DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.15.027
第25卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 15
2003年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2003

文章编号:1000-5404(2003)15-1377-04

论著

糖尿病肾病患者尿MCP-1的变化及ACEI及AngⅡ受体拮抗剂对其影响

闫振成[1],祝之明[2],张建国[1],王惠明[1],涵露[1],刘晓莉[1],李开龙[1] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:[1]肾内科,[2]高血压内分泌科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨血管紧张素Ⅱ(Angiotension Ⅱ,AngⅡ)转换酶抑制剂(Angiotensio-Converting enzyme inhibitor,ACEI)及AngⅡ受体拮抗剂对糖尿病肾病(Diabetes nephropathy,DN)单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)影响及临床意义。方法 观察MCP-1的变化,采用免疫组化和原位杂交检测人DN肾组织MCP-1蛋白和mRNA表达,并用免疫组化检测CD68;对DN患者采用随机给予苯那普利和氯沙坦治疗量,采用ELISA法检测治疗前后尿液MCP-1水平。结果 DN肾小管间质MCP-1表达明显增高($P<0.01$),小管间质病变愈重,MCP-1表达愈高($P<0.01$)。DN肾小球MCP-1表达较正常对照明显增高($P<0.05$),各级肾小球病变间无明显差异。DN肾小管间质CD68表达明显增高($P<0.01$),各级小管间质病变间差异明显($P<0.01$)。DN肾小球CD68表达较正常对照明显增高($P<0.05$),各级肾小球病变间无明显差异。DN尿液MCP-1水平明显较正常对照组增高($P<0.01$),与肾小管间质MCP-1表达呈正相关,服用苯那普利和氯沙坦均可降低尿液MCP-1水平。结论 DN患者肾组织内MCP-1表达与肾病变发生发展密切相关,尤其与肾小管间质病变的形成有关,血管紧张素Ⅱ及AngⅡ受体拮抗剂可能通过抑制单核/巨噬细胞浸润而改善肾小管间质损害。

关键词:糖尿病肾病;肾小管间质病变;单核细胞趋化蛋白-1;苯那普利;氯沙坦
中图法分类号:R392.11;R587.2;R692 文献标识码:A

Effects of angiotension Ⅱ convertase inhibitor and angiotension Ⅱ receptor antagonist on urine monocyte chemoattractant protein-1 in human diabetic nephropathy

YAN Zhen-cheng, ZHU Zhi-ming, ZHANG Jian-guo, WANG Hui-ming, DING Han-lu, LIU Xiao-li, LI Kai-long (Department of Nephrology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of angiotension Ⅱ convertase inhibitor and angiotension Ⅱ receptor antagonist on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and its significance in human diabetic nephropathy. **Methods** The expression of MCP-1 was detected by immunohistochemical staining and *in situ* hybridization. The expression of CD68 was also examined by immunohistochemical staining. Diabetic nephropathy (DN) patients were administered with benazepril and losartan at random therapeutic doses. Pretreatment and post-treatment urinary MCP-1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The expression of MCP-1 in tubulointerstitial lesion in DN patients increased significantly ($P<0.01$) in a severity-dependent manner ($P<0.01$). The expression of MCP-1 in glomerulus in DN patients increased significantly ($P<0.05$). There was no difference between different degrees of glomerular lesion. The results of CD68 were the same as those of MCP-1. Urinary levels of MCP-1 in DN patients were significantly higher than those in control. Urinary levels of MCP-1 were positively correlated with the expression of MCP-1 in renal tubule. After treatment with benazepril and losartan, urinary levels of MCP-1 decreased significantly. **Conclusion** The expression of MCP-1 may be involved in the development of DN, especially in the formation of tubulointerstitial lesions. Angiotension Ⅱ convertase inhibitor and angiotension Ⅱ receptor antagonist may improve tubulointerstitial lesion possibly through the inhibition of monocyte/macrophage recruitment and activation.

