

## · 研究论文 ·

## rhBMP-2 对肾缺血再灌注损伤大鼠肾组织的影响及其分子机制

杨 舜<sup>1\*</sup>, 裴 凌<sup>2</sup>

(1. 辽宁省肿瘤医院麻醉科, 辽宁 沈阳 110042; 2. 中国医科大学附属第一医院麻醉科, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要:** 探讨重组人骨形成蛋白-2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 对肾缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 大鼠肾组织的影响。研究复制了大鼠肾 IRI 模型, 并将 Wistar 大鼠随机分为假手术 (S) 组、肾 IRI 模型 (R) 组以及 rhBMP-2 预处理 (于术前给予不同剂量 rhBMP-2) 组 (B 组), 观察肾组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 的含量, SOD 活性、MDA 含量, BUN、Scr 含量以及肾功能和结构的变化。结果表明, 与肾 IRI 模型组相比, rhBMP-2 能显著降低肾组织中 IL-6 和 IL-8 的含量 ( $P < 0.05$ ), rhBMP-2 ( $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 能显著降低肾组织中的 TNF- $\alpha$  含量 ( $P < 0.05$ ); 亦能显著降低血浆中的 BUN、Scr 含量, 增强肾组织中的 SOD 活性、降低肾组织中的 MDA 含量, 使肾 IRI 大鼠的肾损害得到明显改善。与肾 IRI 模型组相比, rhBMP-2 能显著减轻肾缺血再灌注损伤后肾组织结构的病变情况。由此可以推断, rhBMP-2 可通过抑制肾组织促炎症细胞因子产生及抗氧化作用而减轻肾缺血再灌注损伤。

**关键词:** 骨形成蛋白-2; 缺血再灌注损伤; 肾脏; 促炎症细胞因子

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 10-1089-06

## Influence of rhBMP-2 on the renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury and its molecular mechanism

YANG Shun<sup>1\*</sup>, PEI Ling<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China;

2. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract:** The objective of this research is to investigate the influence of rhBMP-2 on the renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury. In this program the ischemia reperfusion rat model was established and Wistar rats were divided into six groups: sham operation group (S group), renal ischemia reperfusion injury group (R group), rhBMP-2 treatment group (B1, B2, B3 and B4 group). In the rhBMP treatment groups, rhBMP-2 was intravenously administered with different doses before reperfusion. The contents of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, MDA and SOD in kidney tissue were observed. At the same time, renal function (blood creatine (Scr) and urea nitrogen (BUN)) were measured. As a result, compared with renal ischemia reperfusion group, administration of rhBMP-2 significantly reduced the content of IL-6 and IL-8 ( $P < 0.05$ ) and ameliorated renal dysfunction cellular damages ( $P < 0.05$ ). Higher dose of rhBMP-2 may reduce the content of TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ) in kidney tissue. rhBMP-2 also increased activity of SOD and reduced the level of MDA, BUN and Scr. So, we can draw a conclusion that rhBMP-2 treatment attenuates renal ischemia reperfusion injury through inhibition of pro-inflammatory cytokines production and anti-oxidation activity.

**Key words:** bone morphogenetic protein 2; ischemia reperfusion injury; kidney; pro-inflammatory cytokine

收稿日期: 2009-04-16.

基金项目: 教育部博士点专项基金资助项目 (20070159020).

\*通讯作者 Tel: 86-24-24315516-6012, E-mail: mafuu@163.com

随着医学科学水平的不断提高和医疗新技术的建立与推广, 缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 的病理作用日益受到重视。肾脏作为一种

