

## 真武汤对 2 型心肾综合征模型大鼠心脏和肾脏的保护作用

吴奕章, 韦震鸣, 吴英智, 王慧敏, 傅 强, 李志樑\*

(南方医科大学珠江医院心血管内科, 广东 广州 510282)

**[摘 要]** **目的:** 探讨真武汤对 2 型心肾综合征大鼠心脏和肾脏的保护作用。**方法:** 通过结扎左冠状动脉前降支联合肾大部分切除手术构建 2 型心肾综合征大鼠模型。32 只 SD 大鼠随机分成真武汤低、中、高浓度干预组和对照组。干预组分别给予不同生药量的真武汤灌胃, 对照组给予等剂量蒸馏水灌胃。干预结束后比较大鼠的生化指标、心脏超声检测和免疫组化结果。**结果:** 高浓度组血尿素氮、血肌酐较对照组明显降低, 尿硫酸吡啶酚较对照组明显升高, 且高浓度组血尿素氮较低浓度组明显降低 ( $P<0.05$ )。中浓度组血尿素氮、血肌酐较对照组明显降低 ( $P<0.05$ )。低、中、高浓度组左室后壁(收缩期)、心排量、每搏输出量较对照组明显增加 ( $P<0.05$ )。另外高浓度组较对照组左室内径(舒张)和左室容积(收缩)明显增加 ( $P<0.05$ )。Masson 染色、Collagen I 免疫荧光染色、TGF- $\beta$  免疫荧光染色均表明低、中、高浓度组的心脏和肾脏组织纤维化较对照组减轻。**结论:** 真武汤对 2 型心肾综合征大鼠心脏和肾脏具有一定的保护作用。该作用可能通过增加尿素氮排出和减轻组织纤维化来实现。

**[关键词]** 真武汤; 心肾综合征; 纤维化; 硫酸吡啶酚

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)05-0526-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170502

## Protective effect of Zhenwu Decoction on heart and renal tissue of Type 2 CRS model rats

Wu Yizhang, Wei Zhenming, Wu Yingzhi, Wang Huimin, Fu Qiang, Li Zhiliang\*

(Department of Cardiology, Zhujiang Hospital of Guangzhou Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the Protective effect of Zhenwu Decoction on heart and renal tissues of type 2 CRS model rats. **Methods:** We built type 2 CRS model rats by combining ligation of left descending coronary artery and subtotal nephrectomy. Thirty-two rats were randomly divided into low, middle, high dose treatment and control groups. Treatment groups were given different concentration but same volume decoction for lavage and control group was treated with same amount of distilled water. Serum index, echocardiogram and immunohistochemical results were compared. **Results:** Compared with the control group, the high dose treatment group has reduced serum Cr and BUN level but higher excretion of urine indoxyl-sulfate ( $P<0.05$ ). Serum Cr and BUN levels were lower in middle dose treatment group than the control group ( $P<0.05$ ). All treatment groups had a higher amount of Lvpw(systolic), CO and SV than the control group. Addition, the high dose treatment group has increased diameter and volume of left ventricle. Masson staining, Collagen I and TGF- $\beta$  immunofluorescence results all demonstrate less fibrosis in heart and kidney tissues of the treatment groups than the control group. **Conclusion:** Zhenwu Decoction has protective effects on heart and renal tissue of Type 2 CRS model rats. This effect may be achieved by increase uremic toxin excretion and ameliorating fibrosis.

**[Key words]** Zhenwu Decoction; cardiorenal syndrome; fibrosis; indoxyl-sulfate

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):526-531, 553]

心脏和肾脏同为维持人体循环稳态的重要器官, 两者之间存在重要的相互影响, 其中一个器官的疾病常容易引起另一器官的损伤。随着两器官之间

关联的研究逐渐深入, Ronco 等<sup>[1]</sup>于 2008 年第一次提出普遍认可的心肾综合征概念并将其分为 5 型。其中 2 型心肾综合征指慢性心功能异常导致的慢性肾脏疾病。ADHERE 研究通过观察 118 465 例因急性心力衰竭入院的患者发现其中 84% 的人有不同程度的肾功能异常<sup>[2]</sup>。与高患病率相对的是目前贫乏的治疗手段和较差的预后。常规抗心衰、肾衰药物

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81573732); 广东省自然科学基金项目(2015A030313304)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: lizhiliang020@126.com

治疗常难以取得满意的疗效,而透析则被认为是 2 型肾综合征相对有效的治疗方案<sup>[3-4]</sup>。除了西医治疗外,中医治疗由于其整体理念可能对该类疾病有更好的疗效。

