

低分子量肝素对大鼠肾纤维化的预防作用

卢涛¹, 朱春玲^{2*}

(1. 海口市人民医院 肾内科, 海南 海口 570000; 2. 贵州医科大学附院 肾内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察低分子量肝素(LMWH)对大鼠肾纤维化的预防作用及机制。方法: 健康SD大鼠54只随机分为假手术组、模型组、LMWH组, 后两组采用单侧输尿管结扎术(UUO)制作肾间质纤维化大鼠模型, LMWH组术后予LMWH皮下注射, 每组分别于术后第5天、第10天、第15天处死6只大鼠, 取肾组织HE染色切片通过光镜观察各组大鼠肾组织形态, Masson染色后进行计算肾间质损伤指数, 免疫组织化学方法检测TGF- β 1、MMP-2表达。结果: 同期模型组肾间质损伤指数、TGF- β 1表达高于假手术组($P < 0.05$), MMP-2表达低于假手术组($P < 0.05$); 术后10d和15d LMWH组肾间质损伤指数及TGF- β 1表达低于模型组($P < 0.05$), MMP-2表达高于模型组($P < 0.05$)。结论: LMWH可能是通过抑制TGF- β 1表达、促进MMP-2表达, 从而减轻UUO大鼠肾小管间质纤维化。

[关键词] 肝素, 低分子量; 转化生长因子 β ; 基质金属蛋白酶; 肾间质; 纤维化

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)09-0943-04

Preventive Effect of Low-Molecular-Weight Heparin on Renal Fibrosis of Mice

LU Tao¹, ZHU Chunling²

(1. Department of Nephrology, HaiKou People's Hospital, Haikou 570000, Hainan, China; 2. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the preventive effect and mechanism of low-molecular-weight heparin on renal fibrosis of mice. **Methods:** Fifty-four SD mice were randomly divided into 3 groups: Sham-operation group, unilateral ureteral obstruction group (UUO), and LMWH group. The latter two groups adopted UUO to build models, and LMWH group were injected with LMWH after surgery. 6 mice of each group were executed randomly on the days 5, 10, 15 after surgery. Immunohistochemistry was performed on obstructed renal tissue to detect TGF- β 1 and MMP-2 expression. Histological studies were also performed by HE and Masson staining. **Results:** The tubulointerstitial damage indexes, the expression of TGF- β 1 were significantly higher than that of sham-operation group ($P < 0.05$), the expression of MMP-2 was significantly lower than that of sham-operation group ($P < 0.05$); On 10 d and 15 d after surgery, the tubulointerstitial damage indexes and the expression of TGF- β 1 in LMWH group were significantly lower than that of UUO group ($P < 0.05$), the expression of MMP-2 was significantly higher than that of UUO group ($P < 0.05$). **Conclusion:** LMWH may attenuate development of tubulointerstitial fibrosis by down-regulation the expression of TGF- β 1 and up-regulation of the expression of MMP-2 in UUO mice.

[Key words] heparin, low-molecular-weight; transforming growth factor beta; matrix metalloproteinases; renal interstitium; fibrosis

* 通信作者 E-mail: gyzel@medmail.com.cn

网络出版时间: 2015-08-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150807.2314.052.html>

肾小管间质纤维化是指在各种致病因子如炎症、损伤等作用下,间质细胞及细胞间质增多,尤其是基质蛋白合成增加,降解受抑制,造成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量堆积导致肾小管间质纤维化,肾小管周围毛细血管堵塞、有效肾单位大量减少、肾小球滤过率也进一步降低^[1]。唐云海等^[2]发现山莨菪碱可解除血管痉挛、改善微循环特点,通过下调转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达,改善肾纤维化;王儒柏等^[3]报道肾康注射液可改善血循环、抑制系膜细胞增殖等作用,进而改善肾纤维化。而低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)除具有抗凝、抗血栓、改善血循环作用外,还具有抑制肾小球系膜细胞及基质增生的作用^[4-5],但是否能改善肾间质纤维化方面的报道较少。因此本实验采用 LMWH 干预,观察肾间质纤维化大鼠肾组织的损伤指数及肾组织的 TGF- $\beta 1$ 、基质金属蛋白酶-2(Matrix Metalloproteinases, MMP-2)表达的影响,探讨 LMWH 的抗肾间质纤维化的效应及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 54 只,2 月龄,体重 150~200 克,清洁级,由贵州医科大学动物部提供。实验期间自由饮水,摄食饲料为贵阳医学院动物中心提供的混合饲料,适应性喂养 1 周后进行实验。室温 18~28℃,相对湿度 62%~80%。

