

全反式维甲酸对阿霉素肾病小鼠肾脏保护作用研究

王晓丽, 崔晶晶, 阳海平, 刘 伟, 李 秋

(重庆医科大学附属儿童医院临床免疫研究室, 重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨全反式维甲酸(All-trans retinoic acid, ATRA)对阿霉素肾病模型小鼠的肾脏保护作用。方法:将 30 只 BALB/c 小鼠,随机分为正常组、阿霉素肾病模型组(模型组)和阿霉素肾病 ATRA 治疗组(ATRA 治疗组),分别腹腔注射给药至 10 周。免疫组化分析肾脏凋亡蛋白 Fas 抗原及 Fas 抗原配体(Fas ligand, FasL)的表达水平,Real-time PCR 技术检测肾脏 Fas 抗原、FasL 的 mRNA 表达。结果:模型组与对照组比较,尿蛋白、血脂总胆固醇(Total cholesterin, TC), (3.09 ± 0.89) mmol/L、甘油三酯(Triglyceride, TG), (1.33 ± 0.29) mmol/L 水平明显升高(P 值均小于 0.05);ATRA 治疗组与模型组比较 TC、TG 分别为 (1.27 ± 0.31) mmol/L、 (1.12 ± 0.45) mmol/L 明显降低(P 均小于 0.05)。免疫组化分析:模型组与正常组比较, Fas 抗原、FasL 表达增加,分别为 (650.141 ± 153.997) 、 (350.190 ± 204.220) ,且差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组与模型组比较, Fas 抗原、FasL 表达减少,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。Real-time PCR 分析,模型组与正常组相比较,肾组织的 Fas 抗原、FasL 的表达明显升高,分别为 (2.953 ± 1.558) 、 (3.680 ± 0.273) ($P < 0.05$);ATRA 治疗组与模型组相比较 Fas 抗原、FasL 明显增强,分别为 (0.601 ± 0.249) 、 (0.729 ± 0.730) ($P < 0.05$)。结论:ATRA 可能通过降低肾脏 Fas 抗原、FasL 的表达而对肾脏起到保护作用。

作者介绍:王晓丽(1983-),女,硕士,

研究方向:肾病综合征的发病机制。

通信作者:李 秋,女,教授,Email:liqiu809@126.com。

基金项目:教育部博士点基金资助项目(编号:20095503110003);重庆医科大学校级重点课题基金资助项目(编号:重医大[2010]22 号-XBZD201013)。

在肺组织慢性炎症或肿瘤发生中的作用仍需得到更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352: 1685-1695.
- [2] Cannon C P. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(12A): 5L-9L.
- [3] Chen Y, Ruan X Z, Li Q, et al. Inflammatory cytokines disrupt LDL-receptor feedback regulation and cause statin resistance: a comparative study in human hepatic cells and mesangial cells[J]. Am J Phys, 2007, 293(3): 680-687.
- [4] Out R, Hoekstra M, Reeni B, et al. Macrophage ABCG1 deletion disrupts lipid homeostasis in alveolar macrophages and moderately influences atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(10): 2295-2300.
- [5] Lian X, Yan C, Qin Y, et al. Neutral lipids and peroxisome proliferator-activated receptor- γ control pulmonary gene expression and inflammation triggered pathogenesis in lysosomal acid lipase knockout mice[J]. Am J Pathol, 2005, 167(3): 813-821.
- [6] Ma K L, Ruan X Z, Powis S H, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 770-781.

[7] 陈昱杨, 陈 曜, 赵 蕾, 等. 炎症干扰 PPAR γ -LXR α -ABCA1 途径介导的肾小球系膜细胞胆固醇外流[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2400-2404.

Chen Y Y, Chen Y, Zhao L, et al. Inflammation disrupts cholesterol efflux in human kidney mesangial cells via PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2010, 26(12): 2400-2404.

[8] McNeish J, Aiello R J, Guyot D, et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1[J]. PNAS, 2000, 97(8): 4245-4250.

