

- cation, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility – stimulating protein[J]. J Biol Chem, 1992, 267(4):2524 – 2529
- 2 Umezu – Goto M, Kishi Y, Taira A, *et al.* Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production[J]. J Cell Biol, 2002, 158(2):227 – 233
- 3 Saunders LP, Cao W, Chang WC, *et al.* Kinetic analysis of autotaxin reveals substrate – specific catalytic pathways and a mechanism for lysophosphatidic acid distribution[J]. J Biol Chem, 2011, 286(34):30130 – 30141
- 4 Seifert A, Klonisch T, Wulfaenger J, *et al.* The cellular localization of autotaxin impacts on its biological functions in human thyroid carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2008, 19(6):1485 – 1491
- 5 Saunders LP, Ouellette A, Bandle R, *et al.* Identification of small – molecule inhibitors of autotaxin that inhibit melanoma cell migration and invasion[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(10):3352 – 3362
- 6 Liu S, Umezu – Goto M, Murph M, *et al.* Expression of autotaxin and lysophosphatidic acid receptors increases mammary tumorigenesis, invasion, and metastases[J]. Cancer Cell, 2009, 15(6):539 – 550
- 7 Chen M, O’Connor KL. Integrin alpha6beta4 promotes expression of autotaxin/ENPP2 autocrine motility factor in breast carcinoma cells [J]. Oncogene, 2005, 24(32):5125 – 5130
- 8 Panupinthu N, Lee HY, Mills GB. Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6):941 – 946
- 9 Stassar MJ, Devitt G, Brosius M, *et al.* Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization[J]. Br J Cancer, 2001, 85(9):1372 – 1382
- 10 Hoelzinger DB, Nakada M, Demuth T, *et al.* Autotaxin: a secreted autocrine/paracrine factor that promotes glioma invasion[J]. J Neurooncol, 2008, 86(3):297 – 309
- 11 Wu JM, Xu Y, Skill NJ, *et al.* Autotaxin expression and its connection with the TNF – alpha – NF – kappaB axis in human hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2010, 9:71
- 12 Chen Y, Wei X, Guo C, *et al.* Runx3 suppresses gastric cancer metastasis through inactivation of MMP – 9 by upregulation of TIMP – 1 [J]. Int J Cancer, 2011, 129(7):1586 – 1598
- 13 Gong M, Meng L, Jiang B, *et al.* p37 from Mycoplasma hyorhinis promotes cancer cell invasiveness and metastasis through activation of MMP – 2 and followed by phosphorylation of EGFR[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3):530 – 537
- 14 Wang W, Wu F, Fang F, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via targeting RhoC in vitro and in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21):6804 – 6812
- 15 Croft DR, Olson MF. Transcriptional regulation of Rho GTPase signaling[J]. Transcription, 2011, 2(5):211 – 215

(收稿日期:2012 – 07 – 18)

(修回日期:2012 – 09 – 10)

雷帕霉素对双侧输尿管梗阻再通大鼠肾脏的保护作用

王 芳 张 岩 庄垟垟 陈必成 蔡 勇 夏 鹏 杨亦荣 郑少玲

摘 要 **目的** 探讨雷帕霉素对双侧输尿管梗阻再通(BUOR)大鼠肾脏肾小管的保护作用以及抗纤维化作用。**方法** 48只SD雄性大鼠随机均分为假手术组、BUO组和雷帕霉素组,每组各16只。BUO组和雷帕霉素组大鼠结扎双侧输尿管制作BUO模型,假手术组仅游离双侧输尿管。BUO组及雷帕霉素组输尿管梗阻24h后解除梗阻。雷帕霉素组于术前1天至处死当天每天予以雷帕霉素口服液[2mg/(kg·d)]灌胃。假手术组及BUO组用等体积生理盐水灌胃。3组大鼠于术后4、7天收集24h尿液及抽取静脉血检验,采用免疫组化及Western blot检测肾损伤分子-1(KIM-1)、白介素-18(IL-18)、转化生长因子-β1(TGF-β1)及α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)在肾脏的表达。**结果** 雷帕霉素组大鼠第4、7天血肌酐及尿素氮均低于BUO组($P < 0.05$),肾脏KIM-1、IL-18、TGF-β1、α-SMA表达明显低于同时时间点BUO组,但仍高于假手术组($P < 0.05$)。**结论** 雷帕霉素可能通过下调TGF-β1、α-SMA、KIM-1和IL-18的表达减轻BUO术后所致的肾间质纤维化,保护肾小管。

