



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.002

http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201906614.pdf

## 依那普利对大鼠肾间质纤维化中肾小管上皮细胞凋亡的作用

杨慧, 张卫茹, 谢婷婷, 王萱, 宁旺斌

(中南大学湘雅医院风湿免疫科, 长沙 410008)

**[摘要]** 目的: 观察依那普利对肾间质纤维化大鼠肾小管上皮细胞凋亡的影响, 探讨依那普利抗肾间质纤维化的作用机制。方法: 将24只SD雄性大鼠随机分为假手术组( $n=8$ )、模型组( $n=8$ )和依那普利治疗组( $n=8$ )。对模型组和依那普利治疗组大鼠行左侧输尿管结扎术, 建立单侧输尿管梗阻(unilateral urethral obstruction, UUO)模型。术后14 d处死大鼠, 留取梗阻侧肾组织分别进行HE和Masson染色, 观察各组大鼠肾组织病理改变, 用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法[terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated (dUTP) nick end-labeling, TUNEL]染色检查肾小管上皮细胞凋亡, 免疫组织化学及蛋白质印迹法检测Fas相关死亡结构域(Fas-associated death domain, FADD)、凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, APAF-1)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的蛋白表达。结果: HE染色、Masson染色显示模型组肾间质损伤指数、肾间质纤维化指数均较假手术组明显增高(均 $P<0.05$ ), 依那普利治疗组肾间质损伤指数、肾间质纤维化指数均较模型组明显降低(均 $P<0.05$ )。TUNEL染色显示模型组肾小管上皮细胞凋亡计数较假手术组明显增多( $P<0.05$ ), 依那普利治疗组肾小管上皮细胞凋亡数较模型组明显减少( $P<0.05$ )。免疫组织化学及蛋白质印迹法显示模型组肾组织FADD, APAF-1和CHOP的蛋白表达均较假手术组明显增多(均 $P<0.05$ ), 依那普利治疗组肾组织FADD, APAF-1和CHOP的蛋白表达均较模型组明显降低(均 $P<0.05$ )。结论: 依那普利可通过抑制UUO大鼠的肾小管上皮细胞凋亡而起到抑制肾间质纤维化的作用。

**[关键词]** 肾间质纤维化; 依那普利; 凋亡

## Effect of enalapril on apoptosis of renal tubular epithelial cells in renal interstitial fibrosis in rats

YANG Hui, ZHANG Weiru, XIE Tingting, WANG Xuan, NING Wangbin

(Department of Rheumatology and Immunology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To observe the effect of enalapril on the apoptosis of renal tubular epithelial cells in renal interstitial fibrosis rats and to explore the mechanism of enalapril on renal interstitial fibrosis.

**Methods:** Twenty-four SD male rats were randomly divided into a sham operation group, a

收稿日期(Date of reception): 2018-12-27

第一作者(First author): 杨慧, Email: 1119884109@qq.com, ORCID: 0000-0002-4434-1291

通信作者(Corresponding author): 宁旺斌, Email: ningwb@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1615-3215

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81402993); 湖南省自然科学基金(2018JJ2683)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81402993) and Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ2683), China.

model group and an enalapril group ( $n=8$  in each group). The rats in the model group and the enalapril group underwent the operation of left urethral obstruction to establish the animal model of unilateral urethral obstruction (UUO). Fourteen days later after the operation, all rats were sacrificed and their obstructed kidneys were collected for HE and Masson staining to observe the pathological change of renal tissues. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated (dUTP) nick end-labeling (TUNEL) staining was used to detect the apoptosis of renal tubular epithelial cells. Immunohistochemistry and Western blotting were used to detect the protein expression of Fas-associated death domain (FADD), apoptotic protease activating factor-1 (APAF-1) and C/EBP homologous protein (CHOP).

