

改变组织醛固酮及其受体表达对 SHR 大鼠 肾脏纤维化的影响

成彩联, 娄探奇, 汤颖, 石成钢, 陈珠江
(中山大学附属第三医院肾内科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】观察改变肾组织醛固酮及其受体水平对自发性高血压大鼠肾脏纤维化的影响。【方法】8周龄的雄性自发性高血压大鼠 (SHR) 24只及同源正常京都大鼠 (WKY) 8只, SHR分为贝那普利干预组 [30 mg/(kg·d)]、大剂量安体舒通干预组 [100 mg/(kg·d)] 和高血压模型对照组, 同时设同源的正常对照组, 干预时间为8周, 检测收缩压、尿蛋白、白蛋白、尿素氮、肌酐、肾组织醛固酮受体、TGF- β_1 的 mRNA 和蛋白表达。【结果】贝那普利能下调组织醛固酮 [(15.8 \pm 2.6) vs (22.2 \pm 0.6) pg/mg] 及其受体水平 [(15 \pm 4) vs (13 \pm 5) PU] 并减轻肾脏纤维化 [(17.0 \pm 1.8) vs (20.0 \pm 2.3) PU], 均为 $P < 0.05$; 大剂量安体舒通能上调组织醛固酮 [(24.3 \pm 4.6) vs (22.2 \pm 0.6) pg/mg] 及其受体水平 [(16 \pm 6) vs (13 \pm 5) PU] 并加重肾脏纤维化 [(22.6 \pm 3.0) vs (20.0 \pm 2.3) PU], 均为 $P < 0.05$ 。【结论】肾组织醛固酮及其受体水平的改变可能影响高血压肾脏纤维化的过程。

关键词 醛固酮; 醛固酮受体; 调节; 高血压; 肾脏纤维化

中图分类号 R692.2

文献标识码 A

文章编号 :1672- 3554 (2007) 04- 0402- 06

Effects of Changing Levels of Renal Aldosterone and Its Receptor on Renal Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats

CHENG Cai-lian, LOU Tan-qi, TANG Ying, SHI Cheng-gang, CHEN Zhu-jiang
(Department of Kidney, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the effects of different levels of renal aldosterone and its receptors in renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR). 【Methods】Twenty-four 8-week-aged male SHRs were divided into three groups: spironolactone group [100 mg/(kg·d)], benapril group [30 mg/(kg·d)], hypertension model group. The authors also observed the normal group (eight 8-week-aged male Wistar-Kyoto rats). After eight weeks interference, the authors checked systolic blood pressure, proteiuria, albumin, blood urea nitrogen, and creatinine, the expression of mineralocorticoid receptor and transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1) in renal tissue. 【Results】Benapril down-regulated the levels of renal aldosterone [(15.8 \pm 2.6) vs (22.2 \pm 0.6) pg/mg] and its receptors [(15 \pm 4) vs (13 \pm 5) PU], alleviate renal fibrosis [(17.0 \pm 1.8) vs (20.0 \pm 2.3) PU], all were $P < 0.05$, while spironolactone up-regulated the levels of renal aldosterone [(24.3 \pm 4.6) vs (22.2 \pm 0.6) pg/mg] and its receptor [(16 \pm 6) vs (13 \pm 5) PU] and aggravated renal fibrosis [(22.6 \pm 3.0) vs (20.0 \pm 2.3) PU], all were $P < 0.05$. 【Conclusion】The change of aldosterone and its receptors in kidney can affect the process of renal fibrosis in SHR.

Key words aldosterone; mineralocorticoid; receptor; regulation; hypertension; renal fibrosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(4):402- 407]

高血压主要通过促进动脉硬化形成导致的组织缺血性病变及通过肾小球高压、高灌注、高滤过导致肾脏病变。醛固酮作为肾脏纤维化进程中的一个重要因素, 已成为肾脏纤维化研究中的

热点之一。醛固酮受体在器官纤维化中的作用也开始受到重视^[1], 并有学者尝试改变靶器官中醛固酮受体的表达来影响器官纤维化的进程^[2]。但醛固酮受体在器官纤维化中作用的研究多集中在心脏

收稿日期 2006-10-08

基金项目 广东省自然科学基金项目(05001702)

作者简介 成彩联 (1975-)女, 广东清远人, 硕士生, E-mail:chengcailian3@163.com; 娄探奇, 通讯作者, 教授, 博士生导师