真武汤出自《伤寒论》,具有温阳利水之功效,是中医常用的祛湿剂。其辩证描述与 2 型肾综合征患者的临床症状有很多相似之处。目前已经有大量研究将真武汤应用于慢性心衰和慢性肾衰的治疗,均取得了一定疗效<sup>[5-6]</sup>。基础研究方面也逐渐阐明治疗作用的机制<sup>[7-9]</sup>。然而目前尚未有关于真武汤应用于 2 型肾综合征模型大鼠的研究。本研究通过结扎左冠状动脉前降支联合肾大部分切除手术构建 2 型肾综合征大鼠模型,真武汤干预后观察生化指标、功能学、组织学的变化,探讨真武汤对 2 型肾综合征大鼠心脏和肾脏的保护作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

健康 200~250 g SD 大鼠 [许可证号 SCXK (粤) 2011-0015, 南方医科大学实验动物中心]。真武汤按第 7 版中医方剂学中所述,取茯苓 9 g、白芍 9 g、白术 6 g、生姜 9 g、附子 9 g 制成。上述中药均购于南方医科大学珠江医院中药房。肌酐及尿素氮试剂盒(南京建成生物工程研究所)。大鼠肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  试剂盒(太仓依科赛生物科技有限公司)。硫酸吲哚酚(Indican Assay Kit)试剂盒(Sigma-Aldrich 公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组

将大鼠随机分成对照组( $n=8$ )、真武汤低浓度组(生药量 4 g/kg,  $n=8$ )、中浓度组(生药量 8 g/kg,  $n=8$ )、高浓度组(生药量 12 g/kg,  $n=8$ )。

#### 1.2.2 造模

予 3%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔麻醉大鼠,待大鼠呈麻醉状态后仰卧固定大鼠,行气管插管,应用大鼠呼吸机(Harvard Apparatus VentElite)辅助呼吸,沿胸骨左缘第 3~5 肋间逐层钝性分离皮肤、胸肌、肋间肌,暴露心脏并打开心包,在左心耳和肺动脉圆锥中线平左心耳下缘 2 mm 处用 6-0 线结扎左冠状动脉前降支。可见左室前壁心尖部颜色明显呈缺血改变,心电图仪(邦健 ECG-101A)检测显示前壁导联 ST 段抬高。术后逐层缝合。2 周后予同样方法麻醉、固定大鼠。作腹中线切口,剥去肾包膜并结扎右肾肾蒂后切除右肾。分离左肾肾蒂脂肪组织,暴露肾动脉及其分支血管。结扎两支前侧分支血管中

的一支及背侧分支血管,以观察到肾脏明显变白为准。术后逐层缝合。

#### 1.2.3 给药

造模手术 2 周后开始给药。将真武汤汤剂按不同生药量浓缩成相同标准剂量汤剂灌胃,对照组给予同等量蒸馏水灌胃。

#### 1.2.4 心脏超声检查

给药 2 周后在异氟烷气体麻醉下,用超声仪(Vevo 2100 Imaging System)行心脏超声检查,检测项目包括左室前壁厚度(收缩期、舒张期)、左室后壁厚度(收缩期、舒张期)、左室内径(收缩期、舒张期)、左室容积(收缩末期、舒张末期)、心排量、射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)及每搏输出量(SV)。

#### 1.2.5 生化指标检测

采用心尖取血法收集大鼠血液标本,离心(4℃, 3 000 r/min, 10 min)后 -80℃保存。代谢笼收集大鼠尿液,计算 24 h 尿量,尿液标本置于 -80℃保存。血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、血 TNF- $\alpha$ 、尿硫酸吲哚酚(IS)均采用前述试剂盒检测。

#### 1.2.6 心脏及肾脏组织免疫荧光染色

心尖取血后开胸、开腹取出心脏和肾脏组织,置于 4%甲醛溶液中固定 24 h 后进行脱水、包埋、切片处理。按标准步骤进行 Masson 染色、转化生长因子(TGF)- $\beta$  及 Collagen I 免疫荧光染色。用 Image Pro Plus 软件分析染色、荧光面积,作定性对比。

### 1.3 统计学方法

计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,使用 SPSS22.0 软件处理,组间分析采用 one-way ANOVA 方法,组间两两分析采用 Bonferroni 方法。 $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

