

网络出版时间: 2021-05-19 09:39 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210518.1144.001.html>

地塞米松缓释剂肾囊植入对阿霉素肾病大鼠的保护作用

秦志强¹, 范慢利², 王 坤¹, 章 成¹, 周兰兰^{1,3}

摘要 目的 研究了一种新的糖皮质激素缓释植入剂(DexI)对阿霉素肾病大鼠的治疗作用。方法 大鼠尾静脉注射阿霉素,总剂量7.5 mg/kg,隔周注射,连续2周,制备肾病模型。模型组采用地塞米松一次性肾囊植入剂给药(2.8、1.4、0.7 mg/kg),阳性对照组采用地塞米松(0.1 mg/kg, qd)灌胃给药,连续给药8周。造模前后定期收集血清、尿液检测肾功能和24 h尿蛋白。实验结束后取肾脏标本,进行病理组织学检查、免疫组织化学分析,并检测肾脏足细胞裂孔隔膜Nephrin蛋白的表达。结果 DexI可不同程度改善阿霉素肾病大鼠的一般状况,防止体质量下降,表现出较好的精神状态;DexI还可显著降低肾病大鼠24 h尿蛋白,改善肾功能(降低血肌酐及尿素氮水平),对抗阿霉素引起的肾脏病理损害。结论 地塞米松缓释植入剂可显著改善阿霉素诱导的大鼠肾脏损伤,可能与其增强足细胞的滤过屏障功能有关。

关键词 阿霉素肾病;地塞米松缓释剂;肾囊植入;足细胞;滤过屏障

中图分类号 R 961

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)06-0932-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.018

肾病综合征(nephritic syndrome, NS)是一种主要临床表现为水肿、高脂血症、低蛋白血症和蛋白尿的疾病,并且会进一步恶化成肾功能衰竭,对身体健康会产生极大威胁^[1]。低蛋白血症是肾脏疾病最有代表性的临床表现,不仅是肾损伤的标志之一,而且是参与各种肾脏疾病发展的重要致病因素^[2]。根据目前的研究,在NS中蛋白尿的产生与肾小球滤过屏障的形态及功能异常之间联系密切,尤其是足细胞裂孔隔膜的结构和功能。肾小球滤过屏障损伤的特点就是产生大量蛋白尿。

学者^[2]研究发现了包括Nephrin在内的多个由

足细胞表达的分子,对足细胞发挥正常的结构与功能有着重要作用。实验研究^[1]表明NPHS1基因对Nephrin进行编码,而NPHS1基因突变可导致Nephrin表达缺失,导致裂孔隔膜结构遭到破坏从而产生大量蛋白尿,同时在光学显微镜下可见广泛的肾小球硬化,与芬兰型遗传性肾病综合征密切相关。

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是目前临床治疗肾病综合征普遍使用的药物之一。传统激素治疗是一种长期的药物治疗过程,虽然可以控制病情,但副反应表现明显,常见表现为严重感染、骨质疏松和股骨头坏死等合并症。地塞米松缓释植入剂(dexamethasone implant, DexI)是一种新的长效制剂,它能保持稳定和恒定的释放。该研究旨在探讨在大鼠的肾囊进行一次注射DexI,探讨其对阿霉素肾病大鼠的作用以及对作用机制进行探究,为接下来进行临床研究提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 药品、试剂与仪器 DexI:安徽四维药业有限公司(合肥)提供,使用0.9%氯化钠溶液溶解配置,现配现用,批号:20141128-2; DexI赋形剂:安徽四维药业有限公司(合肥)提供,使用0.9%氯化钠溶液稀释,现配现用,批号:20140731;注射用盐酸多柔比星:海成药业有限公司提供,使用0.9%氯化钠溶液稀释配置,现配现用,批号:131101;兔抗Nephrin单克隆抗体:Abcam,货号:AB136894;蛋白裂解液:江苏碧云天生物技术有限公司提供;蛋白酶抑制剂:江苏碧云天生物技术有限公司提供;FITC标记山羊抗兔IgG,北京中杉金桥生物技术有限公司提供,批号:122319A;免疫组化染色试剂盒,北京中杉金桥生物技术有限公司提供,批号:13152A06,122319A。

