

IGF-1R 抑制剂抑制糖尿病肾病小鼠肾脏纤维化

张晓利, 胡威利

(新乡医学院第三附属医院肾病风湿科, 新乡 453000)

【摘要】目的:探究胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)抑制剂抑制糖尿病肾病小鼠的肾脏纤维化。**方法:**选取 90 只 8 周龄 C57/BL6 雄鼠, 依据随机数字表法分为 5 组, 每组 18 只。依次为 A 组(糖尿病肾病组)、B 组(IGF-1R 组)、C 组(血管紧张素转换酶抑制剂组)、D 组(胰岛素组)和对照组。A 组、B 组、C 组和 D 组雄鼠腹腔注射 100 mg/kg 链脲霉素, 48 h 随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L, 尿糖(+~4+)定性为糖尿病。造模 8 周后, A 组使用生理盐水灌胃, B 组 48 h/次使用 30 mg/kg IGF-1R 抑制剂灌胃, C 组 48 h/次使用 30 mg/kg IGF-1R 抑制剂灌胃, D 组皮下注射 1~2 U/kg 胰岛素。常规检测各组尿肌酐、血糖、24 h 蛋白排泄量。16 周龄时对各组小鼠进行麻醉处死, 收集其肾组织样本, 行常规石蜡包埋后进行组织病理学检测。**结果:**对照组小鼠血糖正常, A 组、B 组和 C 组小鼠血糖均高于 16.7 mmol/L, D 组小鼠血糖低于 16.7 mmol/L, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组小鼠尿蛋白排泄率高于对照组小鼠, B 组和 D 组小鼠尿蛋白排泄率低于 A 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组小鼠尿蛋白肌酐比高于对照组小鼠, B 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组, D 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。组织原位杂交检测, 糖尿病肾病时肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达上调, A 组小鼠 IGF-1 mRNA 表达变化无统计意义($P > 0.05$), Snail1 mRNA 表达明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。C 组和 D 组小鼠肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达无明显变化($P > 0.05$)。免疫组织化学染色, A 组小鼠肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。B 组小鼠 IGF-1 蛋白表达无明显变化, Snail1 蛋白表达降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。C 组和 D 组小鼠较 A 组小鼠 Snail1 和 IGF-1 蛋白表达无明显变化。**结论:**抑制 IGF-1R 或沉默 IGF-1 可抑制肾小管上皮细胞间质转分化, 缓解肾纤维化。

【关键词】糖尿病肾病; 小鼠; 肾脏; 胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂

【中图分类号】R287

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-22

Possible mechanism of IGF-1R inhibitor inhibiting renal fibrosis in mice with diabetic nephropathy

Zhang Xiaoli, Hu Weili

(Department of Nephropathy and Rheumatism, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the possible mechanism of insulin-like growth factor 1 receptor(IGF-1R) inhibitor inhibiting renal fibrosis in mice with diabetic nephropathy. **Methods:** Ninety 8-week-old C57/BL6 male rats were equally and randomly divided into five groups: group A(diabetic nephropathy group), group B(IGF-1R group), group C(angiotensin-converting-enzyme inhibitor group), group D (insulin group), and control group. Groups A-D were intraperitoneally injected with 100 mg/kg streptozotocin to establish a diabetes model, which was confirmed with 48 h random blood glucose (≥ 16.7 mmol/L) and urine glucose(+~4+). After 8 weeks of modeling, group A was given normal saline by gavage, group B was given 30 mg/kg IGF-1R inhibitor by gavage once every 48 h, group C was given 30 mg/kg angiotensin-converting-enzyme inhibitor once every 48 h, and group D was injected subcutaneously with 1~2 U/kg insulin. The urine creatinine, blood glucose, and 24-hour protein excretion in each group were routinely tested. At the age of 16 weeks, the mice in each group were anesthetized and sacrificed. The renal tissue samples were collected and routinely paraffin-embedded for histopathological examination. **Results:** The blood glucose in the control group was normal. The blood glucose levels in

groups A-C were higher than 16.7 mmol/L, and that in group D was lower than 16.7 mmol/L. There was a significant difference in blood glucose between the groups($P < 0.05$). The urinary protein excretion rate in group A was significantly higher than that

作者介绍: 张晓利, Email: zhangxiaoli329@163.com,

研究方向: 肾小球疾病的基础与临床研究。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190513.0832.002.html>