高灌注器官,对缺血非常敏感,因此在休克复苏、挤压综合征解压后及肾移植后很容易发生肾 IRI。肾 IRI 是临床上常见的病理生理表现,与诸多肾脏疾病的发病有密切关联。肾 IRI 过程十分复杂,氧自由基 (oxygen free radicals, OFR) 的产生并介导组织损伤是其中的一个重要环节<sup>[1]</sup>。以往的研究表明,肾 IRI 与 OFR 所致的脂质过氧化损伤密切相关<sup>[2]</sup>。但近年研究发现,白细胞聚集与急性期反应的一些细胞因子也参与了 IRI 的发生发展。几乎所有肾脏固有细胞均有产生细胞因子的功能,同时又是细胞因子生物学作用的靶细胞。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 和 IL-8 等炎症细胞因子在肾癌和肾炎性疾病中的作用已有报道<sup>[3]</sup>,但在肾 IRI 中的变化报道甚少。

骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是一类具有诱导新骨形成能力的多功能细胞因子,除具有较强的诱导成骨作用外,还具有调控细胞增殖、分化和凋亡的作用,对骨骼系统、造血系统、神经系统、心脏和肾脏等器官的发育和损伤与修复发挥着非常重要的作用<sup>[4]</sup>。本实验通过建立大鼠肾 IRI 模型,观察不同剂量的重组人骨形成蛋白-2 (rhBMP-2) 预处理的 IRI 大鼠血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 含量、肾组织中丙二醛 (MDA)、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性的变化,以探讨 BMP-2 在肾 IRI 中的作用,为探索防治 IRI 性肾疾病的新药物提供一定的实验依据。

## 材料与方 法

**实验动物** 雄性成年 Wistar 大鼠 48 只,体重 180~230 g,由沈阳药科大学实验动物中心提供,1 级动物 (合格证号,SCXK (辽) 2003-008)。

**实验试剂与药品** 氯化钠注射液 (沈阳志鹰制药厂);灭菌注射用水 (天津药业焦作有限公司);水合氯醛 (天津瑞金特化学品有限公司);rhBMP-2 (北京百灵克生物科技有限责任公司);SOD、MDA、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  试剂盒 (南京建成生物工程研究所);Scr、BUN 试剂盒 (北京北化康泰临床试剂有限公司)。

**实验仪器** 721 型分光光度计 (上海精密科学仪器有限公司);Model450 自动酶标检测仪 (Bio-Rad);CR411 水平转头离心机 (法国 Jouan);RM-6000 多导生理监测仪 (日本光电);Ohmeda 7000 型麻醉机;MDF-U40865 超低温冰箱 (日本 Sanyo)。

## 模型制备及动物分组

**模型制备** 实验大鼠尾静脉注射 3 mL·kg<sup>-1</sup> 生理盐水,常规经 10% 水合氯醛 0.3 g·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射麻醉后开腹腔,暴露双侧肾蒂,距肾门 0.5 cm 处用无创动脉夹夹闭双侧肾动脉,50 min 后松开动脉夹,肾脏由暗红色恢复红润表明再灌注成功 (实验过程中维持大鼠体温在 37 °C 左右),然后关闭腹腔,缝合伤口,建立肾 IRI 大鼠模型<sup>[5]</sup>。

**动物分组** 雄性 Wistar 大鼠 48 只,随机均分为 6 组。假手术组 (S 组):大鼠尾静脉注射 3 mL·kg<sup>-1</sup> 生理盐水后常规麻醉开腹腔,术中只暴露双侧肾蒂,不结扎,50 min 后关闭腹腔,缝合伤口。肾 IRI 组 (R 组):操作同“模型制备”。rhBMP-2 预处理组 (B 组) 32 只: B 组又按给药剂量随机分为微小剂量组 (B1 组)、小剂量组 (B2 组)、中剂量组 (B3 组) 和大剂量组 (B4 组),分别经尾静脉给予可溶性 rhBMP-2 0.5、1、2 及 4  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>,给药体积为 10 mL·kg<sup>-1</sup>,其余操作同 R 组。给药后每 24 h 给予同等剂量的 rhBMP-2。大鼠麻醉苏醒后,放回鼠笼,自由饮水和进食。给药后 72 h 时处死所有动物,立即取部分肾组织,并且在实验开始及处死大鼠前取眶静脉血 4 mL,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 后放入低温冰箱中保存待测。

