[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61K 31/38

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94119271.7

[45]授权公告日 2000 年 5 月 3 日

[11]授权公告号 CN 1051921C

[22]申请日 1994.12.19 [24]颁证日 2000.1.22
[21]申请号 94119271.7
[30]优先权
[32]1993.12.21 [33]US [31]171150
[73]专利权人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
[72]发明人 T·F·布莫尔 G·J·库里南
[56]参考文献
US4418068 1983.11.29
审查员 安佩东

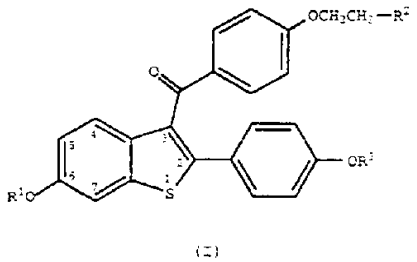
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 32 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抑制有缺陷的组织修复的方法

[57]摘要

一种抑制有缺陷的组织修复或至少部分是由其引起的生理病症的方法,该方法 包含给予需要治疗的人有效量的式Ⅰ化合物或其可药用盐或溶剂化物,其中 R 和 R^3 独立地为氢、$-CH_3$、$-C-(C_1-C_6$烷基)、或 $-C-Ar$,这里 Ar 为任选取代的苯基;R^2选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨 基和哌啶子基。

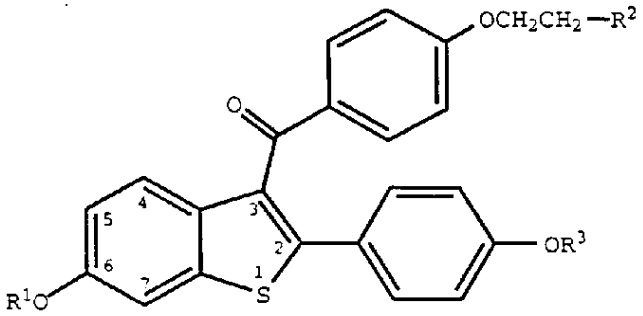


(Ⅰ)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备适于抑制有缺陷的组织修复的药物方面的用途，



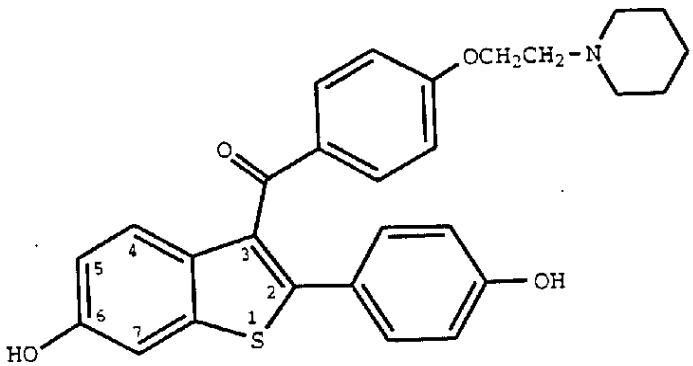
(I)

其中 R^1 和 R^3 各自独立地为氢、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基)、或$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，

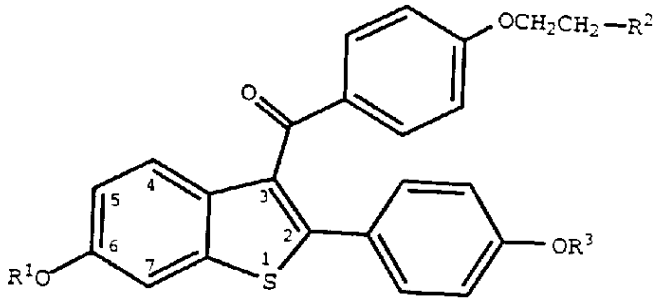
这里 Ar 为任选取代的苯基；

R^2 选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2.权利要求 1 的用途，其中所述化合物为下式化合物或其盐酸盐，



3.式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备适于抑制与有缺陷的组织修复相关的生理病症的药物方面的用途,

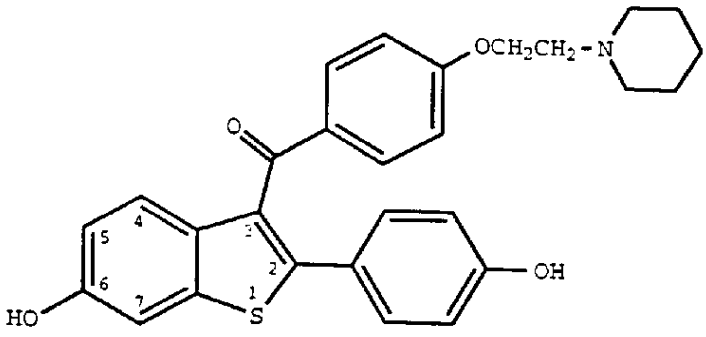


(I)

其中 R^1 和 R^3 独立地为氢、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基)、或$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，这里 Ar 为任选取代的苯基;

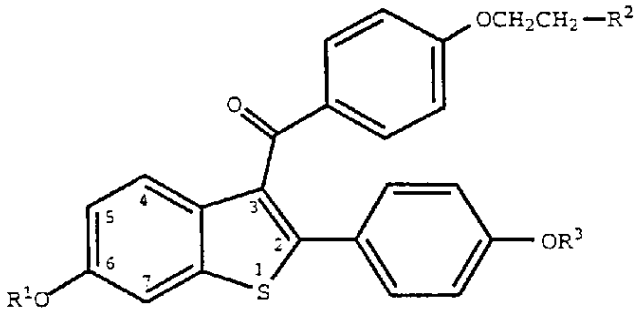
R^2 选自吡咯烷子基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

4.权利要求 3 的用途，其中所述化合物为下式化合物或其盐酸盐,



98 12·09

5.式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备适于治疗已知可引起各种组织和器官的有缺陷的修复的疾病或病症的病理学后遗症、并发症或综合征的药物方面的用途，其中所述疾病或病症选自：感染、化学或环境毒物损伤、肿瘤、代谢疾病、家族遗传性疾病、多系统疾病、心血管损伤，

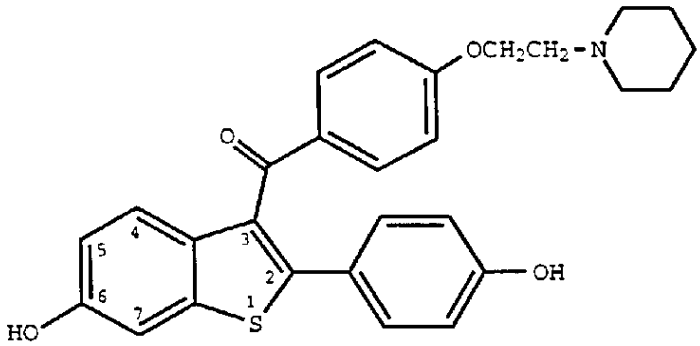


(I)