(2019-05-13)

in the control group ($P < 0.05$); the urinary protein excretion rates in group B and D were significantly lower than that in group A ($P < 0.05$). The urinary protein/creatinine ratio in group A was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); compared with group A, groups B and D had a significantly lower urine protein/creatinine ratio (both $P < 0.05$). In situ hybridization assay showed that the expression of Snail1 and IGF-1 in the renal tissue was up-regulated in mice with diabetic nephropathy. Compared with the control group, group A had no significant change in the mRNA expression of IGF-1 ($P > 0.05$), but had significantly lower mRNA expression of Snail1 ($P < 0.05$); no significant changes in the mRNA expression of Snail1 and IGF-1 in the renal tissue were observed in groups C and D ($P > 0.05$). Immunohistochemical staining results showed that compared with the control group, group A had significantly higher protein expression of Snail1 and IGF-1 in the renal tissue ($P < 0.05$); group B had no significant change in the protein expression of IGF-1 ($P > 0.05$), but had significantly lower protein expression of Snail1 ($P < 0.05$). No significant changes in the protein expression of Snail1 and IGF-1 were observed in groups C and D compared with group A ($P > 0.05$). **Conclusion:** Inhibiting IGF-1R or silencing IGF-1 can inhibit renal tubular epithelial-mesenchymal transition and relieve renal fibrosis.

[Key words] diabetic nephropathy; mouse; kidney; insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor

糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一,多为糖尿病微血管病变累及肾脏而致,患者多表现出肾小球硬化,严重的发展为肾功能衰竭,是糖尿病患者死亡的原因之一^[1]。已有研究指出,约 40% 的糖尿病患者并发糖尿病肾病^[2]。我国糖尿病患者人群近 1.5 亿,糖尿病肾病患者超 0.6 亿。尿毒症透析患者中,约 17% 由糖尿病肾病所致,仅次于慢性肾小球肾炎而致透析。预计 2040 年糖尿病肾病会成为我国终末期肾病患者透析治疗的主要原因,为患者和社会带来较大压力^[3]。目前临床对于糖尿病患者的治疗主要是给予血管紧张素转换酶抑制剂控制血糖、血压及调脂等方面。由于患者病程不同,因而血糖、血压控制并不能总是获得较佳的临床效果,且对于老年患者过度控制血压,可能会增大死亡率^[4]。胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1) 是由肝脏分泌的与胰岛素结构和功能类似的多肽类神经营养因子,通过内分泌、自分泌和旁分泌等形式,IGF-1 与受体结合,可增加细胞外基质蛋白表达,且在细胞的增殖、分化、凋亡和机体代谢、胚胎发育、肿瘤的发生等过程中发生重要作用^[5]。考虑胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 抑制剂对糖尿病肾病小鼠肾脏可能产生影响,本研究对其进行了探究。现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 90 只 8 周龄的 C57/BL6 雄鼠,依据随机数字表法分为 5 组,每组 18 只。依次为 A 组(糖尿病肾病组)、B 组(IGF-1R 组)、C 组(血管紧张素转换酶抑制剂组)、D 组(胰岛素组)和对照组。

1.2 方法

1.2.1 造模 ①A 组、B 组、C 组和 D 组雄鼠腹腔注射 100 mg/kg 链脲霉素,48 h 随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L,尿糖 (+~4+) 定性为糖尿病。造模 8 周后,A 组使用生理盐水灌胃,B 组 48 h/次使用 30 mg/kg IGF-1R 抑制剂灌胃,C 组 48 h/次使用 30 mg/kg IGF-1R 抑制剂灌胃,D 组皮下注射 1~2 U/kg 胰岛素。②NRK-52E 细胞分为高糖组(25 mmol/L 葡萄糖培养基)、NC 组(25 mmol/L 葡萄糖培养基+25 nmol 阴性对照 siRNA)、对照组(5 mmol/L 葡萄糖培养基)和 IGF-1 组(25 mmol/L 葡萄糖培养基+25 nmol IGF-1 siRNA)。

1.2.2 siRNA 瞬时转染 2.5 μ L IGF-1 siRNA 与 DMEM 培养基按照 1:1 比例混匀静置 5 min,1.5 μ L 转染试剂与 DMEM 培养基按照 1:1 比例混匀静置 5 min,将两者混匀后静置 20 min,加入细胞培养板内,收获 48 h 和 72 h 时细胞。