**观察指标及测定方法** Scr 测定采用苦味酸法, BUN 测定使用二乙酰法,MDA 和 SOD 的测定采用化学比色法,操作均按试剂盒说明书进行。采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测肾组织 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  含量。

**统计学处理** 本实验采用完全随机设计,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。使用 SPSS V11.0 软件包进行统计学分析,多组间比较采用方差分析和 Student Newman-Keuls  $q$  检验,组内比较采用两独立样本  $t$  检验。

## 结 果

### 1 rhBMP-2 对肾 IRI 大鼠 BUN、Scr 含量的影响

R 组和 B1~B4 组的血浆 BUN、Scr 含量均显著高于 S 组 ( $P < 0.05$ )。B1~B4 组的 BUN、Scr 含量的升高程度与 R 组比较均相对较小 ( $P < 0.05$ )。B1~B4 组的 BUN、Scr 含量的升高程度随给药剂量的增加而逐渐减小 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2 rhBMP-2 对肾 IRI 大鼠 SOD 活性、MDA 含量的影响

R 组的肾组织 SOD 活性显著低于 S 组 ( $P < 0.05$ ); MDA 含量显著高于 S 组 ( $P < 0.05$ )。B1~B4 组的肾组织 SOD 活性均显著低于 S 组 ( $P < 0.05$ ),MDA 含

量均显著高于 S 组 ( $P < 0.01$ )。B1~B4 组的肾组织 SOD 活性降低程度和 MDA 含量增加程度与 R 组比较相对较小 ( $P < 0.05$ )。B1~B4 组的肾组织 SOD 活性降低程度和 MDA 含量增加程度随给药剂量的增加而逐渐减小 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 3 rhBMP-2 对肾 IRI 大鼠 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 含量的影响

R 组和 B1~B4 组的肾组织 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$

**Table 1** Effect of rhBMP-2 on contents of BUN and Scr in renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury (IRI)

| Group | BUN/mmol·L <sup>-1</sup>                | Scr/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>           |
|-------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| S     | 7.11 $\pm$ 0.32                         | 88.87 $\pm$ 4.06                         |
| R     | 28.11 $\pm$ 3.96*                       | 174.69 $\pm$ 12.99*                      |
| B1    | 24.49 $\pm$ 3.21*#                      | 160.19 $\pm$ 8.67*#                      |
| B2    | 22.73 $\pm$ 1.99*# $\Delta$             | 146.18 $\pm$ 14.01*# $\Delta$            |
| B3    | 19.19 $\pm$ 2.20*# $\Delta\Delta$       | 133.51 $\pm$ 6.27*# $\Delta\Delta$       |
| B4    | 16.36 $\pm$ 1.92*# $\Delta\Delta\Delta$ | 119.44 $\pm$ 8.99*# $\Delta\Delta\Delta$ |

S: Sham; R: IRI; B1: rhBMP-2 (0.5  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B2: rhBMP-2 (1  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B3: rhBMP-2 (2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B4: rhBMP-2 (4  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>).  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$  vs S group; # $P < 0.05$  vs R group;  $\Delta P < 0.05$  vs B1 group;  $\Delta\Delta P < 0.05$  vs B2 group;  $\Delta\Delta\Delta P < 0.05$  vs B3 group

**Table 2** Effect of rhBMP-2 on SOD activity and MDA content in renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury (IRI)

| Group | SOD activity/U·mL <sup>-1</sup>  | MDA content/nmol·mL <sup>-1</sup> |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------|
| S     | 139.7 $\pm$ 5.0                  | 6.43 $\pm$ 0.69                   |
| R     | 76.0 $\pm$ 6.6*                  | 13.76 $\pm$ 2.39*                 |
| B1    | 80.5 $\pm$ 2.7*#                 | 12.57 $\pm$ 2.37*#                |
| B2    | 81.9 $\pm$ 4.5*#                 | 11.78 $\pm$ 1.51*#                |
| B3    | 97.1 $\pm$ 5.1*# $\Delta$        | 10.94 $\pm$ 1.37*# $\Delta$       |
| B4    | 108.9 $\pm$ 6.0*# $\Delta\Delta$ | 8.28 $\pm$ 0.75*# $\Delta\Delta$  |