[9] Baldón á, Tarr P, Vales C, et al. Deletion of the transmembrane transporter ABCG1 results in progressive pulmonary lipidosis[J]. J Bio Chem, 2006, 281(39): 29401-29410.

[10] Besnard V, Wert S E, Stahlman M T, et al. Deletion of scap in alveolar type II cells influences lung lipid homeostasis and identifies a compensatory role for pulmonary lipofibroblasts[J]. J Biol Chem, 2009, 284(6): 4018-4030.

[11] Ishida B Y, Blanche P J, Nichols A V, et al. Effects of atherogenic diet consumption on lipoproteins in mouse strains C57BL/6 and C3H[J]. J Lipid Res, 1991, 32(4): 559-568.

[12] Sutherl L M, Edwards Y S, Murray A W. Alveolar type II cell apoptosis[J]. Comp Biochem Phys A, 2001, 129(1): 267-285.

[13] Foster K A, Oster C G, Mayer M M, et al. Characterization of the A549 cell line as a type II pulmonary epithelial cell model for drug metabolism[J]. Exp cell Res, 1998, 243(2): 359-366.

(责任编辑:冉明会)

【关键词】阿霉素肾病;全反式维甲酸;凋亡

【中国图书分类法分类号】R725.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-15

Reno-protective effect of all-trans retinoic acid on adriamycin-induced nephropathic mice

WANG Xiaoli, CUI Jingjing, YANG Haiping, LIU Wei, LI Qiu

(Department of Clinical Immunology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate the reno-protective effect of all-trans retinoic acid (ATRA) on adriamycin (ADR)-induced nephropathic mice. **Methods:** BALB/c mice were randomly divided into normal group, ADR-induced nephropathic group (model group) and ADR-induced nephropathy treated group (ATRA treatment group). After ADR-induced nephropathy model was established in model and ATRA treatment group, intraperitoneal injection in normal and model group and ATRA treatment group was performed till the 10th week. Expression of Fas antigen and Fas ligand (FasL) was measured by immunohistochemistry and their mRNA expressions were detected by Real-time PCR. **Results:** Urinary protein excretion, serum total cholesterol (TC), (3.09 ± 0.89) mmol/L and triglyceride (TG), (1.33 ± 0.29) mmol/L were obviously increased in model group compared with those in normal group (all $P < 0.05$). TC and TG were (1.27 ± 0.31) mmol/L and (1.12 ± 0.45) mmol/L in ATRA treatment group, obviously increased compared with those in model group (all $P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that expression levels of Fas antigen and FasL were (650.141 ± 153.996) and (350.190 ± 204.220) in model group, obviously higher than those in normal group, $P < 0.05$. Expression levels of Fas antigen and FasL were decreased in ATRA treatment group, compared with those in model group, $P < 0.05$. Real-time PCR analysis showed that mRNA expression levels of Fas antigen and FasL in model group were (0.601 ± 0.249) and (0.729 ± 0.730) , significantly high than those in ATRA treatment group (both $P < 0.05$). **Conclusion:** ATRA can protect kidney damage through decreasing the expression of Fas and FasL.

【Key words】adriamycin-induced nephropathy; all-trans retinoic acid; apoptosis

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是由多种病因引起的肾脏受损致大量蛋白尿以及相应临床表现的综合征。蛋白尿在很多肾小球疾病的分类、发展、演变及肾小球硬化的过程中起着重要作用,其形成主要与裂隙膜信号转导,足细胞的损伤、构像的改变、凋亡和纤维化等因素有关,其中足细胞异常是形成蛋白尿的关键^[1]。长期以来,临床上主要使用糖皮质激素来减轻 NS 患者的蛋白尿。糖皮质激素减轻微小病变型肾病综合征(Minimal change nephritic syndrome, MCNS)患者蛋白尿的作用明显,但对其他病理类型糖皮质激素的作用并不明显。近年来国外研究表明,全反式维甲酸(All-trans retinoic acid, ATRA)有减少蛋白尿,减轻肾小球炎症细胞浸润,抗纤维化的作用^[2]。本研究建立阿霉素肾病小鼠模型^[3],观察 ATRA 对小鼠蛋白尿的影响,以及对肾脏固有细胞凋亡的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