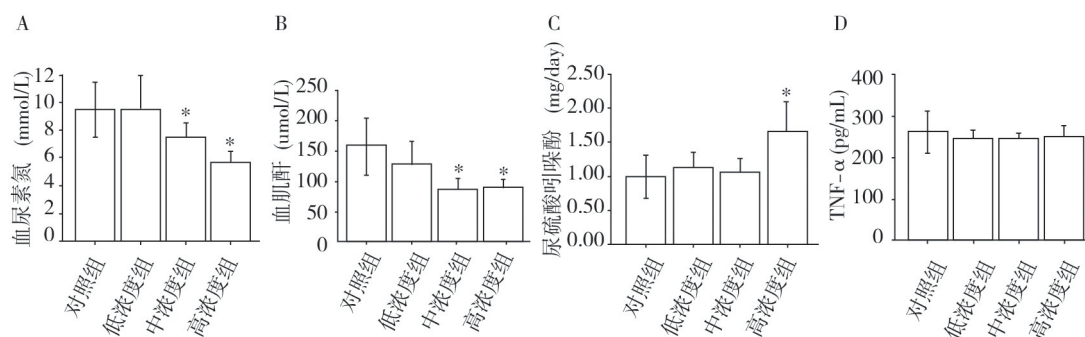
## 2 结果

### 2.1 大鼠生化指标对比

高浓度组血尿素氮、血肌酐较对照组明显降低( $P<0.05$ ),尿硫酸吲哚酚较对照组明显升高( $P<0.05$ ),且高浓度组血尿素氮较低浓度组明显降低( $P<0.05$ )。中浓度组血尿素氮、血肌酐较对照组明显降低( $P<0.05$ )。各组血 TNF- $\alpha$  指标无明显差异。低浓度组各项指标与对照组均无明显差异(图 1)。

### 2.2 大鼠心脏超声结果

低、中、高浓度组左室后壁(收缩期)、心排量、每搏输出量指标较对照组明显增加( $P<0.05$ )。高浓度组较对照组左室内径(舒张期)和左室容积(收缩期)明显增加( $P<0.05$ )。其余指标各组无明显差异(表 1, 图 2)。



与对照组相比,\* $P<0.05$ ;与低浓度组相比,\* $P<0.05$ 。

图 1 各组 2 型心肾综合征模型大鼠生化指标比较

Figure 1 Comparison of biochemical index of different groups of type2 CRS rats

表 1 各组 2 型心肾综合征模型大鼠心脏超声指标比较

Table 1 Comparison of echocardiogram parameters of different groups of type2 CRS rats ( $\bar{x}\pm s$ )

	对照组	低浓度组	中浓度组	高浓度组
左室前壁(舒张期)(mm)	1.96±0.49	1.71±0.54	1.68±0.47	1.53±0.61
左室前壁(收缩期)(mm)	3.01±0.81	2.81±0.91	2.69±0.83	2.42±1.05
左室后壁(舒张期)(mm)	1.51±0.56	1.95±0.35	1.95±0.42	1.77±0.26
左室后壁(收缩期)(mm)	2.12±0.96	3.29±0.55*	3.33±0.67*	3.03±0.31*
心排量(mL/min)	42.06±14.04	69.85±8.28*	69.21±18.64*	71.14±9.17*
左室内径(舒张期)(mm)	6.15±1.26	7.56±1.31	7.36±0.81	8.63±1.60*
左室内径(收缩期)(mm)	4.04±1.62	4.66±1.87	4.24±1.60	6.12±2.50
射血分数(%)	63.23±20.81	67.22±17.33	69.55±1.60	54.99±23.60
左室短轴缩短率(%)	36.65±14.33	40.28±13.52	43.36±17.67	31.69±15.82
每搏输出量(μL)	112.86±38.72	192.75±24.28*	194.67±43.95*	198.31±32.38*
左室容积(舒张期)(μL)	200.33±100.65	314.00±127.02	290.11±73.11	423.84±169.97
左室容积(收缩期)(μL)	87.48±95.19	121.25±113.44	95.44±69.62	225.53±188.25*

