

槐杞黄干预小鼠 IgA 肾病模型的疗效观察以及机制探讨

王紫^① 陈瑜^① 罗军^① 周建华^{①△}

摘要 目的:探讨槐耳菌质、枸杞子和黄精组方(简称槐杞黄)对免疫性肾病的疗效及其机制。方法:雌性 BABL/c 小鼠随机分为 3 组,即正常对照组、IgA 肾病模型组、槐杞黄治疗组,每组 10 只。IgA 肾病组和槐杞黄治疗组用牛血清白蛋白酸化水灌胃、牛血清白蛋白以及葡萄球菌肠毒素尾静脉注射免疫建立 IgA 肾病模型,正常对照组以酸化水灌胃,磷酸盐缓冲溶液尾静脉注射作为对照。槐杞黄治疗组于免疫 8 周后按 4 g/kg 体重给予槐杞黄浸膏干预,正常对照组、IgA 肾病模型组以等量的生理盐水作为对照。观察 3 组小鼠血清白蛋白、尿素、肌酐 24 h 尿蛋白变化以及肾脏病理改变。12 周后处死小鼠,无菌分离脾淋巴细胞,并将各组细胞悬液接种于 24 孔板中置于 37 °C、50 ml/L CO₂ 条件下孵育 51 h。用 ELISA 方法检测各组培养细胞上清中细胞因子 IL-2、IL-4、INF- γ 的水平,比较各组小鼠 INF- γ /IL-4 的比值。留取血清,用 ELISA 方法定量检测血清总 IgA 的浓度,比较各组动物血清 IgA 水平。结果:1) 第八周和第十二周模型组 24 h 尿蛋白均较对照组明显增加 ($P < 0.05$),治疗前(8 周)槐杞黄治疗组和模型组 24 h 尿蛋白差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 4 周后槐杞黄治疗组 24 h 尿蛋白较模型组明显降低 ($P < 0.05$); 2) 实验结束时模型组血清白蛋白较对照组明显下降 ($P < 0.05$),槐杞黄治疗组血清白蛋白较模型组明显升高 ($P < 0.05$); 尿素氮、肌酐含量三组之间差异无统计学意义; 3) 病理检查显示对照组无明显异常,模型组出现较显著的肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多,毛细血管袢受压,开放欠佳,且免疫荧光显示肾小球系膜区和毛细血管壁有较强的颗粒状或者团块状 IgA 沉积;槐杞黄治疗组肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多情况和 IgA 沉积程度较模型组明显减轻,毛细血管袢开放良好; 4) 模型组 IL-2、INF- γ 的分泌较对照组下降 ($P < 0.01$),IL-4 分泌较对照组升高 ($P < 0.01$);槐杞黄治疗后的 IL-2、INF- γ 的分泌较模型组升高 ($P < 0.01$),IL-4 分泌较模型组下降; 5) 模型组 INF- γ /IL-4 的比值较对照组下降 ($P < 0.05$),槐杞黄治疗组 INF- γ /IL-4 的比值较模型组升高 ($P < 0.01$),血清总 IgA 的浓度模型组较对照组升高 ($P < 0.01$),槐杞黄治疗组较模型组降低 ($P < 0.05$)。结论:槐杞黄治疗可以显著减少小鼠 IgA 肾病尿蛋白,减轻肾小球系膜增生。其机制可能与其上调 IL-2、INF- γ 表达以及下调 IL-4 表达,纠正 Th1/Th2 失衡的作用密切相关。

关键词 槐杞黄 T 细胞 Th1/Th2 IgA 肾病 小鼠

Clinical Observation on Immunity Nephritis Model Mouse Treated

by Huai Qi Huang and Related Analysis of Mechanism

WANG Zi , CHEN Yu , LUO Jun , et al

Department of Pediatrics Affiliated Tongji Hospital ,Tongji Medical College ,

Huazhong University of Science and Technology ,Wuhan (430030)