选用 BALB/c 小鼠 30 只,体重 18~20 g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所动物中心提供,批号:SCXK-(军)

20020010。盐酸多柔比星(意大利辉瑞制药公司,规格 10 mg/瓶),ATRA (Sigma Chemical Co.St.Louis, MO, USA),兔抗鼠的 Fas 抗原、FasL 抗原抗体(Fas ligand, FasL)(北京博奥森生物技术有限公司),二抗试剂盒(北京中杉金桥有限公司 PV-9001),DAB 试剂盒(北京康为世纪生物有限公司 CW0125),糖原染色试剂盒(PAS)(福州迈新生物技术开发有限公司 MST-8037),RNA 提取试剂盒(北京白泰克生物技术有限公司 RP1202),逆转录试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司 DRR-047A),Real-time PCR 试剂盒(天根生化科技有限公司 FP202-02),普通代谢笼(北京佳源兴业科技有限公司),考马斯亮蓝蛋白定量试剂盒(天根生化科技有限公司 PA102),引物由 Life Technologies 合成。

1.2 动物模型与分组

将实验小鼠随机分为正常组、模型组和 ATRA 治疗组,每组 10 只。模型组,一次性尾静脉注射阿霉素 10.5 mg/kg;正常组,一次性尾静脉注射等量生理盐水。从阿霉素肾病模型建立成功后 2 周开始,ATRA 治疗组给予 20 mg/(kg·次) ATRA 腹腔注射(3 次/周),ATRA 溶解在玉米油中;正常组和模型组腹腔注射给予等次、等量玉米油,3 次/周,干预至 10 周^[4]。实验期间,所有动物均饲养在重庆医科大学附属儿童医院实验动物中心的 SPF 级环境中,批号:SYXK(渝)2007-00016,保持在 7:00/19:00,亮/暗周期,室温 22℃~24℃,湿度 50%~70%。所有动物均自由进食、饮水。

1.3 标本的采集和保存

1.3.1 24 h 尿液 用小鼠代谢笼收集尿液,分别将小鼠放置于代谢笼中 24 h,禁食不禁水。分别于第 0、6、10 周末收集 24 h 尿液,收集的 24 h 尿液离心后于 -20 ℃ 保存。

1.3.2 血清 于第 10 周末实验结束时,10%水合氯醛(3 mg/kg)腹腔注射麻醉后,眼球取血,离心分离血清于 -20 ℃ 保存。考马斯亮蓝定量法检测 24 h 尿蛋白,全自动生化仪(美国 Dimension RxL)直接法检测血清总蛋白(Total protein, TP)、血清白蛋白(Albumin, ALB)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、肌酐(Creatinine, Cr)的含量。

1.3.3 肾组织 动物采血后,取下双侧肾脏,观察肾脏外形。剥离肾脏包膜,右肾上段 1/3 在常规 10%中性甲醛中固定、石蜡包埋制备肾脏病理标本,肾组织石蜡包埋后切片 3 μm,常规 HE、PAS 染色;右肾中段 1/3 分离肾脏皮质于 -80 ℃ 保存,以供提取 RNA 备用。

1.4 肾组织中 Fas 抗原、FasL 的表达检测

采用免疫组织化学二步法。3 μm 厚的肾组织切片,常规脱蜡至水化,一抗 Fas 抗原、FasL 用 0.01 mol/L 的 PBS 按 1:100 进行稀释,二抗为生物素化兔抗鼠 IgG,阴性对照用 PBS 替代一抗,DAB 显微镜控制下显色。通过 Image-Proplus 5.1 软件分析免疫组织化学病理图片,每张病理图片随机选取 5 个视野,用每视野的平均 IOD 来代表蛋白的表达量,后求平均值,用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。