与对照组相比,\* $P<0.05$ 。

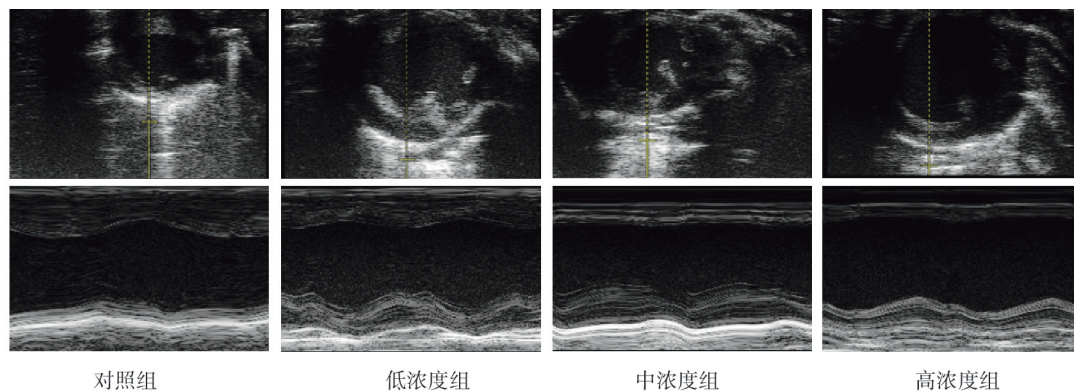


图 2 各组 2 型心肾综合征模型大鼠心脏超声图像

Figure 2 Comparison of echocardiogram of different groups of type2 CRS rats

### 2.3 大鼠心脏组织免疫组化结果

Masson 染色显示肌纤维呈红色,肌纤维之间的胶原组织呈蓝色。各组肌纤维排列紊乱,连续性差。

各药物干预组的胶原组织比例均低于对照组,肌纤维之间间隙相对较小(图 3)。免疫荧光染色示各组肌纤维中均有荧光的 TGF-β 和 Collagen I。TGF-β



免疫荧光染色显示各组心肌组织中均存在明显成块荧光区域,但高、中浓度组荧光面积和强度较低浓度组、对照组减少(图 4)。Collagen I 免疫荧光染色表明对照组、低、中浓度组均有成块荧光区域,但低、中浓度组面积相对较小,高浓度组荧光区域多呈散在点状分布(图 5)。

2.4 大鼠肾脏组织免疫组化结果

Masson 染色显示肾小管上皮细胞和部分肾小球呈红染,部分肾小球和肾间质含有胶原组织呈蓝色。对照组肾小管上皮细胞萎缩明显,间质和大部分肾小球呈蓝色。随着浓度的增高,胶原比例逐渐下降,肾小球蓝染减少(图 6)。免疫荧光染色肾小球细胞、肾小管上皮细胞、肾间质均有红色荧光的 TGF- $\beta$  和 Collagen1。TGF- $\beta$  结果表明对照组肾小管上皮细胞存在大量荧光区域。低、中、高浓度组荧光面积和强度较对照组均减少,中、高浓度组减少明显(图 7)。Collagen I 结果显示各组均有点状荧光散布在肾

脏组织各处。相较对照组,各药物组荧光强度和面积减少(图 8)。

3 讨 论

随着慢性心功能不全患者的增多,2 型心肾综合征患者的患病率也随之上升<sup>[10]</sup>。由于该综合征研究的日益增多,心肾之间的相互作用也逐渐阐明。心功能不全情况下常由于心脏收缩或舒张功能异常引起血管收缩、RAAS 系统紊乱、心肌和肾小管细胞肥大或纤维化引起肾功能异常。肾功能异常反过来又通过电解质紊乱、贫血等因素加重心功能的衰竭<sup>[11]</sup>。组织纤维化作为恶性循环的一个重要环节一直是慢性心脏和肾脏病的研究重点。其中尿素素在体内的堆积极易引起肾小球硬化、间质纤维化。

硫酸吡啶酚近年来逐渐被认为是尿素素的一员<sup>[12]</sup>,主要由吡啶经肝脏代谢产生。通常情况下大部分经肾脏排出。当肾功能异常时其排出量下降,在体

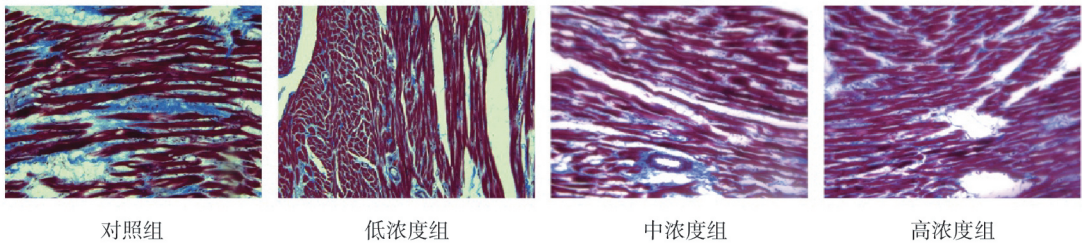


图 3 各组 2 型心肾综合征模型大鼠心肌 Masson 染色结果(×200)

Figure 3 Micrographs of heart tissue with Masson staining of different groups of rats (×200)

