

## 延肾口服液延缓肾间质纤维化进展的实验研究

孙楠<sup>1</sup>, 孙奕<sup>2</sup>, 朱冬燕<sup>1</sup>, 毛凌燕<sup>2</sup>, 杨静<sup>2</sup>, 张永亮<sup>3</sup>, 王景明<sup>4</sup>

(1. 武警医学院附属医院肾内科, 天津 300162; 2. 武警医学院免疫学教研室, 天津 300162;

3. 天津市职业与环境危害生物标志物重点实验室, 天津 300162; 4. 天津市东丽医院肾内科, 天津 300300)

**【摘要】目的** 探讨肥大细胞(MC)在延肾口服液延缓肾间质纤维化(RIF)进程中的作用。**方法** 将75只雄性SD大鼠按随机数字表法均分为假手术组、模型组、贝那普利组及延肾口服液高、低剂量组5组。采用单侧输尿管梗阻(UUO)致大鼠RIF模型。术前1d治疗组开始灌胃贝那普利3.5 ml/d及延肾口服液2.8 ml/d、1.4 ml/d。术后42d留取血、尿标本行肌酐、尿素氮测定。取肾组织行苏木素-伊红(HE)染色,观察肾间质病理改变;行甲苯胺蓝染色和免疫组化染色,检测肾组织 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )及类胰蛋白酶表达;透射电镜下观察MC超微结构改变。**结果** 光镜下观察贝那普利组和延肾高、低剂量组RIF程度轻于模型组。与模型组相比,贝那普利组和延肾高、低剂量组MC数量显著减少( $12.00 \pm 1.33$ 、 $8.00 \pm 0.65$ 、 $22.00 \pm 3.34$ 比 $29.00 \pm 0.57$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );MC体积较大,无颗粒脱出。肾组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 、类胰蛋白酶表达水平较模型组显著降低( $\alpha$ -SMA:  $1.82 \pm 0.94$ 、 $1.61 \pm 0.16$ 、 $2.04 \pm 0.26$ 比 $3.41 \pm 0.10$ ; TGF- $\beta$ :  $1.72 \pm 0.14$ 、 $1.63 \pm 0.47$ 、 $2.16 \pm 0.11$ 比 $3.23 \pm 0.43$ ; 类胰蛋白酶:  $0.43 \pm 0.50$ 、 $0.52 \pm 0.47$ 、 $0.85 \pm 0.50$ 比 $1.47 \pm 0.27$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),量效关系较好。贝那普利组和延肾高、低剂量组血尿素氮(BUN)、尿肌酐(UCr)和尿尿素氮(UUN)均较模型组显著降低(均 $P < 0.05$ );各组间血肌酐(SCr)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。RIF程度与MC数量呈正相关( $r = 0.780$ ,  $P < 0.05$ ),TGF- $\beta$ 阳性MC与类胰蛋白酶阳性MC呈正相关( $r = 0.887$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 延肾口服液延缓RIF的作用与其抑制MC趋化、脱颗粒有关。