1.2.3 病理染色 ①HE 染色:脱蜡水化,使用苏木素染液进行染色,使用分化液进行 30 s 分化,然后使用伊红染液染色 10 s,逐步清洗、脱水,透明并封片。②天狼星红染色:脱蜡水化,使用苏木素染液染色 10 s,然后使用天狼星红染色 1 h。逐步清洗、脱水,透明并封片。③计算:使用 Image-ProPlus 6.0 图像处理软件对肾间质的沉淀物累积光密度和面积进行检

测,并计算平均光密度。

1.2.4 原位杂交 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)洗涤细胞,室温下使用含有 1/1 000 焦碳酸二乙酯、4% 多聚甲醛的 0.1 mmol/LPBS 固定 30 min,组织切片并脱水。30% H_2O_2 :甲醇溶液 30 min,双蒸水洗涤。3%柠檬酸:37 ℃下胃蛋白酶溶液消化 120 s。室温下使用含 1%多聚甲醛的 0.1 mmol/L PBS 固定 10 min。42 ℃下使用 20 μL 预杂交液杂交 4 h,然后 42 ℃下使用 20 μL 预杂交液杂交过夜。37 ℃下滴加生物素化鼠抗地高辛探针 2 h,然后室温下生物素化过氧化物酶 30 min。逐步显色-脱水-透明,使用中性树胶封片。光学显微镜下对标本进行拍照,随机选取 10 个视野/片,使用 Image-PloPlus 6.0 图像处理软件,选取 20 个视野/片,对平均光密度代表相应分子 mRNA 表达量进行检测。

1.2.5 免疫组化 脱蜡水化,使用 3% H_2O_2 处理 10 min,然后使用 0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液修复 2 min,4 ℃下 ED-1、FN 抗体过夜,洗涤,辣根过氧化物酶标记二抗,37 ℃孵育 30 min,继而洗涤,逐步显色——苏木素,10 s。

1.2.6 细胞免疫荧光 丙酮-20 ℃固定细胞 15 min,4 ℃下 0.1%TritonX-100 固定 10 min,4 ℃下使用 1%牛血清蛋白(BSA)封闭 1 h,4 ℃下 FN、ED-1 过夜。37 ℃给予 Alexa-Fluor 594 抗小鼠的羊抗体和 Alexa-Fluor488 抗兔的羊抗体避光 2 h。DAPI 下避光孵育 10 min,使用 Image-PloPlus 6.0图像处理软件,选取 20 个细胞/片,对平均荧光强度代表相应分子在细胞中的蛋白表达量进行检测。

1.2.7 Western blot 使用 RIPA 裂解液裂解细胞,使用 Braddford 法对总蛋白浓度进行测量,蛋白样品与 2 $\times$ 十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate,SDS)上样缓冲液按照 1:1

比例混匀后置于 100 ℃下变性。SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜。室温下使用 5%脱脂奶粉封闭 1 h,4 ℃下 β -tubulin、兔抗 ED-1 和 FN 过夜,洗膜。室温下辣根过氧化物酶标记二抗 2 h,洗膜。使用电化学发光剂反应 2 min,曝光显影。计算目的蛋白相对表达率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件行统计学分析。观测资料均为计量数据,均通过正态性检验,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析+两两比较 HSD- q 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组尿蛋白排泄和血糖情况比较

整体比较(单因素方差分析)可得:各指标整体差异有统计学意义($P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:对照组小鼠血糖正常,A 组、B 组和 C 组小鼠血糖均高于 16.7 mmol/L,D 组小鼠血糖低于 16.7 mmol/L;A 组小鼠尿蛋白排泄率高于对照组小鼠,B 组和 D 组小鼠尿蛋白排泄率低于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。A 组小鼠尿蛋白肌酐比高于对照组小鼠,B 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组,D 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。其他比较详见表 1。

2.2 组织原位杂交检测 Snail1 和 IGF-1 mRNA 平均观密度

组织原位杂交检测 Snail1 和 IGF-1 mRNA 平均观密度资料列于表 2,同前行单因素方差分析,整体差异具有统计学意义($P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:组织原位