1.5 肾组织中 Fas 抗原、FasL 的 mRNA 表达的检测

按照 RNApure 试剂盒说明书提取肾脏皮质 RNA,1 μg RNA 通过 PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 在 20 μl 体系中进行逆转录。反应产物进行 PCR 扩增。引物由 PRIMER 5 软件设计,Invitrogen 公司合成,序列见表 1。PCR 扩增采用体系,1 μl 逆转录产物作为模板,在 20 μl 的反应体系中扩增特定基因。采用 2^{-ΔCT} 模型组-ΔCT 管家基因-(ΔCT 对照组-ΔCT 管家基因)进行半定量分析,以 GAPDH 作为内参。

表 1 PCR 引物序列

Tab.1 PCR primer sequence

名称	引物序列	产物长度
Fas 上游:5'-CCATGCACAGAAGGGAAGGAGTAC-3'		
抗原 下游:5'-GCCAGGAGAATCGCAGTAGAAGTC-3'		168 bp
FasL 上游:5'-GGAAGACACATATGGAACCGCTC-3'		
下游:5'-GAAGTACAACCCAGTTTCGTTGATC-3'		85 bp

1.6 统计学方法

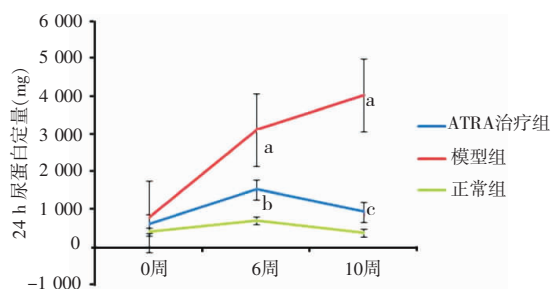
计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组资料间的比较采用 One-way Anova 法分析,方差齐者,采用最小显著差法(LSD 法);方差不齐者,采用 Games-Howell(A)法分析。所有数据均用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析处理。检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组不同时期 24 h 尿蛋白水平比较

见图 1。实验前各组尿蛋白排泄量差异无统计学意义(P

>0.05)。与正常组比较,模型组和 ATRA 治疗组注射阿霉素 2 周后 24 h 尿蛋白始升高,第 4 周出现大量蛋白尿,第 6 周和第 10 周,与正常组比,模型组蛋白尿水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,ATRA 治疗组蛋白尿水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。



a: 与正常组比较, $P<0.05$; b: 与模型组比较, $P<0.05$; c: 与模型组比较, $P<0.01$

图 1 各组不同时期 24 h 尿蛋白水平变化

Fig.1 Changes in 24 h proteinuria levels after adriamycin injection among 3 groups at different periods

2.2 血清生化水平比较

第 10 周末各组小鼠血清生化水平,与模型组相比,正常组血清白蛋白水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),ATRA 治疗组的血清白蛋白水平也明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,正常组的血 TG 和 TC 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),ATRA 治疗组也明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);模型组、正常组和 ATRA 治疗组,3 组之间的血 Cr 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠血清生化水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparation on serum biochemical levels of each group ($\bar{x} \pm s$)

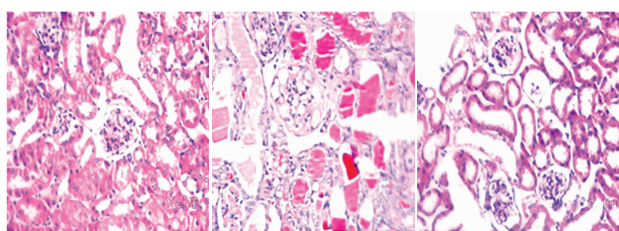
组别	ALB (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Cr (mmol/L)
正常组	26.26 ± 0.97	1.16 ± 0.26	0.76 ± 0.28	5.40 ± 1.81
模型组	21.72 ± 0.78 ^a	3.09 ± 0.89 ^a	1.33 ± 0.29 ^a	6.80 ± 1.76
ATRA 治疗组	29.11 ± 1.04 ^{ac}	1.27 ± 0.31 ^b	1.12 ± 0.45 ^b	5.80 ± 2.68