ABSTRACT Objective: Clinical observation on immunity nephritis model mouse treated by Huai Qi Huang and related analysis of mechanism. **Methods:** Female BABL/c mouse were divided into three groups: normal control group ,IgA nephropathy model group and Huai Qi Huang treatment group. The number of every group was equal ($n = 10$). The mouse from model group and Huai Qi Huang treated group were treated with bovine serum albumin by gastric - perfusion , injected with bovine serum albumin and staphylococcal enterotoxin Through the tail vein in order to establish IgA nephropathy model ,normal control group were treated with acidified water by gastric - perfusion , injected with phosphate buffer Through the tail vein as control. Huai Qi Huang treated group were treated with Huai Qi Huang (4 g/kg) by gastric - perfusion every day after eight weeks , normal control group and IgA nephropathy group were treated with equal volume of saline by gastric - perfusion every day as control. Twenty - four hours urinary protein excretion ,serum biochemical value such as albumin , urea nitrogen , creatinine and pathological changes of kidney , were examined. All mouse were harvested at the 12 th week ,The splenic lymphocytes were prepared by aseptic technique. The cell suspension were inoculated in 24 - well flat - bottom plates unde 37 °C , 50 ml/L CO₂ , 2.5 μ g/L CO₂ after 51 h , and the supernatants were harvested for the detection of IL - 2、IL - 4、INF - γ by ELISA ,compare the ratio of INF - γ / IL - 4 among every group. With ELISA method to detect the total IgA concentration in serum among every group. **Results:** 1) The twenty - four hours urinary protein excretion was higher in model and Huai Qi Huang treatment group than that in control group from 8th week to 12th week ($P < 0.05$) , there were no difference between model group and Huai Qi Huang treatment group in urinary protein excretion before treatment ($P > 0.05$) , four weeks after treatment , the twenty - four hours urinary protein excretion in huai er group was lower than in model group ($P < 0.05$) . 2) At the 12 weeks , the

① 华中科技大学附属同济医院儿科肾病实验室 (武汉 453003)

△ 通讯作者

serum albumin was significantly lower in model group than in control group ($P < 0.05$) but the serum albumin was significantly higher in huai er group than in model group ($P < 0.05$) ,there were no difference among three groups in creatinine and urea nitrogen. 3) There is no pathological changes in control group ,light microscopy examination showed proliferation of mesangial cells and matrix ,partial nephrectomy capillary loops the ball under pressure ,open up poor in model group ,and immunofluorescence examination showed that srong granular or mass of deposits of IgA were detected in mesangial regions and capillary walls in model group. but the proliferation of mesangial cells and matrix and the IgA deposition was significantly lower in Huai Qi Huang treatment group than in model group ,capillary loops well - opening. 4) The secretion of IL - 2、INF - γ was significantly lower in model group than in control group ($P < 0.01$) ,while the secretion of IL - 4 was higher in in model group than in control group ($P < 0.01$) ; but the secretion of IL - 2、INF - γ was higher in huaier group than in model group ($P < 0.01$) , while the secretion of IL - 4 was lower in Huai Qi Huang group than in model group. 5) The ratio of INF - γ / IL - 4 was lower in model group than in control group ($P < 0.05$) but the ratio of INF - γ /IL - 4 was higher in Huai Qi Huang group than in model group ($P < 0.01$) ; Total IgA concentration in serum was higher in model group than in control group ($P < 0.01$) but total IgA concentration in serum was lower in Huai Qi Huang group than in model group ($P < 0.05$) . **Conclusion:** Huai Qi Huang could reduce the urinary protein excretion relieve the hyperplasia of mesangial cells on immunity IgA nephritis model mouse. This effect is supposed to be closely related to upregulation of INF - γ and IL - 2 and downregulation of IL - 4 secretion in splenic lymphocytes and then correct the imbalance of TH1/TH2.

KEY WORDS Huai Qi Huang T cell Th1/Th2 IgA nephropathy Mouse

原发性肾病综合征与肾小球肾炎大都是由免疫失调诱发的肾小球疾病,其发病机制一直是人们关注的焦点,目前治疗上也是以肾上腺皮质激素和环磷酰胺、环孢素 A 等免疫抑制剂为一线治疗药物,但由于毒副作用大,易复发,治疗难持久。免疫调节剂除在某种程度上减轻免疫抑制剂的毒副作用外,还能增强机体免疫功能纠正免疫失调,从而起到巩固疗效、维持缓解的作用,因此在肾脏疾病的治疗中发挥重要作用。我们在临床中观察发现由槐耳菌质、枸杞子、黄精组成的槐杞黄颗粒有较为明显的改善肾病儿童免疫失衡,维持肾病缓解、减少复发的功效,动物实验研究证实槐杞黄能减少阿霉素肾病模型大鼠的 24 h 尿蛋白排泄量^[1]。体外研究也证实槐杞黄中的槐耳菌质等具有较强的诱生内源性 INF - γ 、INF - α 、IL - 2 等 Th1 细胞因子的作用特性。

IgA 肾病是最常见的肾小球肾炎,患者活动期存在 Th1/Th2 细胞的极性改变, Th1 型细胞减少, Th2 型细胞占优势,其分泌的细胞因子参与了 IgA 肾病特异性的炎症和免疫损伤过程^[2]。槐杞黄能提升 Th1,纠正 Th1/Th2 极性改变,因此有可能在治疗 IgA 肾病中发挥重要作用。本文从临床和病理观察了槐杞黄对小鼠 IgA 肾病模型的治疗作用,并对其免疫机制进行探讨,为其临床应用提供参考依据。