关键词 雷帕霉素 KIM-1 IL-18 TGF-β1 α-SMA 输尿管梗阻

Protective Effect of Rapamycin on Rat Kidney after Bilateral Ureteral Obstruction. Wang Fang, Zhang Yan, Zhuang Yangyang, Cai Yong, Xia Peng, Yang Yirong, Zheng Shaoling. Centre for Transplantation, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the protective effects of rapamycin on bilateral ureteral obstruction recanalization rats. **Methods**

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y2110944)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院器官移植中心

通讯作者:郑少玲,电子信箱:zslhospital@163.com

Forty – eight rats were randomly divided into sham operation group (sham group), BUO group, rapamycin treatment group. The bilateral ureter were exposed and occluded in BUO group and rapamycin treatment group. Twenty – four hours later, the obstructed ureters were decompressed by removal of the ligature. Sham animals underwent identical surgical procedures, but the ureter was simply manipulated, the wound was then closed in layers. Rapamycin was given 0.4ml per day[2mg/(kg · d)] by intragastric from the day before surgery until the rats were killed in rapamycin treatment group. Sham group and BUO group were given the same volume of saline by intragastric. The urine and blood were collected at 4 days, 7 days after surgery, and the functional data were observed. The expression of KIM – 1, IL – 18, TGF – β 1 and α – SMA were examined by immunohistochemistry and immunoblotting. **Results** After release of obstruction, the serum creatinine and urea nitrogen in BUO group were higher than those in rapamycin treatment group at day 4 and 7 ($P < 0.05$). In rapamycin treatment group, the protein expression of KIM – 1, IL – 18, TGF – β 1, and α – SMA in renal were significantly lower than those in BUO group at day 4 and 7, but still higher than those in the sham operation group ($P < 0.05$). **Conclusion** The down – regulation of KIM – 1; IL – 18; TGF – β 1; and α – SMA expression by rapamycin may play a protective role to alleviate BUO – induced interstitial fibrosis of kidney and protect the renal tubular after BUO.

Key words Rapamycin; KIM – 1; IL – 18; TGF – β 1; α – SMA; Ureteral obstruction

肾脏具有排泄体内代谢废物,维持机体内环境稳定的功能。泌尿系梗阻可导致肾功能的改变,引起肾小管的损伤,出现低渗性多尿现象。雷帕霉素是一种新型大环内酯类免疫抑制药物,临床研究发现肾移植术后早期使用雷帕霉素可以延缓和减轻慢性移植性肾病的发展^[1]。转化生长因子 – β 1 (transforming growth factor – β 1, TGF – β 1) 是一种多功能的细胞介质,能直接刺激细胞外基质的合成,导致间质纤维化的发生; α – 平滑肌肌动蛋白 (alpha – smooth muscle cell actin, α – SMA) 是肾小管上皮细胞转分化的标志;肾损伤分子 – 1 (kidney injury molecule – 1, KIM – 1) 是受损近曲小管上皮细胞的黏附分子,可作为检测早期肾损伤的可靠标志物;白细胞介素 – 18 (interleukin 18, IL – 18) 是急性肾损伤后在近端小管诱导产生的一个促炎症细胞因子。我们利用双侧输尿管梗阻再通大鼠模型为研究对象,通过检测上述 4 种蛋白在肾脏的表达变化来探讨雷帕霉素对泌尿系梗阻肾脏的保护作用。

材料与方法

1. 实验动物及试剂:6 周龄雄性健康 SD 大鼠,体重 200 ± 20 g 左右,由温州医学院实验动物中心提供。兔抗大鼠 KIM – 1、IL – 18 购自武汉博士德公司,兔抗大鼠 TGF – β 1 抗体购自 Bioworld 公司,兔抗大鼠 α – SMA 多克隆抗体购自 Abcam 公司,生物素 – 酶标链酶亲和素试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司,西罗莫司液由杭州中美华东公司提供。