注:a,与正常组比较, $P<0.05$; b,与模型组比较, $P<0.05$; c,与模型组比较, $P<0.01$

2.3 肾组织病理学改变

2.3.1 肾脏外观 正常组的肾脏色泽暗红,表面光滑,外观不肿胀,大小如常,切面肾皮质髓质界限清晰。模型组的肾脏体积较正常缩小,表面呈细颗粒状,切面见肾皮质髓质分界模糊。ATRA 治疗组肾脏体积无明显缩小,表面呈轻度颗粒感,切面肾皮质髓质分界稍模糊。

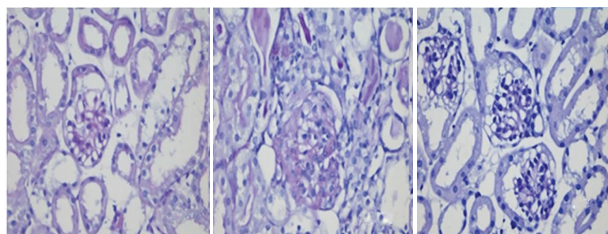
2.3.2 光镜观察 HE 染色和 PAS 染色显示:正常组形态学正常。模型组肾小球血管袢与肾小球囊粘连,部分血管袢血管腔缩小或闭塞,血管袢塌陷萎缩;肾小管上皮细胞可见明显的空泡样改变,部分肾小管萎缩,可见大量的蛋白管型。见图 2、3。



A. 正常组 B. 模型组 C. ATRA 治疗组

图 2 3 组 HE 染色 (HE 染色, 400 ×)

Fig.2 Three groups, HE stain (HE staining, 400 ×)



A. 正常组 B. 模型组 C. ATRA 治疗组

图 3 3 组 PAS 染色 (PAS 染色, 400 ×)

Fig.3 Three groups, PAS stain (PAS staining, 400 ×)

2.4 免疫组织化学检测

正常组 Fas 抗原、FasL 在肾小球不表达,小管及间质组织偶见少量表达。模型组肾小球、小管及间质组织都有表达且明显高于正常组。ATRA 治疗组的肾小球表达量微弱,小管及间质仍见表达但是较模型组已明显减少。通过 Image-Proplus 5.1 的分析,与模型组相比,ATRA 治疗组 Fas 抗原的表达量明显减少,差异有统计学意义 ($P<0.01$),正常组和 ATRA 治疗组两者之间 Fas 抗原的表达量比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);与模型组相比,ATRA 治疗组的 FasL 表达量明显减少,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。正常组和 ATRA 治疗组两者之间 FasL 表达量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3,图 4、5。

表 3 第 10 周末各组肾组织免疫组化 Fas 抗原、FasL 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Immunohistochemistry assessment of Fas antigen and FasL in kidney at 10th week ($\bar{x} \pm s$)

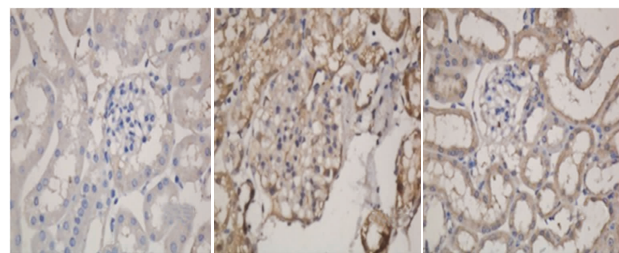
组别	Fas抗原表达量 (IOD)	FasL表达量 (IOD)
正常组	19.163 9 ± 8.868 3	24.154 789 ± 6.012 0
模型组	650.141 6 ± 153.997 0 ^a	350.190 7 ± 204.220 6 ^a
ATRA治疗组	68.346 33 ± 21.484 5 ^{ac}	66.082 437 ± 12.816 9 ^{ab}