1.2 阿霉素肾病模型(adriamycin-induced nephropathy, AIN)制备及24 h尿蛋白检测 雄性SD清洁级大鼠,体质量150~200 g,来自安徽医科大学动物实验中心(许可证号:SCXK(皖)2017-001),所有实验动物均符合美国国立卫生研究院(NIH)关于实验动物护理和使用指南,并经安徽医科大学动物护理和使用委员会批准(许可证号:SYXK(皖)

2021-02-26 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81870957)

作者单位:¹ 安徽医科大学药理学教研室,合肥 230032

² 安徽医科大学附属阜阳医院,阜阳 236000

³ 深圳职业技术学院医学院,深圳 518055

作者简介:秦志强,男,硕士研究生;

周兰兰,女,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: lanlanzhou@aliyun.com

2017-006)。随机分为对照组和模型组,模型组大鼠尾静脉注射阿霉素 4 mg/kg,隔周再次注射阿霉素 3.5 mg/kg 制备肾病模型,整个成型实验连续进行 4 周^[3]。实验过程中,大鼠单独置于特制代谢笼,禁食不禁水,收集 24 h 尿液,取上清液,采用双缩脲法测定 24 h 尿蛋白含量。造模前及造模后每周检测 1 次 24 h 尿蛋白,连续 4 周,成模后再连续检测 8 周。

1.3 实验分组给药及肾囊注射术

1.3.1 实验分组给药 雄性 SPF 级大鼠,取成模大鼠随机分为单纯模型组(Model 组)、受试药辅料组(Exc 组)、受试药高中低剂量组(DexI 2.8、1.4、0.7 mg/kg)和地塞米松阳性对照组(Dex 0.1 mg/kg)。对照组随机分为正常对照(WT 组)和假手术组(Sham 组),假手术组进行手术操作而没有肾内注射,模型组处以手术操作以及 DexI 的肾囊穿刺,辅料组进行手术操作以及在肾囊内注射对照赋形剂(1.4 mg/kg,Accessory 组),受试药组分别在肾囊内一次性地塞米松注射给药(2.8、1.4、0.7 mg/kg)。阳性药对照组采用灌胃给药地塞米松(0.1 mg/kg, qd),连续给药 8 周。

1.3.2 肾囊注射术 水合氯醛(300 mg/kg)麻醉大鼠,无菌条件下行背部正中切口,逐层剥离皮肤、肌肉、腹膜,分别暴露大鼠两侧肾囊,使用特制针进行药物的肾囊内注射,完成注射后对手术切口逐层缝合,最后在切口处滴加青霉素注射液(现配现用)进行消毒^[4]。

1.4 阿霉素肾病大鼠肾功能检测 造模前及造模后每 2 周进行 1 次血肌酐(serum creatinine, SCR)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)检测。采样时大鼠使用内眦静脉取血后处理得到血清,采用碱性苦味酸法分光光度计检测比色,测算血清 SCR 含量。采用氨基磺脲与二乙酰-肟在磷酸溶液反应方法分光光度计检测比色,测算血清 BUN 含量。

1.5 阿霉素肾病大鼠肾脏 HE 病理组织学检查 实验结束后,麻醉大鼠,用预冷 0.9% 氯化钠溶液和浓度为 4% 多聚甲醛灌注后取肾,依次用 4% 多聚甲醛及 20% 和 30% 蔗糖水溶液固定。按标准操作制备石蜡切片。每组选择 4 只动物制作切片,使用光学显微镜(200×)观察肾皮质,每张动物切片选取 5 个高倍视野。

1.6 免疫组织化学法检测阿霉素肾病大鼠肾组织 Nephlin 的表达 大鼠腹腔注射水合氯醛(350 mg/

kg)按上述方法灌流取肾,常规制备石蜡切片,采用过氧化物酶标记的链霉卵白素法染色法染色。具体操作步骤按试剂说明书进行。每组 4 只动物,每张切片选取 5 个高倍视野,显微镜下观察切片 Nephlin 表达,采用 Image-Pro Plus 6.0 专业图片分析软件测量免疫阳性产物平均光密度(MOD)值。