Key words: diabetic nephropathy; tubulointerstitial lesion, monocyte chemoattractant protein-1, benazepril, losartan

糖尿病肾病(Diabetes nephropathy,DN)的发生及发展是多因素综合作用的结果,除了代谢紊乱和血流动力学异常外,单核/巨噬细胞浸润肾组织也是DN发展的重要因素,单核巨噬细胞可能通过释放多种活性介质参与肾损害。单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)是由单个核细胞和其它

作者简介:闫振成(1966-),男,河北省张家口市人,博士,主治医师,主要从事肾小球疾病的发病机制方面的研究,发表论文12篇。电话:(023)68757446

收稿日期:2002-07-18;修回日期:2003-01-31

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

非白细胞所分泌，如纤维母细胞及肾固有细胞（系膜细胞和管上皮细胞），具有强烈的趋化作用。最近研究发现，MCP-1 在实验性肾小球肾炎模型中小管间质损害发挥重要作用。我们研究发现 DN 肾组织内单核/巨噬细胞浸润和激活与肾小管-间质病变密切相关。DN 的发生发展依赖于肾素-血管紧张素系统（Renin-angiotensin system，RAS），转换酶抑制剂（ACEI）可减轻和延缓糖尿病肾病的发展，是否可通过抑制 MCP-1 表达而改善肾组织病变？尤其是 Ang Ⅱ受体拮抗剂对其影响有待研究，为此我们研究苯那普利和氯沙坦对 DN 的效应和机制。

1 材料与方法

1.1 临床资料

病人来源于我院住院的 2 型糖尿病肾病患者 28 例，男性 12 例，女性 16 例，年龄 21～52（39.5±8.2）岁，行肾穿刺活检。取部分肾组织立即行冰冻切片，然后以 4 ℃丙酮固定 10 min，－70 ℃冰箱保存，供免疫组织化学检测。其余肾组织于 10% 中性福尔马林液中固定，供常规病理染色用。在患者行肾活检前留取尿液，抽血，离心后取上清，冻存于－70 ℃冰箱保存，以备检测 MCP-1 水平。DN 组被随机分成苯那普利和氯沙坦治疗亚组，两组均在降糖的基础上，采用苯那普利 10 mg，1 次/d，氯沙坦 50 mg，1 次/d，并监测血压，1 个月后复查尿 MCP-1 水平。对照 12 例，男性 10 例，女性 2 例，肾组织取自手术切除肾肿瘤、囊肿的周围正常肾组织和弃用的不匹配的移植肾，同前处理。25 例正常人作为尿液检查的正常对照，男性 15 例，女性 10 例，年龄 25～45（35±10.5）岁，留取血清和尿液进行检测，同上述方法处理。排除其它代谢性疾病，肝病、药源性糖耐量异常，原发性或其它继发性肾小球疾病。所有受试者均留置 24 h 尿液，查 24 h 尿蛋白定量，抽血查肾功能。

1.2 普通病理学检查

取上述肾组织切片，常规行 HE、PAS、PASM 染色，病理诊断及病理分级。4 μm 石蜡切片，脱蜡至水，分别用苏木精、PAS、PASM 染色，在光镜下观察，每张切片至少 10 个肾小球，采用半定量方法评估肾小球硬化程度，根据肾小球硬化灶所占肾小球比例分为 0～4+，0 表示肾小球无病变，1+ 表示肾小球 25% 受损，2+ 表示 26%～50% 受损，3+ 表示 51%～75% 受损，4+ 表示 76%～100% 受损。肾小管-间质病变根据间质纤维化和小管萎缩的程度而分为 0～3 级，0 级无小管间质病变，Ⅰ级表示小灶性，Ⅱ级表示片灶性，Ⅲ级表示弥漫性[1]。

1.3 免疫组织化学

1.3.1 肾组织 MCP-1 蛋白表达的检测 经 4 ℃丙酮固定的冰冻切片，PBS 漂洗 3 次，0.3% H_2O_2 甲醇后固定 15 min，2% BSA 室温封闭 30 min，小鼠抗人 MCP-1 单克隆抗体（Pharmigen 公司）4 ℃过夜，PBS 漂洗 3 次，每次 5 min。生物素标记的羊抗小鼠 IgG 37 ℃、40 min，PBS 漂洗 3 次，辣根过氧化酶标记的链霉卵蛋白素 37 ℃、30 min，PBS 漂洗 3 次，DAB-H_2O_2 显色，水洗终止，苏木精复染细胞核。每张切片计算 10 个肾小球 MCP-1 表达阳性细胞的平均数，小管间质 MCP-1 的表达计算每平方毫米中阳性细胞数表示。