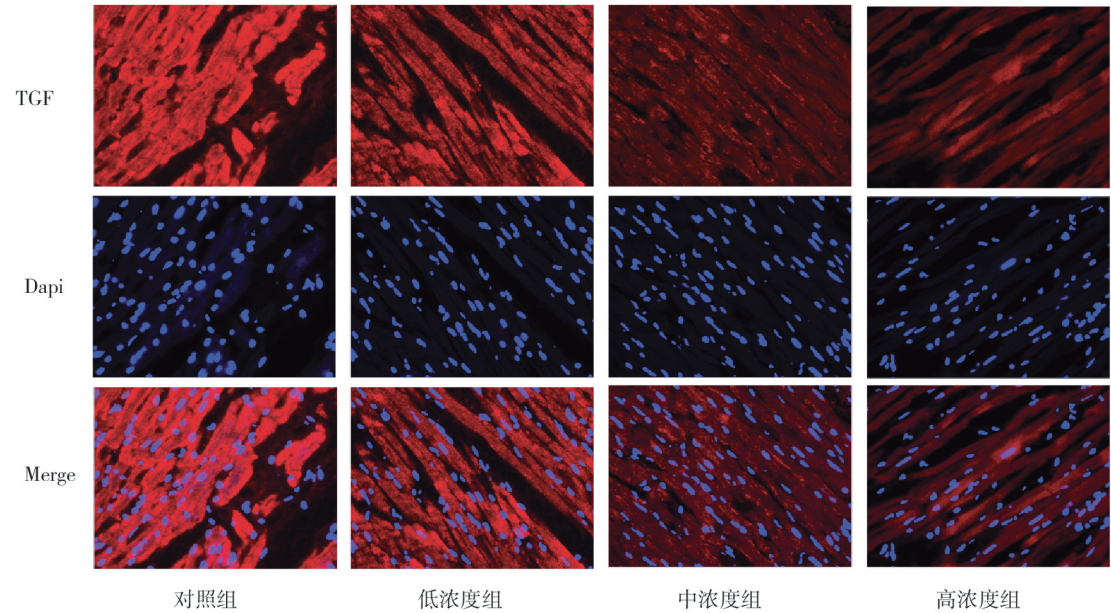


图 4 各组 2 型心肾综合征模型大鼠心肌 TGF- $\beta$  免疫荧光结果(×400)

Figure 4 Fluorescence micrographs of heart tissue with TGF- $\beta$  of different groups of rats(×400)



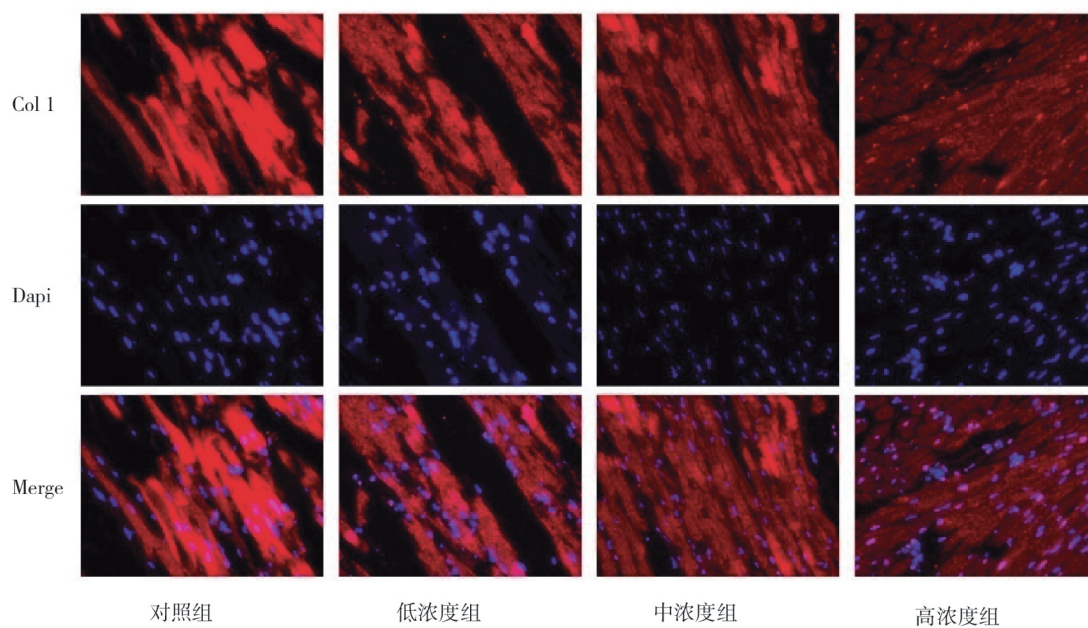


图 5 各组 2 型心肾综合征模型大鼠心肌 Collagen I 免疫荧光结果 (×400)