表 1 各组尿蛋白排泄和血糖情况比较

组别	只数	血糖 (mmol/L)	尿蛋白肌酐比 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	尿蛋白排泄率 ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)
对照组	18	7.33 $\pm$ 0.92	97.75 $\pm$ 10.68	25.44 $\pm$ 2.44
A组	18	23.15 $\pm$ 2.04	698.37 $\pm$ 168.93	257.56 $\pm$ 47.74
B组	18	24.42 $\pm$ 1.98	130.82 $\pm$ 27.90	93.36 $\pm$ 7.99
C组	18	23.39 $\pm$ 1.78	594.69 $\pm$ 126.17	204.69 $\pm$ 36.01
D组	18	9.65 $\pm$ 0.74	269.58 $\pm$ 14.02	159.67 $\pm$ 16.58
整体分析	F/P 值	498.432/0.000	147.725/0.000	191.463/0.000
A组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	42.242/ <0.01	26.699/ <0.01	35.170/ <0.01
B组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	45.657/ <0.01	1.470/ ≥ 0.05	10.291/ <0.01
C组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	42.900/ <0.01	22.090/ <0.01	27.160/ <0.01
D组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	6.207/ <0.01	7.638/ <0.01	20.338/ <0.01
B组 vs. A组	HSD- q/P 值	3.415/ ≥ 0.05	25.229/ <0.01	24.879/ <0.01
C组 vs. A组	HSD- q/P 值	0.659/ ≥ 0.05	4.609/ <0.05	8.010/ <0.01
D组 vs. A组	HSD- q/P 值	36.034/ <0.01	19.061/ <0.01	14.832/ <0.01
C组 vs. B组	HSD- q/P 值	2.756/ ≥ 0.05	20.620/ <0.01	16.869/ <0.01
D组 vs. B组	HSD- q/P 值	39.449/ <0.01	6.168/ <0.01	10.046/ <0.01
D组 vs. C组	HSD- q/P 值	36.693/ <0.01	14.452/ <0.01	6.822/ <0.01

杂交检测,糖尿病肾病时肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达上调,A 组小鼠 IGF-1 mRNA 表达变化无统计学意义($P>0.05$), Snail1 mRNA 表达明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。C 组和 D 组小鼠肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达无明显变化($P>0.05$)。其他比较结果参见表 2。

表 2 组织原位杂交检测 Snail1 和 IGF-1 mRNA 平均观密度

组别	只数	Snail1	IGF-1
对照组	18	0.097 ± 0.010	0.190 ± 0.017
A 组	18	1.094 ± 0.010	0.226 ± 0.037
B 组	18	2.101 ± 0.010	0.219 ± 0.031
C 组	18	0.117 ± 0.021	0.212 ± 0.028
D 组	18	0.122 ± 0.015	0.203 ± 0.010
整体分析	F/P 值	73 794.266/0.000	5.077/0.001
A 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	305.112/ < 0.01	5.782/ < 0.01
B 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	612.959/ < 0.01	4.581/ < 0.05
C 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	6.237/ < 0.01	3.487/ ≥ 0.05
C 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	7.716/ < 0.01	2.010/ ≥ 0.05
B 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	307.848/ < 0.01	1.201/ ≥ 0.05
C 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	298.874/ < 0.01	2.295/ ≥ 0.05
C 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	297.396/ < 0.01	3.772/ ≥ 0.05
C 组 vs. B 组	HSD- q/P 值	606.722/ < 0.01	1.094/ ≥ 0.05
C 组 vs. B 组	HSD- q/P 值	605.244/ < 0.01	2.571/ ≥ 0.05
C 组 vs. C 组	HSD- q/P 值	1.479/ ≥ 0.05	1.477/ ≥ 0.05

2.3 免疫组织化学染色 Snail1 和 IGF-1 mRNA 平均观密度

单因素方差分析知整体差异均有统计学意义($P<0.05$), 两两比较并结合主要数据分析:免疫组织化学染色,A 组小鼠肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。B 组小鼠 IGF-1 蛋白表达无明显变化,Snail1 蛋白表达降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。C 组和 D 组小鼠较 A 组小鼠 Snail1 和 IGF-1 蛋白表达无明显变化。其他比较结果参见表 3。