1.7 免疫印迹法检测阿霉素肾病大鼠肾组织 Nephlin 的表达 实验结束后处死大鼠,摘取肾脏,取肾皮质 50 mg,加入 400 μl 蛋白裂解液和 10 μl 蛋白酶抑制剂研磨,提取总蛋白。按照标准操作流程进行聚丙烯酰胺凝胶电泳。使用专属 Bioshine ChemiQ 4600 化学发光成像系统对图片进行收集工作,对收集的图片使用 Image J 软件测定目的蛋白对应的条带与对应内参条带之间灰度值的比值。

1.8 统计学处理 运用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复测量数据采用重复测量单因素方差分析,组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 Bonferroni 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠 AIN 的建立 建立改进版 AIN 模型,AIN 处理的动物在造模 1 周后出现体质量值下降、活动性降低、毛发脱落、进食量降低等表征。建模 2 周后,大鼠出现明显的全身性水肿以及毛发直立等现象。建模 3 周后,24 h 尿蛋白开始增加一直持续到 12 周,血肌酐(表 1)和尿素氮(表 2)于第 4 周开始上升,一直持续到 12 周。模型建立 12 周后,大鼠外观明显消瘦。如图 2 所示,根据切片观察得出 AIN 处理的病理学表现为肾小管大量扩张、系膜区增大、部分肾小球萎缩、肾小管上皮细胞呈空泡状、炎性细胞大量浸润、局部组织纤维化等典型特征。

2.2 DEXI 对 AIN 大鼠 24 h 尿蛋白的影响 造模前及造模后每周检测 1 次 24 h 尿蛋白,结果见图 1 所示。造模前各组含量无明显差异,与假手术组比较,模型组 24 h 尿蛋白从第 3 周开始增加持续到第 12 周($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,第 6 周开始, DexI 各组 24 h 尿蛋白开始降低,持续至 12 周,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。从第 7 周开始,口服阳性对照 Dex 组 24 h 尿蛋白开始下降并持续至 12 周,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗第 8~12 周,高剂量 DexI 降尿蛋白作用强于 Dex,差异无统计学意义。

表1 地塞米松植入剂一次性肾囊植入对阿霉素肾病大鼠血肌酐的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	SCR (μ mol/L)						
		0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
WT		13.4 $\pm$ 2.4	14.0 $\pm$ 2.5	13.8 $\pm$ 2.2	14.0 $\pm$ 2.1	13.6 $\pm$ 2.4	13.7 $\pm$ 2.0	13.1 $\pm$ 2.1
Sham		12.9 $\pm$ 3.2	14.0 $\pm$ 2.1	13.6 $\pm$ 1.8	13.4 $\pm$ 2.2	12.9 $\pm$ 2.5	12.8 $\pm$ 2.4	12.8 $\pm$ 2.4
Model		12.4 $\pm$ 2.7	14.8 $\pm$ 2.3	18.3 $\pm$ 2.4 ^{**}	20.1 $\pm$ 1.8 ^{**}	21.9 $\pm$ 1.1 ^{**}	23.5 $\pm$ 1.3 ^{**}	24.7 $\pm$ 1.6 ^{**}
Exc		13.7 $\pm$ 3.6	16.5 $\pm$ 3.6	19.1 $\pm$ 3.4 ^{**}	19.8 $\pm$ 3.5 ^{**}	20.2 $\pm$ 3.2 ^{**}	22.4 $\pm$ 4.0 ^{**}	21.4 $\pm$ 4.1 ^{**}
DexI	0.7	12.8 $\pm$ 1.7	14.6 $\pm$ 1.2	17.5 $\pm$ 1.5	16.8 $\pm$ 1.7 [#]	16.5 $\pm$ 1.8 ^{##}	15.6 $\pm$ 1.9 ^{##}	14.6 $\pm$ 1.9 ^{##}
	1.4	12.4 $\pm$ 2.5	15.8 $\pm$ 2.4	20.4 $\pm$ 1.0	18.6 $\pm$ 1.6 [#]	17.2 $\pm$ 1.3 ^{##}	15.7 $\pm$ 1.3 ^{##}	14.6 $\pm$ 1.1 ^{##}
	2.8	13.4 $\pm$ 1.8	15.5 $\pm$ 1.6	18.4 $\pm$ 1.6	17.4 $\pm$ 0.9 [#]	17.1 $\pm$ 1.6 ^{##}	16.0 $\pm$ 1.7 ^{##}	15.1 $\pm$ 2.0 ^{##}
Dex	0.1	12.6 $\pm$ 2.3	15.2 $\pm$ 1.8	19.0 $\pm$ 1.6	17.9 $\pm$ 2.1	16.9 $\pm$ 2.4 ^{##}	15.4 $\pm$ 3.0 ^{##}	14.4 $\pm$ 2.8 ^{##}