其中 R^1 和 R^3 独立地为氢、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基)、或$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，这里 Ar 为任选取代的苯基；

R^2 选自吡咯烷子基，六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

6.权利要求 5 的用途，其中所说化合物为下式化合物或其盐酸盐，



说　明　书

抑制有缺陷的组织修复的方法

早已知道，在一个人的生命过程中，其组织和器官遭受许多侵袭，这些侵袭可使其正常功能遭到损害。组织和器官的最重要的特征之一是其修复其上所遭受的损伤以保持正常自身稳定功能的能力。在许多情况下，这种修复功能是完善的，而且正常的功能得到恢复并不会导致后遗症。实际上，这在急性损伤和轻伤的情况下是常见的。然而，在其它情况下，特殊组织试图修复所遭受的损害导致受影响组织的功能下降和／或诱导对其它组织产生有害的作用。在急性损伤情况下，由于组织维持其正常功能的储备能力，导致组织功能稍稍降低的有缺陷的修复可被忽略或者是无足轻重的。在反复的急性损伤情况下（常见于由外界、环境因素引起的损伤），少量增加的组织功能下降可以是相加性的。因此，反复的急性损伤可导致慢性病症并导致受影响的组织或器官的最终衰退。各种器官的这些反复的急性损伤见于酒精对肝的伤害、肺通道感染、暴露于环境中的毒素对肝、肾和肺通道产生的影响和特定药物的毒性作用，如，瘤细胞溶解剂、抗生素、抗关节炎剂等。

除急性和反复的急性损伤之外，还有许多可称为真正的慢性的病症。这些病症可被定义为在相当长的一段时间里特定组织或器官受到持续的伤害。通常，慢性损伤源于体内影响特定器官和组织的病症，

该病症可被或未被直接包括在病源学中。将一种组织的病理学诱导进入其它组织功能导致形成各种常见于慢性疾病中的病理学的全部综合征。在慢性病理学中，受影响的组织或器官的有缺陷的或不适当的修复可与急性修复中所见的相类似或可不同；然而，其结果是相似的，因为都增加了功能的下降，这导致最终完全或部分衰退。

能引起多器官病理学（其中有缺陷的或不适当的组织修复导致最终器官衰退）的慢性病症的两个例子是糖尿病和自身免疫疾病，如，全身性红斑狼疮（SLE）、类风湿性关节炎等。实际上，慢性病理学可常常比某些与急性损伤相关的病理学更隐匿且更难控制，因为它们常常在器官衰退前不被发现并常常是由很难了解或可以至少部分地由遗传因素引起的起源性损害所造成的。

如前所述，许多由急性或慢性损伤并随后由组织或器官的有缺陷的、无用的或不适当的修复所产生的病理学与综合征相关，即具有多重的后遗症的许多不同器官的病理学。因此，单一起因的疾病可在各种身体系统中触发一连串的疾病。例如，患有SLE的患者可以主要由于一种根本的原因（免疫复合物沉积作用）而在肾、脉管系统、肺和肝中显示病理学。

有缺陷修复的本质在不同组织和器官中是多种多样的，而且不一定能被很好理解。损伤组织或器官的有缺陷的、无用的或不适当的修复的定义是引起所述组织或器官正常功能下降的修复。有时，这种有缺陷修复引起的小的（病灶性的）损害，可由周围健康组织补偿，因此，总的来说，该组织可全面地正常地发挥功能。然而，如果损害是反复的或慢性的，则这些功能下降的增加必将引起总衰退和大灾难的结局。

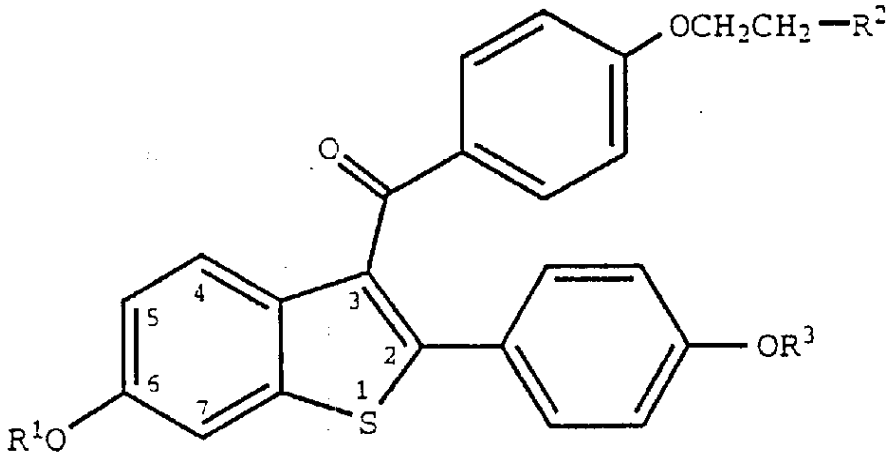
见于许多不同组织和器官中的某些最常见的有缺陷修复的例子是受损部位上纤维 样沉积的增加和辅助细胞的增殖。起初，损伤可引起连续的、液体运载系统如血管、动脉、肾单位小管或气道的中断。这种中断的原因可以是机械性的或正常的、界面细胞的丧失或形成系统的基质的破坏。不管是什么原因，身体对这种中断的修复常常呈现利用细胞壁或基质成分物理地快速覆盖中断的形式。当临时修复漏洞时，这种对中断的物理覆盖不会恢复受影响区域的系统的正常功能。损伤部位的修复通常缺乏原组织的生物特性，如，丧失了肾脏中的选择滤过特性、丧失了动脉和血管的结构完整性、丧失了肺气道的渗透性等。对这些有缺陷修复处的显微镜检查常显示纤维蛋白、胶原蛋白和其它分子的沉积，这缺乏所取代的原基质的生物特性和／或物理特性。类似地，常常有辅助细胞（有时称为结缔组织细胞）的增殖，这些细胞产生更多的不起作用的纤维样的基质细胞。最后，常常有特定组织的正常和功能性细胞的增殖；然而，这种增殖（虽然在数量上是有利的）可因关键结构的破坏而对总功能不起作用。因此，化学上或生物上重要的基质的总体丧失、因修复细胞的取代而产生的功能细胞的丧失或功能细胞关键结构的丧失使组织或器官的自身稳定功能衰竭。

另外，经常对损伤和修复有不适当的应答。最好的例子是损伤部位的免疫炎性或炎性应答。尽管这些应答对保护身体免遭许多损害如，细菌、病毒或外部病原体是有益的和关键的，或者对消除正常环境中的死的或机能障碍的细胞或基质是有益的，但是在修复处可不恰当地触发这些应答或这些应答变得无法控制。在某些情况下，特定细胞不适当的应答可引起进一步的损害也有害于修复。例如，在自身免疫疾病中，各组织和器官中的免疫复合物的沉积可引起局部炎症和损害，