**【关键词】** 肾间质纤维化; 延肾口服液; 肥大细胞; 转化生长因子- $\beta$ ; 平滑肌肌动蛋白; 类胰蛋白酶

中图分类号: R285.6; R692 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.010

**Study on effect of Yanshen oral liquid (延肾口服液) on delaying progression of renal interstitial fibrosis**

SUN Nan\*, SUN Yi, ZHU Dong-yan, MAO Ling-yan, YANG Jing, ZHANG Yong-liang, WANG Jing-ming. \* Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Corresponding author: WANG Jing-ming, Email: drwangjm@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the effect of mast cell (MC) on delaying the progression of renal interstitial fibrosis (RIF) by Yanshen oral liquid (延肾口服液). **Methods** Seventy-five male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly and equally divided into five groups: sham operation, model, benazepril, and high and low dose Yanshen oral liquid groups. The rat RIF model was reproduced by unilateral ureteral occlusion (UUO). One day before the establishment of model, 3.5 ml/d of benazepril or 2.8 ml/d or 1.4 ml/d Yanshen oral liquid were administrated intragastrically in the three treatment groups respectively. At post-operative 42 days, the blood and urine specimens were collected to detect the concentrations of creatinine and urea nitrogen. The renal tissue was obtained and hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to investigate the pathological changes in renal interstitial tissues; toluidine blue and immunohistochemical stainings were made to detect the expressions of the  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and trypsinase in renal tissue. The ultrastructural changes and the regularity of distribution of MC were observed by electron microscopy. **Results** Light microscope examination showed that pathological changes of RIF was milder in benazepril group and high and low dose Yanshen oral liquid groups than those in model group. The numbers of MC were lower significantly ( $12.00 \pm 1.33$ ,  $8.00 \pm 0.65$ ,  $22.00 \pm 3.34$  vs.  $29.00 \pm 0.57$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and the volume of MC was bigger in benazepril group and high and low dose Yanshen oral liquid groups than those in model group, and there was no degranulation phenomenon in the above three treatment groups. The expressions of  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$  and trypsinase in benazepril group and high and low dose Yanshen oral liquid groups were significantly lower than those in model group ( $\alpha$ -SMA:  $1.82 \pm 0.94$ ,  $1.61 \pm 0.16$ ,  $2.04 \pm 0.26$  vs.  $3.41 \pm 0.10$ ; TGF- $\beta$ :  $1.72 \pm 0.14$ ,  $1.63 \pm 0.47$ ,  $2.16 \pm 0.11$  vs.  $3.23 \pm 0.43$ ; trypsinase:  $0.43 \pm 0.50$ ,  $0.52 \pm 0.47$ ,  $0.85 \pm 0.50$  vs.  $1.47 \pm 0.27$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), showing well dose-effect relationship. Blood urea nitrogen (BUN), urine creatinine (UCr) and urine urea nitrogen (UUN) in benazepril group and high and low dose Yanshen oral liquid groups were significantly lower than those in model group (all  $P < 0.05$ ); there was no statistical significant differences in serum creatinine (SCr) among these groups (all  $P > 0.05$ ). The degree of RIF was positively correlated with the number of MC ( $r = 0.780$ ,  $P < 0.05$ ), and positive MC of TGF- $\beta$  was also positively correlated with positive MC of trypsinase ( $r = 0.887$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yanshen oral liquid can evidently inhibit RIF in rats, which might be related to its action of suppressing the chemotaxis and degranulation of MC.

**【Key words】** Renal interstitial fibrosis; Yanshen oral liquid; Mast cell; Transforming growth factor- $\beta$ ; Smooth muscle actin; Trypsinase

进展中的肾脏疾病是以炎性细胞浸润及纤维化为主要特征,而肾间质纤维化(RIF)被认为是导致终末期肾衰竭的最终途径<sup>[1-2]</sup>。肥大细胞(MC)作为炎性细胞中的重要成员,其合成与分泌的介质、细胞因子通过多种途径刺激成纤维细胞增多和细胞外基质(ECM)过度积聚,在RIF中起重要作用。本研究旨在探讨RIF模型大鼠肾脏局部MC脱颗粒释放炎症介质对RIF形成的相关细胞、相关因子、肾脏病理学改变及肾功能的影响,从MC角度探讨延肾口服液对RIF的抑制作用机制,为临床用药提供可靠的理论和实验依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 主要试剂:**小鼠抗大鼠 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)单克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司,1:300),小鼠抗大鼠转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )多克隆抗体(美国CHEMICON公司,1:800),兔抗大鼠类胰蛋白酶多克隆抗体(美国Santa Cruz公司,1:500);山羊抗小鼠IgG工作液、山羊抗兔IgG工作液、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),甲苯胺蓝(上海生物工程技术服务有限公司)。

