

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.008

## 伊马替尼对尿毒症心肌病大鼠心肌纤维化的保护作用\*

马欣<sup>1</sup>,王丽<sup>2</sup>,苟芳芳<sup>1</sup>,沈宏春<sup>3</sup>,曹灵<sup>1</sup>,樊均明<sup>1,4,△</sup>

(1. 泸州医学院附属医院肾病内科,四川泸州 646000;2 泸州医学院附属中医医院中西医结合研究中心,四川泸州 646000;3. 泸州医学院中西医结合学院,四川泸州 646000;4. 四川大学生物治疗国家重点实验室,成都 610041)

**[摘要]** **目的** 观察伊马替尼通过调控 PDGFR $\alpha$  的表达改善尿毒症大鼠心肌纤维化的作用。**方法** 将 72 只大鼠分为 Sham 组,5/6 组和 5/6+I 组,5/6 组建立大鼠尿毒症模型,5/6+I 组建模后行伊马替尼灌胃,Sham 组仅行肾脏游离。所有大鼠于术后 8 周行心脏病理染色;实时定量荧光 PCR、免疫组织化学测定心脏血小板衍生生长因子受体  $\alpha$ (PDGFR $\alpha$ ) mRNA 及蛋白表达。**结果** 5/6 组和 5/6+I 组大鼠尿蛋白、Scr、BUN 均较 Sham 组明显增加( $P<0.01$ )。Sham 组心肌病理评分显著低于 5/6 组( $P<0.01$ ),而 5/6+I 组显著低于 5/6 组( $P<0.01$ );5/6 组心肌间质胶原容积分数值明显高于 Sham 组( $P<0.01$ );5/6+I 组高于 Sham 组( $P<0.05$ ),但与 5/6 组比较,明显下降( $P<0.05$ );5/6 组和 5/6+I 组的 PDGFR $\alpha$  mRNA 和蛋白表达均显著高于 Sham 组(均  $P<0.01$ );而 5/6+I 组明显低于 5/6 组( $P<0.05$ )。**结论** 伊马替尼可以通过抑制 PDGFR $\alpha$  表达减少尿毒症大鼠心脏病理损伤及纤维化的程度。

**[关键词]** 心肌疾病;心肌;纤维化;伊马替尼;尿毒症心肌病;PDGFR**[中图分类号]** R542.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)03-0313-04

## Protective effect of imatinib on myocardial fibrosis in uremic rats\*

Ma Xin<sup>1</sup>, Wang Li<sup>2</sup>, Gou Fangfang<sup>1</sup>, Shen Hongchun<sup>3</sup>, Cao Ling<sup>1</sup>, Fan Junming<sup>1,4,△</sup>

(1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Laboratory of Organ Fibrosis Prophylaxis and Treatment by Combine Traditional Chinese and Western Medicine, Research Center of Combine Traditional Chinese and Western Medicine, the Affiliated TCM Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. College of Traditional Chinese Medicine, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 4. State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University West China Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of imatinib in improving myocardial fibrosis in uremic rats through regulating the expression of PDGFR $\alpha$ . **Methods** Seventy two rats were divided into three groups, which were Sham group, 5/6 group and 5/6+I group. All The rats in 5/6 group underwent the 5/6 nephrectomy and the rats in 5/6+I group were given imatinib by gavage after the operation of 5/6 nephrectomy. Hearts were harvested for HE and Sirius red staining at 8 weeks post surgery. The expression of PDGFR $\alpha$  was assessed with immunohistological staining. The real-time PCR was employed to detect the PDGFR $\alpha$  mRNA level in hear samples. **Results** The urine protein, Scr, BUN of the 5/6 group and 5/6+I group were higher than that of Sham group( $P<0.01$ ). The myocardial pathological score in Sham group was significantly lower than that of 5/6 group ( $P<0.01$ ), and the score in 5/6+I group was significantly lower than that of 5/6 group ( $P<0.01$ ). The collagen volume fraction (CVF) in 5/6 group was significantly higher than that in Sham group ( $P<0.01$ ). And the CVF in 5/6+I group was higher than that in Sham group ( $P<0.05$ ), but lower than that of 5/6 group ( $P<0.05$ ). The expression ratio of PDGFR $\alpha$  mRNA and staining rate in 5/6 group and 5/6+I group were both much higher than that in Sham group ( $P<0.01$ ), and the expression in 5/6+I group was significantly lower than that in 5/6 group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** These data suggest that the tyrosine kinase inhibitor imatinib reduces heart injury and attenuates myocardial fibrosis in uremic rat by mechanisms associated with the inhibition of the expression of PDGFR $\alpha$ .