触发修复应答并同时引起有缺陷的或无用的修复。

一种抑制有缺陷的组织修复及至少部分地由此引起的生理或病理病症的方法会是有益的。

本发明提供了抑制有缺陷的组织修复的方法，它包括给予需要治疗的人有效量的式 I 化合物及其可药用盐和溶剂化物，



(I)

其中 R^1 和 R^3 各自独立地为氢、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$ 烷基）、或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，这里Ar为任选取代的苯基；

R^2 选自吡咯烷子基（pyrrolidino）、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

雷洛昔芬（式 I 化合物的盐酸盐，其中 R^1 和 R^3 为氢，且 R^2 为 1－哌啶基），以及所选择的类似物可用于治疗与身体组织或器官的有缺陷的、无用的或不适当的修复相关的综合征（所述修复是由急性、反复急性的或慢性的损伤导致的）并且是本发明的目的。

本发明涉及发现所选择的一组 2－苯基－3－芳酰基苯并噻吩类

化合物（各种苯并噻吩），即式Ⅰ化合物，可用于抑制有缺陷的组织修复。本发明所提供的治疗方法是通过给予需要治疗的人抑制有缺陷的组织修复有效剂量的式Ⅰ化合物或其可药用盐或溶剂化物来实现的。

术语“抑制”被定义为包括其通常可接受的意义，即包括预防、阻止、限制和减缓、停止或逆转进展或严重性，并控制和／或治疗现有特征。因此，本发明方法包括医疗治疗性和／或（如果必要）预防性给药。

术语“有缺陷的组织修复”包括至少部分地是由对组织的损伤而引起的无用的、不恰当的或不适当的组织修复。该损伤可以是急性的、反复急性的或慢性的，并包括不适当的免疫炎性应答，且导致组织或器官正常功能的丧失。

由有缺陷的组织修复引起的或与有缺陷的组织修复相关的生理病症包括那些至少部分地由有缺陷的修复引起的和可因此被称为有缺陷的组织修复综合征的病症。

通常，将本发明化合物与常规的赋形剂、稀释剂或载体一起配制，并压制成片剂，或配制成方便口服给药的酏剂或溶液剂，或通过肌内或静脉内途径给药。该化合物可经皮给药，并可配制成缓释剂型等。

本发明方法中所用的化合物可按已有的方法来制备，如美国专利4133814、4418068 和 4380635 中详述的那些方法，这些文献全部引入本文作为参考。通常，用具有6－羟基和2－（4－羟基苯基）基团的苯并［b］噻吩作为起始物。将起始化合物保护、烷基化或酰化，并脱去保护形成式Ⅰ化合物。在上面所讨论的美国专利中提供了制备此类化合物的例子。任选取代的苯基包括苯基和被C_1－C_6烷基、C_1－C_4烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三（氯或氟）甲基取代一

次或两次的苯基。

用于本发明方法的化合物可以与各种有机和无机酸和碱反应生成可药用的酸和碱加成盐，可药用的酸和碱加成盐包括通常用于制药化学的生理上适用的盐。所述的盐也是本发明的一部分。用于生成所述盐的常用的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。也可使用由有机酸产生的盐，可以使用的有机酸如脂肪族一和二羧酸、苯基　取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸。因此所述可药用的盐包括乙酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻－乙酰氧基苯甲酸盐、萘－2－苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯丁酸盐、β－羟基丁酸盐、丁炔－1，4－二酸盐、己炔-1，4－二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、氯化物、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、羟基乙酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二酸盐（teraphthalate）、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2－羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐、萘－1－磺酸盐、萘－2－磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。优选的盐是盐酸盐。

可药用的酸加成盐通常由式Ⅰ化合物与等摩尔或过量的酸反应而制得。通常使反应物于互溶剂如乙醚或苯中进行化合。盐通常约在1

小时至１０天内从溶液中析出，可经过滤分离，或可按常规方法除去溶剂。

通常用于形成盐的碱包括氢氧化铵、碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐以及脂肪族和伯、仲和叔胺、脂肪族二胺。在制备加成盐中尤其适用的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、１，２－乙二胺和环己胺。

与衍生它们的化合物相比较,所述可药用的盐通常具有提高溶解度的性能,因此常常更适于配制成液体制剂或乳剂。

药用制剂可按本领域已知的方法来制备。例如，可将该化合物与常规的赋形剂、稀释剂或载体配制并制成片剂、胶囊、悬浮液、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括如下：填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇和硅衍生物；粘合剂如羧甲基纤维素和其它纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；润湿剂如甘油；崩解剂如碳酸钙和碳酸氢钠；阻滞溶解剂如石蜡；吸收促进剂如季铵化合物；表面活性剂如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯；吸附载体如高岭土和膨润土；及润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁及固体聚乙二醇类（polyethyl glycols）。

也可将该化合物配制成便于口服的酏剂或溶液剂，或适于非肠道给药的溶液剂，例如经肌内、皮下或静脉内途径给药。此外，该化合物也非常适合配制成缓释剂型等。该制剂也可这样构成，即他们仅仅或最好在肠道的特定部位，可能在一定时间内释放活性成分。包衣、包膜和保护基质可由例如聚合物质或蜡制成。

根据本发明，抑制有缺陷的组织修复或至少部分由此引起的生理病症所需式Ⅰ化合物的具体剂量取决于病症的严重程度，给药途径及

有关因素，这要由主治医生确定。一般来讲，每日可接受且有效的剂量为约0.1到约1000mg／天，更常规为约50到约600mg／天。对需治疗的患者施用的上述剂量可每天分为一到约三次，或按需增加服用次数。