Figure 5 Fluorescence micrographs of heart tissue with Collagen I of different groups of rats (×400)

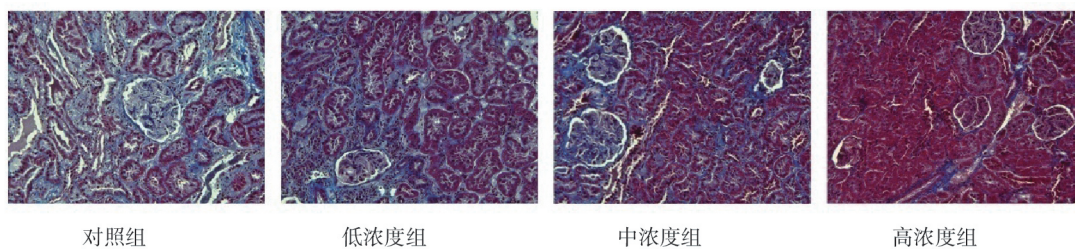


图 6 各组 2 型心肾综合征模型大鼠肾脏 Masson 染色结果 (×200)

Figure 6 Micrograph of kidney tissue with Masson staining of different groups of rats (×200)

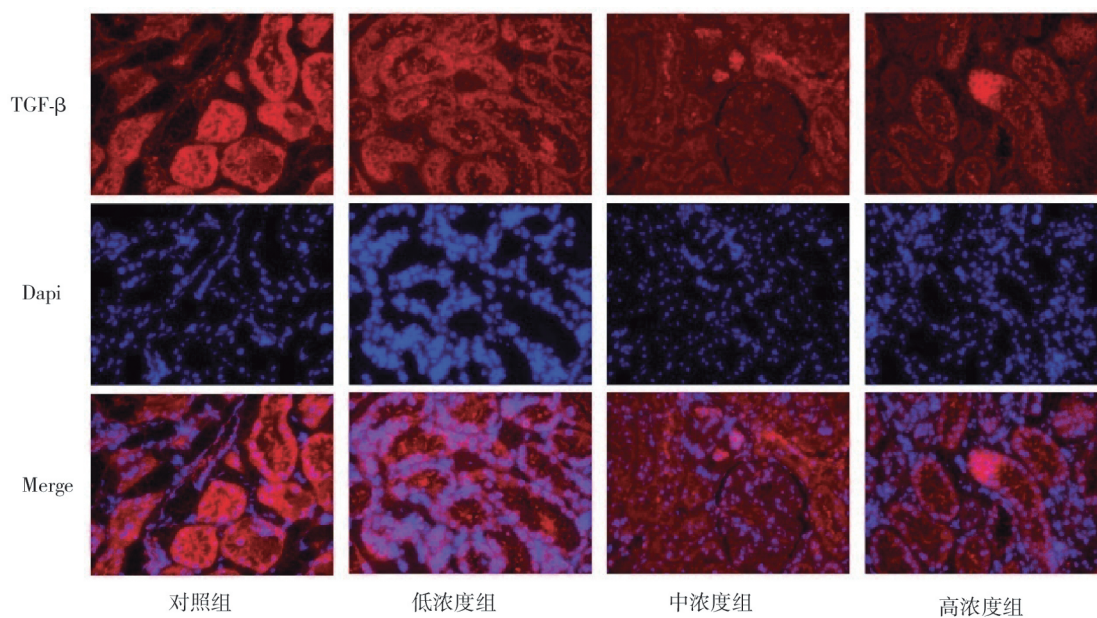


图 7 各组 2 型心肾综合征模型大鼠肾脏 TGF-β 免疫荧光结果 (×400)

Figure 7 Fluorescence micrographs of kidney tissue with TGF-β of different groups of rats (×400)