2.4 过碘酸希夫染色

对照组小鼠肾小管和肾小球结构完整且清晰,肾小管间质无炎症细胞浸润,肾小管上皮细胞紧密相连,排列整齐,基底膜完整。A 组小鼠肾小管肥大增生、肾小管结构破坏、肾小管上皮损伤。B 组小鼠肾小管结构基本完整,肥大程度明显减轻,优于 D 组小鼠和 C 组小鼠(图 1)。

表 3 免疫组织化学染色 Snail1 和 IGF-1 mRNA 平均观密度

组别	只数	Snail1	IGF-1
对照组	18	0.092 ± 0.009	0.185 ± 0.024
A 组	18	0.143 ± 0.020	0.221 ± 0.022
B 组	18	0.099 ± 0.008	0.205 ± 0.020
C 组	18	0.114 ± 0.013	0.200 ± 0.019
D 组	18	0.127 ± 0.014	0.211 ± 0.015
整体分析	F/P 值	42.543/0.000	7.654/0.000
A 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	16.097/ < 0.01	7.442/ < 0.01
B 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	2.214/ ≥ 0.05	4.098/ < 0.05
C 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	6.818/ < 0.01	3.123/ ≥ 0.05
D 组 vs. 对照组	HSD- q/P 值	10.965/ < 0.01	5.410/ < 0.01
B 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	13.882/ < 0.01	3.344/ ≥ 0.05
C 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	9.278/ < 0.01	4.319/ < 0.05
D 组 vs. A 组	HSD- q/P 值	5.131/ < 0.01	2.032/ ≥ 0.05
C 组 vs. B 组	HSD- q/P 值	4.604/ < 0.05	0.975/ ≥ 0.05
D 组 vs. B 组	HSD- q/P 值	8.751/ < 0.01	1.312/ ≥ 0.05
D 组 vs. C 组	HSD- q/P 值	4.147/ < 0.05	2.287/ ≥ 0.05

3 讨 论

世界范围内,糖尿病肾病均为糖尿病患者最严重的并发症之一,最终会造成患者肾功能衰竭。预测未来 20 年内,糖尿病肾病将成为尿毒症患者需要透析治疗的首要原因之一,具有较高的病死率,给患者造成严重威胁^[6]。目前临床上对于糖尿病肾病的治疗主要为控制血糖,同时给予其他药物行阻断剂治疗,但该类药物仅能够延缓病情发展,不能有效阻止或者逆转其病情进展,也无法有效降低糖尿病肾病的发病率^[7]。临床中 2 型糖尿病多发于中老年人群,对于血压的过度控制,可能会增大其死亡率,因而需要寻找安全有效的治疗方案,抑制患者病情发展^[8]。Sun 等^[9]的研究指出,在非肥胖糖尿病小鼠中,早期肾脏肥大的小鼠伴有肾脏内 IGF-1 堆积,这提示 IGF-1 在糖尿病肾病的病情发展中具有