与 Sham 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 表2 地塞米松植入剂一次性肾囊植入对阿霉素肾病大鼠尿素氮的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	BUN (mmol/L)						
		0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
WT		7.2 ±1.3	7.1 ±1.1	6.8 ±1.6	6.6 ±1.2	7.2 ±1.7	7.1 ±1.5	6.8 ±1.5
Sham		6.8 ±1.3	6.9 ±1.2	7.4 ±2.7	7.1 ±2.7	6.7 ±1.6	6.7 ±1.4	6.7 ±1.1
Model		6.9 ±1.6	8.0 ±1.2	13.4 ±1.2 ^{**}	13.8 ±1.4 ^{**}	14.7 ±1.5 ^{**}	16.2 ±1.4 ^{**}	17.0 ±1.5 ^{**}
Exc		7.5 ±1.5	8.1 ±2.2	13.1 ±1.9 ^{**}	13.1 ±1.5 ^{**}	14.4 ±2.7 ^{**}	16.4 ±2.7 ^{**}	16.1 ±2.0 ^{**}
DexI	0.7	7.7 ±1.5	8.8 ±1.4	12.9 ±1.2	12.6 ±1.1	11.7 ±0.9 ^{##}	10.5 ±0.8 ^{##}	9.5 ±1.0 ^{##}
	1.4	7.7 ±1.2	8.4 ±1.3	13.3 ±1.2	12.7 ±1.2	11.7 ±1.1 ^{##}	10.3 ±1.0 ^{##}	9.4 ±1.3 ^{##}
	2.8	6.4 ±1.4	7.7 ±1.0	12.9 ±1.8	12.2 ±1.6	11.1 ±1.1 ^{##}	9.1 ±1.1 ^{##}	7.8 ±1.1 ^{##}
Dex	0.1	6.9 ±1.4	8.0 ±1.1	13.0 ±1.4	11.6 ±1.8	10.7 ±1.9 ^{##}	9.7 ±1.7 ^{##}	9.2 ±0.9 ^{##}

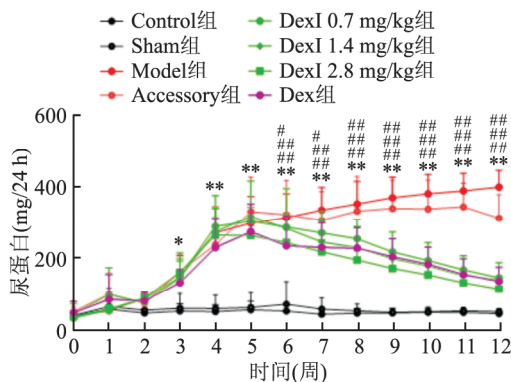
与 Sham 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较: ^{##} $P < 0.01$ 

图1 DexI 对阿霉素肾病大鼠不同时间段 24 h 尿蛋白的影响

与 Sham 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.3 DEXI 对阿霉素肾病大鼠肾功能的影响 根据表1和表2数据,与假手术组比较,进行 DexI 处理的大鼠在第4周至第12周血肌酐和尿素氮明显增加,具有统计学意义($P < 0.01$),与对照组数据比较具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组相比,AIN 大鼠的血肌酐水平在 DEXI 各组中的第6周至12周降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),口服地塞米松对照组给药后第8~12周血肌酐水平下降,差异有显著性($P < 0.01$)。与模型组