S: Sham; R: IRI; B1: rhBMP-2 (0.5  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B2: rhBMP-2 (1  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B3: rhBMP-2 (2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B4: rhBMP-2 (4  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>).  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$  vs S group; # $P < 0.05$  vs R group;  $\Delta P < 0.05$  vs B2 group;  $\Delta\Delta P < 0.05$  vs B3 group

含量均显著高于 S 组 ( $P < 0.05$ )。B3、B4 组肾组织的 TNF- $\alpha$  含量升高程度均显著低于 R 组 ( $P < 0.05$ )。B4 组的肾组织 IL-6、IL-8 含量升高程度显著低于 R 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 4 肾组织病理学变化

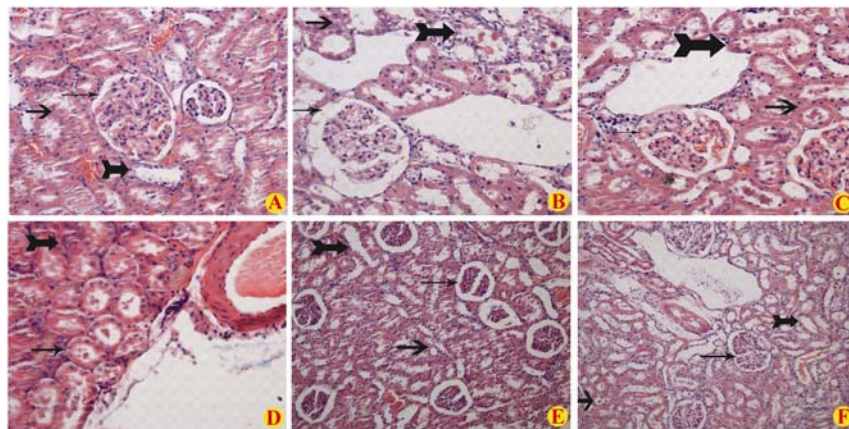
**4.1 光镜观察** S 组的肾小球、肾小管结构完整 (图 1A)。R 组的肾脏病理变化明显, 多数肾小管上皮细胞肿胀, 出现水样变性, 部分凝固性坏死、脱落, 刷状缘消失, 肾小管腔内可见大量管型, 肾间质血管高度扩张充血, 可见灶性出血区 (图 1B), 肾小管评分显著增加 (表 4)。B1~B4 组的肾脏病变与 R 组比较明显减轻, 肾小管上皮细胞轻度水肿, 基底膜多完整, 肾小管腔内见少数管型, 间质充血、出血明显减轻 (图 1C~1F)。肾小管评分较 R 组显著降低 (表 4)。B1~B4 组的肾脏病变程度随给药剂量的增加而逐渐减轻 (图 1C~1F)。