材料与方法

1 材料 清洁级雌性 BABL/c 小鼠,质量 15 ~ 20 g,购自华中科技大学同济医学院动物实验中心。牛血清白蛋白购自北京博奥生物有限公司;槐杞黄浸膏由启东盖天力药业有限公司提供;葡萄球菌肠毒素、刀豆蛋白、高糖 DMEM 培养基、胎牛血清购自 sigma 公司;兔抗小鼠 IgA 抗体、FITC 标记的羊抗兔 IgG

抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;抗 IL - 2、IL - 4、INF - γ Elisa 试剂盒分别购于武汉博士德有限公司(sigma 公司包被抗体)和华瑞康有限公司。

2 方法

2.1 动物分组、IgA 肾病模型的制备以及给药方法 将雌性 BABL/c 小鼠随机分为对照组(10 只)、模型组(10 只)和槐杞黄治疗组(10 只)。模型组和槐杞黄治疗组按每只隔日给予 0.1% 牛血清白蛋白酸化水(6 mmol/L 盐酸)灌胃,每只小鼠 0.4 ~ 0.5 ml,第 6 周时定时尾静脉注射 1% BSA 缓冲液 0.4 ml/只,每日 1 次,连续 3 d,第 9 周起尾静脉注射葡萄球菌肠毒素(SEB),剂量为 $0.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$,每周 1 次,连续 3 周,对照组以酸化水灌胃、磷酸盐缓冲液尾静脉注射。槐杞黄治疗组于第 8 周开始定时按槐杞黄 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 体重灌胃直到处死,模型组、对照组给予同等剂量生理盐水。第 12 周为试验终点。

2.2 24 h 尿蛋白 试验第 8 周、10 周、12 周将小鼠放入自制代谢笼留取 24 h 尿液。尿蛋白的测定采用考马斯亮蓝法,用 721 分光光度计比色,用标准浓度的蛋白求出蛋白浓度和吸光度之间的曲线,再计算 24 h 尿蛋白含量。

2.3 血生化和血 IgA 的检测 小鼠眼球取血,离心得血清。应用全自动生化分析仪检测血清白蛋白、尿素氮、肌酐含量,应用 Elisa 检测血 IgA 水平。

2.4 肾脏病理分析以及 IgA 免疫荧光检测 实验结束后,无菌取出一侧肾脏,10% 中性福尔马林固定,常规脱水、透明、浸蜡、包埋、切片厚约 2 ~ 3 μm ,行 HE、PAS、Masson 染色,光镜下观察肾小球的病理改变;间接免疫荧光方法检测 IgA,无菌取出另外一侧肾脏,OTC 包埋,置于恒冷箱冰冻切片中速冻, - 18 $^{\circ}\text{C}$ 下切片,厚约 4 μm ,用 0.01 mol/L、pH 7.4 磷酸盐缓冲液

(PBS) 冲洗切片 5 min × 1 次 5% 牛血清白蛋白处理切片 20 min 0.01 mol/L PBS 冲洗切片 5 min × 1 次, 将切片水平置于湿盒内, 滴加 1:100 稀释的兔抗小鼠 IgA 抗体, 4 °C 过夜, 用 0.01 mol/L PBS 冲洗切片, 5 min × 3 次, 滴加 FITC 标记的 1:30 稀释的羊抗兔 IgG 抗体, 37 °C 孵育 60 min, 0.01 mol/L PBS 冲洗切片 5 min × 3 次, 蒸馏水冲洗切片 5 min × 1 次, 荧光显微镜下观察、记录并摄影。

2.5 脾细胞的分离与制备 实验结束后, 取出小鼠, 用 2% 戊巴比妥钠按照 45 mg/kg 体重腹腔注射麻醉, 眼球取血后, 75% 酒精浸泡鼠体 3~5 min, 无菌操作取脾, hank's 液清洗, 剪去周围脂肪筋膜, 轻柔剪碎, 用一次性 1 ml 注射器针芯研磨, 用 3 ml hank's 液经 200 钼尼龙滤网过滤, 置于 15 ml 离心管中, 1 000 r/min, 4 °C, 7 min, 弃上清, 再加入 hank's 液, 轻轻用吸管吹打重悬后再次离心, 1 000 r/min, 4 °C, 7 min, 弃上清, 加入 3 ml 红细胞裂解液, 吹打混匀, 4 °C 静置 5 min, 再加入 5 ml hank's 液终止裂红, 1 000 r/min, 4 °C, 5 min, 弃上清, 加入 3 ml hank's 液洗一次, 1 000 r/min, 4 °C, 5 min, 弃上清, 1 ml DMEM 完全培养液(高糖 DMEM, 10% 的胎牛血清, 100 U/ml 青霉素-链霉素, 2.0 μg/ml 刀豆蛋白)重悬, 细胞计数, 将细胞密度调整至 2 × 10⁹/L, 然后将其接种在 24 孔板中, 置于 37 °C, 50 ml/L CO₂ 培养箱中孵育 48 h 后, 离心取上清, 分装后于 -80 °C 冻存。