2. 实验分组及处理:所有大鼠手术前 3 天单独放入代谢笼内,给予标准规格的啮齿类食物喂养,自由饮水。随机数字表法将大鼠随机分成假手术组、BUO 组、治疗组,每组 16 只。BUO 组、治疗组两组大鼠制作 BUO 模型:10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后,腹正中切口,在近肾盂处以显微止血夹夹闭双侧输尿管。术后 24h 取出显微止血夹,解除输尿管梗阻。假手

术组仅游离双侧输尿管后缝合。治疗组于术前 1 天至处死当天给予西罗莫司液[2mg/(kg · d)]灌胃,假手术组及 BUO 组每天用同体积生理盐水灌胃。假手术组、BUO 组、治疗组处死前 1 天将大鼠置于代谢笼中(禁食不禁水)收集 24h 尿液,分别于术后第 4、7 天各处死 8 只,静脉取血检测血肌酐、尿素氮以及血电解质。留取两侧肾脏,一部分置于 4% 多聚甲醛固定,另一部分组织经液氮速冻后保存于 -80°C 冰箱。

3. 免疫组化测定 TGF – β 1、 α – SMA、KIM – 1 及 IL – 18 蛋白表达:肾组织经 4% 多聚甲醛固定、常规石蜡包埋,切片 $4\mu\text{m}$ 。二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化,3% 过氧化氢液室温 20 min,微波修复抗原,室温自然冷却。滴加山羊血清 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 30 min,甩干后滴加兔抗大鼠 KIM – 1、IL – 18、TGF – β 1 及 α – SMA 抗体(4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,阴性参照以 PBS 代替),生物素标记兔抗山羊 IgG (37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min),HRP 标记链亲和素 (37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min),每步之间均以 PBS 洗涤 (5 min $\times$ 3 次)。DAB 显色,苏木素复染后脱水封片镜检。每张切片在 400 倍光镜下随机采集 10 个不重叠视野,棕黄色为阳性染色区。采用图像定量分析系统测量每个视野的阳性染色区的吸光度,求得平均光密度值进行比较。

4. 免疫印迹 Western blot 测定 TGF – β 1、 α – SMA、KIM – 1 及 IL – 18 蛋白含量:研磨、匀浆肾脏组织,PMSF 抑制蛋白降解,RIPA 细胞裂解液裂解,冰上放置 30 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 、15000 r/min 离心 15 min,弃沉淀,BCA 法测定蛋白浓度。30 ~ 40 μg 蛋白上样,10% 的聚丙烯酰胺 (SDS – PAGE) 凝胶上电泳,电流 45 mA、约 50 min,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、350 mA 电流 1 h 转移至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉封闭 1.5 h,分别加入兔抗大鼠 KIM – 1、TGF – β 1、IL – 18 及 α – SMA 抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,TBST 缓冲液洗 10 min $\times$ 3 次,再加入相应辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1 h,TBST 液洗 10 min $\times$ 3 次。ECL 试剂显色并曝光成像,扫描图像。采用 Quantity One 软件分析各条带灰度值,将各目的条带灰度值与同一标本内参照 β – actin 条带灰度值的比值作为该目的蛋白的半定量结果。

5. 统计学方法:利用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异性比较进行单

因素方差分析,两两比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠尿液及血生化的比较:术后第 4 天及第 7 天,与假手术组相比,BUO 组及雷帕霉素组大鼠尿量明显增多,尿比重、尿钠含量降低,与 BUO 组相比,雷帕霉素组尿量相对减少,尿比重及尿钠含量高于 BUO 组,统计学显示差异具有统计学意义($P <$

0.05);与术后第 4 天相比,术后第 7 天各组尿量明显减少,尿比重、尿钠含量升高,统计学显示差别具有统计学意义($P < 0.05$)。雷帕霉素组血清钠均高于同时点 BUO 组,低于假手术组,统计学显示无显著性差异($P > 0.05$),BUO 组大鼠血清钾、血肌酐及尿素氮升高显著,雷帕霉素组血清钾、血肌酐及尿素氮低于 BUO 组,但高于假手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 各组大鼠肾功能、电解质检测结果($\bar{x} \pm s, n = 8$)