正如施用带有碱基（如，哌啶子基环）的药物所常用的那样，通常最好施用酸加成盐形式的式I化合物。通过口服使用此类化合物也是有利的。出于此目的，下列口服剂型是可用的。

制剂

在以下制剂中，“活性成分”是指式I化合物。

制剂1：明胶胶囊

用下列成分制备硬明胶胶囊：

成分	量（mg／胶囊）
活性成分	0.1－1000
淀粉，NF	0 － 650
可流动的淀粉粉末	0 － 650
硅氧烷流体（350厘泊）	0 － 15

将各成分混合，通过美国45号筛，装填入硬明胶胶囊。

已制备的雷洛昔芬具体的胶囊制剂实例包括如下所示那些：

制剂 2 ：雷洛昔芬胶囊

成分	量（mg／胶囊）
雷洛昔芬	1
淀粉，NF	112
可流动的淀粉粉末	225.3
硅氧烷流体（350厘沲）	1.7

制剂 3 ：雷洛昔芬胶囊

成分	量（mg／胶囊）
雷洛昔芬	5
淀粉，NF	108
可流动的淀粉粉末	225.3
硅氧烷流体（350厘沲）	1.7

制剂 4 ：雷洛昔芬胶囊

成分	量（mg／胶囊）
雷洛昔芬	10
淀粉，NF	103
可流动的淀粉粉末	225.3
硅氧烷流体（350厘沲）	1.7

制剂 5 ：雷洛昔芬胶囊

成分	量（mg／胶囊）
雷洛昔芬	50
淀粉，NF	150
可流动的淀粉粉末	397
硅氧烷流体（350厘沲）	3.0

按照所提供的合理的改变可以对上述具体的制剂进行合理的改变。

用下列成分制备片剂：

制剂 6 ：片剂

成分	量（mg／片）
活性成分	0.1－1000
微晶纤维素	0 － 650
煅制二氧化硅	0 － 650
硬脂酸	0 － 15

将各成分混合，并压成片剂。

另外，每片含0.1－1000mg活性成分的片剂按以下方法制备：

制剂 7 ：片剂

成分	量（mg／片）
活性成分	0.1－1000
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮（１０％水溶液）	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

将活性成分、淀粉和纤维素通过美国４５号筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得的粉末混合，然后将其通过美国１４号筛。将制备的颗粒于５０°－６０℃干燥，并通过美国１８号筛。然后将预先通过美国６０号筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加入此颗粒中，混合后将颗粒在压片机上压片，得到片剂。

每 5 ml剂量各含0.1－1000mg药物的悬浮液按下法制备：

制剂 8 ：悬浮液

成分	量（mg / 5 ml）
活性成分	0.1 - 1000mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10 mL
调味剂	适量
着色剂	适量
纯化水	至 5 ml

将药物通过美国 4 5 号筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合制成调匀的糊状物。苯甲酸溶液，调味剂和着色剂用一部分水稀释，并在搅拌下加入糊状物中。然后加入足够的水到所需体积。

为了局部给药，可将所述化合物按本领域已知的方法配制成直接施用于某一区域的制剂。局部给药的常规剂型包括软膏、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂和气雾剂。存在于局部制剂中的本发明化合物的重量百分数将取决于多种因素，但通常将为制剂总重量的0.5%到 9 5 %，且典型地为 1 - 2 5 %（重量）。

该组合物可为含水的或无水的溶液或胶体溶液的形式，或者也可为乳剂或悬浮液剂的形式。

这些组合物可含有可药用的已有技术中公知的载体和佐剂。例如，为了制备溶液，可能使用一种或多种生理上可接受的有机溶剂，除水

外，这些溶剂选自下述溶剂：如丙酮、乙醇、异丙醇、乙二醇醚（如以“Dowanol”为名而出售的产品）、聚乙二醇类、短链酸的C_1－C_4烷基酯（优选乳酸乙酯或异丙酯）、脂肪酸甘油三酯（如以“Miglyol”为名而市售的产品）、十四酸异丙酯、动物油、矿物油和植物油以及聚硅氧烷类。

本发明的组合物也可含有增稠剂如纤维素和／或纤维素衍生物。它们也可含有树胶如合成生物聚合胶（xanthan gum）、瓜耳胶或角豆树胶或阿拉伯胶，或者也可含有聚乙二醇类、有机皂土类（bentones）和蒙脱土等。

如果需要，加入佐剂是可能的，佐剂选自抗氧化剂、表面活性剂、其它防腐剂、成膜剂、角质层分离剂或 comedolytic剂、香料和着色剂。而且，不管是用于所述病症或是用于其它病症，均可加入其它活性成分。

例如，抗氧化剂可提及的是叔丁基氢醌、丁基化的羟基茴香醚、丁基化的羟基甲苯和α－生育酚及其衍生物。主要适于局部施用的盖仑制剂为霜剂、乳剂、凝胶、胶体溶液或微乳剂、调至较大或较小程度的洗剂、渗透垫、软膏或贴剂（sticks）的形式，或者也可为喷雾或泡沫形式的气雾剂型或还可为药皂块形式。

制备下列局部施用的组合物：

制剂9：

成分		量（mg／5ml）
羟丙基纤维素		1.5g
活性成分		1.5－30g
异丙醇	加至	100g

制剂１０

成分		量（mg／５ml）
羟丙基纤维素		1.5g
乳酸乙酯		15.0g
活性成分		1.5－30g
异丙醇	加至	100g

制剂１１

成分		量（mg／５ml）
羟丙基纤维素		1.0g
丁基化的羟基甲苯		0.02g
活性成分		1.5－25g
乙醇	加至	100g

制剂 1 2

成分		量（mg / 5 ml）
羟丙基纤维素		1.5g
丁基化的羟基甲苯		0.01g
C_8 －C_{12} 脂肪酸甘油三酯		10.0g
活性成分		1.5－30g
异丙醇	加至	100g

制剂 9 － 1 2 制成凝胶形式。

制剂 1 3

成分	量（mg / 5 ml）
异丙醇	46.0g
活性成分	1.0－15g
C_8 －C_{12} 脂肪酸甘油三酯	49.0g

制剂 1 4

成分	量（mg / 5 ml）
乙醇	69.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1.5－20g
C_8 －C_{12} 脂肪酸甘油三酯	30.0g

制剂 1 5

成分	量（mg / 5 ml）
异丙醇	47.0g
丙酮	10.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1 －15g
C_8 －C_{12} 脂肪酸甘油三酯	30.0g

制剂 1 6

成分	量（mg / 5 ml）
乙醇	95.08g
丁基化的羟基甲苯	0.02g
活性成分	1.5－25g

制剂13、14、15和16制成洗剂形式。

制剂17

成分	量（mg／5ml）
白凡士林	50.0g
液体石蜡	15.0g
精石蜡	32.0g
活性成分	1－20g

制剂18

成分	量（mg／5ml）
白凡士林	50.0g
液体石蜡	13.0g
精石蜡	32.0g
活性成分	1－20g

制剂17和18制成帖剂形式。

集中叙述了本发明影响肾、肝、血管和肺功能的病症和病理学上的应用；然而，本发明并不以任何方式局限于这些适应征。在许多情况下，由于观察到纤维性基质的增加，所以在本领域中将许多病症都称作纤维化或纤维状，而且本发明并不仅仅局限于所述的病理学或生

理病症。

Ⅰ．肾脏病理学

A．肾病综合征（ＮＳ）

最常见于患有ＮＳ的患者的临床特征是：蛋白尿、血白蛋白减少、血脂过多和水肿。这些异常的临床表现是血清蛋白质异常漏出进入尿并随后通过排泄（蛋白尿）而丧失的直接或间接结果。简而言之，这种血清蛋白质的漏出和丧失被称为肾小球(glomerular appartratus)选择滤过血清成分排入尿中的功能的丧失；然而，这种滤过选择性的丧失的真正机理是多样的和复杂的。以下列出了产生滤过衰竭的这些病理学并且所述病理学与最初在肾小球 上皮上遭受的伤害的有缺陷修复相联系。