**Results:** Compared with the sham operation group, the renal interstitial injury index and renal interstitial fibrosis index were significantly increased in the model group ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the renal interstitial injury index and renal interstitial fibrosis index were both significantly decreased in the enalapril group ( $P<0.05$ ). Compared with the sham group, the apoptosis rate of renal tubular epithelial cells was increased in the model group ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the apoptosis rate of renal tubular epithelial cells was significantly reduced in the enalapril group ( $P<0.05$ ). The protein levels of FADD, APAF-1 and CHOP in the model group were significantly elevated than those in the sham group (all  $P<0.05$ ), which were reversed in presence of enalapril (all  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Enalapril can alleviate renal interstitial fibrosis through inhibiting apoptosis of renal tubular epithelial cells in UUO rats.

## KEY WORDS

renal interstitial fibrosis; enalapril; apoptosis

肾间质纤维化是多种慢性肾病发展至终末期肾病的基本病理改变和必经的共同通路, 其主要特征为肾小管萎缩和大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积。有研究<sup>[1]</sup>发现: 肾间质纤维化过程中存在异常的细胞凋亡现象, 肾小管上皮细胞的过度凋亡可能是导致肾小管萎缩的主要原因, 并且肾小管上皮细胞的持续凋亡限制了肾组织修复功能的有效发挥。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)是临床上应用较多的一类肾保护药物, 本实验通过建立单侧输尿管梗阻(unilateral urethral obstruction, UUO)诱导的大鼠肾间质纤维化模型, 观察ACEI类药物依那普利对肾间质纤维化大鼠肾小管上皮细胞凋亡及凋亡信号通路的影响, 探讨ACEI抗肾间质纤维化的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 主要试剂

依那普利片(10 mg/片, 江苏扬子江制药有限公司, 批号为15090711)购自中南大学湘雅医院; 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记

法[terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated (dUTP) nick end-labeling, TUNEL]试剂盒购自瑞士Roche公司; Fas相关死亡结构域(Fas-associated death domain, FADD)抗体、凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, APAF-1)抗体、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)抗体均购自美国Abcam公司; 羊抗兔二抗、羊抗大鼠二抗均购自美国ABclonal公司。

#### 1.1.2 动物

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)雄性SD大鼠24只, 6~8周龄, 体重(200±20) g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限责任公司[动物许可证号为SYXK(湘)2013-0004, 实验动物合格证编号为43004700029508], 委托于中南大学湘雅医学院动物学部饲养, 饲养环境适宜, 温度(25±2) °C, 相对湿度(55±2)%, 给予12 h昼夜交替光照, 无菌饲料和饮用水均由动物学部提供。动物使用符合中南大学动物管理委员会管理条例。

## 1.2 方法

### 1.2.1 动物分组及模型制备

SD大鼠适应性喂养1周后, 随机分为假手术组、

模型组和依那普利治疗组, 每组8只。模型组和依那普利治疗组大鼠均在无菌条件下靠近肾盂的部位行左侧输尿管结扎术, 假手术组大鼠仅分离左侧输尿管但不结扎。依那普利治疗组大鼠于手术后当天开始以依那普利[10 mg/(kg·d), 溶于生理盐水, 浓度1.67 mg/mL]灌胃, 假手术组和模型组以等量生理盐水灌胃。于术后14 d处死所有大鼠。

## 1.2.2 观察指标及方法

### 1.2.2.1 肾组织病理学检查

大鼠处死后留取梗阻侧肾组织, 常规固定、包埋、切片。HE染色观察肾组织病理学变化, 200倍光镜下单盲依序选取10个不重复视野(左上、左下、右上、右下、中间5个区域各选2个不同视野)进行肾间质损伤指数评分, 按以下8项指标进行计算: 肾小管上皮细胞空泡变性、肾小管扩张、肾小管萎缩、红细胞管型、蛋白管型、间质水肿、间质纤维化、间质细胞浸润。其均值作为该标本的肾小管间质损伤指数。Masson染色观察肾组织胶原沉积, 200倍光镜下单盲依序选取10个不重复视野, 借助Image-Pro Plus 6.0软件分析计算其阳性面积占整个视野面积的百分比, 每个视野以0~4分计分(1分: 面积百分比>0且≤25%; 2分: >25%且≤50%; 3分: >50%且≤75%; 4分: >75%且≤100%), 计算其均值, 作为该标本的肾间质纤维化指数。