**4.2 电镜观察** S 组的肾小球毛细血管滤过屏障、近曲小管上皮细胞及细胞器结构正常 (图 2A)。R 组的肾小球滤过膜增厚, 内皮细胞缺损、孔隙增宽, 基膜肿胀, 足细胞及突起肿胀不均匀, 部分突起断裂,

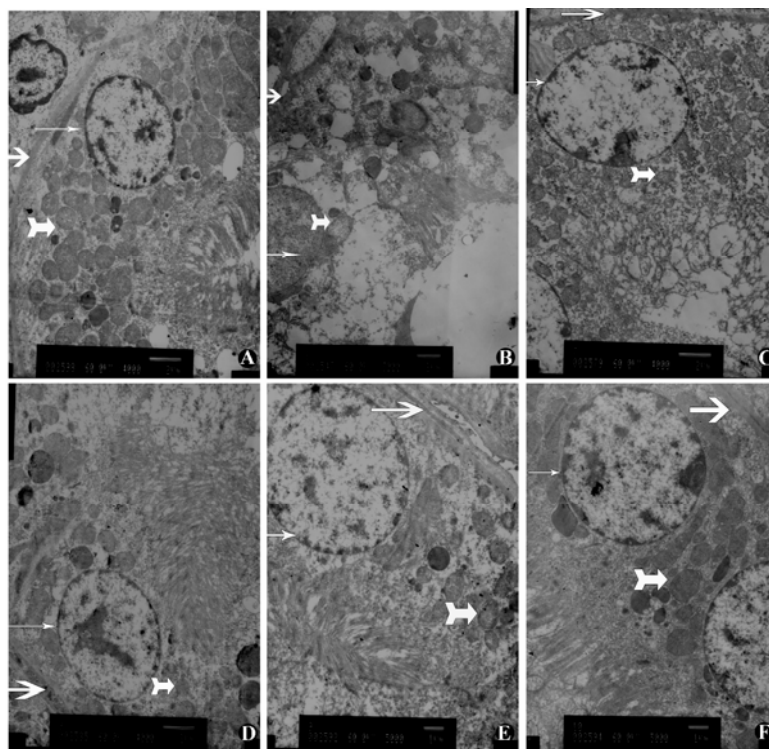
**Table 3** Effect of rhBMP-2 on IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury (IRI)

| Group | IL-6/pg·mL <sup>-1</sup> | IL-8/pg·mL <sup>-1</sup> | TNF- $\alpha$ /pg·mL <sup>-1</sup> |
|-------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| S     | 15.02 $\pm$ 3.66         | 17.91 $\pm$ 0.54         | 24.120 $\pm$ 0.001 8               |
| R     | 54.64 $\pm$ 11.92*       | 27.58 $\pm$ 2.60*        | 54.167 $\pm$ 0.016 3*              |
| B1    | 52.00 $\pm$ 7.91*        | 25.98 $\pm$ 3.14*        | 54.156 $\pm$ 0.014 0*              |
| B2    | 47.15 $\pm$ 8.26*        | 25.15 $\pm$ 3.06*        | 54.139 $\pm$ 0.009 4*              |
| B3    | 41.55 $\pm$ 7.83*        | 24.94 $\pm$ 3.04*        | 44.131 $\pm$ 0.008 3*#             |
| B4    | 35.42 $\pm$ 8.72*#       | 21.42 $\pm$ 2.52*#       | 44.126 $\pm$ 0.008 7*#             |

S: Sham; R: IRI; B1: rhBMP-2 (0.5  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B2: rhBMP-2 (1  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B3: rhBMP-2 (2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>); B4: rhBMP-2 (4  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>).  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$  vs S group; # $P < 0.05$  vs R group



**Figure 1** The morphology changes of renal cortex (magnification,  $\times 400$ ). A: Sham group; B: IRI group; C: rhBMP-2 (0.5  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>) group; D: rhBMP-2 (1  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>) group; E: rhBMP-2 (2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>) group; F: rhBMP-2 (4  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>) group



**Figure 2** The morphology changes of proximal tubular epithelial cell in TEM (magnification,  $\times 5\,900$ ). A: Sham group; B: IRI group; C: rhBMP-2 ( $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group; D: rhBMP-2 ( $1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group; E: rhBMP-2 ( $2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group; F: rhBMP-2 ( $4\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group

**Table 4** Effect of rhBMP-2 on tubular score of Paller in renal tissue of rat with renal ischemia reperfusion injury (IRI)

| Group | Score of Paller                    |
|-------|------------------------------------|
| S     | $19.7 \pm 0.831$                   |
| R     | $85.3 \pm 6.141^*$                 |
| B1    | $74.2 \pm 4.526^{*\#}$             |
| B2    | $65.6 \pm 3.258^{*\#\Delta}$       |
| B3    | $57.3 \pm 3.105^{*\#}$             |
| B4    | $30.2 \pm 0.116^{*\#\Delta\Delta}$ |