由各种血清蛋白质的丧失导致的后遗症是多种多样的也是严重的。它们是因显然不相关的肾衰竭而诱导其它器官和组织病理学的实例。

在ＮＳ中，主要丢失的蛋白质之一是白蛋白。血清中白蛋白的丢失引起血浆肿胀压降低并对交叉作用于外周毛细管的Starling力具有负效应。肿胀压的降低和Starling力的不平衡使水从循环系统中流入组织间隙中，特别是在低组织压区域中的组织间隙中。在这些组织中水的集结引起水肿状态，降低了组织功能的效率和／或引起组织功能的衰竭。另外，由于血浆较低的有效体积，激活凝乳酶－血管紧张肽－醛甾酮系统，引起盐和水潴留，因此使水肿状态延长。常受水肿影响的部位是肺和肢体末端。水肿常常与一定类型的心血管和肺机能不全和衰退有关。现有的治疗这种起因的水肿的治疗方法是不适当的，它们包括速尿、利尿酸和其它环形利尿药并给予贫盐白蛋白。这些治疗有引起急性肾衰或严重低血压的危险。

白蛋白丢失的另一个主要的后遗症是肝对夸大到补偿的LDL和胆固醇水平的不恰当的应答。这种LDL和胆固醇的上升可引起动脉粥样硬化和其它血管疾病的增加。用常规的类脂降低剂治疗这方面的NS因肾功能和随后的治疗毒性的折衷常常是不满意的。

其它血清蛋白质的丢失具有其它相关的病理学。例如，大量转铁蛋白的丢失可导致一定类型的贫血；金属结合蛋白质的丢失可导致代谢异常；IgG的丢失引起对感染剂的敏感性的增加；T 4 的丢失导致代谢异常；维生素D_3－结合蛋白质的丢失引起维生素D缺乏、二级甲状腺机能亢进、骨骼病并促成低钙血和低钙尿。

与蛋白质丢失有关的另一种严重的病理学是血栓形成。与促凝血蛋白质相对的抗凝血酶III的大量丢失可导致高凝血态。重要器官（特别是心脏、肺和肾）中血栓形成和血管阻塞是最严重的。

现在有许多不同有效程度的治疗多种这些病症的方法；然而，目前因下述事实而进一步复杂化，许多有用的药物需要通过循环系统中的白蛋白来运载，因此，NS中白蛋白的减少改变了这些药物的药代动力学，使难以控制这些病理学。显然，当处理一连串NS中所见的疾病时这对从问题的根源，即使肾脏的选择滤过正常化来治疗NS会是有用的。

NS的首要原因是原肾小球疾病（自发的肾病综合征）。原肾小球疾病进一步分为四种主要的类型：病变初期（Minimal Change Disease）（类脂肾病变，nil损害、foot process disease），病灶性的和部分的肾小球硬化症（病灶性硬化症）；膜肾小球病；和增生性肾小球性肾炎（膜增生性肾小球性肾炎、半月体（cresentic）肾小球性肾炎、“纯”肾小球膜增生性肾小球性肾炎、病灶性的和部

分的增生性肾小球性肾炎）。

有许多病症和疾病引起二级NS。实际上，这些病症和疾病给肾造成可为急性的、反复急性的或慢性的伤害：感染剂（链球菌、感染的心内膜炎、二期梅毒、脓毒症、麻风、B型肝炎、单核细胞增多症、疟疾、血吸虫病、肺炎球菌、支原体、葡萄球菌和丝虫病）；药物毒性（海洛因滥用、丙磺舒、三甲双酮、对比介质、抗毒素和毒素、关节炎药物—金 和青霉胺）；肿瘤疾病（何杰金病、淋巴瘤、白血病、癌、黑素瘤、维尔姆斯瘤）、环境毒素(天然的或非天然的，如水银)；或多系统疾病（SLE、舍恩莱因－亨诺赫紫癜病、脉管炎、古德帕斯彻综合征、皮肤肌炎、淀粉样变性、类肉瘤病、类风湿性关节炎、斯耶格伦综合征）；家族遗传性疾病（糖尿病、Alport综合征、镰形细胞、Farbry病）；其它疾病（贝格尔综合征、甲状腺炎、粘液性水肿、恶性肥胖、肾血管高血压、慢性同种移植排斥、蜜蜂螫伤）。

下面列出NS的四种主要病因的各种发病机理。常见于多数这些病因中的主要或辅助的病理过程是对损伤进行的有缺陷的修复，导致产生修复的某些类型的非功能性特性或丧失关键结构。

1）病变初期（Minimal Change Disease）（MCD）

该病的发病机理和病因学是未知的，并且对肾小球（glomerular apparatus）损害的原因也是未知的。然而，上皮细胞的足状突起（foot processes）（足状突细胞）的结构严重损失。不清楚NS的这种特定的起因是不是由于修复的过失或足状突细胞功能的衰竭。这种疾病的治疗常包括糖皮质激素、环磷酰胺和苯丁酸氮芥、抗增生和抗炎药物，当长期使用时，是危险的。

2）病灶性的和部分的肾小球硬化症（病灶性硬化症）

在这种疾病中，认为损害的一个原因是涉及IgM复合物的沉积和C3（辅助因子Ⅲ，一种可能引起炎症的物质）。组织反应（还如同在MCD中一样）是丧失足状突细胞的结构和使肾小球玻璃样化，使基质产物机能失常。对这种病没有有效的治疗方法。

3）膜肾小球病

在这种疾病中，已知的原因是：IgG沉积、某些感染剂、肿瘤、重金属或某些药物。所产生的损害导致在肾小球毛细管壁的上皮下面不连续的蛋白质沉积、底层细胞膜数量增多和增厚、所有的基质欠缺。这种病的治疗局限于使用糖皮质激素，而且这种治疗就这种治疗的有效性而言是有争议的。

4）膜增生性肾小球性肾炎

这组疾病具有一个共同的病理学，那就是肾小球膜细胞的增生和基质合成的增加。这种反应导致关键结构和膜选择性及功能的破坏。损害至少部分是因Ig沉积引起的。用糖皮质激素甾族化合物治疗这种疾病可延续疾病的进程，但不是令人满意的。也可采用肾脏移植物来治疗该疾病；然而，预后是很差的。

B．急性肾小球性肾炎（AGN）

AGN的特点是速发蛋白尿、血尿、氮血（肾小球滤过率机能不全）及盐和水潴留。因AGN诱导的主要病态后遗症是水肿、循环系统充血和动脉扩张型高血压。这些病变能导致肺和心血管系统的衰竭。作为这种名称意味着，实际上这种病症是急性的而且常常无需广泛干涉就会很快消退；然而，它可能是最严重的并引起NS或慢性肾炎。AGN的原因可以是：感染性疾病—感染链球菌后的肾小球性肾炎、心内膜炎、脓毒症、肺炎双球菌型肺炎、伤寒发烧、二期梅毒、脑膜炎球菌血症、