1.1.2 主要试剂 低分子量肝素钙注射液(商品名称:尤尼舒,海南通用同盟药业有限公司,批号 20060401,国药准字 H20010300)。兔抗鼠 TGF- $\beta 1$ (编号 BA0290),兔抗鼠 MMP-2(编号 BA2200),生物素标记羊抗兔 IgG(编号 BA1003),链酶亲和素-过氧化物酶复合物(编号 SA1082),封闭用正常山羊血清(编号 AR0009),DAB 显色剂(编号 AR1022),均来自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组 健康 SD 大鼠 54 只,预养一周后,空腹 12 h,随机分为模型组、LMWH 组、假手术组,每组 18 只。模型组及 LMWH 组采用单侧输尿管结扎术(unilateral ureteral obstruction, UUO)制作肾间质纤维化大鼠模型;假手术组打开腹腔后分离左侧输尿管后即关闭腹腔,LMWH 组术后予 LMWH 200 IU/(kg·d)皮下注射。各组大鼠均自由进食。

1.2.2 动物造模 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉,将大鼠固定,以左侧腹为手术切口,去毛备皮,打开腹腔暴露左侧输尿管,在近肾端结扎两处,两结点中间剪断输尿管后缝合,关闭腹腔。

1.2.3 标本采集及处理 每组分别于手术后第 5 天、第 10 天、第 15 天处死 6 只大鼠,大鼠经乙醚麻醉后称重,腹部作纵形切口,分离出左肾用生理盐水反复灌洗至发白,摘除肾脏,剔除包膜,横断切取约 0.5 cm 柱状体 2 块,用于 HE 染色、Masson 染色及免疫组织化学染色,按说明书进行操作。

1.3 观察指标

1.3.1 肾小管间质损伤指数评分 Masson 染色后镜检,肾小管损害程度在低倍镜下($\times 200$)依序单盲(观察者不知标本来源的差异性)观察左上、右上、左下、右下、中间 5 个肾间质视野,按以下 8 项指标评分,然后分别计算各个评分的均值,得出肾小管间质损伤指数。肾小管上皮细胞空泡变性:无,0 分;轻度局灶变性,1 分;中度局灶或轻度弥漫变性,2 分;广泛或弥漫中度以上变性,3 分。肾小管扩张:无,0 分;轻度(相应视野区域 $< 25\%$),1 分;中度($25\% \sim 50\%$),2 分;重度($> 50\%$),3 分。肾小管萎缩:无,0 分;轻度(相应视野区域 $< 25\%$),1 分;中度($25\% \sim 50\%$),2 分;重度($> 50\%$),3 分。红细胞管型:无,0 分;轻度(偶见),1 分;中度(相应视野内 $< 10\%$ 的肾小管),2 分;重度(相应视野内 $> 10\%$ 的肾小管),3 分。蛋白管型:无,0 分;轻度(偶见),1 分;中度(相应视野内 $< 10\%$ 的肾小管),2 分;重度(相应视野内 $> 10\%$ 的肾小管),3 分。间质水肿:无(肾小管间无间隙),0 分;轻度(轻度局灶小管分离),1 分;中度(轻度弥漫或局灶中度肾小管分离),2 分;重度(肾小管重度分离),3 分。间质纤维化:无,0 分;轻度(相应视野区域 $< 25\%$),1 分;中度($25\% \sim 50\%$),2 分;重度($> 50\%$),3 分。间质细胞浸润:无,0 分;轻度(轻度局灶细胞浸润),1 分;中度(轻度弥漫或局灶中度细胞浸润),2 分;重度(重度细胞浸润),3 分。

