维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨论

CsA的慢性肾毒性临床表现为进行性肾功能减退和不可逆的间质条状纤维化、肾小管萎缩，最终导致移植肾功能丧失。为了研究TGF-β1在CsA慢性肾毒性中的作用，参考Young[4]的方法，在大鼠低盐饮食条件下采用CsA腹腔注射，成功地建立了CsA慢性肾毒性模型。在大鼠慢性肾毒性模型组中，血清肌酐清除率显著下降，病理切片发现有部分肾小球毛细血管袢塌陷并有慢性改变，肾小管细胞萎缩，局灶性肾间质明显的纤维母细胞增生及部分纤维化，模拟了CsA慢性肾毒性病理改变。

Waiser等[5]研究发现CsA可以时间及剂量依赖性上调肾小球系膜细胞(MCs)TGF-β1的表达。在体内实验中，Shihab[2]用Salt depletion模型，观察到用CsA 15 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$皮下注射28 d，病理检查发现CsA有关特征性的慢性肾脏纤维化，Northern杂交证实，大鼠肾内TGF-β1进行性升高。本实验证明：CsA肾毒性模型组，TGF-β1蛋白及其mRNA表达显著增加，TGF-β1可能是CsA慢性肾毒性关键细胞因子之一。

本实验发现D组大鼠肾组织中TGF-1mRNA的表达较B组显著下降，说明阳离子脂质体介导TGF-β1硫代磷酸修饰的AODN在转录、翻译水平显著抑制了TGF-β1的表达；D组较B组肾间质慢性纤维化的病理改变显著减轻，AODN与传统药物如丹参、血管紧张素转换酶抑制剂相比，对TGF-β1表达的抑制更具有选择性和高效性[6,7]，说明TGF-β1在慢性肾毒性中起着重要的作用。D组肾组织的纤维化较A组仍有显著性差异，一方面与TGF-β1反义寡核苷酸的在组织的分布及作用机制有关，有待进一步研究；另一方面也可能说明CsA引起肾纤维化不仅仅与TGF-β1相关[6,7]。事实上，许多实验也证明结缔组织生长因子、纤容蛋白容酶原抑制因子-I在CsA的慢性肾纤维化中起着重要的作用，但这些因子是通过TGF-β1介导起作用[5,8,9]，进一步说明TGF-β1在CsA慢性肾毒性中起着重要的作用，因此，阻止其表达可以减轻CsA致肾慢性纤维化作用；另外也说明CsA可能通过其它途径对肾有毒性作用。

[参考文献]

[1] Akagi Y, Isaka Y, Arai M, et al. Inhibition of TGF-1 expression by oligonucleotides suppressed extracellular matrix accumulation in experimental glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 1996, 50(1): 148 - 155.

[2] Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, et al. Role of transforming growth factor β1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy [J]. Kidney Int, 1996, 49(4): 1141 - 1151.

[3] Shankland SJ, Scholey JW, Ly H, et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 during diabetic renal hypertrophy[J]. Kidney Int, 1994, 46(2): 430 - 442.

[4] Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, et. al. Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity[J]. Kidney Int, 1995, 48(2): 439 - 448.

[5] Waiser J, Dell K, Böhler T, et al. Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF-β1 and its receptor type Ⅰ and type Ⅱ in rat mesangial cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(9): 1568 - 1577.

[6] 王军志. 生物技术药物研究开发和质量控制[M]. 北京：科学出版社，2002. 618 - 630.

[7] 乔保平，唐孝达，李道明，等. 贝那普利对大鼠环孢素A慢性肾毒性模型转化生长因子-β1的影响[J]. 中华器官移植杂志，2003，24(5): 307 - 309.

[8] Okado T, Terada Y, Tanaka H, et al. Smad 7 mediates transforming growth factor-β-induced apoptosis in mesangial cells[J]. Kidney Int, 2002, 62(4): 1178 - 1186.

[9] Chen Y, Blom IE, Sa S, et al. CTGF expression in mesangial cells: Involvement of SMADs, MAP kinase, and PKC[J]. Kidney Int, 2002, 62(4): 1149 - 1159.

(编辑：兰阳军)

关于化学元素及核素的使用

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号，都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“－”或“＋”表示。例如Na^+、Ca^{2+}、P^{3-}等等，不采用Ca^{++}、P^{---}、Al^{+3}、O^{-2}表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角，例如：^{131}I、^{32}P。表示激发状态的m写在右上角，例如：$^{99}Tc^{m}$、$^{133}In^{m}$。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称，即不能写成^{131}碘、铟^{133m}、P^{32}、Tc^{99m}。

(本刊编辑部)