B型肝炎、单核细胞增多症、流行性腮腺炎、麻疹、牛痘、ECHO病毒和柯萨奇病毒；多系统疾病－SLE、脉管炎、舍恩莱因－亨诺赫紫癜病、古德帕斯彻综合征；原肾小球疾病；和其它病源如血清疾病。

AGN的发病机理稍不同于NS且很少了解；然而，它常有损害和类似性，这表明有如NS中所见的对损害产生有缺陷的应答。目前，用锗皮质激素类来治疗AGN的好处是可疑的。将NS疗法用于某些方面的AGN似乎是合理的。

C．速发性肾小球性肾炎（RPGN）

除了RPGN可在数周或数月时间内快速引起肾衰退外，RPGN类似于AGN。所产生的后遗症类似于AGN中产生的。发病机理清楚地表明增生毛细管细胞的广泛外延和“月牙”形结构的破坏。另外，在肾小球基底膜中有纤维蛋白聚合和局部的不连续性。治疗是维持性的和不适当的。使上皮增生和基质产生正常化的药剂对这种病症会是有用的。

D．慢性肾小球性肾炎（CGN）

如该名称所暗示的那样，该病症以持续异常和缓慢丧失肾功能为特征。CGN最令人烦恼的后遗症是高血压和心血管萎陷。该疾病的起因通常是NS的长期存在。它的发病机理以细胞增生、硬化和膜和基质异常为标志。治疗是维持性的且效果也是不能令人满意的。使细胞增生和膜基质功能正常化的试剂对治疗CGN会是有用的。

II．肝的病理学

肝硬变是一种涉及肝组织试图修复其所遭受的损害的严重病理学。肝硬变常常是许多作用于肝的疾病的最后阶段并导致肝机能不足和衰竭。硬变（如同肾病综合征）显示涉及基质、增生细胞和结构过失的有缺陷修复过程的特点。在许多情况中，修复部位也可见不恰当的炎

性反应，这可导致进一步的损害。

肝硬变（常用术语）包括所有形式的慢性弥漫性肝疾病，其特征在于在纤维性基质中失去肝细胞、网硬蛋白（retculin）网结构破坏和纤维化、血管床结构破坏和再生肝细胞结构破坏为小结。肝硬变加速活动（损害）通常因下列一些原因而使细胞死亡扩散。因修复这种损害而诱导的形态学的改变广泛传播并产生严重的后果。例如，功能性肝细胞的失去导致肝机能不足综合征——黄疸、中枢神经系统机能障碍（肝脑病、昏迷）、水肿和腹水，和恶病质。血管和淋巴床的结构破坏和变形可引起肝门高血压和脾肿大。

认识到有四种主要的病症加速引起肝硬变的损害：

1）乙醇肝病和肝硬变

乙醇肝病是指肝的损伤范围，而且可能与急性、反复急性、慢性醇中毒有关。该病有三种主要的类型：脂肪肝、醇性肝炎和醇性肝硬变。所有三种类型可在同一患者身上发现，而且可以是相互独立的。醇性肝硬化的特征在于伤痕、失去肝细胞和小结再生。在损害部位，可发现纤维细胞（结缔组织细胞）和胶原蛋白基质。醇性肝硬变也已被称为拉埃奈克的、小结的、门静脉的或脂肪性肝硬变。

醇性肝硬变的治疗对所诱导后遗症是维持性的。治疗机能障碍的肝是不适当的，但包括戒酒和避开糖皮质激素类。

2）坏死后肝硬变

坏死后肝硬变是最普通类型的肝硬变，其标志是：广泛失去肝细胞、基底基质萎陷和产生大量带状结缔组织的纤维化、和再生细胞的不规则小结，即，一种通过细胞死亡并通过破坏功能基质和破坏结构的修复过程而加速损害的病症。加上肝损伤的有缺陷修复，常常见到

一种可进一步引起损害的炎性单核细胞不恰当的透过。本领域中也将坏死后肝硬变称作毒性肝硬变、粗结肝硬变、肝后的肝硬变、隐原性肝硬变和多小叶肝硬变。

坏死后肝硬变的病因学还不十分了解；然而，血清学证明病毒性肝炎可以是共同的先兆，特别是B型肝炎和非A－非B型肝炎。其它引起坏死后肝硬变的病理学是：化学毒素，如亚磷毒素；毒素，如Amantia phalloides；传染病，如布鲁杆菌病；寄生虫传染病，如肝吸虫病；和晚期醇性肝病。另外，慢性活性肝炎病人（起因于病毒感染）可发展为坏死后肝硬变。

坏死后肝硬变的主要后遗症与其它类型的肝硬变相类似，特别是黄疸、腹水、腹部疼痛、肝脑病和门静脉高血压。治疗是维持性的，且对潜在的损害修复病变的治疗是无效的。

3．胆汁性肝硬变

发病机理和形态学类似于坏死后肝硬变，仅仅是主要损害更大程度地作用于胆管上。该病症的病因学是未知的；然而，尽管它是一种中年妇女病，但它有内分泌成分的强大可能性。

由于胆管的阻滞和随后的胆产物的积累，主要的后遗症显然不同于其它形式的肝硬变。常见的有：深色尿、皮肤瘙痒、关节和皮肤黄斑瘤、色素沉着过多、血脂过多和脂溶性维生素吸收障碍。维生素A、K和D的吸收障碍引起骨软化、腹泻和紫癜。常由静脉曲张出血、肝机能不足、感染和切开胆管的外科手术而引起死亡。

治疗或者是维持性的或者采用外科手术的方法，无法治疗潜在性的肝病变。

4）心性肝硬变（Cardiac Cirrhosis）

心性肝硬变是由慢性的、严重的右侧充血性心衰引起的。这种循环系统的衰退促进肝细胞坏死并触发硬变的串联。如果可能，修正心衰是对心性肝硬变仅有的有用的治疗方法。

Ⅲ．心血管系统的病理学

动脉 硬化是动脉壁增厚和硬化的总术语。 动脉粥样硬化是一种斑状小结型小动脉 硬化。 动脉壁通过动脉粥样硬化斑的发展而增厚并开始限制血流。这种斑块开裂引起血栓或血块的发展，这导致组织局部缺血。假如不进行治疗，血栓可引起组织和器官衰竭并可能导致死亡。动脉血栓疾病的例子包括中风、心肌梗死和外周血管疾病。在美国,动脉粥样硬化是心血管疾病的潜在基础,是引起死亡和发病的最主要的原因。