**[Key words]** cardiomyopathies; myocardium; fibrosis; imatinib; uremic cardiomyopathy; PDGFR

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症,是终末期肾病(ERSD)患者死亡的主要原因。尿毒症心肌病是 CKD 所致的心肌损害,如能有效控制尿毒症心肌病可以显著改善 CKD 患者的预后<sup>[1]</sup>。目前临床上针对尿毒症心肌病的治疗手段依然十分有限,治疗效果仍不甚满意,其原因可能与该病发生的具体机制尚不十分明了有关。近来研究发现,心肌的纤维化形成机制可能与血小板衍生生长因子(PDGF)过度表达有关<sup>[2]</sup>。有研究表明,心肌间质成纤维细胞在心脏 PDGF-D 活

跃区域过度表达的情况下发生明显增殖,这导致了心脏纤维化,扩张型心肌病和随后的心脏衰竭的发生<sup>[3]</sup>。伊马替尼是一种用于治疗慢性髓细胞性白血病和胃肠道间质瘤的酪氨酸激酶抑制剂,其竞争性阻断腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)在 BCR-ABL 酪氨酸激酶上的结合位置,产生治疗作用。目前研究提示<sup>[4-6]</sup>,伊马替尼除抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶活力外,对 PDGF 受体酪氨酸激酶的活力也存在同等程度的抑制。因此,是否能通过应用该药物拮抗尿毒症心肌病的发展,是一个值得研究的临床课题。本研究拟对该设想进行探讨,为找寻尿毒症

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170667);四川省科技厅项目(2011JTD0014、2013CDLZ-S20、14JC01503-LH48);泸州市科技厅项目[2015-R-55(8/16)]。作者简介:马欣(1989—),硕士,主要从事慢性肾脏疾病的相关研究。△ 通讯作者, E-mail: junmingfan@163.com。

心脏病的有效方法提供新的思路。

## 1 材料与与方法

**1.1 材料** 健康雄性 SD 大鼠 72 只,购于泸州医学院 SPF 动物实验中心,体质量 200~250 g,10~16 周。主要试剂:甲磺酸伊马替尼购自诺华制药公司;免疫组织化学 SP 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;兔抗大鼠血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) I 抗及抗大鼠 II 抗购自 Santa Cruz 公司; mRNA 提取试剂盒 RNeasyMini Kit 购自 Qiagen 公司;逆转录试剂盒 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 和染料法荧光实时定量 PCR 试剂盒 SYBR Premix Ex Taq™ II 购自 TaKaRa 公司。

## 1.2 方法

### 1.2.1 动物模型建立与分组

**1.2.1.1 尿毒症模型的建立** 按照 Zhao 等<sup>[7]</sup> 5/6 肾切方法构建尿毒症模型。手术主要步骤如下:戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉后,固定大鼠于手术台,常规备皮、消毒、铺巾。取大鼠左侧腹部切口,分离出左肾并临时夹闭肾蒂,切除左肾上下极各 1/3 组织,吸收性明胶海绵创面止血后关闭腹腔。1 周后再次手术,取右侧腹部切口摘除右肾。逐层关腹,术毕将大鼠平卧于鼠盒,清醒后分笼饲养。

**1.2.1.2 实验分组与处理** 实验分成 3 组(每组 24 只)。假手术组(Sham 组):仅行肾脏游离,不切除肾脏;5/6 肾切组(5/6 组):予以 5/6 肾脏切除;伊马替尼实验组(5/6+I 组):动物先行 5/6 肾切,术后,以 10 mg/kg 剂量将伊马替尼溶解至蒸馏水中,每日灌胃。Sham 组和 5/6 组在相同时间点给予等量生理盐水灌胃。所有大鼠均于术后 2、6、8 周时放于代谢笼收集尿液,同时每组处死 8 只大鼠,留取血清。术后 8 周处死时,同时收集心脏标本,分别于 4% 甲醛溶液中固定,石蜡包埋, -80 °C 冰箱冻存备用。

