病的进展中过度表达且发挥重要作用, 尤其是其介导的巨噬细胞浸润与小管间质损伤关系密切<sup>[6-7]</sup>。

近年来发现肾小管间质的损伤尤其是纤维化与 DN 的进展及预后密切相关, 肾小管间质纤维化的危害可能比肾小球的损伤在肾功能的进展过程中起到更为重要作用<sup>[8]</sup>。OPN 作为小管间质重要的趋化因子参与小管间质的损伤, 因此 OPN 可能是 DN 小管间质纤维化病变中的关键环节之一。本研究结果显示, 糖尿病大鼠肾脏 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著升高, 小管间质纤维化显著, 且 OPN 与纤维化程度呈正相关, OPN mRNA 的表达与 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达亦呈正相关, 与 Aoyama 等<sup>[9]</sup>的研究一致; 给予胍屈嗪及厄贝沙坦干预后, 糖尿病大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著减少, 200 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦干预组显著低于 25 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup> 和 50 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup> 厄贝沙坦干预组。此外, 肾脏 PAS 染色显示糖尿病大鼠小管间质有大量单核巨噬细胞浸润, 推测可能与 OPN 的过度表达有关。

研究发现肾素-血管紧张素系统(RAS)可以调节 OPN 的表达<sup>[10]</sup>。大鼠皮下注射 Ang II 后可见其远曲小管上皮、集合管的 OPN 表达显著上调,并与巨噬细胞浸润相关。我们的研究显示,给予厄贝沙坦后,肾组织 Ang II 水平显著降低,TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达减少,且 Ang II 与 OPN mRNA 的表达呈正相关,同时肾小管间质巨噬细胞浸润、纤维化亦得到了减轻。出现这种结果可能的原因:(1)厄贝沙坦可减少 TGF- $\beta$ 1 的分泌<sup>[11]</sup>,从而减少 OPN 基因的转录,减轻巨噬细胞在肾小管间质的浸润,从而减轻间质纤维化;(2)OPN 本身可促进成纤维细胞的迁移、黏附及增殖,亦可与胶原、纤连蛋白及蛋白多糖相互作用,形成稳定的复合物,促进 ECM 成分的合成及转化,从而促进组织纤维化。因此,OPN 表达的减少可直接减轻间质纤维化。

本研究发现厄贝沙坦在降压效果劣于胍屈嗪的情况下,其保护肾脏结构、减轻小管间质纤维化的作用显著优于胍屈嗪,这提示厄贝沙坦有独立于降压作用之外的肾脏保护作用。

综上所述,本研究发现,OPN 作为小管间质的一种重要趋化因子通过介导该部位的巨噬细胞浸润,参与小管的损伤。给予 AT1 受体阻断剂厄贝沙坦后,肾组织 Ang II 水平、TGF- $\beta$ 1、OPN mRNA 表达显著减少,小管间质纤维化程度减轻,且这种作用呈剂量依赖性。因此,厄贝沙坦通过减少肾内 Ang II,进而减少肾脏 OPN 的表达而减轻小管间质纤维化可能是其抗纤维化的机制之一,且高剂量的厄贝沙坦改善肾功能、减轻纤维化的程度更显著,为临床治疗 DN 提供了新的依据。

## 参 考 文 献

- [1] 于庆涛,高燕燕,张蕾,等. ACE2 基因过表达对糖尿病心肌病大鼠心功能的影响. 山东大学学报(医学版), 2008, 46: 331-334.
- [2] Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, et al. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*, 2000, 77: S93-S98.
- [3] Verhulst A, Persy VP, Van Rompay AR, et al. Osteopontin synthesis and localization along the human nephron. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1210-1218.
- [4] Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, et al. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science*, 1996, 271: 509-512.
- [5] Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, et al. Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 1995, 48: 439-448.
- [6] Pichler R, Giachelli CM, Lombardi D, et al. Tubulointerstitial disease in glomerulonephritis. Potential role of osteopontin (uropontin). *Am J Pathol*, 1994, 144: 915-926.
- [7] Magil AB, Pichler RH, Johnson RJ. Osteopontin in chronic puromycin aminonucleoside nephrosis. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8: 1383-1390.
- [8] Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int*, 1999, 56: 1627-1637.
- [9] Aoyama I, Shimokata K, Niwa T. Oral adsorbent AST2120 ameliorates interstitial fibrosis and transforming growth factor-beta (1) expression in spontaneously diabetic (OLETF) rats. *Am J Nephrol*, 2000, 20: 232-241.
- [10] Li C, Yang CW, Park CW, et al. Long-term treatment with ramipril attenuates renal osteopontin expression in diabetic rats. *Kidney Int*, 2003, 63: 454-463.
- [11] 王利军,牛凯,刘冰,等. 伊贝沙坦对胰岛素抵抗大鼠肾组织转化生长因子- $\beta$  的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9: 533-535.

(收稿日期:2011-04-25)

(本文编辑:杨克魁)

## · 消息 ·

## 《中华肾脏病杂志》欢迎投稿

《中华肾脏病杂志》为中华医学会主办的内科肾脏病学学术期刊,月刊,评审过程全部采取网上评审,论文发表周期较短,一般少于 6 个月,影响因子在中国科技论文统计源期刊(中国核心期刊)总排名中近些年一直处于 100 名以内,为肾脏病学科的主要科技期刊。伴随科技形势的发展,《中华肾脏病杂志》需要不断地提升杂志自身的学术质量与提供更好的服务,增强对肾脏病学科相关专业人员的吸引力与凝聚力,提高在科技期刊界的竞争力。因此,希望各界肾脏病学科相关专业人士踊跃投稿,在大家的全力支持下将《中华肾脏病杂志》办得更好!本刊欢迎有关肾脏本身、全身疾病肾损害、水电解质平衡、高血压等方面的临床及基础研究、病例报告、经验交流、综述、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论等栏目的稿件。

本刊编辑部