### 1.2.2.2 TUNEL染色

石蜡切片常规脱蜡水化后经3%过氧化氢室温封闭30 min, 20 μg/mL蛋白酶K 37 °C 消化20 min, 再依次加入TUNEL反应混合液, 37 °C 避光孵育1 h, 信号转化剂过氧化氢酶(peroxidase, POD) 37 °C 避光孵育30 min(每步操作后均以PBS浸洗5 min×3次); 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 苏木素复染后, 中性树胶封片。结果判定: 细胞核染成棕黄色为阳性表达的凋亡细胞, 每张切片选取200倍光镜下10个不重复视野, 计数每个视野内凋亡的肾小管上皮细胞, 计算10个视野的均值, 用作细胞凋亡的半定量分析。

### 1.2.2.3 免疫组织化学

FADD, APAF-1和CHOP免疫组织化学具体步骤如下: 石蜡切片常规脱蜡水化后, 经3%过氧化氢室温孵育20 min, 加入胃酶稀释液于37 °C 恒温箱中修复20 min, 3%BSA室温封闭30 min, 加入一抗(FADD及APAF-1稀释浓度为1:200, CHOP稀释浓度为1:100) 4 °C 过夜, 自然恢复至室温, 再加入二抗37 °C 孵育30 min(每步操作后均以PBS浸洗5 min×3次); DAB显色, 苏木精复染后, 中性树胶封片。以PBS替代一抗作为阴性对照。

结果判定: DAB显示的阳性表达为棕黄色, 每

张切片选取200倍光镜下10个不重复视野, 利用Image Pro Plus 6.0软件计算阳性表达面积占整体面积的百分比, 计算10个视野的均值, 并将其作为免疫组织化学半定量结果。

### 1.2.2.4 蛋白印迹法

每组随机选取5个冰冻肾组织提取总蛋白, 采用BCA定量法进行总蛋白定量。根据蛋白浓度, 每泳道取40 μg蛋白上样, 经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 将蛋白转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜上; 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 分别加入一抗原液稀释(GAPDH: 1:5 000, FADD: 1:100, APAF-1: 1:2 000, CHOP: 1:1 000)摇床上4 °C 过夜, 5%脱脂奶粉稀释二抗(鼠二抗1:5 000, 兔二抗1:5 000), 室温孵育1 h(每步操作后均以TBST浸洗10 min×3次), 显影后拍照保存, 利用Image Pro Plus 6.0图像分析软件对蛋白条带进行灰度分析, 计算目的蛋白与同一标本GAPDH蛋白条带的灰度比值, 即为目的蛋白半定量结果。

## 1.3 统计学处理

数据分析采用SPSS 19.0统计软件, 所有实验数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肾组织病理学变化

实验过程中由于线结脱落造成的造模失败、肠梗阻死亡等原因剔除了2只大鼠, 实验终点各组大鼠例数分别为假手术组7只、模型组7只、依那普利治疗组8只。光镜下观察梗阻肾HE和Masson染色切片的病理变化: 假手术组肾组织无明显病理改变; 模型组肾组织肾小管上皮细胞空泡变性, 间质炎症细胞浸润, 肾小管扩张与萎缩同时存在且以萎缩为主, 间质内胶原纤维增多; 依那普利治疗后上述病变明显减轻(图1, 2)。

对HE染色切片进行肾间质损伤指数评分, 结果显示: 与假手术组比较, 模型组肾间质损伤指数明显增高( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 依那普利治疗组肾间质损伤指数明显降低( $P<0.05$ ), 但与假手术组比较, 依那普利治疗组肾间质损伤指数增高( $P<0.05$ , 表1)。对Masson染色进行肾间质纤维化指数比较, 结果显示: 模型组肾间质纤维化指数较假手术组明显增高( $P<0.05$ ), 依那普利治疗组肾间质纤维化指数较模型组明显减少( $P<0.05$ ), 但仍较假手术组增高( $P<0.05$ , 表1)。