1.3.2 TGF- $\beta 1$ 及 MMP-2 水平 细胞胞浆染上棕黄色为阳性细胞,在 400 倍光镜(LEICA DM 1000)下目测 5 个病变比较明显的视野并计数阳性细胞总数,结果以阳性细胞数/HP $\times 400$ 表示。

1.4 统计学方法

用 SPSS 13.0 软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析, $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

假手术组:大鼠体重稳定,精神状况良好,毛皮有光泽,动作自如,反应灵敏。模型组:大鼠精神逐渐萎靡、消瘦、反应迟钝;LMWH 组:精神状况一般,反应灵敏度一般。

2.2 肾小管间质损伤指数评分

假手术组:肾小管结构正常,小管间质无增宽,术后 5 d、10 d、15 d 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。模型组:UUO 术后 5 d,出现小管间质轻度增宽,伴有少量炎性细胞浸润及胶原沉积;UUO 术后 10 d 可见肾小管间质中度增宽,肾小管结构破坏,偶有管腔塌陷,炎性细胞浸润,胶原成分增加;UUO 术后 15 d 可见肾小管间质损伤程度明显,3 个时段肾间质损伤指数比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LMWH 组:UUO 术后 5 d,偶有小管间质增宽,伴有少量炎性细胞浸润及胶原沉积;UUO 术后 10 d 可见肾小管间质轻度增宽,肾小管结构轻度破坏,管腔无塌陷,少许炎性细胞浸润,胶原成分轻度增加;UUO 术后 15 d 可见肾小管间质中度增宽,管腔无塌陷,较多炎性细胞浸润,胶原成分较多增加;术后 5 d 与 10 d 肾间质损伤指数比较差异无统计学意义($P = 1.0$)。LMWH 组较同期模型组肾间质损伤指数均减轻,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠肾小管间质损伤指数

Tab.1 Damage index of renal tubule interstitiumof mice in each group

分组	肾小管间质损伤指数(分)		
	术后 5 d	术后 10 d	术后 15 d
模型组	6.00 ± 0.894	8.00 ± 1.265 ⁽²⁾⁽³⁾	11.33 ± 1.366
LMWH 组	4.50 ± 0.548 ⁽¹⁾	4.50 ± 0.837 ⁽¹⁾	6.00 ± 0.632 ⁽¹⁾
假手术组	0.83 ± 0.408	0.83 ± 0.408	0.67 ± 0.516

⁽¹⁾与同期模型组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组第 5 天相比, $P < 0.05$; ⁽³⁾与模型组第 15 天相比, $P < 0.05$

2.3 TGF-β1 表达情况

假手术组 TGF-β1 表达均为阴性,模型组、LMWH 组均有阳性表达。模型组随时间推移 TGF-β1 表达逐渐增加,各时间段比较差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 10 d、15 d LMWH 组较同期模型组 TGF-β 表达均减轻,差异有统计学意义($P <$

0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠肾小管间质 TGF-β1 表达

Tab.2 Expression of TGF-β1 in renal tubule interstitium of mice in each group

分组	肾小管间质 TGF-β1 表达		
	术后 5 d	术后 10 d	术后 15 d
模型组	112.50 ± 9.670	156.50 ± 20.017 ⁽²⁾⁽³⁾	190.33 ± 28.261
LMWH 组	71.00 ± 8.270 ⁽¹⁾	74.17 ± 10.515 ⁽¹⁾	111.67 ± 10.83 ⁽¹⁾
假手术组	16.67 ± 5.502	16.83 ± 4.262	18.83 ± 2.317

⁽¹⁾与模型组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组第 5 天相比, $P < 0.05$; ⁽³⁾与模型组第 15 天相比, $P < 0.05$