方面,在肾脏领域研究很少。本研究旨在研究改变醛固酮受体表达对肾脏纤维化的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验对象及分组

24 只 8 周龄的雄性自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR),质量 200 ~ 250 g,购自上海市高血压研究所。SHR 分为大剂量安体舒通干预组[100 mg/(kg·d)];贝那普利干预组[30 mg/(kg·d)](将药物溶于 4 ml 饮用水中灌胃);高血压模型组;同时设同源的正常对照组京都大鼠(WKY)8 只,高血压对照组及正常对照组予 4 mL 饮用水灌胃,干预时间为 8 周。

1.2 观察指标及检测方法

1.2.1 收缩压 大鼠的收缩压采用 RBP-1B 型大鼠血压计进行测量。

1.2.2 尿蛋白和血生化(白蛋白、尿素氮、肌酐)采用 OLYPUS AU640 全自动生化分析仪检测。

1.2.3 血浆和组织醛固酮含量测定 取血 2 mL,加入肝素 20 μ L 抗凝,3000 r/min 离心 10 min ($r=20$ cm),取上清测血浆醛固酮含量(μ g/mL);取待测肾组织称重后加入 0.5 mol/L 的乙酸,100 $^{\circ}$ C 水浴 15 min,冷却后匀浆,12000 r/min 离心 15 min,取上清液检测组织醛固酮含量(μ g/mg)。测试盒由北京北方免疫试剂研究所提供,按试剂说明书操作。

1.2.4 肾小管间质损伤评分 切片进行 HE 染色,参照文献^[9]进行评分,200 倍光镜下,每张切片随机选择 10 个不含肾小球的视野。肾小管间质病变由 3 个参数判定(小管扩张和蛋白管型;炎症细胞浸润;间质纤维化)每个参数按 0~3 分评定(0=正常,1=轻度受损,2=中度受损,3=重度受损)。每个样本小管间质的评分为 0~9 分。

1.2.5 肾小球内胶原沉积 切片进行 MASSON 染色,参照文献^[9]进行评分,200 倍光镜下,每张切片随机选择肾组织内 5 个肾小球,利用图像分析系统,首先检测肾小球总面积,再检测相应肾小球内胶原的总 OD(光密度)值(蓝色代表胶原纤维),计算胶原纤维 OD/肾小球总面积,代表胶原纤维的含量。

1.2.6 肾组织转化生长因子和醛固酮受体 mRNA 采用 RT-PCR 方法,TRIZOL 试剂购于 Invitrogen

Life Technologies 公司,逆转录试剂盒购自晶美生物公司,PCR 反应预混液购自宝生物工程(大连)有限公司。取总量为 4 μ g 的总 RNA,以 Random Primer 为引物合成 cDNA 第一链,以 cDNA 为模板进行 PCR 反应。PCR 扩增条件:GAPDH (725 bp):94 $^{\circ}$ C 2 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,52 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 45 s,72 $^{\circ}$ C 10 min,32 个循环;TGF- β_1 (432 bp):94 $^{\circ}$ C 2 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,52 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 45 s,72 $^{\circ}$ C 10 min,32 个循环;MR (486 bp):94 $^{\circ}$ C 2 min,94 $^{\circ}$ C 1 min,49 $^{\circ}$ C 1 min,72 $^{\circ}$ C 1 min,72 $^{\circ}$ C 10 min,35 个循环。PCR 产物经溴化乙锭染色的 1.5%琼脂糖凝胶电泳,全自动凝胶成像和化学发光分析系统扫描照相,分析电泳带的灰度,以与内参照 GAPDH 的条带密度 A 值之比半定量表达水平。

1.2.7 肾组织 TGF- β_1 和醛固酮受体蛋白 采用免疫组化方法,兔抗大鼠 TGF- β_1 单克隆抗体(使用浓度为 1:100)购自 Santa Cruz 公司,抗兔 SABC 免疫组化试剂盒购自北京中山生物有限公司,山羊抗大鼠醛固酮受体多克隆抗体(使用浓度为 1:50)及抗山羊 SABC 免疫组化试剂盒均购自 Santa Cruz 公司。用德国 KONTRON IBAS 2.5 全自动图象分析系统进行免疫组化结果定量分析^[9]。