**1.2 动物分组及给药:**清洁级健康雄性SD大鼠75只,6~8周龄,平均体重200g,由武警医学院免疫教研室提供,动物合格证号:WJ3000152。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、贝那普利组及延肾口服液高、低剂量组5组,每组15只。采用单侧输尿管梗阻(UUO)制备动物RIF模型;假手术组开腹后分离左侧输尿管,但不结扎。药物治疗组于术前1d开始给药,贝那普利组给予3.5ml/d,延肾高、低剂量组分别给予2.8ml/d、1.4ml/d灌胃;假手术组、模型组给予生理盐水灌胃,均每日1次,连续灌胃6周。实验过程中,动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.3 检测指标及方法:**术后42d取股动脉血及尿液测定肌酐、尿素氮;处死大鼠取肾脏组织备检。

**1.3.1 肾组织病理改变及肾间质损害程度判定:**将组织切片进行常规苏木素-伊红(HE)及甲苯胺蓝染色,双盲法观察肾皮质间质病变情况。肾小管间质纤维化(ci)程度按Banff方法进行半定量分级;ci 0为间质纤维组织占 $\leq 5\%$ 的皮质区域;ci 1为间质纤维

化达6%~25%的皮质区域;ci 2为间质纤维化占26%~50%的皮质区域;ci 3为间质纤维化占50%以上的皮质区域。观察连续不重叠的10个高倍视野,综合进行等级评定。

**1.3.2  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 、类胰蛋白酶免疫组化染色:**采用免疫组化二步法对组织切片进行染色,倒置显微镜下采集图像,图像分析软件进行分析,结果以积分吸光度(A)值表示。计算每张切片中20个不重叠视野中阳性染色面积与视野内肾小管间质总面积(去除肾小管管腔)的比值,取均值。

**1.3.3 肾组织及MC超微结构观察:**将组织样品用戊二醛、锇酸固定,乙醇梯度脱水,丙酮脱水,环氧树脂812、815混合物包埋,聚合后切片,醋酸铀-柠檬酸铅双染,透射电镜下观察。

**1.4 统计学方法:**采用SPSS 11.5统计软件,数据资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,经方差齐性检验后应用单因素方差分析,进行Pearson直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 肾组织病理观察:**光镜下观察假手术组大鼠肾脏无明显病理改变。模型组大鼠肾体积增大,肾脏内有明显黄脓状积液,肾实质随梗阻时间延长而逐渐变薄,肾盂扩张,最终成为膜性包裹。各治疗组肾小管间质中炎性细胞浸润逐渐增多,并出现肾小管上皮细胞水肿、变性、坏死,肾小管扩张,间质间隙增宽,ECM成分增多,但肾小球结构均无明显改变。

**2.2 光镜及电镜下观察肾组织中MC的特点:**假手术组肾组织偶见或无MC浸润,胞质呈紫红色,其中充满阳性颗粒(免疫组化呈棕褐色,甲苯胺蓝特染呈蓝色),胞核淡染或不着色;细胞呈圆形、卵圆形和不规则形,散在于肾脏组织中,最多见于纤维化区域、肾小球旁、肾小管和管状结构旁,肾小球内基本未见阳性颗粒。

模型组视野中可找到完全脱颗粒的MC,静止的MC呈圆形或椭圆形,胞质中布满圆形颗粒,电子密度较高,着色均匀,细胞膜表面有少量的微绒毛突起;脱颗粒的MC形状不规则,颗粒有脱出,电子密度降低,着色不均匀,且有聚合现象,胞质中偶有空泡出现,膜表面微绒毛状突起增多,失去完整胞膜。与模型组相比,各治疗组MC的体积较大,密度降低,着色不均匀,颗粒有聚合现象,无颗粒脱出;释放的颗粒位于细胞周围或间质胶原纤维间,呈缓慢形式脱颗粒,有的MC伸出伪足,与相邻的组织细胞紧密接触,有的甚至插入周围细胞。

基金项目:武警部队科研基金面上项目(WJ2006-5)