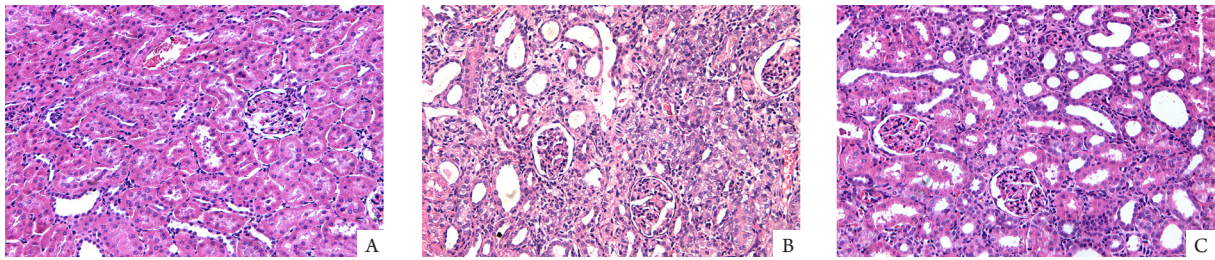


图1 肾组织的病理学改变(HE, ×200)

Figure 1 Pathological changes in renal tissues (HE, ×200)

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group

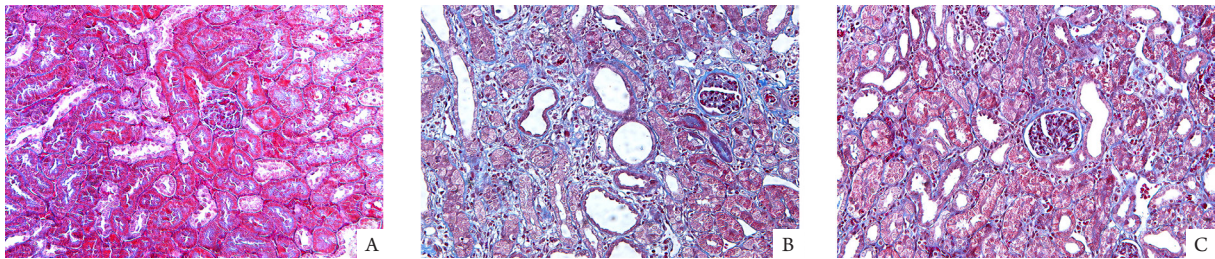


图2 肾组织的病理学改变(Masson, ×200)

Figure 2 Pathological changes in renal tissues (Masson, ×200)

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group

表1 各组梗阻肾的肾间质损伤指数、肾间质纤维化指数比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of renal interstitial injury index and renal interstitial fibrosis index in obstructive kidney tissues in the difference groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	肾间质损伤指数	肾间质纤维化指数
假手术组	7	1.84±0.36	0.44±0.03
模型组	7	7.74±0.93*	1.65±0.32*
依那普利治疗组	8	6.43±0.95*†	1.30±0.29*†

与假手术组比较, \* $P<0.05$ ; 与模型组比较, † $P<0.05$

## 2.2 各组大鼠梗阻肾的肾组织TUNEL染色结果

光镜下观察肾组织TUNEL染色切片, 结果显示: 假手术组肾小管上皮细胞仅见极少量染成棕黄色的凋亡细胞, 未见凋亡的间质细胞; 模型组肾小管上皮细胞凋亡较假手术组明显增多, 主要见于扩张或萎缩的肾小管上, 仅少量间质细胞发生细胞凋亡; 依那普利治疗组肾小管上皮细胞凋亡较模型组模型减少(图3)。对TUNEL染色切片进行半定量分析(由于各组未见或仅有极少量间质细胞阳性, 未对间质细胞阳性表达进行半定量分析), 结果发现模型组肾小管上皮细胞凋亡计数(14.96±2.63)较假手术组肾小管上皮细胞凋亡计数(0.68±0.23)明显增多( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 依那普利治疗组凋亡的肾小管上皮细胞数(8.28±0.54)明显减少( $P<0.05$ )。