相比,受试药各组和地塞米松阳性对照组给药后第8~12周均可显著降低阿霉素肾病大鼠的尿素氮水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 DexI 改善 AIN 诱导的肾脏组织病理学的破坏 经 HE 染色处理,在光学显微镜下观察($\times 200$)。正常组和假手术组肾组织没有发生明显改变(图2A、B)。单纯 AIN 处理组和单纯 DexI 赋形剂可观察到明显变化,包括明显地肾小管舒张、部分肾小球萎缩、上皮细胞呈现空泡样、系膜细胞增生、肾囊壁加厚、肾球囊出现明显粘连、毛细血管淤塞、伴随炎症细胞大量浸润、肾纤维化(图2C、D)。治疗8周后,受试药各剂量组和地塞米松阳性对照组炎症细胞浸润均有明显改善,肾小管舒张和肾间质纤维化均有明显改善(图2E~G)。DexI 高剂量组间质组织无肾小球出血和炎症细胞浸润(图2E)。口服阳性对照 Dex 组有轻度肾小球出血,间质组织中仍有炎症细胞浸润(图2H)。

2.5 DexI 对 AIN 大鼠肾组织 Nephron 表达的的影响 根据免疫组化实验结果, Nephron 在正常对照组和假手术组几乎没有阳性表达,而在单纯 AIN 处理组和 DexI 赋形剂组表达明显;阳性表达主要沿着肾小球毛细血管呈现袢线性分布,可观察到明显的棕色颗粒状。与正常组对比,单纯 AIN 处理组和 DexI

赋形剂组 Nephlin 阳性表达明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比,DEXI 各剂量组和口服地塞米松阳性对照组可显著降低大鼠肾组织 Nephlin 的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 3。

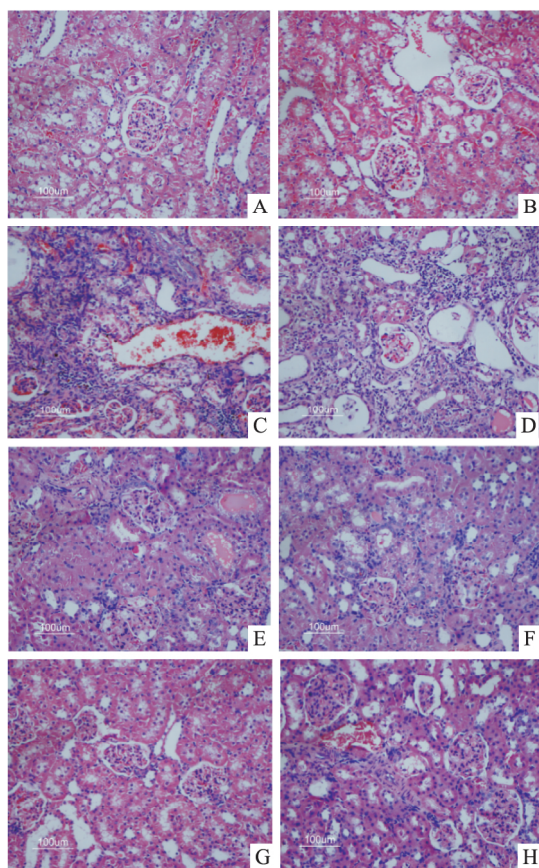


图 2 DexI 处理对 AIN 大鼠肾组织病理学的影响 HE 染色 $\times 200$

A: WT 组; B: Sham 组; C: Model 组; D: Exc 组; E: DexI 0.7 mg/kg; F: DexI 1.4 mg/kg; G: DexI 2.8 mg/kg 组; H: DexI 0.1 mg/kg 组

表 3 DexI 处理对 AIN 大鼠肾组织病理学分级程度分布的影响($n=4$,只)

组别	剂量 (mg/kg)	肾组织没有发生明显改变	肾小管舒张,肾小球萎缩,肾囊壁加厚,肾球囊出现明显粘连,毛细血管淤塞	肾组织病变并伴随明显炎症细胞浸润
WT		4	0	0
Sham		4	0	0
Model		0	4	4
Exc		0	4	4
DexI	0.7	2	2	2
DexI	1.4	3	1	1
DexI	2.8	4	0	0
Dex	0.1	2	2	2