### 1.2.2 检测指标及方法

**1.2.2.1 肾脏功能指标测定** 收集尿液后,全自动生化分析仪检测尿蛋白。干燥管腔静脉采血 3 mL,离心后取上层血清,全自动血清自动生物化学仪(Beck-man CX7,美国)检测尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)。

**1.2.2.2 心脏病理改变** 采用苏木素-伊红(HE)染色,普通光学显微镜下观察心肌组织病理改变。对心肌组织的改变参照 Rona 的标准进行评分:(1)心肌纤维有无肥大、变性、坏死;(2)间质有无充血、水肿、炎细胞浸润、结缔组织增生;(3)心内膜、心外膜有无充血、水肿、炎细胞浸润。各种病变按由轻到重的程度分别评分为 1、2、3、4 分,无病变为 0 分,每张切片取 8 个高倍视野进行评分并取平均值,数据进行统计学处理。

**1.2.2.3 心肌纤维化测定** 采用苦味酸-天狼星红染色法行胶原染色,心肌细胞呈黄色,胶原纤维呈红色,采用光学显微镜测定。应用 Image Pro Plus software 6.0 图像分析系统计算心肌组织中胶原容积分数(CVF), $CVF = \text{心肌间质胶原面积} / \text{视野总面积}$ ,每张切片取 8 个高倍视野,并取平均值。

**1.2.2.4 实时定量荧光 PCR(Real-time PCR)法测定磷酸化 PDGFR $\alpha$  mRNA 表达** 按照说明书的步骤,将适量的心脏组织研磨成匀浆液,使用 RNeasyMini Kit 提取 mRNA 后,使用 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 逆转录试剂盒,先加入 gDNA Eraser 去除基因组的 DNA,然后直接进行逆转录反应合成 cDNA。在 Applied Biosystems Step One Plus System Real-time PCR 仪上进行实时荧光定量扩增。SYBR 反应体系为 20  $\mu$ L。根据 SYBR Premix Ex Taq™ II PCR 试剂盒和 Applied Biosystems Step One Plus System 的使用说明,PCR 反应条件:95 °C 30 s 预变性;95 °C 5 s,60 °C 30 s,40 个

循环。以溶解曲线判定反应产物的特异性。利用 PCR 仪配套软件分析获得产物 Ct 值,依据公式  $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$  求得 2 组  $\Delta Ct$  值,根据实时定量 PCR 原理,待扩增目的基因的 Ct 值与该基因的拷贝数呈反比, $\Delta Ct$  值越大表明基因表达量越低,用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  的方法求得各个目的基因 mRNA 的相对含量。

**1.2.2.5 免疫组织化学法测定心肌磷酸化 PDGFR $\alpha$  蛋白表达** 采用免疫组织化学法,按照实验试剂盒操作说明书进行。阳性细胞染色为棕褐色。阳性细胞表达采用半定量分析:计数每个视野下阳性细胞个数,以阳性细胞数/每视野表示,每张切片测定 8 个随机高倍视野,取平均值为该切片阳性表达值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验和单因素分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肾功能检测** 实验至术后第 2 周时,5/6 组和 5/6+I 组大鼠尿蛋白、Scr、BUN 均较 Sham 组明显增加( $P < 0.01$ ),并随时间延长增加,第 8 周时升高显著。但 5/6 组与 5/6+I 组比较,各指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间段肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Scr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)	尿蛋白量(mg/24 h)
Sham 组	24			
2 周		50.36 $\pm$ 2.71	6.72 $\pm$ 0.48	6.31 $\pm$ 0.43
6 周		53.41 $\pm$ 2.23	7.23 $\pm$ 0.53	7.03 $\pm$ 0.63
8 周		51.82 $\pm$ 2.06	7.16 $\pm$ 0.65	6.98 $\pm$ 0.75
5/6 组	24			
2 周		90.01 $\pm$ 12.47 <sup>a</sup>	18.33 $\pm$ 2.04 <sup>a</sup>	38.42 $\pm$ 4.64 <sup>a</sup>
6 周		102.32 $\pm$ 13.68 <sup>a</sup>	24.21 $\pm$ 4.36 <sup>a</sup>	49.36 $\pm$ 5.05 <sup>a</sup>
8 周		118.21 $\pm$ 14.27 <sup>a</sup>	31.07 $\pm$ 5.03 <sup>a</sup>	63.17 $\pm$ 6.29 <sup>a</sup>
5/6+I 组	24			
2 周		91.36 $\pm$ 13.26 <sup>a</sup>	16.36 $\pm$ 4.18 <sup>a</sup>	38.13 $\pm$ 4.73 <sup>a</sup>
6 周		103.42 $\pm$ 14.41 <sup>a</sup>	23.38 $\pm$ 5.47 <sup>a</sup>	50.23 $\pm$ 5.97 <sup>a</sup>
8 周		116.29 $\pm$ 15.48 <sup>a</sup>	30.72 $\pm$ 6.21 <sup>a</sup>	62.58 $\pm$ 8.37 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ ,与 Sham 组同时段比较。