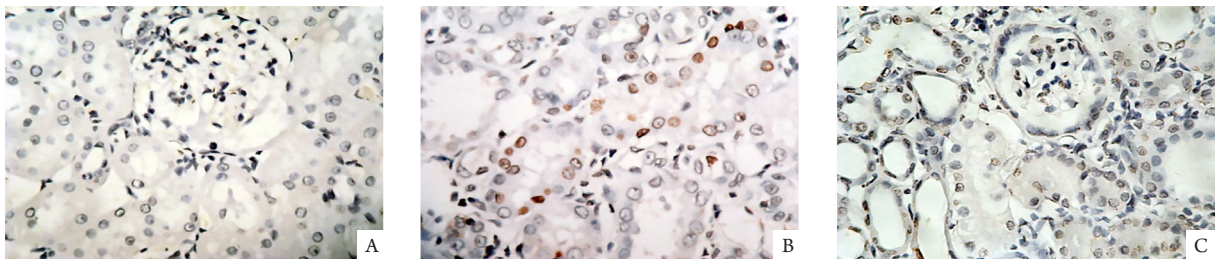


图3 肾小管上皮细胞凋亡(TUNEL, ×400)

Figure 3 Apoptosis of renal tubular epithelial cells (TUNEL, ×400)

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group



### 2.3 FADD, APAF-1和CHOP的免疫组织化学检测结果

光镜下观察FADD, APAF-1及CHOP免疫组织化学切片, 结果显示: 假手术组肾小管上皮细胞仅有少量FADD阳性表达, 模型组FADD阳性表达明显增多, 主要分布于萎缩和扩张肾小管的肾小管上皮细胞中, 依那普利治疗组与模型组比较, FADD的表达明显减轻( $P<0.05$ ; 图4, 表2)。假手术组大鼠肾小管上皮细胞APAF-1呈弱阳性表达, 模型组肾小管上

皮细胞APAF-1呈强阳性表达, 依那普利治疗组APAF-1表达明显减弱, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 图5, 表2)。同样, CHOP在假手术组肾小管上皮细胞仅有少量阳性表达, 而在模型组萎缩和扩张肾小管的肾小管上皮细胞中阳性表达明显增多, 依那普利治疗组CHOP表达明显减弱, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 图6, 表2)。

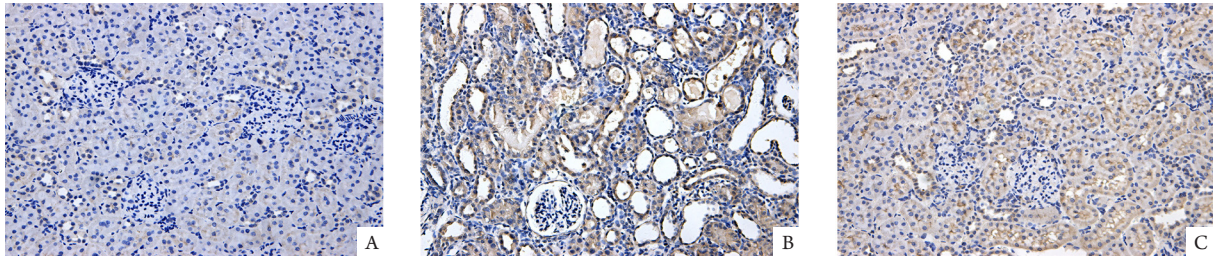


图4 肾组织FADD免疫组织化学染色( $\times 200$ )

Figure 4 Expression of FADD in renal tissues by immunohistochemical staining ( $\times 200$ )

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group

表2 各组肾组织 FADD, APAF-1和CHOP免疫组织化学半定量结果( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Semi-quantitative results of immunohistochemistry of FADD, APAF-1 and CHOP in renal tissues in different groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	FADD/%	APAF-1/%	CHOP/%
假手术组	7	0.45 $\pm$ 0.16	0.41 $\pm$ 0.14	0.43 $\pm$ 0.12
模型组	7	2.53 $\pm$ 0.37*	2.73 $\pm$ 0.26*	3.72 $\pm$ 0.29*
依那普利治疗组	8	1.92 $\pm$ 0.32*†	2.11 $\pm$ 0.31*†	2.46 $\pm$ 0.27*†