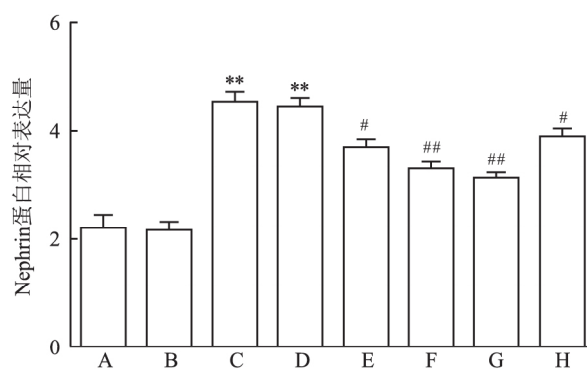
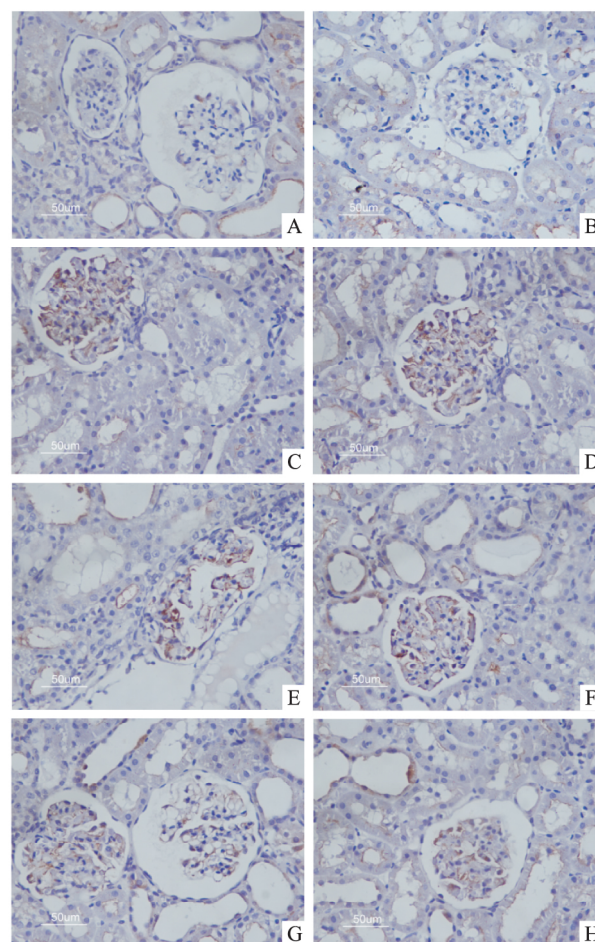


图 3 DexI 对 AIN 肾组织 Nephlin 表达的影响 免疫组化 $\times 400$

A: WT 组; B: Sham 组; C: Model 组; D: Exc 组; E: DexI 0.7 mg/kg; F: DexI 1.4 mg/kg; G: DexI 2.8 mg/kg 组; H: DexI 0.1 mg/kg 组; 与 WT 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.6 DexI 对 AIN 大鼠肾组织 Nephlin 表达的影响

与正常对照和假手术组相比,单纯 AIN 处理组和 DexI 赋形剂组 Nephlin 蛋白的表达量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比,DexI 高、中、低剂量和口服地塞米松阳性对照可显著抑制大鼠肾组织 Nephlin 蛋白表达水平的增加,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 4。

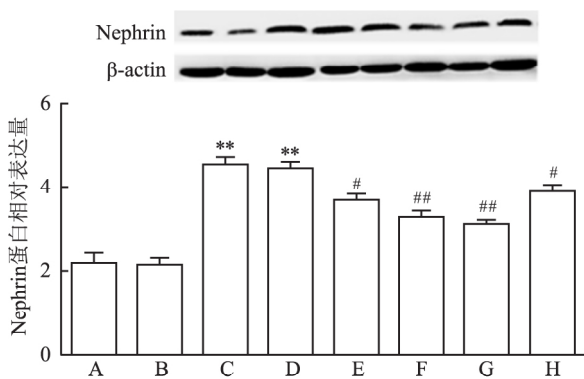


图4 地塞米松植入剂肾囊植入对阿霉素肾病大鼠肾组织 Nephlin 表达的影响

A: WT 组; B: Sham 组; C: Model 组; D: Exc 组; E: DexI 0.7 mg/kg; F: DexI 1.4 mg/kg; G: DexI 2.8 mg/kg 组; H: DexI 0.1 mg/kg 组; 与 WT 组比较: ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3 讨论