检测指标	血清 Na(mmol/L)	血清 K(mmol/L)	血肌酐(μ mol/L)	尿素氮(mmol/L)	尿比重	尿量(ml/kg)
术后第 4 天						
假手术组	140.00 $\pm$ 2.05	4.40 $\pm$ 0.16	33.20 $\pm$ 1.07	7.97 $\pm$ 0.29	1.028 $\pm$ 0.014	36.36 $\pm$ 8.36
BUO 组	138.96 $\pm$ 1.51	5.87 $\pm$ 0.16 ^a	64.60 $\pm$ 1.34 ^a	27.23 $\pm$ 1.04	1.009 $\pm$ 0.008 ^a	86.20 $\pm$ 12.70 ^a
雷帕霉素组	139.31 $\pm$ 2.90	4.73 $\pm$ 0.11 ^{a b}	43.37 $\pm$ 0.83 ^{a b}	11.82 $\pm$ 0.21 ^{a b}	1.021 $\pm$ 0.009 ^{a b}	70.82 $\pm$ 12.56 ^{a b}
术后第 7 天						
假手术组	140.40 $\pm$ 2.61	4.05 $\pm$ 0.97	34.20 $\pm$ 3.49	7.92 $\pm$ 0.34	1.025 $\pm$ 0.010	34.62 $\pm$ 8.63
BUO 组	138.20 $\pm$ 5.31	5.39 $\pm$ 0.44 ^{a c}	55.75 $\pm$ 3.30 ^{a c}	23.72 $\pm$ 1.14 ^{a c}	1.014 $\pm$ 0.011 ^{a c}	67.81 $\pm$ 12.56 ^{a c}
雷帕霉素组	139.75 $\pm$ 3.30	4.57 $\pm$ 0.27 ^{a b c}	40.00 $\pm$ 2.44 ^{a b c}	10.80 $\pm$ 0.51 ^{a b c}	1.023 $\pm$ 0.010 ^{a b c}	49.53 $\pm$ 9.90 ^{a b c}

与同天数假手术组比较,^a $P < 0.05$;与同天数 BUO 组比较,^b $P < 0.05$;与同组第 4 天比较,^c $P < 0.05$

2. 免疫组化染色:在假手术组,TGF- β 1、IL-18 在肾间质和肾小管上皮细胞有少量表达; α -SMA 在肾间质和肾小管上皮细胞未见表达;肾近曲小管可见

KIM-1 极少量表达。与假手术组相比,BUO 组、雷帕霉素组可见 TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1、IL-18 表达增加,BUO 增加更为显著(图 1)。