通信作者:王景明,Email,drwangjm@163.com

作者简介:孙楠(1982-),女(汉族),天津市人,医学硕士,医师。

表 1 各组大鼠肾组织 MC 数量和  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 、类胰蛋白酶表达及血、尿中肌酐、尿素氮比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	MC 数量(个/HP)	$\alpha$ -SMA	TGF- $\beta$	类胰蛋白酶	SCr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)	UCr( $\mu$ mol/L)	UUN(mmol/L)
假手术组	15	1.01 $\pm$ 0.57	1.21 $\pm$ 0.10	0.96 $\pm$ 0.11	0.02 $\pm$ 0.22	30.00 $\pm$ 1.67	7.23 $\pm$ 1.73	2 799.00 $\pm$ 442.75	0.98 $\pm$ 0.71
模型组	15	29.00 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	3.41 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	3.23 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	1.47 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	32.96 $\pm$ 1.05	15.30 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>	3 554.75 $\pm$ 189.93 <sup>a</sup>	1.72 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>
贝那普利组	15	12.00 $\pm$ 1.33 <sup>bc</sup>	1.82 $\pm$ 0.94 <sup>bc</sup>	1.72 $\pm$ 0.14 <sup>bc</sup>	0.43 $\pm$ 0.50 <sup>bc</sup>	30.67 $\pm$ 2.31	7.70 $\pm$ 0.95 <sup>bc</sup>	2 808.00 $\pm$ 387.74 <sup>bc</sup>	0.60 $\pm$ 0.38 <sup>bc</sup>
延肾高剂量组	15	8.00 $\pm$ 0.65 <sup>bc</sup>	1.61 $\pm$ 0.16 <sup>bc</sup>	1.63 $\pm$ 0.47 <sup>bc</sup>	0.52 $\pm$ 0.47 <sup>bc</sup>	31.50 $\pm$ 4.95	8.30 $\pm$ 0.98 <sup>bc</sup>	2 786.00 $\pm$ 188.25 <sup>bc</sup>	0.45 $\pm$ 0.89 <sup>bc</sup>
延肾低剂量组	15	22.00 $\pm$ 3.34 <sup>ab</sup>	2.04 $\pm$ 0.26 <sup>ab</sup>	2.16 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	0.85 $\pm$ 0.50 <sup>ab</sup>	30.67 $\pm$ 2.08	8.12 $\pm$ 0.91 <sup>ab</sup>	3 120.00 $\pm$ 171.90 <sup>ab</sup>	0.81 $\pm$ 0.30 <sup>ab</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$

表 1 结果显示,与假手术组相比,模型组肾组织中 MC 数量明显增多( $P < 0.01$ )。与模型组比较,贝那普利组和延肾高、低剂量组肾组织中 MC 数量均明显减少( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),以延肾高剂量组最为明显,但 3 组仍高于假手术组(均  $P < 0.01$ )。

**2.3 肾组织  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 、类胰蛋白酶表达**(表 1):假手术组仅在血管平滑肌细胞中有  $\alpha$ -SMA 表达;肾小球、肾间质及肾血管内均未见 TGF- $\beta$ 、类胰蛋白酶明显表达。模型组肾间质中 3 种蛋白表达较假手术组明显增多(均  $P < 0.01$ ),而肾小球中变化均不明显。贝那普利组及延肾高、低剂量组各蛋白表达较模型组明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),以延肾高剂量组最为明显,但 3 组仍明显高于假手术组(均  $P < 0.01$ );而 3 个给药组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.4 MC 数量、RIF 程度、TGF- $\beta$  与类胰蛋白酶阳性细胞数间的相关性:**随着 RIF 程度加重,MC 数量明显增加,二者呈明显正相关( $r = 0.780, P < 0.05$ );TGF- $\beta$  和类胰蛋白酶免疫组化染色发现,肾间质中部分区域类胰蛋白酶阳性的 MC 中 TGF- $\beta$  染色也为阳性,二者呈正相关( $r = 0.887, P < 0.05$ )。