注:a,与正常组比较, $P<0.05$;b,与正常组比较, $P<0.05$;c,与模型组比较 $P<0.01$

2.5 Real-time PCR 半定量 Fas 抗原、FasL 的 mRNA 表达水平

在 ATRA 治疗 10 周后,取动物肾脏皮质检测其 mRNA 的表达量。与模型组相比,ATRA 治疗组 Fas 抗原的表达量明显减少,差异有统计学意义 ($P<0.05$),正常组和 ATRA 治疗组两者之间 Fas 抗原的表达量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与模型组相比,ATRA 治疗组的 FasL 表达量明显减

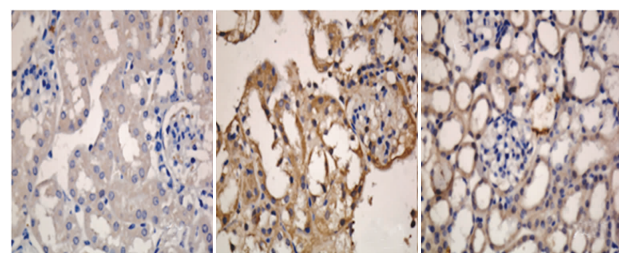
少,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。正常组和 ATRA 治疗组两者之间 FasL 表达量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。



A. 正常组 B. 模型组 C. ATRA 治疗组

图 4 3 组 Fas 抗原表达 (DAB 染色, 400 ×)

Fig.4 Fas antigen expression in three groups (DAB staining, 400 ×)



A. 正常组 B. 模型组 C. ATRA 治疗组

图 5 3 组 FasL 表达 (DAB 染色, 400 ×)

Fig.5 FasL expression in three groups (DAB staining, 400 ×)

表 4 第 10 周末各组肾组织内 Fas 抗原、FasL 的 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Expression of Fas antigen and FasL mRNA in kidney at 10th week ($\bar{x} \pm s$)

组别	Fas抗原的表达量	FasL的表达量
正常组	0.270 9 ± 0.125 8	0.363 9 ± 0.311 4
模型组	2.953 7 ± 1.558 1 ^c	3.680 6 ± 0.273 1 ^b
ATRA治疗组	0.601 3 ± 0.249 9 ^{ac}	0.729 9 ± 0.730 4

注:a,与模型组比较, $P<0.01$;b,与正常组比较, $P<0.05$;c,与正常组比较, $P<0.01$

3 讨论

NS 是一种常见的儿童肾脏疾病,目前主要的治疗药物是糖皮质激素和细胞毒性药物。由于上述药物副作用大,部分患儿治疗反应差,并可能由此进展为肾小球局灶节段硬化。局灶节段硬化型(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)NS 的患者存在免疫紊乱与脂质代谢紊乱,肾小球炎症的浸润、足细胞的凋亡和分化^[5-7],足细胞和系膜细胞发生不可逆的损伤,糖皮质激素和细胞毒性药物也不能再逆转此改变,最终肾小球发生硬化并进展为终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)。

关于凋亡与 Fas 抗原、FasL 的关系研究越来越多。体外培养细胞在炎症刺激条件下 Fas 抗原、FasL 表达上调,使足细胞损伤、凋亡增加。Wang 等^[8]在局灶性节段性肾小球硬化模型的肾小管上皮细胞和浸润的白细胞中检测到 Fas 抗原的 mRNA 表达。增殖性肾炎时由于炎症,许多细胞表面(浸润肾组织的中性粒细胞、淋巴细胞和细胞膜细胞等)FasL 或 FasL 类似物质增多,Fas 抗原/FasL 系统作用增强,使得大量肾脏实质、间质细胞凋亡,基质增加,导致肾脏纤维化。本实验模型组动物的临床表现与 NS 近似,模型组和正常组相比 Fas 抗原、FasL 的表达量增加且主要在肾小球和肾小管细胞内表达,提示在 NS 的发病过程中有肾脏固有细胞的凋亡存在并可能是加重肾脏损伤和进程的因素。