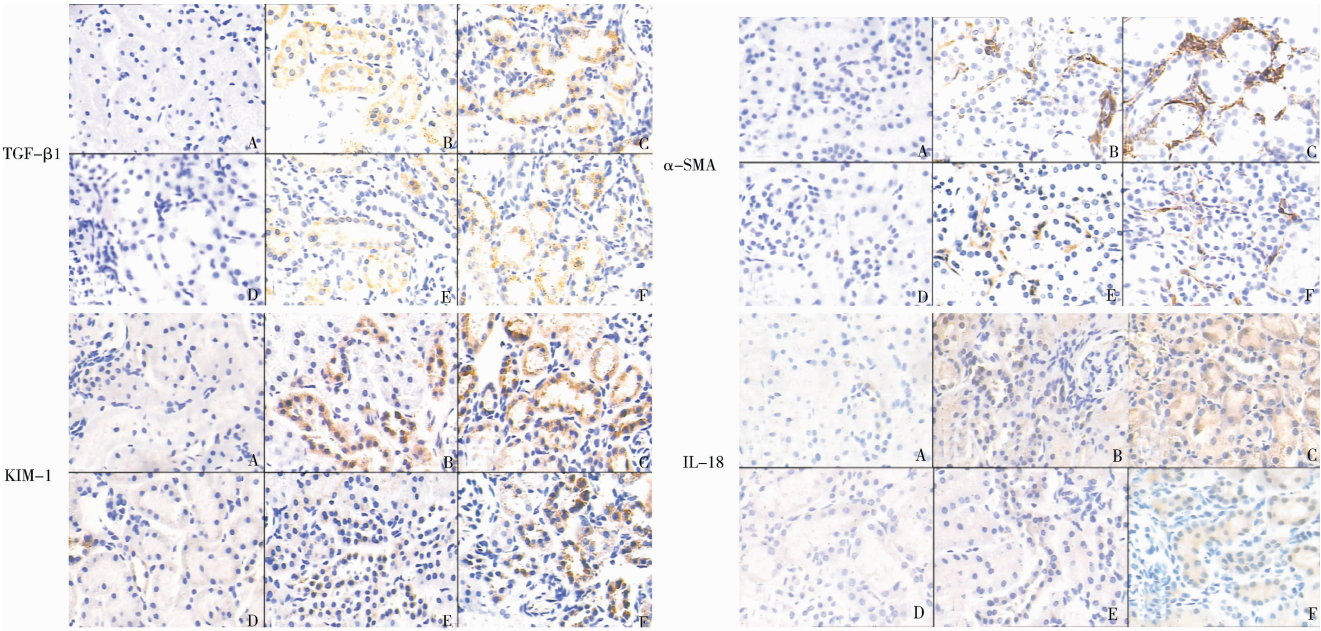


图 1 各组大鼠肾脏 TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1 及 IL-18 表达(DAB 染色, $\times 400$)

A. 假手术组 4 天;B. 雷帕霉素组 4 天;C. BUO 组 4 天;D. 假手术组 7 天;E. 雷帕霉素组 7 天;F. BUO 组 7 天

4. 各组大鼠肾组织蛋白表达的免疫组织化学半定量分析以及 Western blot 定量检测结果:BUO 术

后第 4 天,TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1 及 IL-18 蛋白表达均显著高于假手术组($P < 0.05$),术后第 7 天

BUO 组四者的表达相对减少,但仍高于假手术组 ($P<0.05$)。雷帕霉素组术后第 4、7 天 TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1 及 IL-18 的表达均低于同时间点

的 BUO 组 ($P<0.05$),但高于假手术组 ($P<0.05$)。Western blot 定量检测结果与免疫组化半定量分析结果一致(表 2、表 3、图 2)。

表 2 大鼠肾组织免疫组化半定量检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

检测指标	TGF- β 1	α -SMA	KIM-1	IL-18
术后第 4 天				
假手术组	0.355 $\pm$ 0.052	0	0.070 $\pm$ 0.029	0.198 $\pm$ 0.081
BUO 组	2.519 $\pm$ 0.290 ^a	1.485 $\pm$ 0.94 ^a	1.833 $\pm$ 0.265 ^a	2.334 $\pm$ 0.209 ^a
雷帕霉素组	1.290 $\pm$ 0.219 ^{a b}	1.041 $\pm$ 0.148 ^{a b}	1.374 $\pm$ 0.637 ^{a b}	1.238 $\pm$ 0.189 ^{a b}
术后第 7 天				
假手术组	0.357 $\pm$ 0.08	0	0.067 $\pm$ 0.027	0.216 $\pm$ 0.056
BUO 组	1.555 $\pm$ 0.158 ^{a c}	1.240 $\pm$ 0.087 ^{a c}	1.372 $\pm$ 0.118 ^{a c}	1.631 $\pm$ 0.188 ^{a c}
雷帕霉素组	0.709 $\pm$ 0.65 ^{a b c}	0.527 $\pm$ 0.167 ^{a b c}	0.746 $\pm$ 0.274 ^{a b c}	0.812 $\pm$ 0.062 ^{a b c}

与同天数假手术组比较,^a $P<0.05$;与同天数 BUO 组比较,^b $P<0.05$;与同组第 4 天比较,^c $P<0.05$

表 3 大鼠肾组织 Western Blot 定量检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

检测指标	TGF- β 1	α -SMA	KIM-1	IL-18
术后第 4 天				
假手术组	0.339 $\pm$ 0.008	0.236 $\pm$ 0.021	0.343 $\pm$ 0.053	0.317 $\pm$ 0.041
BUO 组	0.820 $\pm$ 0.027 ^a	0.835 $\pm$ 0.129 ^a	0.781 $\pm$ 0.040 ^a	0.842 $\pm$ 0.097 ^a
雷帕霉素组	0.547 $\pm$ 0.018 ^{a b}	0.558 $\pm$ 0.029 ^{a b}	0.564 $\pm$ 0.065 ^{a b}	0.671 $\pm$ 0.028 ^{a b}
术后第 7 天				
假手术组	0.331 $\pm$ 0.024	0.253 $\pm$ 0.012	0.336 $\pm$ 0.040	0.312 $\pm$ 0.046
BUO 组	0.624 $\pm$ 0.009 ^{a c}	0.678 $\pm$ 0.030 ^{a c}	0.606 $\pm$ 0.111 ^{a c}	0.616 $\pm$ 0.289 ^{a c}
雷帕霉素组	0.456 $\pm$ 0.010 ^{a b c}	0.443 $\pm$ 0.043 ^{a b c}	0.453 $\pm$ 0.021 ^{a b c}	0.517 $\pm$ 0.031 ^{a b c}