与假手术组比较, \* $P<0.05$ ; 与模型组比较, † $P<0.05$

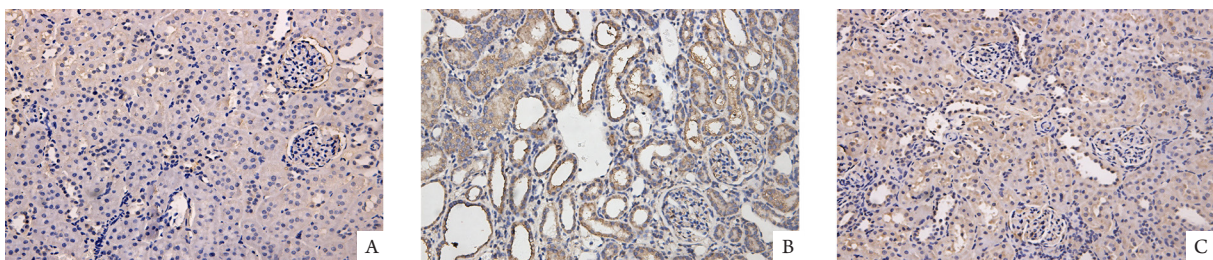


图5 肾组织APAF-1免疫组织化学染色( $\times 200$ )

Figure 5 Expression of APAF-1 in renal tissues by immunohistochemical staining ( $\times 200$ )

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group

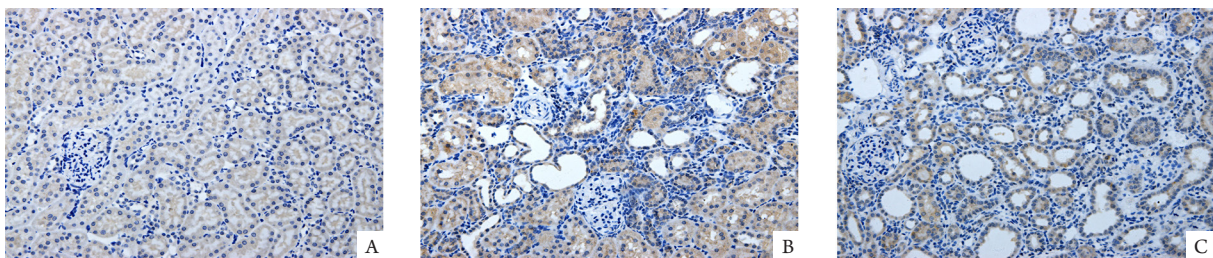


图6 肾组织CHOP免疫组织化学染色( $\times 200$ )

Figure 6 Expression of CHOP in renal tissues by immunohistochemical staining ( $\times 200$ )

A: Sham-operated group; B: Model group; C: Enalapril treatment group

#### 2.4 FADD, APAF-1和CHOP的蛋白印迹法结果

蛋白印迹结果显示: 假手术组大鼠肾组织FADD, APAF-1和CHOP蛋白呈低表达; 与假手术组比较, 模型组大鼠肾组织FADD, APAF-1和CHOP蛋

白表达明显增高(均 $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 依那普利治疗组肾组织FADD, APAF-1和CHOP蛋白表达减少(均 $P < 0.05$ ; 表3, 图7)。

表3 各组肾组织 FADD, APAF-1, CHOP 蛋白表达比较( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of FADD, APAF-1 and CHOP protein expression in renal tissues in the difference groups ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	FADD/GAPDH	APAF-1/GAPDH	CHOP/GAPDH
手术组	0.98±0.39	0.08±0.15	0.43±0.12
模型组	2.83±0.51*	1.51±0.35*	3.72±0.29*
依那普利治疗组	1.47±0.49*†	0.80±0.42*†	2.46±0.27*†