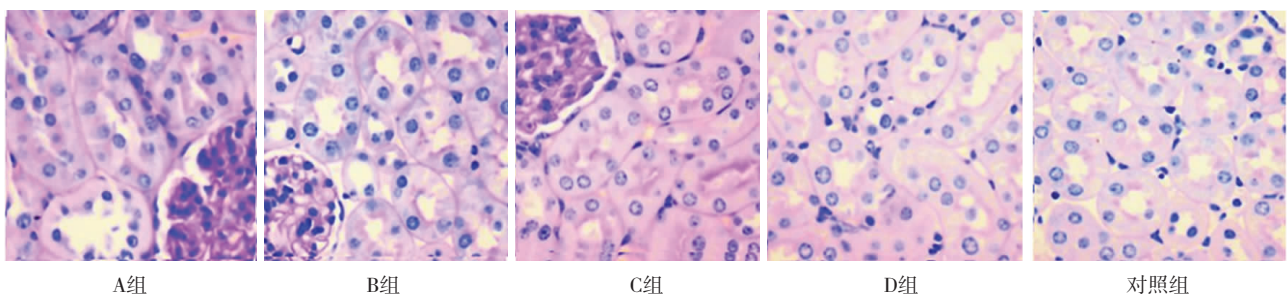


图 1 各组小鼠过碘酸希夫染色后显微镜下肾细胞图

重要意义。因而本研究对 IGF-1R 抑制剂抑制糖尿病肾病小鼠的肾脏纤维化进行了探究。

正常肾实质细胞能够分泌一定的 IGF-1, 从而促进细胞增殖肥大, 在肾脏的生长发育中发挥作用, 对肾脏的代谢功能进行调节。随着肾脏局部 IGF-1 表达增多, 其会不断促进肾脏生长发育, 造成肾脏肥大^[10]。本文研究结果显示, 对照组小鼠血糖正常, A 组、B 组和 C 组小鼠血糖均高于 16.7 mmol/L, D 组小鼠血糖低于 16.7 mmol/L; A 组小鼠尿蛋白排泄率高于对照组小鼠, B 组和 D 组小鼠尿蛋白排泄率低于 A 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组小鼠尿蛋白肌酐比高于对照组小鼠, B 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组, D 组小鼠尿蛋白肌酐比低于 A 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。尿蛋白是糖尿病肾病患者进展和死亡率较高的显著独立决定因素, 临床上给予患者积极治疗, 以降低尿蛋白的排泄量, 进而改善存活率, 提示 IGF-1 可能有益于糖尿病肾病小鼠肾小管病变和尿蛋白排泄状况的改善, 进而抑制肾脏纤维化发展^[11]。Snail1 在正常肾脏发育过程中早期表达在肾脏上皮细胞前体细胞中, 当上皮细胞分化时其处于下调状态, 能够帮助维持肾脏上皮组织的正常结构, 维持内环境稳定性, 但若机体受到某些病理因素刺激, Snail1 将重新表达^[12]。免疫组织化学染色, 发现 A 组小鼠肾组织中 Snail1 和 IGF-1 表达高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。B 组小鼠 IGF-1 蛋白表达无明显变化, Snail1 蛋白表达降低。这一结果说明高糖状态下, 肾小管上皮细胞 Snail1 表达降低, 提示 IGF-1 能够诱导 Snail1 表达, 促进 EMT 发生, 提示 IGF-1R 抑制剂能够通过 IGF-1/Snail1 信号通路改善糖尿病肾病患者的纤维化。这是由于 IGF-1R 抑制剂是可以抑制 IGF-1R 活性的酪氨酸激酶受体抑制剂, 可阻断 IGF-1/IGF-1R 信号下传, 进而抑制下游 EMT 调节, 诱导信号激活, 抑制 EMT 相关肿瘤转移和耐药^[13]。

综上所述, 抑制 IGF-1R 或沉默 IGF-1 可抑制肾小管上皮细胞间质转分化, 缓解肾纤维化。

参 考 文 献

- [1] 陈晓明, 鲁晓龙. 益气化痰法联合缬沙坦治疗糖尿病肾病 3 期 417 例[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 133-135.
- [2] 王 青, 赵学敏, 赵林华, 等. 终末期糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1325-1329.
- [3] 焦 岩, 李秀云, 水旭娟, 等. 阿巴西普对大鼠 2 型糖尿病肾病的治疗作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(12): 1050-1056.
- [4] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2015, 87(1): 74-84.
- [5] 姚向飞, 蔡 东, 权皎洁, 等. 2 型糖尿病肾病外周血 IGF-1、TGF- β 和 VEGF 水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(6): 78-81.
- [6] Tropisetron ameliorates early diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(4): 361-368.
- [7] 陈 堃, 徐书杭, 陈国芳, 等. 天芪降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(11): 714-719.
- [8] Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome[J]. Renal Failure, 2015, 37(4): 572-575.
- [9] Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition[J]. PLoS One, 2012, 7:e34026.
- [10] 杨开初, 苏 进, 万 顺, 等. 骨化三醇胶丸对糖尿病肾病患者血清 TGF- β 、CTGF、VEGF、IGF-1、sTNFR1 的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(6): 1243-1245.
- [11] 唐 珑, 王悦芬, 赵文景, 等. 保肾通络方对早期糖尿病肾病大鼠尿蛋白及尿 Nephlin, Podocin 排泄的影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(12): 1423-1427.
- [12] 杨冠男, 赵宗江, 张新雪, 等. 糖肾宁对糖尿病肾病 KKAy 小鼠的肾脏保护作用及其对 Notch/Snail1 信号转导通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(6): 1057-1065.
- [13] 张 丽, 马 雪, 王俭勤, 等. IGF 系统与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(3): 274-277.

(责任编辑: 冉明会)