与同天数假手术组比较,^a $P<0.05$;与同天数 BUO 组比较,^b $P<0.05$;与同组第 4 天比较,^c $P<0.05$

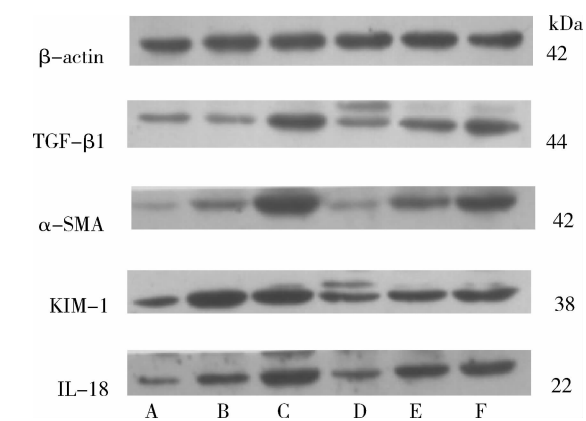


图 2 各组大鼠 TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1 及 IL-18 蛋白表达

A. 假手术组 4 天;B. 雷帕霉素组 4 天;C. BUO 组 4 天;D. 假手术组 7 天;E. 雷帕霉素组 7 天;F. BUO 组 7 天。

讨 论

肾脏具有生成尿液,排出代谢废物、毒物,调节体内水、电解质平衡以及内分泌等功能,泌尿系统梗阻是临床常见的泌尿系统疾病,解除梗阻后肾脏水钠代

谢异常,排除大量低渗性尿液,可能与肾脏水通道蛋白的下调有关^[2-4]。本实验中双侧输尿管梗阻解除术后,血肌酐及尿素氮上升,提示急性泌尿系统梗阻导致肾功能异常,梗阻解除后,肾功能恢复缓慢。雷帕霉素作为一种新型大环内酯类免疫抑制药物,广泛应用于器官移植中抗排斥反应,它还能抑制平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞等增殖^[5]。体外研究表明,雷帕霉素可能通过下调 Snail 表达而抑制肾小管上皮细胞 EMT^[6]。Bonegio 等^[7]发现,雷帕霉素可以显著缓解膜性肾病大鼠模型的小管间质炎症及纤维化,可以有效抑制 TGF- β 1 等的表达。我们前期研究也证实了雷帕霉素可通过抑制水钠通道蛋白的丢失而保护梗阻肾脏功能,但其具体机制仍不清楚。

肾损伤分子-1(KIM-1)是一种新的 I 型跨膜蛋白,急性肾损伤后在再生的近曲小管上皮细胞高表达,是一种敏感性和特异性都较高的诊断肾小管损伤的标志物。Kuehn 等^[8]研究发现 KIM-1 可引起间质细胞增殖,参与多囊性肾病中肾间质纤维化的形成,De Borst 等^[9]发现 KIM-1 可以在 RAS 介导的肾

损伤中表达, KIM-1 表达水平和间质纤维化程度相关, 而下调 KIM-1 的表达有可能抑制肾间质纤维化的进展。白介素-18(IL-18)可在肾间质浸润的单核细胞以及肾小管上皮细胞表达^[10]。急性肾损伤后在近端小管上皮细胞内被诱导表达。IL-18 可促进炎症细胞分泌 IL-8、单核细胞炎症蛋白 1(MIP-1)、单核细胞趋化蛋白(MCP)等趋化因子而介导炎症细胞浸润, 参与肾间质纤维化过程。有研究证实 IL-18 可显著上调小管上皮细胞 α -SMA 的表达, 促进肾小管上皮细胞转分化, 导致肾小管萎缩和肾间质纤维化的发生^[11]。本研究中, BUO 组以及雷帕霉素组大鼠 KIM-1 的表达均显著高于假手术组, 梗阻解除后第 4、7 天, 较同一时间点的 BUO 组, 雷帕霉素治疗组 KIM-1、IL-18 的表达均减少。