与假手术组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, † $P < 0.05$

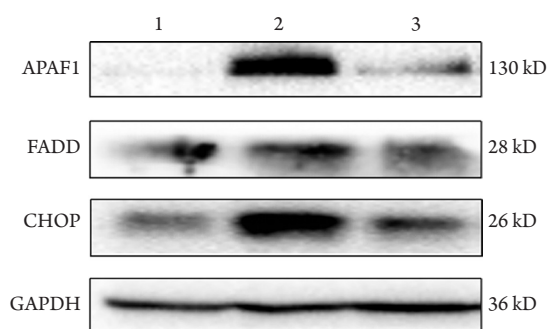


图7 蛋白印迹法检测的各组肾组织FADD, APAF-1和CHOP的蛋白表达

Figure 7 Expression of FADD, APAF-1 and CHOP protein by Western blotting in renal tissues in the difference groups

1: Sham-operated group; 2: Model group; 3: Enalapril treatment group

### 3 讨论

肾小管萎缩是肾间质纤维化典型的病理特征之一, 目前认为肾小管萎缩主要是由肾小管上皮细胞损伤后引起的上皮细胞过度凋亡造成的。有研究<sup>[2]</sup>发现: 慢性肾病患者肾小管上皮凋亡细胞明显多于正常人, 且肾小管上皮细胞凋亡细胞程度与肾间质损伤指数和纤维化程度、蛋白尿水平、肾功能恶化程度相关。另有研究<sup>[3]</sup>发现: 在UUO模型中, 肾小管上皮细胞凋亡增多与肾间质纤维化明显相关, 而抑制肾小管上皮细胞凋亡可改善肾间质纤维化病变。在本实验中, 通过UUO肾组织HE染色、Masson染色证实依那普利可明显改善肾间质纤维化病变, 与以往研究<sup>[4]</sup>一致。作者进一步通过TUNEL染色观察细胞凋亡情况, 结果证明与模型组比较, 依那普利可明显

减少肾小管上皮细胞凋亡。上述结果表明, 依那普利可能通过抑制肾小管上皮细胞凋亡而改善UUO大鼠肾间质纤维化。

目前已有研究<sup>[5-7]</sup>证实: 细胞凋亡信号转导的3条通路, 即死亡受体通路、线粒体通路和内质网通路, 均参与肾间质纤维化的发生、发展。

Fas/FasL通路是最经典的死亡受体通路, 其信号转导过程主要如下: 首先, Fas与其配体FasL结合后, 可激活FADD, FADD激活后可进一步活化下游的caspase, 形成一系列级联反应, 最终导致凋亡的发生。在这个过程中, FADD激活是此信号通路的关键环节<sup>[8]</sup>。在UUO模型中, Fas/FasL通路相关因子(如Fas, FasL, FADD等)表达均明显上调, 而阻断Fas通路, 可抑制肾小管上皮细胞凋亡和肾间质纤维化<sup>[9]</sup>。在本实验中, 通过免疫组织化学及蛋白印迹法观察FADD的蛋白表达情况, 结果显示依那普利治疗后可明显降低UUO大鼠肾组织FADD蛋白表达, 提示依那普利可能通过抑制Fas/FasL通路中FADD的表达而抑制肾小管上皮细胞的凋亡。

线粒体通路又称内源性凋亡途径, 参与了大多数细胞凋亡的调控过程。在各种促细胞凋亡信号作用下, 细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)等促凋亡活性蛋白释放至胞浆内, 在ATP存在的条件下, Cyt c与APAF-1结合, 从而激活APAF-1, 并继而激发下游的caspase级联反应, APAF-1活化是该过程中的重要环节<sup>[10]</sup>。线粒体通路介导的细胞凋亡已在UUO等动物模型中得到证实, 而阻断线粒体通路可明显改善肾间质纤维化<sup>[11]</sup>。在本实验中, 通过免疫组织化学及蛋白印迹法观察APAF-1的蛋白表达情况, 结果显示依那普利治疗后可明显降低UUO大鼠肾组织APAF-1蛋白表达, 提示依那普利可能通过降低线粒体通路中APAF-1的表达而减少肾小管上皮细胞