1.3.2 肾组织 CD68 表达的检测 一抗为小鼠抗人 CD68 单克隆抗体，余步骤同上。阴性对照采用 0.01 mol/L PBS 替代一抗，同法操作。

1.4 尿液 MCP-1 水平的检测

于肾穿刺当日早晨收集中段尿 10 ml，2 000× g 离心 5 min，去除细胞和沉淀物，上清保存于－70 ℃待测。并取 25 例年龄相匹配的对照尿液 10 ml，同上处理，ELISA 法检测。加入小鼠抗人 MCP-1 单抗 4 ℃过夜，漂洗后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 37 ℃、40 min，漂洗。磷酸盐-柠檬酸缓冲液 37 ℃ 15 min，2 mol/L 硫酸终止反应，然后与酶联免疫分析仪上于 492 nm 处测定吸光度（A）值，并根据标准曲线，计算其含量（pg/ml），阴性对照以 PBS 代替一抗。

1.5 原位杂交检测肾组织内 MCP-1 表达

1.5.1 原位杂交探针的制作 杂交用探针为 Gushing 等[2] 报道的由 35 对碱基组成的寡核苷酸，它与 MCP-1 cDNA 的第 257～291 个核苷酸互补，探针序列为 3′-CGGATGTTGGGTTTGCTTGTCCAGGTGGTCCAAGG-5′（上海细胞生物所合成）。采用寡核苷酸 3′端地高辛标记和检测药盒（宝灵曼公司），按照试剂盒说明书进行标记和检测。

1.5.2 原位杂交流程 取冻存的肾组织切片，4% PFA 室温固定 20 min，蛋白酶 K 于 37℃消化 20 min，0.25% 乙酸 4 ℃、30 min，37 ℃预杂交 45 min，以浓度为 2.5 μg/ml 的 MCP-1 探针于 42 ℃ 杂交 16 h，以 4× SSC、2× SSC 洗片，20 μg/ml RNA 酶消化，于以 1× SSC、0.5× SSC 洗片，3% BSA 37 ℃封闭 30 min，1∶2 000 的地高辛抗体（宝灵曼公司）室温孵育 1 h，NBT 及 BCIP 暗盒内显色约5 h 后终止，以不加探针的杂交液杂交的标本作为阴性对照。

1.6 统计学处理

所有数值均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。应用 SPSS10.0 软件进行统计，组间差异用 t 检验或 F 检验处理。两个变量间的相互关系应用直线相关分析。

2 结果

2.1 临床资料

DN 组 28 例中 24 h 尿蛋白定量大于 3.5 g 的有 5 例，小于 1 g 的 10 例，介于两者之间的有 13 例。合并高血压 6 例，其中苯那普利治疗组有高血压 2 例，氯沙坦治疗有组高血压 4 例。所有患者血肌酐均在正常范围内。根据肾间质病变指数分级，Ⅰ级 7 例，Ⅱ级 15 例，Ⅲ级 6 例，肾小球病变 1+ 级 5 例，2+ 级 14 例，3+ 级 6 例，4+ 级 3 例，其中苯那普利治疗组小管间质病变（Ⅰ级 4 例，Ⅱ级 8 例，Ⅲ级 2 例），氯沙坦治疗组（Ⅰ级 3 例，Ⅱ级 7 例，Ⅲ级 4 例）；苯那普利治疗组小球病变（1+ 级 2 例，2+ 级 8 例，3+ 级 3 例，4+ 级 1 例），氯沙坦治疗组小球病变（1+ 级 3 例，2+ 级 6 例，3+ 级 3 例，4+ 级 2 例），两治疗组间肾小球病变和小管间质病变间无明显差异。如表 1 所示，两组间 24 h 蛋白定量无明显差异（$P>0.05$），治疗后蛋白定量明显减少（$P<0.01$），两组治疗后血压较治疗前下降，但无统计学差异（$P>0.05$）。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　治疗前后尿蛋白含量比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Comparison of urine protein level pre- and post-treatment($\bar{x}\pm s$)