TGF- β 1 是促进肾间质纤维化发生发展的关键因子。有关研究表明, mTOR 与 TGF- β 1 信号转导系统相互作用在纤维化损伤中发挥重要作用, TGF- β 1 可通过 Smad 信号通路介导肾小管上皮细胞转分化及 α -SMA 的表达, 而雷帕霉素可通过与 mTOR 结合, 抑制 T 细胞的活性, 减少细胞因子的分泌^[12-15]。 α -SMA 是肌成纤维细胞激活的特异性标志蛋白, 在正常的肾间质纤维细胞和肾小管上皮细胞不表达, 当其向肌成纤维细胞转分化时表达 α -SMA。研究表明肾间质 α -SMA 表达量与肾间质纤维化的程度呈正相关。本实验中, BUO 组大鼠第 4、7 天, 肾组织可见 TGF- β 1、 α -SMA 大量表达, 提示双侧输尿管梗阻致肾脏损伤, 解除梗阻后, 肾脏功能恢复缓慢, 而雷帕霉素组较同时间点 BUO 组二者的表达均减少。

综上所述, 我们应用 BUO 大鼠模型证实, 雷帕霉素可能通过抑制 KIM-1、IL-18 在肾小管的表达, 减轻肾小管的损伤, 减少水钠通道蛋白的丢失, 从而减轻泌尿系梗阻解除后的水钠代谢紊乱。同时雷帕霉素抑制 TGF- β 1 及 α -SMA 蛋白在肾组织的表达, 减轻肾脏纤维化, 加速肾功能的恢复, 但其具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- 1 Lutz J, Zou H, Liu S, *et al.* Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus [J]. *Transplantation*, 2003, 76(3): 508-515
- 2 Frokiaer J, Li C, Shi Y, *et al.* Renal aquaporins and sodium transporters with special focus on urinary tract obstruction [J]. *APMIS*,

2003, (Suppl19): 71-79

- 3 Norregaard R, Jensen BL, Li C, *et al.* COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(2): F322-333
- 4 Li C, Wang W, Norregaard R, *et al.* Altered expression of epithelial sodium channel in rats with bilateral or unilateral ureteral obstruction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(1): F333-341
- 5 Pallet N, Thervet E, Le corre D, *et al.* Rapamycin inhibits human renal epithelial cell proliferation: effect on cyclin D3 mRNA expression and stability [J]. *Kidney*, 2005, 67(6): 2422-2433
- 6 李慧凇, 郑法雷, 赵班. 雷帕霉素对人肾小管上皮-肌成纤维细胞转化的抑制作用 [J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(6): 635-642
- 7 Bonegio RG, Fuhro R, Wang Z, *et al.* Rapamycin ameliorates proteinuria - associated tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 2063-2072
- 8 Kuehn EW, Park KM, Somlo S, *et al.* Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(6): F1326-F1336
- 9 De Borst MH, van Timmeren MM, Vaidya VS, *et al.* Induction of kidney injury molecule-1 in homozygous Ren2 rats is attenuated by blockade of the renin-angiotensin system or p38 MAP kinase [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1): F313-320
- 10 Liang D, Liu HF, Yao CW, *et al.* Effects of interleukin 18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells [J]. *Nephrology*, 2007, 12(1): 53-61
- 11 Schwede T, Kopp J, Guex N, *et al.* SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(10): 3381-3385
- 12 Danielpour D. Functions and regulation of transforming growth factor-beta (TGF-beta) in the prostate [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(6): 846-857
- 13 Pollheimer J, Knofler M. Signalling pathways regulating the invasive differentiation of human trophoblasts: a review [J]. *Placenta*, 2005, Suppl 26: S21-30
- 14 Zhang M, Fraser D, Phillips A. ERK, p38, and Smad signaling pathways differentially regulate transforming growth factor-beta1 autoinduction in proximal tubular epithelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(4): 1282-1293
- 15 Sebe A, Leivonen SK, Fintha A, *et al.* Transforming growth factor-beta-induced alpha-smooth muscle cell actin expression in renal proximal tubular cells is regulated by p38beta mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated protein kinase1,2 and the Smad signalling during epithelial-myofibroblast transdifferentiation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(5): 1537-1545

(收稿日期: 2012-07-31)

(修回日期: 2012-09-26)