1.3 统计方法

数据以均数 \pm 标准差表示,统计软件采用 SPSS11.0,根据方差齐性检验结果,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-t 检验,方差不齐资料采用 Games-Howell 法进行两两比较,等级资料采用秩变换分析方法进行比较, $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 血浆及组织醛固酮水平、醛固酮受体 mRNA 和蛋白的表达情况

高血压对照组大鼠肾脏的醛固酮及其受体均高于正常对照组($P<0.05$),贝那普利干预后,肾脏的醛固酮及其受体较高血压对照组明显降低($P<0.05$);而大剂量安体舒通干预后,肾脏的醛固酮及其受体较高血压对照组明显升高($P<0.05$),见图 1、图 2 和表 1。

2.3 临床指标

高血压对照组大鼠自实验开始时(8 周龄)已出现高血压,此后,随着周龄增大,血压逐渐升高,在观察时间为 8 周(16 周龄)时血压已升至 180

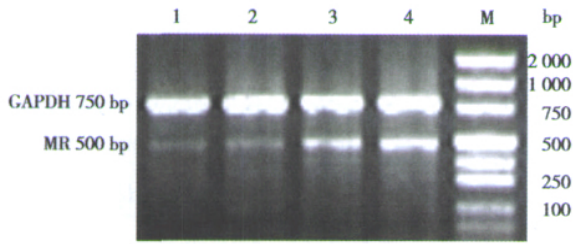


图 1 各组大鼠肾脏醛固酮受体 mRNA

Fig.1 Expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the renal tissue from the rats of the different groups

Lane 1: WKY; Lane 2: SHR- LO; Lane 3: SHR; Lane 4: SHR- SP;

M:2kb marker

mmHg左右, 出现明显的蛋白尿和低白蛋白血症 ($P < 0.05$), 血尿素氮和肌酐水平与正常对照组无明显区别 ($P > 0.05$), 正常对照组大鼠整个观察时间内都没有出现高血压。贝那普利干预后, 血压逐渐下降, 尿蛋白明显降低 ($P < 0.05$), 血白蛋白水平升高 ($P < 0.05$); 大剂量安体舒通干预后, 血压没有明显改变 ($P > 0.05$), 尿蛋白升高 ($P < 0.05$), 血白蛋白减少 ($P < 0.05$); 血尿素氮和肌酐水平在各组间无明显区别 ($P > 0.05$), 见表 2。

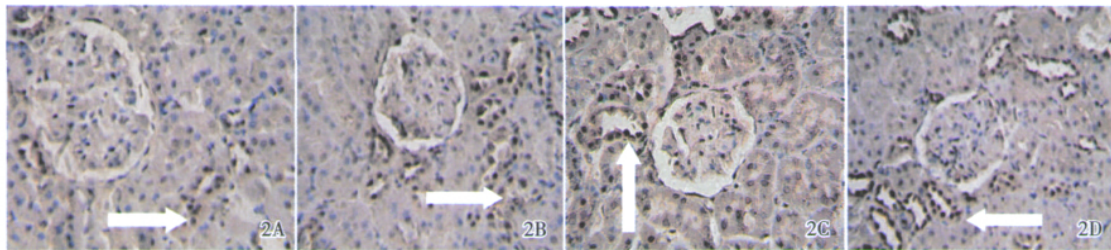


图 2 各组大鼠肾脏醛固酮受体 MR 的表达

Fig.2 Expression of mineralocorticoid receptor protein in WKY, SHR, SHR- LO, and SHR- SP group

A: WKY; B: SHR; C: SHR- LO; D: SHR- SP; IHC, $\times 400$

表 1 各组大鼠血浆和肾脏醛固酮及其受体的表达情况

Table 1 Levels of aldosterone and its receptors in the rats of the different groups

Group	Aldosterone in plasma (pg/mL)	Aldosterone in renal tissue (pg/mg)	A_{MR}/A_{GAPDH}	Positive unit
WKY	150 \pm 25	16.2 \pm 0.2	0.43 \pm 0.24	8 \pm 4
SHR	238 \pm 908 ¹⁾	22.2 \pm 0.6 ¹⁾	0.52 \pm 0.23 ¹⁾	15 \pm 4 ¹⁾
SHR- LO	217 \pm 45 ^{1,2)}	15.8 \pm 2.6 ²⁾	0.48 \pm 0.23 ^{1,2)}	13 \pm 5 ^{1,2)}
SHR- SP	362 \pm 35 ^{1,2)}	24.3 \pm 4.6 ^{1,2)}	0.68 \pm 0.20 ^{1,2)}	16 \pm 6 ^{1,2)}
F	20.44	26.80	11.341	9.873
P	0.003	0.002	0.000	0.000