S: Sham; R: IRI; B1: rhBMP-2 ( $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); B2: rhBMP-2 ( $1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); B3: rhBMP-2 ( $2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); B4: rhBMP-2 ( $4\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).  $n = 8$ ,  $\bar{x} \pm s$ .  $^*P < 0.05$  vs S group;  $^{\#}P < 0.05$  vs R group;  $^{\Delta}P < 0.05$  vs B1 group;  $^{\Delta\Delta}P < 0.05$  vs B2 group

肾小囊腔增宽，腔内有中等电子致密物质；肾小管上皮细胞核膜不清楚，有致密物质附着，细胞间隙增宽，细胞连接破坏，线粒体肿胀、断嵴、脱颗粒，部分粗面内质网扩张，胞质中有大量空泡样变性(图 2B)。B1~B4 组的肾脏病变与 R 组比较明显减轻(图 2C~2F)。B1 组的肾组织结构破坏程度较 R 组稍有减轻(图 2C)。B2、B3 组的肾组织结构虽仍有损坏，但较 B1 组更轻(图 2D、2E)。B4 组的肾小球毛细血管充血减轻，肾小管结构基本正常，仅见小管细胞内有少许内质网轻度扩张，空泡较少。基本接近正常(图 2F)。

## 讨论

肾脏 IRI 是一个十分复杂的过程，涉及 OFR 的产生、钙超载、中性粒细胞 (PMN) 浸润、细胞凋亡，以及血管内皮损伤等多种病理生理学过程，并且有众多炎性介质和免疫因子的参与，其机制十分复杂<sup>[6, 7]</sup>，其中 OFR 是损伤肾脏结构和功能的关键因素<sup>[8, 9]</sup>。随着对细胞因子网络认识的迅速提高，细胞因子在器官 IRI 中的作用日益受到重视，肝 IRI 时星形细胞表达  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 等促炎症细胞因子均增多<sup>[10]</sup>。血液中 IL-8、IL-2R、IL-10 等的增多也有报道<sup>[11, 12]</sup>。

$\text{TNF-}\alpha$  是创伤或感染后机体最早产生的多功能细胞因子之一，它可刺激单核巨噬细胞合成和分泌 IL-8、IL-1 等炎症介质，并能协同扩大其生物学效应。 $\text{TNF-}\alpha$  可通过增强 PMN 上 CD11/CD18 的表达，诱导血管内皮细胞选择素的表达，增强缺血时 PMN 与血管内皮细胞 (VEC) 的黏附，促进 PMN 的激活、外渗与浸润，导致组织的损伤。 $\text{TNF-}\alpha$  还可促进肾小球内皮细胞、成纤维细胞和肾小管上皮细胞大量产生 IL-8。IL-8 不仅可介导 PMN 的聚集和激活，而且还增强 PMN 表面 CD11/CD18 (MCA-1) 分子的结合性，增强与 VEC 的黏附和迁移，使大量 PMN 在肾组织内聚集和浸润，加剧肾 IRI<sup>[13]</sup>。IL-6 作为一个重要的急

性期反应因子,在创伤、炎症等病理情况下多表现为增加<sup>[14]</sup>。

BMP-2 属于转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 超家族成员,在生物进化过程中具有重要作用。对多种细胞 (成纤维母细胞、角质化细胞、肾脏皮质细胞、内皮细胞等) 的增殖、分化、迁移、凋亡具有重要的调控作用,并且有利于成体组织的维护与修复<sup>[15, 16]</sup>。BMP-2 通过 BMP II 型受体 (BMPRII) 信号转导通路发挥作用。BMP-2 与 BMPRII 结合后, BMPRII 磷酸化,从而激活异聚体中的 I 型受体并与之形成受体复合物形式<sup>[17, 18]</sup>。复合物形式激活了 I 型受体的蛋白激酶,导致了细胞内 Smads 蛋白的磷酸化,激活的 R-Smads 与共用型 Smad (Co-Smad-4) 结合形成 Smad 蛋白复合物,该复合物进入细胞核内与特异的转录启动子或辅阻遏蛋白再次结合形成复合物,并最终与 DNA 结合,进行特异的转录调控过程<sup>[19]</sup>。