2.6 细胞因子的检测 参照试剂盒说明书检测培养上清液中的 IL-4、IL-2、INF-γ 的含量。于以包被 96 孔板中加入待测上清以及已知浓度的标准品, 100 μl/孔, 37 °C 反应 90 min, 弃液体, 对着吸水纸拍几下。加入生物素标记的特异性检测抗体 100 μl/孔, 37 °C 反应 60 min, 0.01 M TBS 洗板。加入亲和素-过氧化物酶复合物, 100 μl/孔, 37 °C 反应 30 min, 弃

液体, 洗板。加入底物 TMB 显色液 90 μl/孔, 37 °C 避光反应 20~30 min。加入 100 μl/孔 TMB 终止液。通过酶标仪 450 nm 检测 OD 值。

3 统计学方法 所有数据用 SPSS13.0 软件分别求出相应指标的平均值和标准差, 数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 同一受试对象处理前后采用配对 *t* 检验; 多组之间首先验证方差齐性, 采用方差分析(One-Way-ANOVA), 两两比较, 方差齐者运用 LSD 法, 方差不齐者采用 Duttet 法, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1 尿蛋白的变化 如表 1 所示, 第 8 周、10 周和 12 周模型组 24 h 尿蛋白均较对照组明显增加 (*P* < 0.05), 治疗前(8 周) 槐杞黄治疗组和模型组 24 h 尿蛋白差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 治疗 4 周后, 槐杞黄治疗组 24 h 尿蛋白较模型组明显降低 (*P* < 0.01)。

表 1 不同时期各组小鼠 24 h 蛋白尿定量 ($\bar{x} \pm s$, mg)

组别	8 周	10 周	12 周
对照组	1.20 ± 0.19	1.24 ± 0.12	1.41 ± 0.02
模型组	3.20 ± 0.59**	3.84 ± 0.66**	6.35 ± 0.13**
治疗组	3.40 ± 0.47	2.87 ± 0.50 ^Δ	3.14 ± 0.21 ^{ΔΔ}

注: 与对照组比较, ** *P* < 0.01; 与模型组比较, ^Δ*P* < 0.05, ^{ΔΔ}*P* < 0.01(下同)

2 各组小鼠血清白蛋白、尿素氮、肌酐和 IgA 检测变化 模型组小鼠血清白蛋白含量较对照组和槐杞黄治疗组均显著下降 (*P* < 0.01), 槐杞黄治疗组小鼠血清白蛋白较模型组显著升高 (*P* < 0.01); 对照组、模型组、槐杞黄治疗组小鼠血清尿素氮、肌酐的差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。模型组血清 IgA 较对照组显著上升 (*P* < 0.01), 槐杞黄治疗组血清 IgA 呈下降趋势, 显著低于模型组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 各组小鼠血清白蛋白、尿素氮、肌酐值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	白蛋白(g/L)	尿素氮(mmol/L)	肌酐(umol/L)	IgA(μg/ml)
对照组	33.80 ± 0.26	5.96 ± 0.076	12.27 ± 1.91	253.38 ± 13.61
模型组	31.53 ± 0.90**	6.04 ± 0.27	13.23 ± 0.70	449.30 ± 27.27**
治疗组	33.98 ± 0.42 ^{ΔΔ}	6.03 ± 0.17	12.22 ± 0.68	319.52 ± 7.85 ^Δ

3 各组小鼠肾脏病理改变以及免疫荧光检测变化 模型组可见较显著的肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多, 毛细血管袢受压, 开放欠佳; 槐杞黄治疗组肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多情况较模型组明显减轻, 毛细血管袢开放良好。见图 1。

正常对照小鼠肾小球系膜区和毛细血管壁未见 IgA 沉积; 模型组小鼠肾小球系膜区和毛细血管壁有较强的颗粒状或者团块状 IgA 沉积; 槐杞黄治疗组 IgA 沉积程度较模型组减轻, 部分不能清晰显示, 大部