肾病综合征以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为特征,最终可导致肾功能衰竭^[1-2]。目前,临床缺乏对肾病综合征有效的治疗手段^[5-6]。本研究旨在探讨一种新的地塞米松缓释剂对阿霉素肾病的治疗作用。采用一次性肾囊植入受试药的方法,并与连续8周口服药物进行比较。

建立一种可靠、稳定的肾病综合征动物模型,是研究肾病的重要手段,也是开发新的、有效药物的前提。Pereira et al^[7]建立的阿霉素肾病动物模型是目前公认的能较好模拟人类 CDC 的动物模型。本实验建立模型后连续观察8周,大鼠外观明显消瘦,一般状态差,NS 受损金指标 24 h 尿蛋白持续稳定升高,肾功能也持续异常。病理组织学显示肾小管扩张,部分肾小球萎缩,系膜细胞增生,系膜区增大,肾小管上皮细胞空泡样改变,大量炎性细胞浸润,局灶性纤维化等典型阿霉素肾病改变。

与 AIN 组相比, DexI 一次性肾囊植入的大鼠一般情况好,干预4周后,水肿症状及腹泻症状减轻,精神状态基本恢复,食物和饮水量明显增加(本文未作数据显示)。与口服对照大鼠比较, DexI 植入剂组大鼠拥有更高的体质量和更好的状态。受试药各组 and 口服8周阳性对照组 24 h 尿蛋白含量均明显下降,并可显著降低血肌酐及尿素氮水平,改善肾功能,表明地塞米松植入剂一次性肾囊植入可与长期口服药一样,可以保护阿霉素肾病大鼠的肾功能损害,并可有效降尿蛋白。DexI 高剂量组的降尿蛋白等作用强于口服给药组。

糖皮质激素是目前用于治疗肾病综合征的常规药物之一^[8]。然而,糖皮质激素对足细胞和肾小球的保护作用机制尚未明确^[9]。有研究^[8]表明,可能与影响足细胞裂孔隔膜相关蛋白分子的表达和分布有关。足细胞蛋白在形成完整的抗蛋白尿过程中起着关键作用,维持足细胞结构和肾小球滤过屏障功能。Nephlin 是芬兰科学家 Kestina 在 1998 年首次鉴定的蛋白分子,特异性分布于裂孔隔膜^[10-11]。NS 大鼠肾组织 Nephlin 表达与蛋白尿的严重程度呈正相关^[12-13]。本研究免疫组化和 Western blot 检测均发现,阿霉素肾病大鼠造模 12 周后 Nephlin 表达明显升高。DexI 各组一次性肾囊植入和长期口服治疗均可显著下调 Nephlin 蛋白的过度表达,且 DexI 作用更强。

目前,有关阿霉素肾病大鼠 Nephlin 蛋白表达与尿蛋白的相关性呈现两种结果, Xing et al^[13]研究从造模第1周开始持续升高至第4周,结果显示 Nephlin 蛋白表达与病情正相关,与本研究结果高度一致,本研究阿霉素肾病造模一直延续至第12周。但也有研究显示,阿霉素肾病大鼠 Nephlin 蛋白是减少的,与尿蛋白呈现负相关关系^[14-15]。不同研究结果可能与建模过程中取材时间点有关,有文献显示整个造模过程中, Nephlin 蛋白表达量呈现动态变化特点,可能对应着肾脏疾病发展的不同阶段^[3-4, 8]。

总之,该实验表明地塞米松缓释植入剂作为一种新的药物剂型,通过肾囊植入,一次给药,可以明显达到与长期口服给药同等甚至更好的效果,改善阿霉素肾病大鼠的症状,增强其抵抗力,并能对抗病理组织学的损伤。其作用机制可能与下调足细胞 Nephlin 蛋白的表达,保护肾小球滤过屏障损伤有关。该新制剂对肾病的保护作用及在减少药物副作用和并发症方面的作用需要继续探讨。

参考文献

- [1] Mahalingasivam V, Booth J, Sheaff M, et al. Nephrotic syndrome in adults [J]. Acute medicine, 2018, 17(1): 36-43.
- [2] Wang C S, Greenbaum L A. Nephrotic Syndrome [J]. Pediatric Clinics of North America, 2019, 66(1): 73-85.
- [3] 支勇,曹式丽. 阿霉素肾病动物模型的国外研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10): 933-935.
- [4] 蔡美顺,于仲元,田松,等. 肾囊药物向肾组织内转运的实验研究 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(6): 360-363.
- [5] Liu Y, Shi Y, Ren R, et al. Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis [J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23Suppl 4: 57-61.