2.4 MMP-2 表达情况

模型组和 LMWH 组的大鼠术后 5 d、10 d、15 d 的 MMP-2 阳性表达均较假手术组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组随时间推移 MMP-2 表达逐渐减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);LMWH 组较同期模型组 MMP-2 表达均增强,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠肾小管间质 MMP-2 表达

Tab.3 Expression of MMP-2 in renal tubule interstitiumof mice in each group

分组	肾小管间质 MMP-2 表达		
	术后 5 d	术后 10 d	术后 15 d
模型组	80.83 ± 5.636	50.33 ± 4.761 ⁽²⁾⁽³⁾	39.67 ± 6.772
LMWH 治疗组	99.83 ± 5.742 ⁽¹⁾	73.17 ± 11.356 ⁽¹⁾	68.17 ± 11.232 ⁽¹⁾
假手术组	193.83 ± 15.549	188.67 ± 17.569	181.17 ± 12.529

⁽¹⁾与同期模型组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组第 5 天相比, $P < 0.05$; ⁽³⁾与模型组第 15 天相比, $P < 0.05$

3 讨论

近年的研究显示肾小管间质病变与慢性肾衰竭进展关系密切。肾间质纤维化几乎是所有慢性肾脏疾病发展到后期的病理学特征,是各种慢性肾脏疾病进展为终末期肾功能衰竭的共同通路。肾间质纤维化病变过程涉及细胞、细胞因子、ECM、生长因子及它们之间的相互作用^[1]。在调节因子中,TGF-β1 被公认是最主要的前纤维化因子,被誉为发生纤维化的枢纽^[6-7]。作为一种强效的致纤维化因子,TGF-β1 在肾间质纤维化发生、发展的多个环节起作用。ECM 在肾间质的过度沉积是引起肾间质纤维化的主要原因,ECM 的降解由细胞外基质降解酶系统介导,该系统中 MMP-2 又称

IV型胶原酶、明胶酶,属于中性金属蛋白酶。基质金属蛋白酶抑制物 TIMP-2 是非糖基化的蛋白质,对 MMP-2 有高度亲和力,以 1:1 的比例与 MMP-2 结合,是 MMP-2 的主要抑制剂^[8]。正常情况下,MMP-2/TIMP-2 系统处于动态平衡,在病理状态下,MMP-2/TIMP-2 系统的平衡被打破,可能参与多种肾脏疾病的发生发展过程^[1,9-10]。MMP 表达减少,可使胶原降解减少,导致 ECM 堆积,转向肾小球硬化、肾间质纤维化^[11]。

本实验采用大鼠 UUO 模型,UUO 模型是研究肾间质纤维化最常用的模型。在 UUO 模型中发生肾盂积水、肾间质纤维化和细胞凋亡。模型组 Masson 染色显示间质胶原沉积加重,肾小管间质损伤指数升高,提示 UUO 造模成功;术后 5 d、10 d、15 d 模型组肾小管间质损伤指数逐渐升高,差异有统计学意义,提示肾小管间质损伤逐渐加重。模型组 TGF- β 1 表达渐增强而 MMP-2 表达渐减少,该结果与 Sommer^[12]等报道相符。LMWH 是由普通肝素(UFH)酶解或化学降解的方法而得到的,其相对分子质量为 2 000 ~ 10 000,平均为 5 000 左右的混合物,本实验中给予 LMWH 干预治疗后发现术后 5 d、10 d、15 d LMWH 组均比同期模型组肾小管间质损伤指数减低,差异有统计学意义,提示 LMWH 干预可减轻肾小管间质纤维化。在 LMWH 干预后细胞因子 TGF- β 1、MMP-2 表达水平发生改变,术后 10 d、15 d LMWH 组比同期模型组 TGF- β 1 表达减轻而 MMP-2 表达增强,差异均有统计学意义,提示 LMWH 可能是通过对 TGF- β 1、MMP-2 表达的影响从而减轻肾间质纤维化。机制可能包括:(1) LMWH 通过抑制 TGF- β 1 启动子和防止核蛋白与调节性 AP-1 位点结合,从而抑制 TGF- β 1 表达^[13],而 TGF- β 1 可通过激活 Smad,激活丝裂原活化蛋白酶通路、刺激核转录因子激活蛋白-1 的形成等机制降低 MMP-2 的表达^[14],因此 LMWH 可通过抑制 TGF- β 1 的表达间接促进 MMP-2 的表达,促进 ECM 降解;(2) LMWH 通过促进内皮细胞表达细胞外基质降解酶 t-PA 活性,促进细胞外基质金属蛋白酶的表达,促进 ECM 降解,抑制肾小管间质纤维化^[15];(3) ECM 的不同成分上均具有 LMWH 的结合位点,因而 LMWH 可直接参与对 ECM 的调控^[16]。因为 TGF- β 1 可通过多种信号途径促进肾纤维化,除了干预 MMP-2 的表达外,还通过干预其他信号途径调节肾小管间质纤维化的进展。因此在本实验 LMWH 改善肾小管间质纤维