**2.5 肾功能的变化**(表 1):模型组大鼠血尿素氮(BUN)、尿肌酐(UCr)、尿尿素氮(UUN)较假手术组明显升高(均  $P < 0.01$ );各治疗组 BUN、UCr、UUN 均较模型组有不同程度降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。各组间血肌酐(SCr)比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

RIF 是所有导致终末期肾衰竭的进行性肾脏疾病的共同特点<sup>[3-4]</sup>,虽然正常肾组织中 MC 数量不多,但在肾脏疾病中却显著增加,并在肾脏疾病及进展性小管纤维化过程中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。RIF 过程中伴有肾小球系膜细胞和成纤维细胞活化、炎性细胞浸润、细胞凋亡以及基底膜扩张等,但根本原因还是炎症反应的发展。MC 合成与分泌的介质、细胞因子,通过多种途径刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原,对多种间质细胞的分化、增生及 ECM 的合成与

降解具有很强的调控作用,其异常表达在多种类型纤维化疾病进程中起关键作用<sup>[6]</sup>。研究表明,干细胞因子表达增加可能说明 MC 参与了 RIF 的发展<sup>[7]</sup>;氧化应激及其伴随的各种生物活性氧化产物增加可能在肾小管间质病变中有重要作用<sup>[8]</sup>。Galli<sup>[9]</sup>依据 MC 分泌多种介质和细胞因子的特点,提出了 MC 的生物学效应模式:激活的 MC 释放介质和细胞因子,直接作用于组织中的固有细胞;或者 MC 释放的介质和细胞因子直接作用于再循环细胞,并通过后者分泌的细胞因子(如 TGF- $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ))进一步对固有细胞和再循环细胞发挥作用,以形成放大效应和推进细胞反应过程的深入(如 MC 的自分泌效应,粒细胞、单核细胞和淋巴细胞浸润等)。

目前,治疗慢性肾衰竭尚无有效药物,而中医药对延缓其进入透析阶段的时间以及改善患者整体状况有其独特长处。因此,深入研究中药延缓或抑制 RIF 的机制,可以为指导临床治疗提供新的思路<sup>[10-11]</sup>。之前的一些研究主要侧重于单味药,仅对大黄、丹参、三七、葛根等少数中药及其提取物有较深入的研究。有研究表明,川芎嗪、黄连等复方可以通过下调肾小管上皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和 TGF- $\beta$ 1 的 mRNA 表达,减少 ECM 合成,从而在一定程度上预防或延缓间质纤维化<sup>[12]</sup>。延肾口服液是在长期临床实践中总结出的治疗肾脏疾病经验方,由黄芪、丹参、川芎、大黄等药物组成。目前证实黄芪等有增强免疫功能、调节代谢紊乱、抑制细胞增殖、改善肾功能等作用,而这些作用对于延缓 RIF 都是有益的。本课题组前期研究中,延肾口服液对 UUO 致 RIF 大鼠模型肾组织的病变程度有一定改善,并对体外培养的人肾小球系膜细胞增殖及增加白细胞介素-8 具有一定的影响<sup>[13]</sup>,这些都为本研究奠定了基础。

本研究中采用 UUO 建立 RIF 模型观察延肾口服液对延缓 RIF 的作用,结果提示 MC 与 UUO 术后 RIF 存在一定关系。有研究表明,TGF 启动的 Smad 信号通路是小管间质纤维化发生发展中的有

效机制<sup>[14-16]</sup>,且具有强大的 MC 趋化作用<sup>[17-18]</sup>,并且在损伤肾脏中的 MC 也表达 TGF-β<sup>[19]</sup>。同时,MC 具有双向调节炎症反应和组织修复的作用,可以通过调节炎症细胞浸润以及 TGF-β1 始动的上皮细胞质变来抑制肾脏纤维化<sup>[20]</sup>。虽然 MC 不是惟一产生 TGF-β 的细胞,但这一发现也表明 MC 参与介导 RIF 发生发展的病理进程。并且免疫组化结果显示:α-SMA、TGF-β、类胰蛋白酶表达在模型组明显增加,而在贝那普利组和延肾高、低剂量组明显降低,说明延肾口服液可能通过抑制 MC 脱颗粒,减少了与纤维化密切相关的炎症介质的释放,从而与贝那普利有相似的调控 UO 术后大鼠 RIF 的进展,改善肾脏疾病转归和延缓肾衰竭的作用。要弄清楚延肾口服液对于延缓肾纤维化过程的详细机制尚需广泛深入的研究。