- [6] Bierzynska A , Saleem M. Recent advances in understanding and treating nephrotic syndrome[J]. *F1000Res* 2017 6: 121.
- [7] Pereira W F , Brito-Melo G E A , De Almeida C A S , et al. The experimental model of nephrotic syndrome induced by Doxorubicin in rodents: an update[J]. *Inflam Res* ,2015 ,64(5) :287 – 301.
- [8] Khatibi S M H , Ardalan M , Abediazar S , et al. The impact of steroids on the injured podocytes in nephrotic syndrome [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* ,2020 ,196: 105490.
- [9] Zhao X , Hwang D Y , Kao H Y. The role of glucocorticoid receptors in podocytes and nephrotic syndrome[J]. *Nucl Receptor Res* , 2018 5: 101323.
- [10] Ruotsalainen V , Ljungberg P , Wartiovaara J. Nephric is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,1999 ,96(14) :7962 – 7.
- [11] Welsh G I , Saleem M A. Nephric-signature molecule of the glomerular podocyte? [J]. *J Pathol* ,2010 ,220(3) :328 – 37.
- [12] Zheng J , Gong J , Zhang A , et al. Attenuation of glomerular filtration barrier damage in adriamycin-induced nephropathic rats with bufalin: an antiproteinuric agent[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* , 2012 ,129(3 – 5) :107 – 14.
- [13] Xing Y , Ding J , Fan Q , et al. Diversities of podocyte molecular changes induced by different antiproteinuria drugs [J]. *Exp Biol Med (Maywood)* ,2006 ,231(5) :585 – 93.
- [14] Song I H , Jung K J , Lee T J , et al. Mesenchymal stem cells attenuate adriamycin-induced nephropathy by diminishing oxidative stress and inflammation *via* downregulation of the NF- κ B [J]. *Nephrology (Carlton)* ,2018 23(5) :483 – 92.
- [15] Takahashi Y , Ikezumi Y , Saitoh A. Rituximab protects podocytes and exerts anti-proteinuric effects in rat adriamycin-induced nephropathy independent of B lymphocytes [J]. *Nephrology (Carlton)* ,2017 22(1) :49 – 57.

Protective effects of dexamethasone controlled release agent through renal capsule injection in adriamycin-induced nephritic rats

Qin Zhiqiang¹ , Fan Manli² , Wang Kun¹ , et al

(¹*Dept of Pharmacology , Anhui Medical University , Hefei 230032;* ²*Fuyang Hospital of Anhui Medical University , Fuyang 236000)*

Abstract Objective To investigate the curative effects of a new sustained release agent of glucocorticoid on doxorubicin-induced nephropathy rats. **Methods** The nephrotic model was prepared by injecting doxorubicin into caudal vein in rats with a total dose of 7.5 mg/kg for two consecutive weeks. The test group was given dexamethasone implant (DexI, 2.8, 1.4, 0.7 mg/kg) one time through renal capsule injection, while the intragastric administration of dexamethasone (Dex, 0.1 mg/kg, qd) for 8 weeks was used as a positive control. Serum and urine were collected regularly before and after modeling to detect renal function and 24 h urine protein. After the experiment, kidney specimens were taken for histopathological examination, immunohistochemical analysis and the expression of nephrin protein in the ruptured septum of renal podocytes. **Results** DexI could improve the general condition of rats with adriamycin nephropathy to different degrees, prevent weight loss and show a better mental state; DexI could also significantly reduce the 24 h urine protein in kidney rats and improve kidney function (reduce blood creatinine and urea nitrogen levels); DexI could fight kidney pathological damage caused by doxorubicin. **Conclusion**

Sustained-release dexamethasone implants can significantly improve doxorubicin-induced kidney injury in rats, which may be related to its enhancement of the podocyte filtration barrier function.

Key words adriamycin-induced nephropathy; dexamethasone sustained release agent; renal capsule implantation; podocytes; filtration barrier