化机制中,LMWH 对 TGF- β 1 和 MMP-2 的干预中哪个起到更关键的作用,目前尚未可知,有待进一步实验来明确。期待 LMWH 作为一种新型抗凝药物,在延缓肾小管间质纤维化的临床应用中得到更广泛的研究和使用。

4 参考文献

- [1] Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis [J]. *Pediatric Nephrology*, 2000(3-4):290-301.
- [2] 唐云海,朱春玲. 山莨菪碱对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化的抑制 [J]. *贵阳医学院学报*, 2010(1):26-29.
- [3] 王儒柏,王金翠,聂婷,等. 肾康注射液联合复方 α -酮酸治疗慢性肾衰的疗效 [J]. *贵阳医学院学报*, 2011(4):382-383.
- [4] Tajima S, Wachi H, Takehana M. Post-translational regulation of type I collagen synthesis by heparin in vascular smooth muscle cells [J]. *Journal of Biochemistry*, 1995(2):353-358.
- [5] Ottlinger ME, Pukac LA, Karnovsky MJ. Heparin inhibits mitogen-activated protein kinase activation in intact rat vascular smooth muscle cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1993(26):19173-19176.
- [6] 赵德安,邹和群,曹慧霞,等. 慢性同种移植肾病大鼠早期 MMP-9 的表达 [J]. *新乡医学院学报*, 2005(4):293-296.
- [7] 周必发,张莹雯. 当归补血汤对高糖条件下系膜细胞增殖及 TGF- β 1 mRNA 和 NF- κ B 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2010(6):833-838.
- [8] 游牧,刘文,饶圣宏,等. 基质金属蛋白酶-2 和 P185HER-2/neu 蛋白在卵巢癌中的研究进展 [J]. *生物学杂志*, 2011(2):77-79.
- [9] Strutz F, Zeisberg M, Renziehausen A, et al. TGF-beta 1 induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (FGF-2) [J]. *Kidney International*, 2001(2):579-592.
- [10] Liu SY, Li YH, Zhao HY, et al. Increase in extracellular cross-linking by tissue transglutaminase and reduction in expression of MMP-9 contribute differentially to focal segmental glomerulosclerosis in rats [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2006(1):9-17.
- [11] Wang Z, Zhao J, Zhang J, et al. Protective effect of BMP-7 against aristolochic acid-induced renal tubular epithelial cell injury [J]. *Toxicology Letters*, 2010(3):348-357.

(下转第 953 页)