MDA 是脂质过氧化作用的最终产物,它的含量反映了机体脂质过氧化速度及强度,可作为反映过氧化损伤程度的客观指标。SOD 是超氧阴离子  $O_2^{\cdot-}$  的专一性活性酶, SOD 活性的高低反映了机体抗自由基水平的强弱。Scr 是肌肉代谢的含氮有机物。BUN 是人体蛋白质代谢的主要终末产物。Scr 和 BUN 在正常情况下从肾小球滤出,当肾小球滤过功能减低时, Scr 和 BUN 因滞留而增高,故可用作肾小球滤过功能的诊断和过筛指标。

本实验结果显示,肾缺血 50 min 再灌注 72 h 后 R 组与 B1~B4 组的血浆 BUN、Scr 含量及肾组织 MDA 的含量均较 S 组显著升高,表明肾 IR 后肾功能发生严重损害,而 B1~B4 组的血浆 BUN、Scr 含量及肾组织 MDA 含量的增加程度均较 R 组显著降低,说明 rhBMP-2 可能具有减轻肾 IR 后肾功能损害的作用。

本实验结果显示,肾缺血 50 min 再灌注 72 h 后 R 组和 B1~B4 组的肾组织 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  含量均显著高于 S 组,说明 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  可能参与了肾 IRI 过程。B3、B4 组的肾组织 TNF- $\alpha$  含量和 B4 组的肾组织 IL-6、IL-8 含量增加程度与 R 组比较显著减小,说明较大剂量 rhBMP-2 可能抑制肾组织 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的产生,对肾脏具有抗炎和细胞保护作用。本实验结果显示, B1~B4 组的肾组织 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  含量、SOD 活性、MDA 含量和血浆 BUN 和 Scr 含量的改变程度均随给药剂量的增

加而逐渐显著减小,说明 rhBMP-2 剂量越大,其抗氧化和抑制炎症细胞因子产生的作用可能越强。但 rhBMP-2 如何抗氧化和抑制 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的表达,从而保护肾脏的机制尚不清楚,仍需进一步研究。

## References

- [1] Kennedy SE, Erlich JH. Murine renal ischemia reperfusion injury [J]. *Nephrology*, 2008, 13: 390-396.
- [2] Rusai K, Fekete A, Szebeni B, et al. Effect of inhibition of neuronal nitric oxide synthase and L-arginine supplementation on renal ischemia-reperfusion injury and the renal nitric oxide system [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35: 1183-1189.
- [3] Hagiwara M, Shen B, Chao L, et al. Kallikrein-modified mesenchymal stem cell implantation provides enhanced protection against acute ischemic kidney injury by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. *Hum Gene Ther*, 2008, 19: 807-819.
- [4] Truksa J, Lee P, Beutler E. Two BMP responsive elements, STAT, and bZIP/HNF4/COUP motifs of the hepcidin promoter are critical for BMP, SMAD1, and HJV responsiveness [J]. *Blood*, 2008, 21: 606-615.
- [5] Chen M, Guo RS, Chen ZY, et al. The protective effect of melatonin in acute ischemia reperfusion renal injury [J]. *J Nephrol Dialy Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 1999, 8: 27-30.
- [6] Furuichi K, Wada T, Kaneko S, et al. Roles of chemokines in renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Biosci*, 2008, 1: 4021-4028.
- [7] Timsit MO, Gadet R, Codas R, et al. Renal ischemic preconditioning improves recovery of kidney function and decreases alpha-smooth muscle actin expression in a rat model [J]. *J Urol*, 2008, 180: 388-391.
- [8] Xia AZ, Xing SH, Zhang ZH, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on concentration of interleukin-8 in adriamycin nephrotic rats [J]. *Acta Acad Med Xuzhou* (徐州医学院学报), 2004, 24: 109-111.
- [9] Lazzeri E, Angelotti ML, Ballerini L, et al. The role of endothelial progenitor cells in renal disease [J]. *G Ital Nefrol*, 2008, 25: 537-546.
- [10] Santiago FM, Bueno P, Olmedo C, et al. Effect of N-acetylcysteine administration on intraoperative plasma levels of interleukin-4 and interleukin-10 in liver transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40: 2978-2980.
- [11] Zhai Y, Shen XD, Gao F, et al. CXCL10 regulates liver