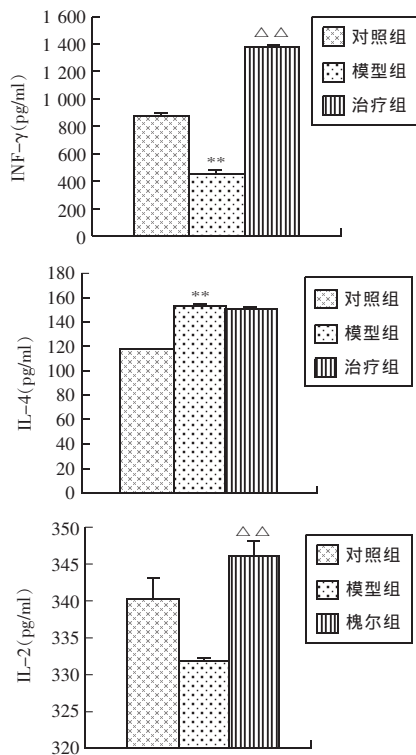
分为(+)~(+++) (+++++) 极少。荧光半定量标准参照国内外通用的五级法分级^[3]。见图 2, 表 3。

表 3 各组小鼠免疫荧光 IgA 半定量结果

组别	<i>n</i>	-	+	++	+++	++++
对照组	10	10	0	0	0	0
模型组	10	0	0	1	5	4
治疗组	11	0	1	5	4	1

4 各组小鼠脾脏淋巴细胞培养上清液中 INF-

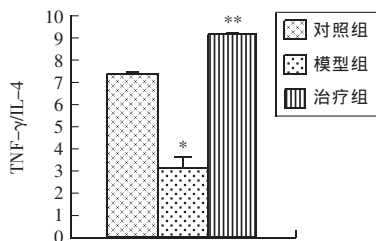
γ 、IL-4、IL-2 的水平变化 与对照组相比,模型组的小鼠脾脏淋巴细胞 INF- γ 的分泌显著降低($P < 0.01$) ,IL-2 的分泌较对照组降低但差异无统计学意义($P > 0.05$) ,IL-4 的分泌显著升高($P < 0.01$)。槐杞黄治疗后,小鼠脾脏淋巴细胞的 INF- γ 、IL-2 的分泌较模型组显著增加($P < 0.01$) ,但 IL-4 的分泌与模型组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3。



注:与对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

图 3 各组小鼠脾脏淋巴细胞培养上清液中 INF- γ 、IL-4、IL-2 的水平

INF- γ /IL-4 比值高低代表了 Th1/Th2 细胞极性变化,各组 INF- γ /IL-4 比值见图 4。由图 4 所见,与对照组相比,模型组小鼠 INF- γ /IL-4 比值显著降低($P < 0.05$) ,呈 Th2 极性变化,说明 Th0 细胞分化向 Th1 型细胞偏移。槐杞黄干预后,INF- γ /IL-4 较模型组升高($P < 0.01$) ,Th1/T 细胞极性恢复至对照组水平。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

图 4 各组小鼠脾脏淋巴细胞培养上清液 INF- γ /IL-4 比值水平变化

讨 论

T 辅助细胞可以分为 Th1 和 Th2 亚群,Th1 细胞主要分泌 INF- γ 、IL-2、TNF- α/β 等 Th1 类细胞因子介导细胞免疫应答和迟发型超敏反应;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、TGF- $\beta 1$ 等 Th2 类细胞因子,介导体液免疫应答,Th1/Th2 类细胞因子分别诱导 Th0 细胞向各自细胞亚群分化并促进各自亚群的细胞活化,譬如 INF- γ 可以诱导 Th0 细胞向 Th1 亚群分化,IL-4 则诱导 Th0 细胞向 Th2 亚群分化。正常情况下,Th 细胞亚群间相互抑制,各类细胞因子对另一类细胞亚群的活化以及细胞因子的产生具有抑制作用,Th1/Th2 两类细胞因子相互作用,相互影响,在免疫应答过程中发挥中心调节作用^[4,5],Th1 亚群与 Th2 亚群之间的效应保持着相对平衡。Th1/Th2 失衡与免疫性肾炎的发生密切相关。