WKY: Wistar- Kyoto; SHR: spontaneously hypertensive; SHR- LO: spontaneously hypertensive losartan interfering group; SHR- SP: spontaneously hypertensive rats spironolactone interfering group; 1) vs WKY group, $P < 0.05$, 2) vs SHR group, $P < 0.05$

表 2 各组大鼠的临床指标

Table 2 Clinical data in the rats of the different groups

Group	Blood pressure(mmHg)	Urinary protein(mg/24 h)	Albumin(g/L)	Serum creatinine(μ mol/L)	Blood urea nitrogen(mmol/L)
WKY	107 \pm 4	7 \pm 4	28 \pm 5	38 \pm 1	8.7 \pm 0.7
SHR	184 \pm 11 ¹⁾	24 \pm 3 ¹⁾	23 \pm 4 ¹⁾	42 \pm 1	8.6 \pm 1.4
SHR- LO	141 \pm 7 ^{1,2)}	15 \pm 4 ^{1,2)}	26 \pm 5 ²⁾	40 \pm 0	7.5 \pm 1.5
SHR- SP	177 \pm 10 ¹⁾	27 \pm 5 ^{1,2)}	20 \pm 4 ^{1,2)}	41 \pm 0	8.5 \pm 1.4
F	5.348	9.372	8.106	0.843	0.528
P	0.002	0.000	0.000	0.683	0.972

1)vs WKY, $P < 0.05$; 2)vs SHR group, $P < 0.05$

2.4 病理指标

与正常对照组相比, 高血压对照组可以看到蛋白管型, 小管扩张, 管周炎症细胞浸润, 肾小球

内胶原形成增多 ($P < 0.05$); 贝那普利干预后, 肾小球内胶原形成明显减少 ($P < 0.05$); 安体舒通干预后, 胶原形成明显增多 ($P < 0.05$), 见图 3 和表 3。