Group	n	24 h urine protein level (g/d)	
		pretreatment	post-treatment
Control	25	0.08±0.02	——
Benazepril	14	1.56±0.79 *	0.72±0.45△
Losartan	14	1.65±0.89 *	0.81±0.48△

*: $P<0.01$ *vs* control; △: $P<0.01$ pre- *vs* post-treatment

2.2　MCP-1 和 CD68 在 DN 肾组织的表达

正常肾组织仅有极小部分的肾小管-间质表达极弱的 MCP-1, DN 肾小管间质 MCP-1 表达量明显高于正常对照组($P<0.01$), 如表 2 所示, 肾小球 MCP-1 表达与正常组比较差异明显($P<0.05$), 具体分析不同肾小球病变 MCP-1 表达情况, 各级肾小球病变间无明显差异($P>0.05$)。比较不同小管间质病变程度 MCP-1 表达量, Ⅰ级($n=7$)(10.3±1.7), Ⅱ级($n=15$)(13.6±2.2), Ⅲ级($n=6$)(25.8±3.5), 3 级别间差异明显($P<0.01$), 小管间质病变愈重, MCP-1 表达愈明显。正常肾组织肾小管-间质仅有少量 CD68 弱阳性染色, 肾小球有极少量弱的 CD68 表达。DN 肾小管间质 CD68 表达量明显高于正常对照组($P<0.01$), 同样肾小球 CD68 表达与正常组比较差异明显($P<0.01$), 不同程度肾小球病变间无明显差异。比较不同小管间质病变程度 MCP-1 表达量, Ⅰ级($n=7$)11±0.8, Ⅱ级($n=15$)(15±2.6), Ⅲ级($n=6$)(17.8±2.2), 三级别间差异明显($P<0.01$), 小管间质病变愈重, CD68 表达阳性细胞愈明显。

表 2　DN 肾组织 MCP-1 和 CD68 表达情况($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Expressions of MCP-1 and CD68 in renal tissue in patients with DN($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Glomerular (cells/gcs)		Tubulointerstial(cells/mm²)	
		MCP-1⁺	CD68⁺	MCP-1⁺	CD68⁺
Control	12	2.4±1.1	1.7±0.7	5.2±1.4	5.8±1.5
DN	28	3.3±0.97#	3.7±1.0##	15.4±4.7##	14.6±3.1##

#: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* control

2.3　肾组织 MCP-1 原位杂交的结果

原位杂交结果显示, DN MCP-1 mRNA 主要表达在皮质肾小管上皮细胞和间质浸润的单个核细胞, 而肾小球表达较弱, 主要表达于肾小球内皮细胞。正常对照肾小球 MCP-1 mRNA 表达极弱且少, 肾小管-间质表达较弱。间质病变程度越重, MCP-1 mRNA 表达越强。

2.4　MCP-1 水平

如表 3 所示, DN 患者血清 MCP-1 水平较正常对照组增高, 但无统计学差异。DN 患者尿液 MCP-1 水平明显较正常对照增高($P<0.01$), 不同程度小管间质病变间差异明显不同间质病变尿 MCP-1 比较, Ⅰ级($n=7$)(35.8±1.3), Ⅱ级($n=15$)(43.4±2.5), Ⅲ级($n=6$), (51.6±2.2), 三组间差异明显($P<0.01$) DN 患者尿 MCP-1 水平与肾小管间质 MCP-1 表达呈正相关, 因此尿液 MCP-1 水平可反应间质炎性细胞浸润。经过苯那普利和氯沙坦治疗后尿液 MCP-1 水平明显减少($P<0.01$)。

表 3　DN 尿 MCP-1 水平(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Level of MCP-1 in DN patients (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	urine MCP-1 level	
		pretreatment	post-treatment
Control	25	24.1±2.5	——
Benazepril	14	42.8±6.2##	29.5±5.1△
Losartan	14	43.8±3.7##	31.0±4.7△