1987 年,Emancipator 采用口服 BSA 的方法成功诱导动物罹患 IgAN,制作了口服 BSA/IgAN 动物模型^[6]。本实验选用异种蛋白 BSA 诱导为主,结合刘志红等^[7]的 SEB 微生物诱导模型,即口服 BSA + 静脉注射 SEB 感染的复合性方法建立小鼠实验性 IgA 肾病模型,24 h 蛋白尿、肾脏病理以及免疫荧光结果均支持模型组小鼠出现了 IgAN 的临床和病理改变。IgA 肾病是最常见的肾小球肾炎,以系膜细胞增生、系膜区基质增多、肾小球系膜区 IgA 显著沉积为特征,由于该病发作常与黏膜感染有关,而 IgA 是黏膜免疫的主要免疫球蛋白,因此认为黏膜免疫异常可能是 IgA 肾病重要发病机制。目前发现在肾小球系膜区沉积的是低糖基化多聚 IgA1 分子,IgA 异常糖基化出现的原因尚不清楚。Nogaki 等^[8,10]在小鼠中发现联合 IL-4 和 IL-5 等 Th2 细胞因子可以诱导 B 细胞产生异常糖基化的 IgA,Th2 极性还可增加 IgA 产生。而且,既往研究显示 IgA 肾病患者活动期存在 Th1/Th2 失衡 (INF- γ 下调和 IL-4、IL-10 上调),缓解后 Th1/Th2 失衡纠正 (INF- γ 上升和 IL-4、IL-10 下降),提示 T 辅助细胞亚群失衡确实与 IgA 肾病的发生密切相关^[11]。本文结果也证实了在 IgA 肾病中存在 Th1/Th2 失衡,INF- γ /IL-4 比值下降,这种免疫失衡可能是 IgA 肾病重要发病机制,与该病发生密切相关。能否从纠正 Th1/Th2 失衡入手来治疗 IgA 肾病是值得探索的。从理论上,采用输注外源性 Th1 细胞因子、封闭 Th2 细胞因子可以纠正偏低的 Th1/Th2 比值,但在实际应用上很难实施,不但价格昂贵,外源性蛋白质还易产生免疫反应,治疗效果也难以保证。本文利用传统中药槐杞黄对免疫系统的多重调节作用,从调节 Th1/Th2 失衡入手来治疗 IgA 肾病获得满意效果。

槐耳菌质是一种入药 1 500 余年但已经淹没 300 余年的药用真菌,经固体营养基质上发酵而产生的槐耳菌质,用以提取的清膏及进一步提取的多糖蛋白,被证实有显著的诱生人和小鼠的 $INF - \gamma^{[12]}$ 、 $IL - 2$ 等 TH1 类细胞因子的作用,在这些因子的协同作用下明显增强机体的细胞免疫应答,发挥免疫调节和抗肿瘤^[13]、抗病毒等效应。与外源性输注细胞因子不同,槐耳菌所诱生的 $INF - \gamma$ 、 $IL - 2$ 等 Th1 类细胞因子为内源性,具有小剂量、多刺激与联合作用的特性,因而较其他多糖类药物有其独到之处,不失为一种理想的免疫调节剂。本实验发现槐杞黄明显促进了 $INF - \gamma$ 、 $IL - 2$ 的分泌,IgA 肾病模型小鼠经过槐杞黄干预后,肾病模型组小鼠的 Th1/Th2 免疫失衡状态得以纠正,相应表现出小鼠 24 h 尿蛋白的排泄量明显减少,肾脏的病理改变也有显著减轻。上述研究展现了 IgA 肾病免疫治疗新前景,为临床应用提供重要参考依据。然而 IgA 肾病的发病是一个复杂的病理过程,除了免疫调节作用外,槐杞黄是否有直接的肾脏保护作用,是否也在 IgA 肾病治疗中发挥作用有待离体细胞培养研究证实。

(本文图 1、图 2 见插页 1 - 4)

参 考 文 献

1. 黄松明. 中药槐杞黄颗粒对阿霉素肾病大鼠蛋白尿的影响. 2008 年全国儿科肾脏病年会大会(西安) 2008.
2. Lim CS ,Yoon HJ ,Kim YS ,et al. Cincopa Ilogical corrlation of intrarenal cytokines and chemokines in IgA nephropa Thy. Nephrology(Carlton) 2003 8(1) : 21 - 27.
3. 王泊云. 免疫荧光组织化学染色法. 见: 刘彦仿. 免疫组织化学法. 北京: 人民卫生出版社 ,1990. 56 - 62.

4. Kang H ,Ahn KS ,Cho C ,et al. Immunomodulatory effect of astragali radix extract on murine Th1/Th2 cell lineage development. Biol Pharm Bull 2004 27(12) : 1946 - 1950.
5. Chen L ,Martinez O ,Overbergh L ,et al. Early up - regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model. Clin Exp Immunol 2004 138(3) : 375 - 387.
6. Emaneipator SN. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. Jex PMed 1983 157: 572.
7. 刘志红 黎磊石. 葡萄球菌肠毒素诱发的 IgA 肾病模型. 中华肾脏病杂志 1989 5(1) : 6 - 10.
8. Nogaki F ,Muso E ,Kobayashi I ,et al. Interleukin 12 induces crescentic glomerular lesions in a high IgA strain of ddY mice , independently of chang in IgA deposition. Nephrol Dial Transplant 2000 15(8) : 1146 - 1154.
9. Chintalacharuvu SR ,Nagy NU ,Sigmund N ,et al. T cell cytokines determine The severity of experimental IgA nephropaThy by regulating IgA glycosylation. Clin Exp Immunol 2001 126(2) : 326 - 333.
10. Chintalacharuvu SR ,Yamashita M ,Bagheri N ,et al. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A(IgA) glycosylation and The severity of experimental IgA nephropaThy. Clin exp Immunol 2008 153(3) : 456 - 462.
11. Yu Dj ,Nie LF ,Xu YG. Regulatory effects of yiqi zishen granule on helper T - lymphocyte subsets in IgA nephropaThy patients. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2006 26(9) : 836 - 838.
12. 陈慎宝 ,丁如宁. 槐杞黄菌质成分对小鼠免疫功能的影响. 食用菌学报 ,1995 2(1) : 21 - 25.
13. 王晓伟 杨丽君 邱法波 等. 槐杞黄颗粒对原发性肝癌术后 TH1/TH2 漂移的影响. 中国现代医药应用 2008 23(1) : 72 - 81.