在动脉中发现了三种类型的与动脉粥样硬化相关的损害：脂肪条纹、纤维斑和并发斑。脂肪条纹产生于生命的早期并由填充在巨噬细胞（泡沫细胞）并积累于内膜纤维组织上的类脂的累积所组成。通常，这些脂肪条纹本身不显示特别的危险性；然而，它们有助于形成纤维斑。纤维斑增强了内膜上的损害。这些斑由细胞外类脂的中心核和坏死的细胞碎片所组成并在其上包覆有平滑肌细胞和胶原丰富的细胞外基质。这使纤维斑病灶成为动脉中的限制 血流的部位。该纤维斑的特点在于引起动脉粥样硬化疾病。并发斑是一种钙化的纤维斑并是血栓、坏死和溃疡的区域。这种斑块可位于限制血流并引起狭窄和器官机能不全的所有血栓的位置。并发斑的位置也可在缺乏引起动脉瘤或出血的薄动脉壁的区域。

动脉粥样硬化发展方面的一个理论被称为“损伤应答”假说。按

照这种假说，排列于动脉上的血管上皮内细胞被暴露于急性的、反复急性的或慢性的损伤之中，这导致上皮内细胞机能障碍和在某些情况下细胞死亡，使潜在的中层和结缔组织床暴露。内皮的连续系统的破坏可引起血小板粘结和凝聚形成小血栓。这些过程可引起刺激细胞增生、细胞迁移因子的释放并产生所有可引起异常修复过程的细胞外基质化合物。尽管这种修复修正了所述系统的立即破坏，但长期的反复损伤可导致该部位动脉粥样硬化斑的发展，这提供了一个在对原损伤应答中的有缺陷的、无用的或不恰当的组织修复的实例。

有许多引起这种致动脉粥样化应答的危险因素，包括：高脂血症（血胆固醇过多和血甘油三酯症（triglyceridemia）、高血压、吸烟、血糖过多和糖尿病、肥胖、惯于久坐的生活方式、紧张和心血管疾病的家族史。动脉粥样硬化疾病的现行治疗方法局限于用胆固醇和甘油三酯降低药物来调节高脂血症以及许多治疗致力于与动脉粥样硬化相关的血栓的疗法（即，阿斯匹林）。也建议改变生活方式来消除引起心血管损害的危险因素。现行的治疗方法没有致力于有缺陷的修复过程。

Ⅳ．肺病理学

一般术语“浸润的”是指那些物质扩散入并积累在组织中，这些物质或者是对其为外来的或者是抑制正常功能的内源性物质。例如，感染（细菌性肺炎）引起免疫或炎性细胞进入小泡间的空间或瘤形成细胞侵入性扩散进入肺，它们对正常肺结构来说是外源细胞。在其它情况下，内源性物质如透明膜、纤维性基质和正常小泡及支气管上皮细胞的增生积累在小泡间的空间中，这在肺中导致机能障碍的病灶。

在大多数情况下，肺能够自行修复而没有引起持久有害的后遗症；

然而，如果实际上损害是反复急性的或慢性的，则逐步增加的非功能性损伤（有缺陷的、无用的或不恰当的修复）开始使肺功能机能不全。这种疾病的发病机理非常类似于对肝、肾和血管壁中描述的发病机理。正如在肝和肾的情况下，对损伤产生应答的首要组织是上皮。上皮的应答是用纤维性基质(胶原和透明膜)的产生和增生性细胞扩张来快速修复小泡－毛细管界面的伤害。虽然恢复了空气（小泡）和循环（毛细管）空间间的屏障，但这种新的结构不能象正常组织那样同样有效地选择性地调解气体的交换。

肺累积性丧失和机能不全的主要后遗症是关键器官的缺氧及其衰竭。

弥漫浸润性肺疾病的引起或先行性病理学是多种多样的并以缩写形式（abrieviated form）：感染如病毒性感染（流感、CMV等）细菌感染（支原体、链球菌、葡萄球菌等的感染）寄生物感染（血吸虫病、Pneumocstis carinii、丝虫病等）真菌感染（组织胞浆菌病、念珠菌病（candidis)等）；职业性病因，如矿物粉尘和化学烟尘；肿瘤；先天性的和家族性的药理学如囊性纤维化；代谢疾病如尿毒症性肺炎和高钙血；体外伤；循环疾病如血栓栓塞水肿和肺水肿；免疫疾病如过敏性肺炎；和胶原疾病如硬皮病、类风湿关节炎、SLE等。

弥漫浸润性肺疾病的治疗是维持性地治疗诱导的缺氧并发症和治疗起始疾病。错误修复过程本身的治疗绝大多数局限于使用皮质类固醇类，在许多情况下这种药物仅部分有效而且必须注意以不诱导类固醇类的有害作用。

V．因炎性损伤的修复反应而引起的病理学

炎症是身体袭击侵入的病原体（通过免疫系统）并从体内清除死

的或没有功能的组织或碎片的一个重要的和有利的反应。然而，在某些情况下，该系统变得无法控制且该炎性过程损伤正常组织。这种损伤可引起有缺陷的修复反应。这种错误的修复反应常常会进一步引起炎症并建立了一种恶性循环从而引起越来越强的机能障碍。以上已经描述了这种慢性的破坏性循环的一些实例。进一步炎性诱发的疾病引起有缺陷修复反应的事例的实例是：肌营养不良、硬皮病和结肠的节段性回肠炎。

雷洛昔芬和所选择的类似物可用于治疗因炎症损害而引起的组织和器官的有缺陷的修复，而且这种应用也是本发明的一个目的。

测定

测定 I

选择 3 到 2 0 名患有正引起肾病综合征症状增加的病人来进行临床评价。选择这些病人的标准是 1 ）优选绝经后的女性，2 ）患有常包括肾病综合征的诱导作为部分疾病病理学的疾病的病人，如，糖尿病、B 型肝炎、服金治疗类风湿关节炎的斯耶格伦病人（Sjogren's patients taking gold for rheumatoid arthritis）等，3 ）病人显示逐步增加的蛋白尿、血白蛋白减少、高脂血和水肿。对这些病人以每日一次或分次剂量口服给予 5 0 － 600mg的式 I 化合物进行治疗（protocol）。这些病人连续进行这种治疗最多至 1 2 个月并在适当间隔，评价其蛋白尿、血白蛋白减少、高脂血或水肿的进展情况。在该测定中，阳性结果是减慢或逆转这些参数的进展。

测定 II

选择 3 到 5 0 名患有已知可诱导肾病综合征的疾病的或服用已知可产生肾病综合征的药物的病人。这些病人的选择标准是 1 ）优选绝

经后的女性，和2）在进入临床试验时，仍未表明肾病综合征迹象的病人。这类病人可以是45－55岁的患有糖尿病但仍未显示涉及肾功能的糖尿病并发症迹象的女性。这些病人的一半给予安慰剂。将其余的一半进行每日按一次或分次剂量口服给予50－600mg的式I化合物的治疗方案。该治疗继续1－5年。在该测定中，阳性结果是，试验期结束时，药物治疗组有更少的与肾病综合征，例如高脂血、蛋白尿、血白蛋白减少或水肿相关的病理学病例。