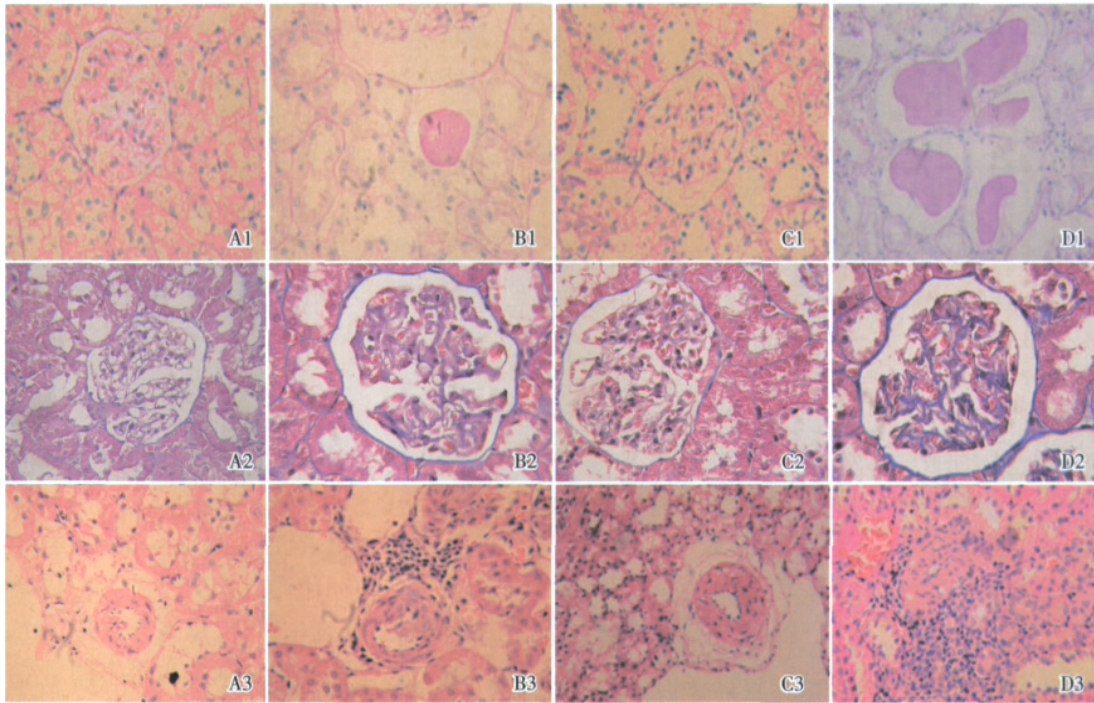


图 3 各组大鼠的肾脏病理改变

Fig.3 Renal pathological change in the rats of the different groups

A1- D1:WKY,SHR,SHR- LO,SHR- SP tube(PAS, $\times 400$); A2- D2: WKY,SHR,SHR- LO,SHR- SP vascular(HE, $\times 400$); A3- D3: WKY,SHR,SHR- LO,SHR- SP glomerulus(MASSON, $\times 400$)

2.5 肾组织 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达

高血压对照组肾组织 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达比正常对照组高 ($P < 0.05$), 贝那普利干预后, 肾组织 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达较高血压对照组明显降低 ($P < 0.05$); 大剂量安体舒通干预后, 肾组织 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达明显升高, 与高血压对照组比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 见图 4、图 5 和表 3。

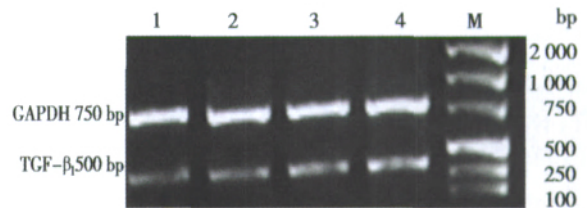


图 4 各组大鼠 TGF- β_1 mRNA 的表达水平

Fig.4 Expression of TGF- β_1 mRNA in the renal tissue of the rats of the different groups

Lane 1: WKY; Lane 2: SHR-LO; Lane 3: SHR; Lane 4: SHR-SP; M: 2 kb marker

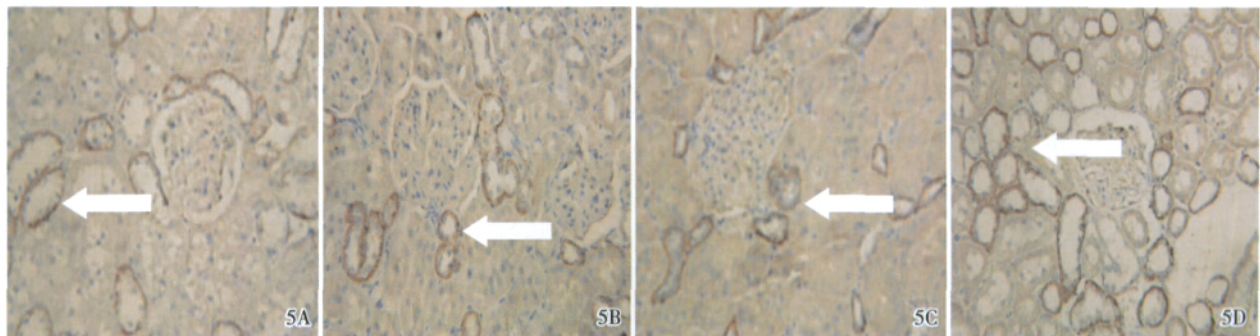


图 5 各组大鼠肾组织 TGF- β_1 蛋白的表达

Fig.5 Expression of TGF- β_1 protein in the renal tissue of the rats of the different groups

A:WKY;B:SHR;C:SHR- LO;D:SHR- SP ;IHC, $\times 400$

表 3 各组大鼠肾小球内胶原沉积、小管间质评分和肾组织 TGF- β_1 的表达

Table 3 Collage area in the glomerulars, tuberinterstitial scores and expression of TGF- β_1 in the rats of the different groups

Group	CA	TS	ATGF- β_1	PU
WKY	0.14 \pm 0.03	8 \pm 4	0.39 \pm 0.18	16.5 \pm 3.2
SHR	0.29 \pm 0.08 ¹⁾	20 \pm 8 ¹⁾	0.58 \pm 0.19 ¹⁾	20.0 \pm 2.3 ¹⁾
SHR-LO	0.23 \pm 0.05 ¹⁾²⁾	11 \pm 5 ²⁾	0.45 \pm 0.37 ¹⁾²⁾	17.0 \pm 1.8 ¹⁾²⁾
SHR-SP	0.33 \pm 0.05 ¹⁾²⁾	27 \pm 4 ¹⁾²⁾	0.70 \pm 0.24 ¹⁾²⁾	22.6 \pm 3.0 ¹⁾²⁾
F	5.467	17.95	8.912	2.164
P	0.002	0.000	0.000	0.003