- innate immune response against ischemia and reperfusion injury [J]. *Hepatology*, 2008, 47: 207–214.
- [12] Tomiyama K, Ikeda A, Ueki S, et al. Inhibition of Kupffer cell-mediated early proinflammatory response with carbon monoxide in transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Hepatology*, 2008, 48: 1608–1620.
- [13] Li H, Nord EP. IL-8 amplifies CD40/CD154 mediated ICAM-1 production via the CXCR-1 receptor and p38-MAPK pathway in human renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 7: 211–221.
- [14] Suh HN, Lee YJ, Han HJ. Interleukin-6 promotes 2-deoxyglucose uptake through p44/42 MAPKs activation via  $\text{Ca}^{2+}$ /PKC and EGF receptor in primary cultured chicken hepatocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 11: 225–236.
- [15] He X, Ma J, Jabbari E. Effect of grafting RGD and BMP-2 protein-derived peptides to a hydrogel substrate on osteogenic differentiation of marrow stromal cells [J]. *Langmuir*, 2008, 11: 234–245.
- [16] Yang YL, Liu YS, Chuang LY, et al. Bone morphogenetic protein-2 antagonizes renal interstitial fibrosis by promoting catabolism of type I TGF-beta receptors [J]. *Endocrinology*, 2008, 14: 154–178.
- [17] Margulis V, Maity T, Zhang XY, et al. Type III transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor mediates apoptosis in renal cell carcinoma independent of the canonical TGF-beta signaling pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5722–5730.
- [18] Li B. Bone morphogenetic protein-Smad pathway as drug targets for osteoporosis and cancer therapy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2008, 8: 208–219.
- [19] Cutroneo KR. TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring [J]. *Wound Repair Regen*, 2007, Suppl 1: 554–560.

### 《药物流行病学杂志》2010 年征订启事

《药物流行病学杂志》由中国药学会主办, 是此边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊。1992 年创刊, 为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊, 且为万方数据、中国期刊网等国内许多大型检索数据库和《国际药学文摘》收录, 为医药科研、生产、经营、使用和管理等方面全面提供对药物有效性、安全性、经济性、适用性的评价信息。本刊设有“述评”“论著”“临床用药与药效评价”“药物警戒与合理用药”“药物利用与药物经济学”“综述·论坛”和“病例报道·病案分析”“资料·消息”等栏目。应广大读者、作者的要求, 本刊自 2010 年起更改刊期为月刊, 大 16 开, 56 页。每期定价 8 元, 全年 96 元。国内统一刊号: CN 42-1333/R, 邮发代号 38-187。欢迎广大读者到当地邮局订阅, 漏订者可直接向编辑部补订。地址: 湖北省武汉市兰陵路 2 号药物流行病学杂志编辑部, 电话: 027-82778580, 82835077。电子信箱: [tg@cnjpe.org](mailto:tg@cnjpe.org), [ywlbxzz@periodicals.net.cn](mailto:ywlbxzz@periodicals.net.cn)。网址: <http://www.cnjpe.org>, 作者在线投稿、查询网址: <http://tg.cnjpe.org>。

我们向广大作者承诺: 在您的帮助配合下, 90 天内可获知稿件处理结果; 省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天内刊登; 国家级基金首发论文 30 天内刊登。欢迎踊跃投稿。本刊已全面启用网上用户中心 (<http://tg.cnjpe.org>), 读者、作者可通过该中心实现在线投稿、查询, 会议注册, 参加继续教育项目等, 作者与编者的互动交流更方便、快捷。