参考文献

[1] 阳晓,张海燕,张应杰,等. PPARγ 和 α-SMA 在单侧输尿管梗阻大鼠肾组织中的表达及其意义. 中国危重病急救医学, 2005, 17(10), 611-614.

[2] 刘斌,陈明,彭红霞,等. 阿托伐他汀对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管间质过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达的影响. 中国危重病急救医学, 2007, 19(12), 739-741.

[3] Okada H, Kalluri R. Cellular and molecular pathways that lead to progression and regression of renal fibrogenesis. *Curr Mol Med*, 2005, 5(5), 467-474.

[4] Liu Y. Renal fibrosis, new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int*, 2006, 69(2), 213-217.

[5] Holdsworth SR, Summers SA. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12), 2254-2261.

[6] 郭聪芳,张畔, 耀沙坦对实验性糖尿病大鼠肾脏的保护作用. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(3), 185-186.

[7] Li Y, Zhou L, Liu F, et al. Mast cell infiltration is involved in renal interstitial fibrosis in a rat model of protein-overload nephropathy. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33(3), 240-248.

[8] 那宇,张晓暄,张晓东,等. 还原型谷胱甘肽对单侧输尿管梗阻大鼠羟脯氨酸及氧化应激反应的影响. 中国危重病急救医学, 2007, 19(12), 735-738.

[9] Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med*, 1993, 328(4), 257-265.

[10] El-Koraie AF, Baddour NM, Adam AG, et al. Role of stem cell factor and mast cells in the progression of chronic glomerulonephritides. *Kidney Int*, 2001, 60(1), 167-172.

[11] Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, et al. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35 (12), 1601-1607.

[12] 郑承红,柯淑红,马威,等. 降糖通脉方干预肾组织细胞外基质表达的研究. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(5), 303-305.

[13] 王景明,孙奕. 延肾口服液对体外培养的人肾小球系膜细胞增殖及产生白细胞介素-8 的影响. 武警医学, 2005, 16(2), 97-100.

[14] Araki Y, Andoh A, Nakamura F, et al. Mast cells may not play a crucial role in the pathogenesis of experimental closed duodenal loop-induced pancreatitis in rats. *Pancreas*, 2002, 24 (3), 298-302.

[15] Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(5), F861-875.

[16] Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)*, 2005, 10(1), 48-56.

[17] Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24, 99-146.

[18] Olsson N, Rak S, Nilsson G. Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(3), 455-461.

[19] Jones SE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Mast cell infiltration and chemokine expression in progressive renal disease. *Kidney Int*, 2003, 64(3), 906-913.

[20] Kim DH, Moon SO, Jung YJ, et al. Mast cells decrease renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, 2009, 75 (10), 1031-1038.

(收稿日期: 2011-04-05)  
(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠,数据准确,必要时进行统计学处理;文字精炼,层次清楚;论点明确,论据充分,结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表述的流畅性。

来稿需经第一作者或通信作者所在单位审核,并附单位推荐信。推荐信(附带版权转让协议)可在本刊编辑部索取。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性,注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖单位公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是,科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权,对于原创性研究论文,本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位(即科研立项单位、病例资料所在单位)出具;多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿,《中国中西医结合急救杂志》的投稿信箱:cccm@em120.com。对于 Email 投稿,还需再寄纸质版稿件 2 份以及各类基金项目复印件。

《中国中西医结合急救杂志》一般不退还原稿,请作者自留底稿。若作者要求退还文中原始图片,请在投稿时特别声明。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系,请在文稿后注明第一作者或通信作者的联系方式(移动电话及 Email),所有处理稿件的相关问题均通过 Email 完成。