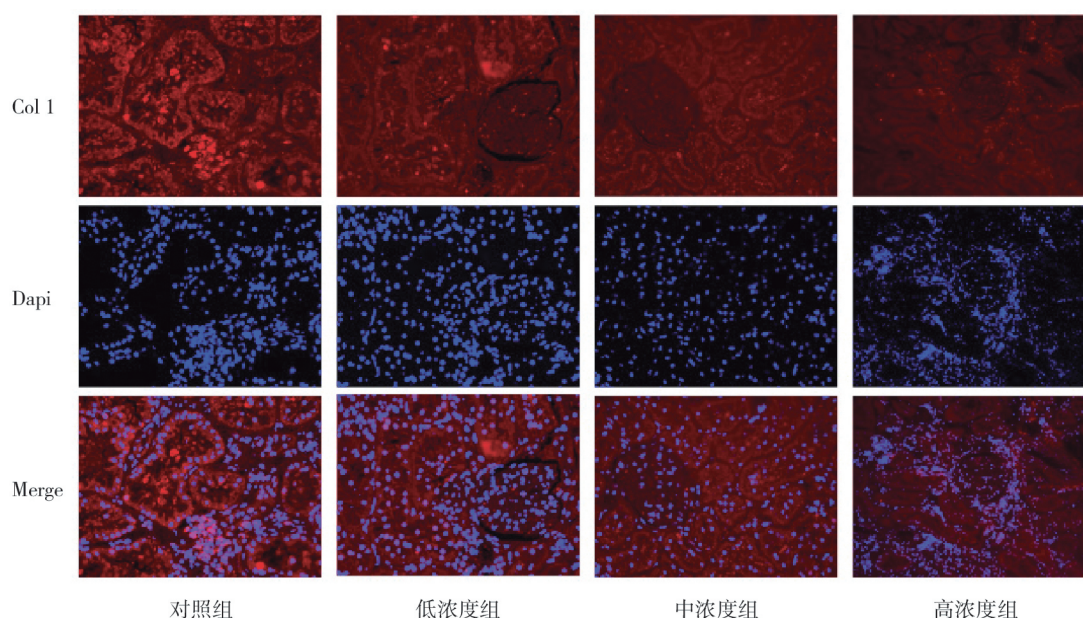


图 8 各组 2 型肾综合征模型大鼠肾脏 Collagen I 免疫荧光结果( $\times 400$ )

Figure 8 Fluorescence micrographs of kidney tissue with Collagen I of different groups of rats( $\times 400$ )

内堆积产生毒性<sup>[13-14]</sup>。有研究表明服硫酸吡啶酚可以加快肾小球硬化和肾功能衰竭<sup>[15]</sup>,在肾小管细胞内通过激活 RAAS 系统和抑制 Klotho gene 表达导致组织纤维化<sup>[16-18]</sup>。近来有研究报道硫酸吡啶酚可以通过激活肾素受体参与 TGF- $\beta 1$  与  $\alpha$ -SMA 在近段小管细胞的表达<sup>[18]</sup>。另一方面使用 AST-200 可以减少病人体内硫酸吡啶酚的堆积,从而降低血浆 TGF- $\beta 1$  水平<sup>[19]</sup>。TGF- $\beta$  目前已公认会促进成纤维细胞的生长以及细胞外基质的合成。而 Wang 等<sup>[20]</sup>则发现 TGF- $\beta 1$  可以通过抑制 microRNA-29 来促进胶原蛋白的合成和肾脏纤维化。因此本研究推断该促纤维化作用也存在于心肌细胞。

本研究血清结果表明,高浓度真武汤治疗组尿素氮肌酐明显低于对照组,中浓度治疗组血肌酐也较对照组下降。心脏超声检测结果亦提示干预组的每搏输出量和心排量较对照组升高,一定程度上说明了干预组较对照组心功能和肾功能的改善。而高浓度干预组每天尿硫酸吡啶酚排出量明显高于对照组和其它药物干预组,免疫荧光结果也表明高浓度干预组的 TGF- $\beta 1$  和 Collagen I 表达均较其他组有所下降。结合前述分析可以推断高浓度真武汤可以通过增加硫酸吡啶酚的排出从而降低 TGF- $\beta 1$  的表达,进一步减少 Collagen I 的合成,缓解肾脏和心脏的纤维化程度,改善心肾功能,起到保护作用。当然肾功能的改善也可以增加硫酸吡啶酚的排出,减少其在体内堆积产生致纤维化作用,因此仍需进