凋亡。

内质网通路即内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 近些年已被证实参与肾纤维化、肺纤维化及肝纤维化等多种纤维化疾病的发病过程<sup>[7, 12-13]</sup>。ERS诱导细胞凋亡的过程比较复杂, 有研究<sup>[14]</sup>发现ERS诱导的细胞凋亡主要是由CHOP介导。研究<sup>[15]</sup>发现: 在UUO大鼠中CHOP及其他ERS信号通路相关分子表达明显增加, 且抑制CHOP的表达可明显缓解肾间质纤维化。在本实验中, 通过免疫组织化学及蛋白印迹法观察CHOP的蛋白表达情况, 结果显示依那普利治疗后可明显减少UUO大鼠肾组织CHOP的蛋白表达, 提示依那普利可能通过抑制内质网通路中CHOP的表达而减少肾小管上皮细胞凋亡。

综上所述, 依那普利可抑制UUO大鼠肾小管上皮细胞凋亡而改善肾间质纤维化, 且这一作用可能是通过减少Fas通路、线粒体通路、内质网通路中关键性分子FADD, APAF-1和CHOP的表达而实现的。这提示抑制肾小管上皮细胞凋亡可作为治疗肾间质纤维化的重要方向, 可以为抗纤维化药物的研发提供依据。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Schelling JR. Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5): 693-706.
- [2] Teteris SA, Menahem SA, Perry G, et al. Dysregulated growth factor gene expression is associated with tubulointerstitial apoptosis and renal dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 1044-1053.
- [3] Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA, et al. Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(1): F4-F13.
- [4] 宁旺斌, 陶立坚, 刘春燕, 等. 依那普利对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织中TGF- $\beta$ 1、p-Smad2/3及Smad7的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(1): 27-34.  
NING Wangbin, TAO Lijian, LIU Chunyan, et al. Effect of enalapril on the expression of TGF- $\beta$ 1, p-Smad2/3 and Smad7 in renal interstitial fibrosis in rats[J]. *Journal of Central South University Medical Science*, 2009, 34(1): 27-34.
- [5] Ning WB, Hu GY, Peng ZZ, et al. Fluorfenidone inhibits Ang II-induced apoptosis of renal tubular cells through blockage of the Fas/FasL pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(9): 1327-1332.
- [6] Eirin A, Lerman A, Lerman LO. The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240: 229-250.
- [7] Chiang CK, Hsu SP, Wu CT, et al. Endoplasmic reticulum stress implicated in the development of renal fibrosis[J]. *Mol Med*, 2011, 17(11/12): 1295-1305.
- [8] Lee EW, Seo J, Jeong M, et al. The roles of FADD in extrinsic apoptosis and necroptosis[J]. *BMB Rep*, 2012, 45(9): 496-508.
- [9] Topcu SO, Celik S, Erturhan S, et al. Verapamil prevents the apoptotic and hemodynamic changes in response to unilateral ureteral obstruction[J]. *Int J Urol*, 2008, 15(4): 350-355.
- [10] Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death[J]. *Biochimie*, 2017, 135: 111-125.
- [11] Xu Y, Ruan S, Wu X, et al. Autophagy and apoptosis in tubular cells following unilateral ureteral obstruction are associated with mitochondrial oxidative stress[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3): 628-636.
- [12] Romero F, Summer R. Protein folding and the challenges of maintaining endoplasmic reticulum proteostasis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Suppl 5): S410-S413.
- [13] Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced hepatocellular death pathways mediate liver injury and fibrosis via stimulator of interferon genes[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(52): 26794-26805.
- [14] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(4): 381-389.
- [15] Liu SH, Yang CC, Chan DC, et al. Chemical chaperon 4-phenylbutyrate protects against the endoplasmic reticulum stress-mediated renal fibrosis in vivo and in vitro[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22116-22127.

(本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 杨慧, 张卫茹, 谢婷婷, 王莹, 宁旺斌. 依那普利对大鼠肾间质纤维化中肾小管上皮细胞凋亡的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(6): 614-620. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.002  
**Cite this article as:** YANG Hui, ZHANG Weiru, XIE Tingting, WANG Xuan, NING Wangbin. Effect of enalapril on apoptosis of renal tubular epithelial cells in renal interstitial fibrosis in rats[J]. *Journal of Central South University Medical Science*, 2019, 44(6): 614-620. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.002