### 2.2 心肌病理损伤及纤维化程度

**2.2.1 心肌病理形态观察** Sham 组心肌组织无明显病理改变,基本正常,未见胶原组织增生;5/6 组心肌细胞排列紊乱,细胞肥大,胶原组织明显增生,心肌间质纤维化明显;5/6+I 组心肌组织病变明显减轻。Sham 组心肌病理评分显著低于 5/6 组 [(0.21 $\pm$ 0.11)分 vs. (10.04 $\pm$ 1.24)分,  $P < 0.01$ ],而 5/6+I 组显著低于 5/6 组 [(5.32 $\pm$ 0.87)分,  $P < 0.01$ ],见图 1。

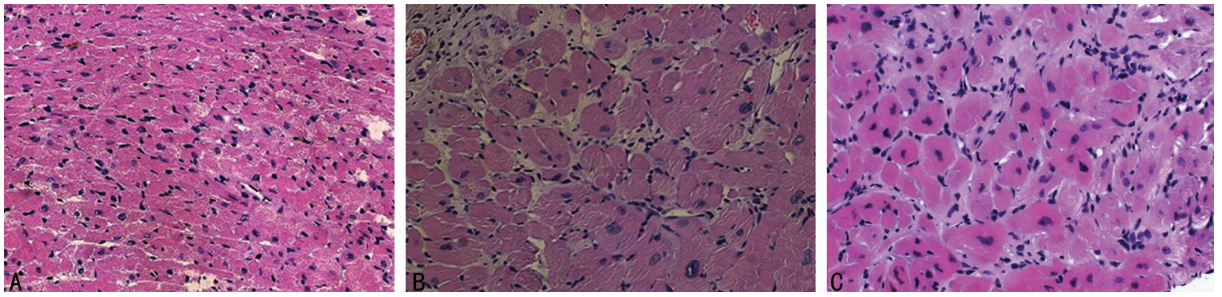
**2.2.2 心肌组织 CVF 测量结果** 天狼星染色心肌细胞呈黄色,胶原纤维呈红色。5/6 组心肌纤维化程度最重,心肌间质胶原含量最多,其 CVF 值为 (28.2 $\pm$ 9.4)%,明显高于 Sham 组 (7.1 $\pm$ 2.0)%,  $P < 0.01$ ;5/6+I 组 CVF 值为 (15.2 $\pm$ 4.3)%,虽高于 Sham 组 ( $P < 0.05$ ),但较 5/6 组显著减小 ( $P < 0.05$ ),见图 2。

**2.3 心肌组织 PDGFR $\alpha$  的 mRNA 表达** Real-time PCR 结果显示 Sham 组的 PDGFR $\alpha$  mRNA 的相对表达量为 0.544 4,5/6 组为 2.468 7,5/6+I 组为 1.437 5,统计分析表明 5/6 组和 5/6+I 组表达均显著高于 Sham 组 ( $P < 0.01$ );而 5/6+I 组明显低于 5/6 组 ( $P < 0.05$ )。