(收稿: 2011 - 06 - 07 修回: 2011 - 08 - 14)



作者 · 编者 · 读者

本刊关于书写论文作者单位名称的要求

目前全国部分医学院校与当地综合大学进行合并调整后,不少作者在投稿时,对所在单位的中文、英文名称的书写不够规范,不少单位在开具推荐信(即介绍信)时,使用的公章与文稿中所书写的不一致。单位名称书写不规范,将影响读者与作者之间的联系及文稿发表后文献计量学的统计等工作。为此,本刊就作者单位名称的书写要求如下:

- (1) 作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应先列出大学名称,之后列出医学院名称或医院名称、科室名称。
- (2) 单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写。
- (3) 作者在向本刊投稿时,单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致。
- (4) 由不同单位共同撰写的一篇文章,各个单位的名称均须分别列出,由论文的资料提供单位(一般为第一作者所在单位)开具文稿推荐信。
- (5) 如文稿作者为集体作者,英文摘要的作者项中,应列出本文稿第一整理者(即第一执笔者)的姓名及工作单位。
- (6) 如文稿第一作者在投稿后工作单位有变动,英文摘要的作者项中,应同时列出第一作者的原单位及现在单位。

本刊编辑部

枸杞黄干预小鼠IgA肾病模型的 疗效观察以及机制探讨

(见正文 974 页)

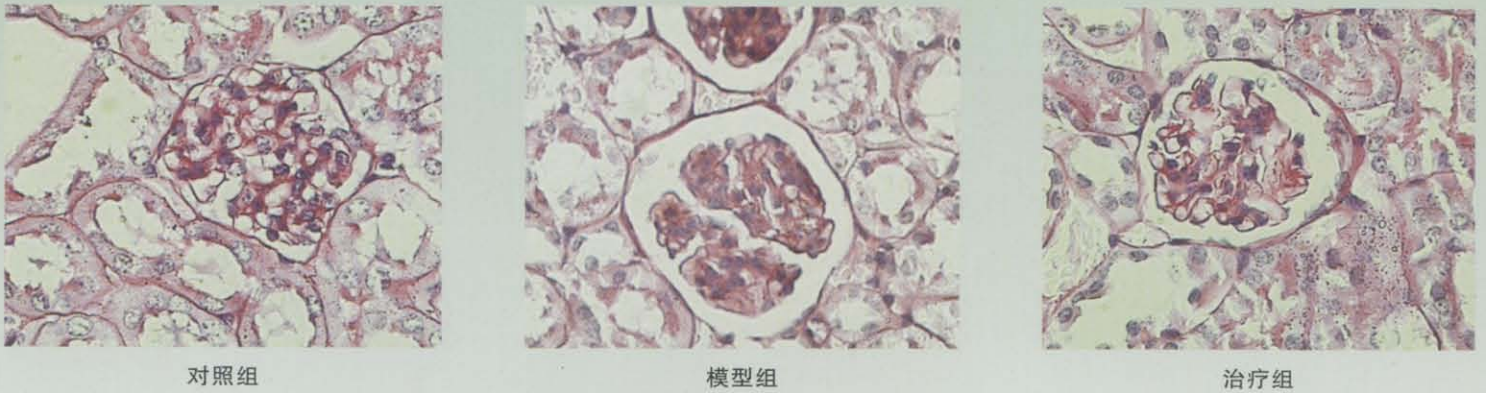


图1 各组小鼠肾脏病理改变 (PAS染色, $\times 400$)