- on alpha-2b versus cisplatin, vinblastine, DTIC plus IL-2 and interferon in patients with high-risk melanoma (SWOG S0008): An intergroup study of CALGB, COG, ECOG, and SWOG [J]. J Clin Oncol, 2012(15 Suppl): abstr 8504.
- [3] Lian B, Mao LL, Cui CL, et al. Phase II randomized study of high-dose interferon alfa-2b(HDI) versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with resected mucosal melanoma[J]. J Clin Oncol, 2012(15 Suppl): abstr 8506.
- [4] Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature [J]. Oncologist, 2010(7):772-781
- [5] Marais R, Spooner RA, Light Y, et al. Gene-directed enzyme prodrug therapy with a mustard prodrug/carboxypeptidase G2 combination[J]. Cancer Res, 1996(20):4735-4742.
- [6] Kyriakou CA. Human mesenchymal stem cells (hMSCs) expressing truncated soluble vascular endothelial growth factor receptor (tsFlk-1) following lentiviral-mediated gene transfer inhibit growth of Burkitt's lymphoma in a murine model[J]. J Gene Med, 2006(3):253-264.
- [7] Wang JS, Chen ZX, Xia XM, et al. A bicistronic retroviral vector to introduce drug resistance gene into human umbilical cord blood CD34+ cells to improve combination chemotherapy tolerance [J]. Chinese Medical Journal, 2001(1):25-29.
- [8] Blum JS, Barry MA, Mikos AG, et al. In vivo evaluation of gene therapy vectors in ex vivo-derived marrow stromal cells for bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model[J]. Hum Gene Ther, 2003(18):1689-1701.
- [9] Turpeinen M, Raunio H, Pelkonen O. The functional role of CYP2B6 in human drug metabolism: substrates and inhibitors in vitro, in vivo and in silico [J]. Curr Drug Metab, 2006(7):705-714.
- [10] Chen L, Waxman DJ. Intratumoral activation and enhanced chemotherapeutic effect of oxazaphosphorines following cytochrome P-450 gene transfer: development of a combined chemotherapy/cancer gene therapy strategy [J]. Cancer Res, 1995(3):581-589.
- [11] Wei MX, Tamiya T, Chase M, et al. Experimental tumor therapy in mice using the cytochrome P450 2B1 gene [J]. Hum Gene Ther, 1994(5):969-978.
- [12] On Kan, Leigh G, Dilair B, et al. Direct retroviral delivery of human cytochrome P450 2B6 for gene-directed enzyme prodrug therapy of cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2001(7):473-82.
- [13] McErlane V, Yakkundi A, McCarthy HO, et al. A cytochrome P450 2B6 mediated gene therapy strategy to enhance the effects of radiation or cyclophosphamide when combined with the bioreductive drug AQ4N[J]. J Gene Med, 2005(7):851-859.
- [14] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon- β delivery into tumors[J]. Cancer Research, 2002(62):3603-3608.
- (2015-05-30 收稿, 2015-07-04 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 刘 华

(上接第 942 页)

- [10] Murni IK, Duke T, Kinney S, et al. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study [J]. Arch Dis Child, 2015(5):454-459.
- [11] Lemmen SW, Becker G, Frank U, et al. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital [J]. Scand Infect Dis, 2001(3):219-221.
- [12] Dampis U, Baloe A, Vigante D, et al. Prevalence of nosocomial infection in two Latvian hospitals [J]. Euro Surveillance, 2003(3):73-78.
- (2015-06-05 收稿, 2015-07-12 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 刘 华

(上接第 946 页)

- [12] Sommer M, Eismann U, Deuther-conrad W, et al. Time course of cytokine mRNA expression in kidneys of rats with unilateral ureteral obstruction [J]. Nephron, 2000(1):49-57.
- [13] Weigert C, Brodbeck K, Haring HU, et al. Low-molecular-weight heparin prevents high glucose- and phorbol ester-induced TGF- β 1 gene activation [J]. Kidney International, 2001(3):935-943.
- [14] Badid C, Vincent M, Fougue D, et al. Myofibroblast: a prognostic marker and target cell in progressive renal disease [J]. Renal Failure, 2001(3-4):543-549.
- [15] 秦蓉, 张农, 陈广平, 等. 肝素对大鼠系膜细胞增殖和 PAI-1 表达的影响 [J]. 复旦学报: 医学版, 2002(4):247-254
- [16] Couchman JR, Beavan LA, McCarthy KJ. Glomerular matrix: synthesis, turnover and role in mesangial expansion [J]. Kidney International, 1994(2):328-335.
- (2015-06-10 收稿, 2015-07-21 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