**2.4 心肌磷酸化 PDGFR $\alpha$  蛋白表达** 免疫组织化学检测显示 PDGFR $\alpha$  主要表达于心肌间质细胞中。结果显示,5/6 组和 5/6+I 组均可见成棕黄色的颗粒表达于心肌间质细胞中,5/6 组 PDGFR $\alpha$  蛋白阳性表达率为 (8.5 $\pm$ 1.9)%,5/6+I 组阳性表达率为 (5.6 $\pm$ 1.1)%,与 Sham 组 [(1.6 $\pm$ 0.3)%] 比较,均

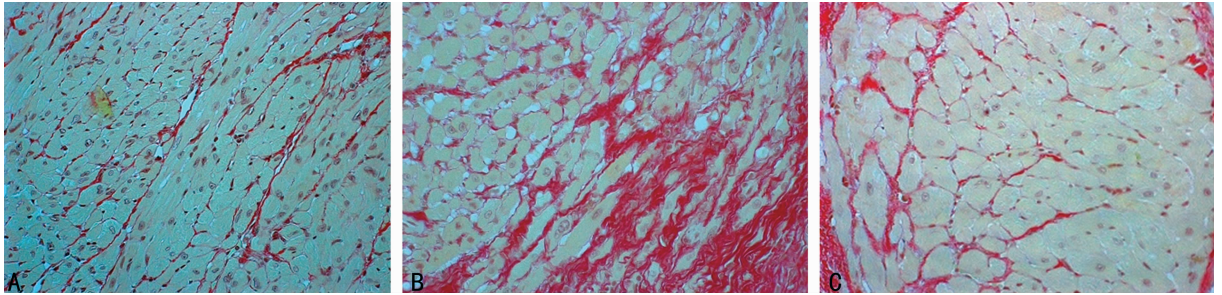


显著性升高(均  $P < 0.01$ ); 而 5/6+I 组的 PDGFR $\alpha$  阳性染色率明显低于 5/6 组( $P < 0.05$ ), 见图 3。



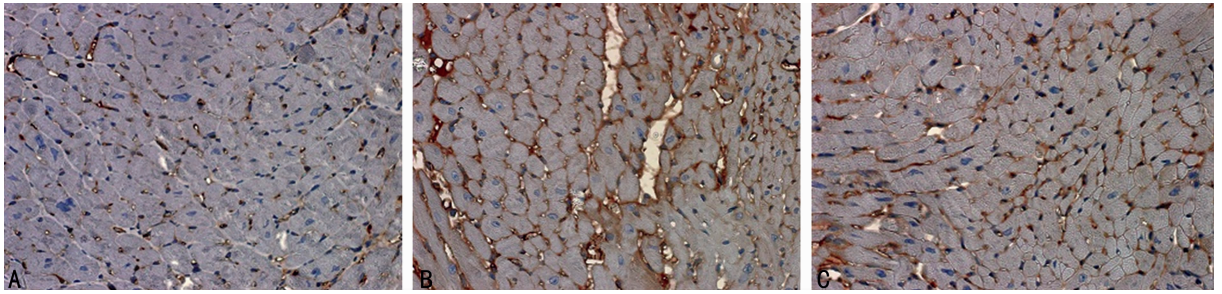
A: Sham 组; B: 5/6 组; C: 5/6+I 组。

图 1 各组大鼠心肌组织病理学改变(HE × 200)



A: Sham 组; B: 5/6 组; C: 5/6+I 组。

图 2 各组大鼠心肌组织胶原表达(天狼星红染色 × 400)



A: 5/6+I 组(PDGFR $\alpha$  表达较 5/6 组明显减少); B: 5/6 组(PDGFR $\alpha$  表达明显增强); C: Sham 组(见少量间质细胞 PDGFR $\alpha$  染色)。

图 3 各组大鼠心肌组织 PDGFR $\alpha$  蛋白表达(免疫组织化学染色 × 400)

### 3 讨 论

尿毒症心脏病是在慢性肾脏疾病的基础上发生的心脏病变, 包括形态和功能的改变, 主要表现为心肌肥大, 毛细血管密度下降, 心肌间质纤维化及心室重塑, 最终导致左室肥厚, 心室舒张、收缩功能失调, 心律失常和心力衰竭<sup>[8]</sup>。其中, 心肌纤维化是导致该病进展的重要原因。因此, 抑制心肌间质的纤维化, 阻断纤维化发展的通路, 对尿毒症心脏病的治疗有十分重要的意义。