#: $P<0.01$ *vs* control; △: $P<0.01$ pre- *vs* post-treatment

2.5　相关分析

我们对 DN 患者尿 MCP-1 水平与 24 h 尿蛋白定量进行相关分析, 结果示尿 MCP-1 水平与 24 h 尿蛋白定量呈明显正相关($r=0.63$, $P<0.01$)。

3　讨论

DN 的发生及发展是多因素综合作用的结果, 糖代谢紊乱、肾脏血流动力学改变、多种细胞因子以及遗传背景均起非常重要的作用[3,4]。MCP-1 是新近发现的重要趋化因子, 具有趋化单核细胞至炎症部位, 释放细胞因子, 使肾小球固有细胞增殖, 而对小管间质细胞可能通过释放溶酶体酶, 产生氧自由基而损害小管间质[4,5]。研究显示, 血管紧张素介导高血压的血管平滑肌细胞 MCP-1 表达明显上调。因此我们设想, DN 可能通过活化局部 RAS 而介导 MCP-1 表达, 然后 MCP-1 趋化单核/巨噬细胞浸润于肾小球和小管间质内[6]。现研究多从 RAS 引起的血流动力学及 AngⅡ的促细胞增殖的作用阐明 ACEI 和 AngⅡ受体拮抗剂的治疗机制, 有待探讨。为此, DN 作为代谢性疾病是否可引起 MCP-1 表达增高, ACEI 和 AngⅡ受体拮抗剂是否可抑制 MCP-1, 目前研究尚少。

最近研究实验性 DN 时发现肾组织内 MCP-1 表达增加, 并观察 ACEI 对其表达的影响, 发现可抑制 MCP-1 表达。但由于人 DN 重复肾活检来评定疗效的可行性差, 患者往往不易接受, 故寻找可醒性的技术手段是当务之急。利用免疫组化和原位杂交检测治疗前人 DN 肾组织内MCP-1蛋白和 mRNA 表达, 结果表明, 肾小球内 MCP-1 表达较正常对照明显增高($P<0.05$), 不同程度肾小球病变间无明显差异。DN 小管间质内 MCP-1 表达明显增高($P<0.01$), 各级小管间质间差异明显, 肾小管间质病变越重, MCP-1 表达愈明显。MCP-1 作为重要的单核细胞趋化和活化因子, 我们检测了 CD68 表达, 结果表明 CD68 在肾小球和肾小管间质的表达特点与 MCP-1 表达相一致, 提示 MCP-1 通过趋化单核细胞而参与 DN 的肾小球和小管间质病变的发生, 尤其与小管间质病变进展有关。原位杂交结果显示, MCP-1 主要表达于内皮细胞、小管上皮细胞和浸润的单个核细胞。我们临床观察苯那普利和氯沙坦治

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

疗DN，结果表明这两种药物均可明显减轻蛋白尿的排泄，并检测DN患者尿液MCP-1水平，发现不同程度小管间质病变患者尿液MCP-1水平差异较大，病变越重，MCP-1水平越高，并与尿24 h蛋白定量呈正相关，因此尿液MCP-1水平可反映肾局部表达和分泌MCP-1的能力，尿液MCP-1水平可反映小管间质病变的程度，也可间接反映药物改善肾小管间质病变的效果。由于两组治疗前后血压变化不大，治疗效果并不依赖于其影响血流动力学而改善肾病变。这可能部分与尿蛋白激活小管间质细胞溶酶体和抗原提呈激活间质T淋巴细胞有关[7]。过去研究显示，MCP-1在实验性肾小球肾炎小管间质病变发生发展中起十分重要的作用，可促进新月体肾炎、人狼疮性肾炎和IgA肾病肾功能恶化，主要与肾小管间质损害的进展有关[8,9]。最近研究表明，MCP-1可通过TGFβ1介导实验性肾小球肾炎胶原产生增加[8]。因此，DN患者小管间质MCP-1高表达，可能是上调TGFβ1而参与小管间质损害。