测定III

大鼠中的嘌呤霉素氨基核苷（Puromycin aminonucleoside）（PA）肾病是一个肾损伤／修复的意义明确的模型（“Toxicology of the Kidney”，由J. B. Hook 和 R. S. Goldstein 编辑，Raven Press Ltd., New York, 1993）。PA诱导一种具有选择性蛋白尿、血白蛋白减少和高血浆胆固醇的肾病综合征。在疾病的早期，肾小球的过滤速率也被降低。该模型具有人类肾小球病变初期和病灶性部分肾小球硬化症的许多临床和形态学发现。在这个损害／修复模型中，细胞外基质（ECM）合成，沉积和机化是重要的，并且进行研究以探索了这个模型对于可对组织修复起积极作用的鉴别试剂（identifying agents）的可能的效用。

PA（6－二甲氨基嘌呤，3－氨基－d－核糖）是一种具有抗菌活性的嘌呤拮抗药。该药物通过在核糖体水平上作用于RNA合成来抑制蛋白质的合成。在该模型中，在一次静脉注射50到100mg PA／kg体重后的5到7天时开始出现蛋白尿。8到12天后蛋白尿达到峰值，平均300－900mg／24小时，并在3周内消失。组织学检查能发现适度肿胀的肾小球内脏上皮细胞。当蛋白尿继续产生时，这些

改变伴随有覆盖肾小球基底膜外的上皮的病灶丢失。

一些研究者（Diamond 等，Kidney Intl., 33 : 917 (1988)）已经推测病灶性的和部分的肾小球性肾病（FSGS）的特定组织学特征也类似于动脉粥样硬化的损伤而且可表现出类似的发病机理。在动脉粥样化形成中，动脉内膜组织增厚并由血管平滑肌细胞（VSMC）、弹性的胶原纤维和位于内皮下方的葡糖氨基聚糖(glycosaminoglycans)组成。这些增厚的内膜区域含有分离的巨噬泡沫细胞（macrophage foam cells），并且最后含有类脂填充的VSMC，并最终出现坏死的病灶。FSCG的类似物包括：具有肾小球膜细胞（ＭＣ）增生的肾小球膜扩张、肾小球膜泡沫细胞积累、无定形碎片的沉积、组织坏死和最后的硬化。肾小球ＭＣ和VSMC在起因、显微解剖学、组织化学和收缩力方面密切相关。

急性１４天肾损伤模型：使用200到250克的卵巢切除了的雌性Sprague Dawley大鼠。实验期间将动物饲养在代谢笼中，每２４小时收集尿液以测量总尿蛋白质浓度和肾排泄体积。

开始，将大鼠用氯胺酮／Rompun［赛拉嗪］（0.2ml １：２混合物，肌内注射）麻醉并静脉注射嘌呤霉素氨基核苷（ＰＡ）［７５ mg／kg，Sigma lot # 90H4034］的2.9ml生理盐水液，采用装有５ml注射器的HARVARD致密输入泵在泵位置为９处（约2.9ml／５分钟）从尾静脉注入，在５分钟内注完。动物从０天开始到１３天口服式Ｉ化合物或１７α－乙炔基雌二醇(Sigma，E－4876，lot # 112H0765)的２０％环糊精溶液。

尿蛋白测定：每日记录每只大鼠的尿液体积并收集１ml样品且冷冻。选择Pierce BCA蛋白质测定法来测定尿液中蛋白质的浓度。这种

方法对于分光光度测定蛋白质浓度来说具有高的灵敏度。通过用Dulbecco磷酸盐缓冲的盐水(D-PBS)（Gibco）稀释的BSA标准溶液（1mg/ml，Pierce）来制备标准曲线。采用多道吸量管，将标准液一式两份地按1：2渐进地稀释到 Falcon 3911 Micro Test Ⅲ柔韧的96孔测定板中，使最终浓度为7.81μg/ml。

将尿液样品融化并在 Falcon 板中用D-PBS制备1：5的起始稀释液。一式两份地放入样品并以1：2渐进地再悬浮于板中。7个稀释液制成1：320的最终稀释度。用多道吸量管从Falcon微滴定板中取出10μl的各个稀释样品并为展开和读出的目的而加到Immulon2平底板中。

通过混合50份的BCA试剂A与1份的BCA试剂B（Pierce Assay Kit中提供）来制备蛋白质操作试剂。将200μl的操作试剂加到Immulon板的各孔中。将该板盖上并用铝箔包好，再在60℃温度下保温培养30分钟。

将该板在与Macintosh SE/30个人计算机相连的Bio-Tek微板自动读数器上读出在570nm处的吸收度。用Bio-Tek Instruments提供的 Delta Soft Elisa Analysis 型2.9B软件获得并计算数据。

组织学--GN分数：在14天时，将动物从眶窦中取血，通过给予CO_2 处死并取出肾脏，并进行组织学分析。固定24小时后，将肾加工并包埋在石蜡中。切出各个肾的横截面（约3μ）、用苏木精和四溴荧光素染色并将30个肾小球/大鼠按如下标准评分：(1+)受影响的肾小球<25%；最小损伤；很少或没有基质扩张。(2+)受影响的肾小球为25-50%；中等损伤：细胞构成有实质性的增加或减少；可存在囊/丛粘连；一些毛细腔萎陷；基底膜增厚；在囊

中可发现蛋白质小滴。（3+）受影响的肾小球为51-75%；实质性损伤；肾小球膜基质进一步增加；硬化；捕获无定形材料的毛细腔的广泛萎陷.（4+）受影响的肾小球为76-100%；严重破坏；在大多数情况下肾小球表现出没有功能或坏死；广泛硬化或溶解。

半月体形成（定义为肾小球囊的4或多个邻近的上皮细胞）加1分。每个肾的总分数是通过将损伤度（1+到4+）乘以具有相同损伤度的肾小球的百分数，然后将这些分数加在一起而确定的。最终GN分数是通过两个肾的分数相加获得的。

PCNA免疫组织化学和增生细胞指数（PCI）：

采用单克隆的小鼠抗-PCNA抗体（Chemicon，#MAB424）和具有二氨基联苯胺作为色原的生物素-抗生蛋白链菌素-辣根过氧化酶标记体系（KPL#710018）来鉴定增生细胞核抗原（PCNA）阳性增生细胞。通过记录在每个肾的30个肾小球的每个肾小球中阳性细胞/肾小球的数目，然后计算平均PCI/鼠来确定PCI。在肾小球膜、内皮或上皮增生细胞类型间没有区别。

通过以上所述的肾损害或其适应证的改善说明了式I化合物的活性。