近年研究发现, PDGF 在心肌纤维化的发展进程中扮演了重要角色。PDGF 是一种可促进成纤维细胞及血管平滑肌细胞分裂增殖, 并具有趋化作用的生长因子, 能够促进肌纤维母细胞产生胶原, 还可通过上调组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)抑制胶原酶的作用, 从而减少细胞外基质的降解, 最终导致纤维化的发生、发展<sup>[9-10]</sup>。Ma 等<sup>[11]</sup>在 DOCA/salt 诱导心肌纤维化的大鼠模型中发现, PDGF/PDGFR 信号通路参与了心肌纤维化的发生, 并且通过该通路可加速心肌炎症反应。在心肌纤维化的过程中, 单核巨噬细胞等炎症细胞增殖, 分泌大量的 PDGF, 活化的 PDGF 与 PDGFR 结合, 导致 PDGF/PDGFR 信号通路活化, 从而促进心肌纤维化的发生、发展。本次研究发现 PDGFR 蛋白的表达在尿毒症心脏病的模型动物中明显升高, 这说明 PDGF 及其受体可能是参与尿毒症心脏病进展的

重要因素之一, 针对 PDGF/PDGFR 信号通路活化作为靶点的治疗手段, 有可能成为减轻尿毒症心脏病的重要措施。

伊马替尼是一种酪氨酸激酶受体抑制剂, 是能特异性抑制 PDGFR 酪氨酸激酶和 Abl 酪氨酸激酶自磷酸化的低分子拮抗剂<sup>[12]</sup>。该药对于治疗慢性髓细胞性白血病和胃肠道间质瘤有较好的疗效。同时, 由于 PDGFR 在纤维化过程中的重要角色, 目前, 已有学者开始关注该药物在各种纤维化所致疾病中的应用前景。比如, Chaudhary 等<sup>[13]</sup>在博来霉素诱导的肺纤维化大鼠中, 给予甲磺酸伊马替尼  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服可改善肺纤维化; 最近 Pope 等<sup>[14]</sup>发现甲磺酸伊马替尼能够通过改善皮肤的纤维化起到治疗系统性硬皮病的作用。因此, 伊马替尼有可能是针对尿毒症心脏病治疗的一种极具潜力的新型药物。本研究发现, 在使用伊马替尼干预之后, 能明显减轻尿毒症大鼠心肌纤维化水平及病理损伤。同时, 对 PDGFR $\alpha$  的测定发现, 通过该药治疗的动物心肌组织内 PDGFR $\alpha$  的基因和蛋白表达水平均有下降, 这说明, 伊马替尼对尿毒症导致的心肌损伤产生保护作用, 这种保护作用与其对 PDGFR $\alpha$  的抑制所致的纤维化水平降低存在密切联系。在最近的有关报道中提到, 伊马替尼可有效改善自发性高血压大鼠的心室重构, 降低心肌组织中 PDGFR 表达水平<sup>[15]</sup>。该研究与本研究发现一致。

综上,本研究认为伊马替尼能通过对 PDGFR 的活化抑制,有效地减轻尿毒症心脏病引起的心脏损害。对该类药物的研究将成为尿毒症心脏病的治疗的新思路。

#### 参考文献

- [1] O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Lavin P. Prevention of sudden cardiac death in hemodialysis patients[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2014, 14(3): 195-204.
- [2] Fan B, Ma L, Li Q, et al. Role of PDGFs/PDGFRs signaling pathway in myocardial fibrosis of DOCA/salt hypertensive rats[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 7(1): 16-27.
- [3] Ponten A, Folestad EB, Pietras K, et al. Platelet-derived growth factor D induces cardiac fibrosis and proliferation of vascular smooth muscle cells in heart specific transgenic mice[J]. Circ Res, 2005, 97(10): 1036-1045.
- [4] Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous Leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5): 935-942.
- [5] Moawad EY. Predicting effectiveness of imatinib mesylate in tumors expressing platelet derived growth factors (PDGF-AA, PDGF-BB), stem cell factor ligand and their respective receptors (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , and c-kit) [J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(3): 272-283.
- [6] Wang XR, Wang CD, Liu XM, et al. Effect of PDGF-Rb antagonist imatinib on endometrial injury repairing in mouse model[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(7): 555-559.
- [7] Zhao G, Zhao H, Tu L, et al. Effects and mechanism of irbesartan on tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2010, 30(1): 48-54.