ATRA 是维生素 A 在体内的天然活性衍生物,在细胞分化和维持体内环境平衡方面发挥着广泛的作用。ATRA 是一组核受体家族的配体,可以激活维甲酸受体(Retinoic acid receptor,RAR)和维甲酸 X 受体(Retinoic X receptor,RXR),这 2 种受体形成二聚体(RAR-RAR 或 RAR-RXR)调控多种基因的表达^[9],ATRA 作为一种抗肿瘤制剂已成功应用于临床^[10]。近几年的研究中均发现:ATRA 具有保护肾脏损伤的作用,如治疗肿瘤的动物实验模型,系膜增生性肾小球肾炎的动物模型实验中发现,可明显减少蛋白尿、减轻肾小球、肾小管的损伤^[11,12]。在体外培养的足细胞和系膜细胞中能抑制细胞增殖、分化,调节细胞凋亡、抑制免疫炎症反应等^[13,14]。但是目前尚无 ATRA 对 NS 中细胞凋亡作用的相关研究。本组资料显示与模型组相比,ATRA 治疗能够显著降低阿霉素肾病小鼠 24 h 尿蛋白量;ATRA 治疗组对 Fas 抗原的表达量明显减少,提示减少肾脏固有细胞的凋亡,可能是通过减少足细胞的损伤而减少蛋白尿的量。ATRA 可能是通过 RARα 或者是 RAR-RXR 二聚体在 mRNA 水平上对 Fas 抗原的表达进行调节。

综上所述,本研究提示 ATRA 可能是通过 RARα 或者是 RAR-RXR 二聚体在 mRNA 水平上对 Fas 抗原的表达进行调节,从而减轻蛋白尿,对阿霉素肾病小鼠的肾脏具有保护作用,可能会延缓肾脏疾病的进一步加重。下一步将从细胞水平上验证 A-

TRA 通过减小肾脏固有细胞的凋亡来减轻蛋白尿降低肾脏损伤。

参 考 文 献

- [1] Lane J C, Kaskel F J. Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex[J]. *Semin Nephrol*, 2009, 29(4): 389-398.
- [2] Xu Q, Lucio-Cazana J, Kitamura M, et al. Retinoids in nephrology: promises and pitfalls[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2119-2131.
- [3] Wang Y, Wang Y P, Tay Y C, et al. Progressive adriamycin nephropathy in mice: sequence of histologic and immunohistochemical events[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(4): 1797-1804.
- [4] Iyoda M, Hudkins K L, Wietecha T A, et al. All-trans-retinoic acid aggravates cryoglobulin-associated membranoproliferative glomerulonephritis in mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(12): 3451-3461.
- [5] Li Y, Kang Y S, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 299-308.
- [6] Ding G, Reddy K, Kapasi A A, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(1): F173-F180.
- [7] He F F, Zhang C, Chen S, et al. Role of CD2-associated protein in albumin overload-induced apoptosis in podocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(8): 827-834.
- [8] Wang W, Tzanidis A, Divjak M, et al. Altered signaling and regulatory mechanisms of apoptosis in focal and segmental glomerulosclerosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7): 1422-1433.
- [9] Wang H J, Zhu Y C, Yao T. Effects of all-trans retinoic acid on angiotensin II-induced myocyte hypertrophy[J]. *J Appl Physiol*, 2002, 92(5): 2162-2168.
- [10] Xu Q, Lucio-Cazana J, Kitamura M, et al. Retinoids in nephrology: promises and pitfalls[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2119-2131.
- [11] Lehrke I, Schaefer M, Schade K, et al. Retinoid receptor-specific agonists alleviate experimental glomerulonephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(4): F741-F751.
- [12] Wagner J, Dechow C, Morath C, et al. Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(8): 1479-1487.
- [13] Evans T R, Kaye S B. Retinoids: present role and future potential[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(1-2): 1-8.
- [14] Yu Z, Han J, Lin J, et al. Apoptosis induced by atRA in MEPM cells is mediated through activation of caspase and RAR[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89(2): 504-509.

(责任编辑:冉明会)