一步实验检验真武汤是否会通过其它抗纤维化通路发挥保护作用。

#### [参考文献]

- [1] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52(19): 1527-1539
- [2] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the adhere database [J]. Journal of cardiac failure, 2007, 13(6): 422-430
- [3] Bosch J, Rios-Nogales Garces LA. Ultrafiltration in heart failure with cardiorenal syndrome [J]. The New England journal of medicine, 2013, 368(12): 1158
- [4] Anand IS. Cardiorenal syndrome: A cardiologist's perspective of pathophysiology [J]. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2013, 8(10): 1800-1807
- [5] 欧阳秋芳, 黄子扬, 赵红佳, 等. 真武汤对心肾综合征患者肾微循环及肾功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 27-29
- [6] 贾满仓. 真武汤治疗慢性心力衰竭 52 例临床分析[J]. 中医临床研究, 2011, 3 (20): 21-22
- [7] 陈 琪, 李志樑, 刘 北, 等. 真武汤对大部分肾切除所致尿毒症心肌病小鼠心脏的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35 (12): 1725-1728
- [8] 李莎莎, 肖 雪, 韩 凌, 等. 真武汤对肾纤维化大鼠血清和肾脏组织中 sod 活力、mda 含量的影响[J]. 中药药 (下转第 553 页)



- [3] Zhou W, Pan H, Yun L, et al. Up-regulation of S100A16 expression promotes epithelial-mesenchymal transition via Notch1 pathway in breast cancer[J]. *Biomed Sci*, 2014, 21: 97
- [4] Saito K, Kobayashi M, Sato Y, et al. S100A16 is a prognostic marker for lung adenocarcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16): 7039-7044
- [5] Zhu W, Xue Y, Li D, et al. S100A16 promotes cell proliferation and metastasis via AKT and ERK cell signaling pathways in human prostate cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, doi: 10.1007/s13277-016-5096-9
- [6] Li D, Zhang R, Liu Y, et al. S100A16 inhibits osteogenesis but stimulates adipogenesis[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(5): 3465-3473
- [7] Zhang R, Su D, Liu Y, et al. Estrogen suppresses adipogenesis by inhibiting S100A16 expression[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 52(3): 235-244
- [8] Identification of S100A16 as a novel adipogenesis promoting factor in 3T3-L1 cells[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3): 903-911
- [9] Domínguez B, Pardo BG, Noia M, et al. Microarray analysis of the inflammatory and immune responses in head kidney turbot leucocytes treated with resveratrol[J]. *Internat Immunopharmacology*, 2013, 15(3): 588-596
- [10] Fernandez-Becker NQ, Moss AC. In silico analysis of T-bet activity in peripheral blood mononuclear cells in patients with inflammatory bowel disease (IBD)[J]. *In Silico Biol*, 2009, 9(5-6): 355-363
- [11] Marenholz I, Heizmann CW. S100A16, a ubiquitously expressed EF-hand protein which is up-regulated in tumors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(2): 237-244
- [12] Zhang RH, Zhu WD, Du XL, et al. S100A16 mediation of weight gain attenuation induced by dietary calcium[J]. *Metabolism*, 2012, 61(2): 157-163
- [13] 黄 琼, 刘梦兰, 刘云等. S100A16 在饮食诱导肥胖大鼠中的作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(1): 7-11

[收稿日期] 2017-01-07

(上接第 531 页)

- 理与临床, 2012, 28(2): 18-20
- [9] 朱章志, 龙新生. 加味真武汤对充血性心衰模型血流动力学及血管紧张素 II 的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2001, 12(05): 342-344
- [10] Bagshaw SM, Cruz DN. Epidemiology of cardiorenal syndromes [J]. *Contributions to Nephrology*, 2010, 165(1): 68-82
- [11] Andrukonis K, Bell C, Bodine L, et al. Cardiorenal syndrome: Understanding the connections between cardiac and renal disease [J]. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 2014, 27(2): 12-17
- [12] Leong SC, Sirich TL. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies[J]. *Toxins*, 2016, 8(12): 358
- [13] Deguchi T, Nakamura M, Tsutsumi Y, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of uraemic indoxyl sulphate in rats[J]. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 2003, 24(8): 345-355
- [14] Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41281
- [15] Enomoto A, Takeda M, Tojo A, et al. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002, 13(7): 1711-1720
- [16] Sun C Y, Chang S C, Wu M S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34026
- [17] Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation[J]. *Kidney International*, 2012, 81(7): 640-650
- [18] Saito S, Shimizu H, Yisireyili M, et al. Indoxyl sulfate-induced activation of (pro)renin receptor is involved in expression of *tgf-beta1* and  $\alpha$ -smooth muscle actin in proximal tubular cells[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1899-1907
- [19] Iida S, Kohno K, Yoshimura J, et al. Carbonic-adsorbent ast-120 reduces overload of indoxyl sulfate and the plasma level of *tgf-β1* in patients with chronic renal failure[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2006, 10(4): 262-267
- [20] Wang B, Komers R, Carew R, et al. Suppression of microrna-29 expression by *tgf-β1* promotes collagen expression and renal fibrosis[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, 23(2): 252-265

[收稿日期] 2016-12-13