- [8] Semple D, Smith K, Bhandari S, et al. Uremic cardiomyopathy and insulin resistance: a critical role for AKT [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(2): 207-215.
- [9] Leipner C, Grün K, Müller A, et al. Imatinib mesylate attenuates fibrosis in coxsackievirus b3-induced chronic myocarditis [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(1): 118-126.
- [10] Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis TGF $\beta$ , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation [J]. Cir Res, 2010, 106(11): 1675-1680.
- [11] Ma LK, Li Q, He LF, et al. Imatinib attenuates myocardial fibrosis in association with inhibition of the PDGFR $\alpha$  activity [J]. Arq Bras Cardiol, 2012, 99(6): 1082-1091.
- [12] Okuda K, Weisberg E, Gilliland DG, et al. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571 [J]. Blood, 2001, 97(8): 2440-2448.
- [13] Chaudhary NI, Schnapp A, Park JE. Pharmacologic differentiation of inflammation and fibrosis in the rat bleomycin model [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(7): 769-776.
- [14] Pope J, Walker KM, de Leon F, et al. Correlations between changes in cytokines and clinical outcomes for early phase (proof of concept) trials in active diffuse systemic sclerosis using data from an imatinib study [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(10): 1830-1834.
- [15] Jang SW, Ihm SH, Choo EH, et al. Imatinib mesylate attenuates myocardial remodeling through inhibition of platelet-derived growth factor and transforming growth factor activation in a rat model of hypertension [J]. Hypertension, 2014, 63(6): 1228-1234.

(收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-10-10)

(上接第 312 页)

晶沉积和肾结石形成的作用。

本研究成功建立了 CNPs 致大鼠肾结石动物模型,与目前普遍使用的大鼠肾结石模型改良造模方法相比<sup>[10]</sup>, CNPs 致肾结石动物模型的特点是造模时间偏长。肾小管晶体数量偏少;尿 Ca<sup>2+</sup>、肌酐水平都相对偏低,这虽然增加了造模的时间和成本,但这可能更接近人体肾结石形成的病理生理过程。因此, CNPs 致大鼠肾结石动物模型的建立,可为进一步研究肾结石形成机制及肾结石的防治提供新的思路。

#### 参考文献

- [1] Kajander EO. Nanobacteria--propagating calcifying nanoparticles [J]. Lett Appl Microbiol, 2006, 42(6): 549-552.
- [2] Hunter LW, Charlesworth JE, Yu S, et al. Calcifying nanoparticles promote mineralization in vascular smooth muscle cells: implications for atherosclerosis [J]. World J Urol, 2006, 24(1): 51-54.
- [3] Zeng J, Yang F, Zhang W, et al. Association between dental pulp stones and calcifying nanoparticles [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 2689-2698.
- [4] Kim TH, Kim HR, Myung SC. Detection of nanobacteria in patients with chronic prostatitis and vaginitis by re-

verse transcriptase polymerase chain reaction [J]. Korean J Urol, 2011, 52(3): 194-199.

- [5] 粟宏伟,朱永生,邓青富,等. 上尿路结石患者血清、尿液、结石中纳米细菌的检测 [J]. 重庆医学, 2013, 42(31): 3754-3756.
- [6] Garcia CE, Olavi KE, Ciftcioglu N, et al. Nanobacteria. An experimental neo-lithogenesis model [J]. Arch Esp Urol, 2000, 53(4): 291-303.
- [7] Yu CF, Huang XB, Chen L, et al. Effect of nanobacteria on cell damage and crystal retention in renal tubular epithelial cells [J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2010, 42(4): 436-442.
- [8] 江文凇,杨志伟. 肾石通丸治疗泌尿系结石 200 例疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2010(4): 219-221.
- [9] Eby GA. A hypothesis for anti-nanobacteria effects of gallium with observations from treating kidney disease [J]. Medical Hypotheses, 2008, 71(4): 584-590.
- [10] 李笑然,岳中瑾,裴薇,等. 4 种大鼠肾草酸钙结石模型比较 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2013, 18(4): 329-331, 338.

(收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-10-26)