现认为，单核/巨噬细胞浸润肾组织也是DN发展的重要因素。研究显示，氧化修饰的脂蛋白(Ox-LDL)和糖化蛋白可刺激内皮细胞、系膜细胞表达MCP-1，呈剂量依赖性[5,10,11]，Ang Ⅱ也可上调MCP-1，抑制Ang Ⅱ可下调DN肾组织内MCP-1表达[6]。因此，我们推测DN患者MCP-1高表达可能与Ang Ⅱ、糖化蛋白和Ox-LDL的增高有关。有作者研究显示，DN肾小球内MCP-1表达正常[1]，而我们的研究结果显示DN肾小球内MCP-1表达增高($P<0.05$)，但病变间差异不明显，而小管间质MCP-1的结果与我们一致。由于肾小球内糖化蛋白、Ox-LDL等沉积的增多，可能是DN患者MCP-1表达增高的原因。临床和实验研究均显示，ACEI和Ang Ⅱ受体拮抗剂可延缓DN发展，认为其主要抑制Ang Ⅱ的促增殖和促硬化的作用。我们研究显示，ACEI和Ang Ⅱ受体拮抗剂抑制DN患者尿液MCP-1水平，间接反映其抑制小管间质MCP-1的表达，因而RAS可刺激小管间质和肾小球表达MCP-1，这可能是Ang Ⅱ的直接作用或间接作用细胞合成MCP-1。有研究认为，Ang Ⅱ维持肾小球内高压而引起的机械刺激促发MCP-1表达，而系统的高血压则是动脉壁MCP-1高表达的原因[12]。我们结果显示DN患者尿液MCP-1水平与尿24 h蛋白定量呈正相关，可能与大量蛋白尿对小管间质的作用有关，蛋白尿可激活小管细胞膜，小管细胞基底侧分泌趋化因子MCP-1[13]。单核巨噬细胞释放多种活性介质参与肾损害[10]。MCP-1趋化单核/巨噬细胞于DN肾组织内，可介导溶酶体酶释放，胶元产生，产生氧自由基，并可介导巨噬细胞表达TGFβ1而促进病变的发生发展。正常情况下，巨噬细胞具有清除糖化蛋白和Ox-LDL而阻止肾功能恶化，但大量活化的巨噬细胞具有产生多种活性介质而加剧肾功能损害。因此，DN小管间质内MCP-1大量表达使巨噬细胞过度激活使其致病作用凸现。

总之，我们的研究表明，MCP-1参与DN的发生发展，尤其与小管间质病变的进展有关，可能与趋化和活化单核/巨噬细胞有关，而ACEI和氯沙坦可抑制MCP-1表达和释放，可能是防治小管间质损害的有效治疗手段之一。

参考文献：

[1] Wada T, Furuichi K, Sakai N, *et al*. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 58(3): 1492—1499.

[2] Cushing S D, Berliner J A, Valente A J, *et al*. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(13): 5134—5138.

[3] Mogensen C E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic: orgin and development of ideas[J]. Diabetologia, 1999, 42(1): 263—285.

[4] Cooper M E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy[J]. Lancet, 1998, 352(1): 213—219.

[5] Banba N, Nakamura T, Matsumura M, *et al*. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein with diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 58(2): 684—690.

[6] Kato S, Luyckx N A, Ots M, *et al*. Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats[J]. Kidney Int, 1999, 56(3): 1037—1048.

[7] Wang Y, Chen J, Tay Y C, *et al*. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(10): 1537—1545.

[8] Schneider A, Panzer U, Zahner G, *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor-β[J]. Kidney Int, 1999, 56(1): 135—144.

[9] Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, *et al*. Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activities and phases of human IgA nephropathy[J]. J Leukoc Biol, 1998, 63(4): 493—499.

[10] Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, *et al*. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation[J]. Diabetes, 1997, 46(12): 2075—2081.

[11] Takahara N, Kashiwagi A, Nishio Y, *et al*. Oxidized lipoproteins found in patients with NIDDM stimulate radical-induced monocyte chemoacttractant protein-1 mRNA expression in cultured human endothelial cells[J]. Diabetologia, 1997, 40(6): 662—670.

[12] Capers Q 4th, Alexander R W, Lou P, *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissue of hypertensive rats[J]. Hypertension, 1997, 30(6): 1397—1402.

[13] Wang S N, LaPage J, Hirschberg R, *et al*. Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 57(3): 1002—1014.

(编辑 陈聪连)

1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net