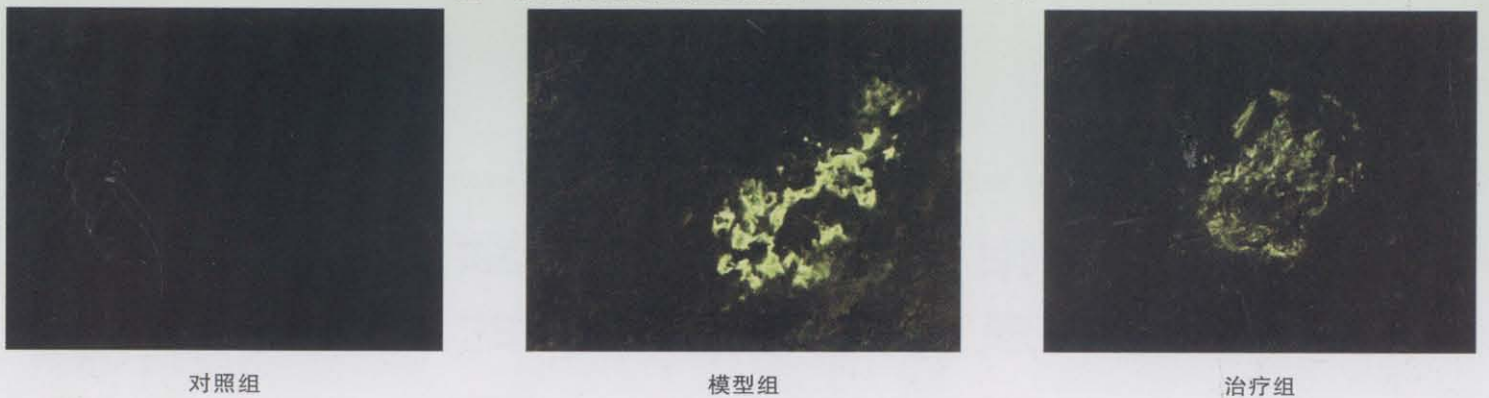


图2 各组小鼠肾脏免疫荧光变化 ($\times 400$)

马兜铃酸对人肾小管上皮细胞细胞 周期影响的实验研究

(见正文 979 页)

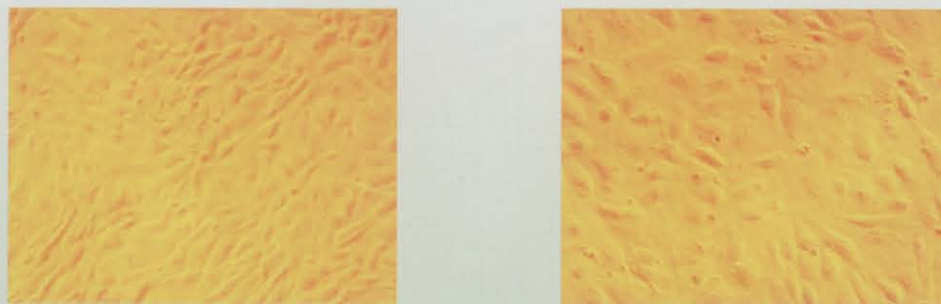


图1 两组细胞倒置显微镜下的变化 ($\times 250$)

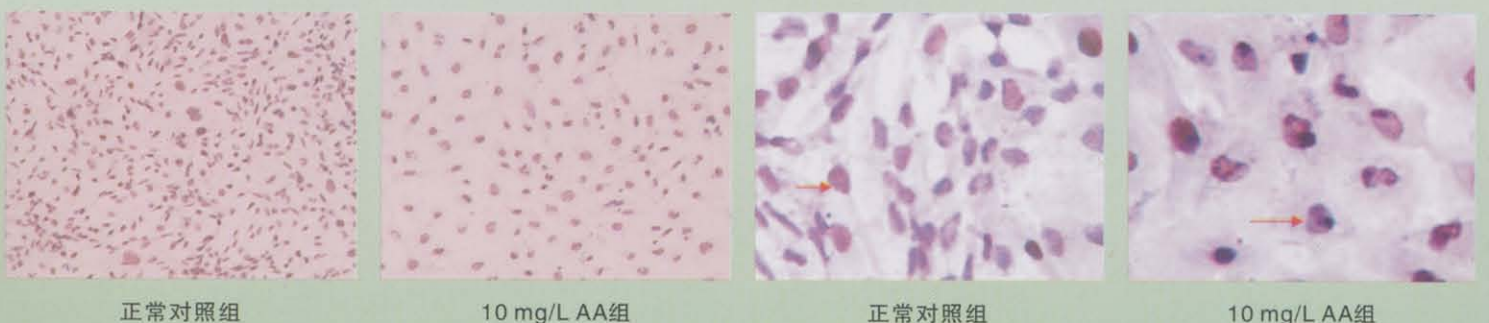


图2 两组细胞免疫组化低倍镜下变化 ($\times 100$)

图3 两组细胞免疫组化高倍镜下变化 ($\times 400$)