CA:collage area; TS:tuberinterstitial scores; PU: positive unit; 1)vs WKY, P< 0.05; 2)vs SHR group, P< 0.05

3 讨论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统对体内体液平衡和血压调节起着主要作用,醛固酮是有丝分裂和胶原合成的强烈刺激剂,可以促进心肌和肾脏纤维化^[6]。醛固酮受体作为其中的一个重要环节,可能在肾脏纤维化的发生发展中起一定的作用。

本实验结果发现,SHR 组大鼠血压升高,尿蛋白明显增多,白蛋白明显下降,肾小球内胶原沉积增多,血管周围炎症细胞浸润、小管扩张、蛋白管型、肾脏损伤明显,肾脏的 TGF- β_1 mRNA 和蛋白表达也比正常对照组高,提示高血压可导致肾损伤和肾脏纤维化。本实验同时观察到 SHR 组大鼠血浆和组织的醛固酮水平及肾组织的醛固酮受体 mRNA 和蛋白表达均明显高于正常对照组。Delano 等^[7]亦观察到自发性高血压大鼠肠系膜毛细血管上醛固酮受体的密度高于正常对照组,导致对醛固酮的反应升高的报道相符。由此我们设想,肾组织醛固酮及其受体的水平升高可能参与了肾损害的过程,改变肾脏醛固酮及其受体水平可能对肾脏纤维化有所影响。本实验发现予贝那普利下调肾脏的醛固酮及其受体表达后,蛋白尿明显减少,血白蛋白明显增高;肾小球内的胶原形成明显减少,肾小管的扩张减轻,小管上皮细胞基本恢复正常,基本看不到蛋白管型,血管周围炎症细胞浸润减轻,与 Beggah 等^[2]用反义 RNA 链减少醛固酮受体表达后心脏纤维化减轻的现象相似。同时予大剂量安体舒通上调肾脏醛固酮及其受体的水平后,尿蛋白明显增加,血白蛋白水平下降,间质炎

症细胞浸润加重,血管壁增厚、玻璃样变、血管腔缩小甚至闭塞、肾小管萎缩、蛋白管型、肾小球内胶原形成增多等病变,有部分肾小球硬化,肾间质的 TGF- β_1 mRNA 和蛋白表达增高,与 Yoshida^[1]报道的舒张性心力衰竭心肌组织中醛固酮受体的表达增高促进心肌纤维化的发展有相似之处,尽管观察的靶器官不同。以上结果提示,改变组织醛固酮及其受体水平可能影响肾脏纤维化的进程,但尚需进一步研究证实。

虽然有其他措施可以下调肾脏醛固酮受体的表达,如环孢霉素 A (CsA)等,但这些措施在临床应用上并不可行,或存在其它对机体不利的因素。目前国内外尚未见到 ACEI 下调肾脏醛固酮受体的相关报道,De Resende 等^[8]研究发现卡托普利可以使梗死的心肌组织中升高的醛固酮受体表达恢复正常,但对肾组织正常表达的醛固酮受体没有影响。我们观察到的结果不同可能与所使用的动物模型不同有关。本研究的发现为 ACEI 治疗肾脏纤维化提供了新的依据,同时也提示这可能是 ACE 治疗肾脏纤维化的部分机制。

大剂量安体舒通上调肾脏醛固酮受体的表达后,肾组织中升高的醛固酮受体不但因结合了大量的安体舒通表现出激动效应^[9],而且还有部分醛固酮受体可结合醛固酮,两种效应相加,加重了肾脏纤维化。目前关于大剂量安体舒通上调醛固酮受体仅在大脑有报道^[10]。国内外虽然也有个别关于大剂量安体舒通导致肾脏纤维化加重的报道^[12],但未见上调肾脏醛固酮受体的报道。本研究结果提示大剂量安体舒通可能加重肾脏纤维化,为临床正确掌握使用安体舒通的剂量提供了一定的参考意见。

本研究结果提示,醛固酮及其受体的表达水平与高血压致肾脏纤维化可能有关,改变其表达水平可能影响肾脏纤维化的进程。

参考文献:

- [1] YOSHIDA M, MA J, TOMITA T, et al. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure [J]. Congest Heart Fail, 2005, 11(1):12-16.
- [2] BEGGAH A T, ESCOUBET B, PUTTINI S, et al. Reversible cardiac fibrosis and heart failure induced by conditional expression of an antisense mRNA of the mineralocorticoid receptor in cardiomyocytes [J]. Proc

- Natl Acad Sci, 2002, 99(10):7160- 7165.
- [3] TAAL MW,ZANDI - NEJAD K,WEENING B, et al. Proinflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney [J]. *Kidney Int*, 2000,58(4):1664- 1676.
- [4] MORIYAMA T, KAWADA N, NAGATOYA K, et al. Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction [J]. *Kidney Int*,2001,59 (6):2095- 2103.
- [5] 申洪.免疫组织化学染色定量方法研究[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,1995, 4(1):89- 91.
- [6] 高修仁,彭龙云,曾群英,等.充血性心衰 ACEI 治疗中醛固酮逃逸现象与心率变异的研究[J]. *中山大学学报·医学科学版*, 2003, 24 (3) :277- 280.
- [7] DELANO F A, SCHMID - SCHONBEIN G W. Enhancement of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor density in the microcirculation of the spontaneously hypertensive rat [J]. *Microcirculation*, 2004, 11(1): 69- 78.
- [8] DE RESENDE M M, KAUSER K, MILL J G. Regulation of cardiac and renal mineralocorticoid receptor expression by captopril following myocardial infarction in rats [J]. *Life Sci*, 2006, 78(26):3066- 3073.
- [9] MASSAAD C, LOMBE S M, AGGERBECK M, et al. Cell - specific, promoter - dependent mineralocorticoid agonist activity of spironolactone [J]. *Mol Pharmacol*, 1997, 51(2): 285- 292.
- [10] RAHMOUNI K, SIBUG R M, DE KLOET, et al. Effects of brain mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure and renal functions in DOCA - salt hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 436(3):207- 216.
- [11] LAI L Y, GU Y, CHEN J, et al. Production of aldosterone by rat mesangial cell and the accumulation of extracellular matrix induced by aldosterone[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(21):1900- 1905.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 386 页 from page 386)

胞内靶向表达,则可能实现肿瘤的靶向性放射性核素治疗。

参考文献:

- [1] 陈立波,朱瑞森.NIS在肿瘤核素基因显像与治疗中的应用研究[J].*国外医学:放射医学核医学分册*,2005, 29(2):70- 73.
- [2] 张一帆,李彪,赵龙,等.杆状病毒介导 NIS 基因放射治疗甲状腺癌的实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2004,24 (5):264- 267.
- [3] BOLAND A, RICARD M, OPOLON P, et al. Adenovirus - mediated transfer of the thyroid sodium/iodide symporter gene into tumors for a targeted radiotherapy[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(13): 3484- 3492.
- [4] FAIVRE J, CLERC J, GEROLAMI R, et al. Long - term radioiodine retention and regression of liver cancer after sodium iodide symporter gene transfer in wistar rats [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21):8045- 8051.
- [5] SCHOLZ I V, CENGIC N, BAKER C H, et al. Radioiodine therapy of colon cancer following tissue - specific sodium iodide symporter gene transfer [J]. *Gene Ther*, 2005, 12(3): 272- 280.
- [6] MITROFANOVA E, UNFER R, VAHANIAN N, et al. Rat sodium iodide symporter for radioiodine therapy of cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004,10(20):6969- 6976.
- [7] 陈立波,黄芳,费俭,等. hNIS 基因转导黑色素瘤细胞介导 ¹²⁵I 摄取的实验研究 [J]. *中华核医学杂志*, 2003,23 (2):72- 75.
- [8] DWYER R M, BERGERT E R, O CONNOR M K, et al. In vivo radioiodide imaging and treatment of breast cancer xenografts after MUC1 - driven expression of the sodium iodide symporter[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11 (4):1483- 1489.
- [9] DWYER R M, BERGERT E R, O CONNOR M K, et al. Sodium iodide symporter - mediated radioiodide imaging and therapy of ovarian tumor xenografts in mice[J]. *Gene Ther*, 2006, 13(1):60- 66.
- [10] CARLIN S, MAIRS R J, WELSH P, et al. Sodium - iodide symporter (NIS) - mediated accumulation of ²¹¹At - astatide in NIS - transfected human cancer cells [J].*Nucl Med Biol*,2002,29(7):729- 739.

(编辑 徐杰)