

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.002

文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0008-06

槲子苷抗肾间质纤维化的作用机制研究*

孙源博¹, 李桂芹¹, 孙丽欣¹, 王云枫¹, 关利新², 朱敏³, 负捷⁴

(牡丹江医学院红旗医院 1. 肾内科, 2. 影像科, 黑龙江 牡丹江 157011; 3. 牡丹江医学院, 黑龙江 牡丹江 157011; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院 肾内科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 通过转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad-2 信号通路探讨槲子苷对肾间质纤维化的影响。**方法** 将SD大鼠随机分为对照组、正常大鼠灌胃组、模型组、30 mg/kg及15 mg/kg槲子苷组, 每组8只。复制大鼠单侧输尿管结扎(UUO)肾间质纤维化模型, 槲子苷组连续给予槲子苷14 d, 对照组和模型组灌胃同体积分的生理盐水; 实验结束后, 取大鼠结扎侧的肾脏, 用HE染色观察肾间质纤维化病理情况; 全自动生化仪检测血肌酐和尿素氮; ELISA检测大鼠血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)活力和丙二醛(MDA)含量, Western blotting检测TGF- β_1 和Smad-2蛋白含量。**结果** 与模型组比较, 30 mg/kg和15 mg/kg槲子苷组大鼠血清中炎症因子TNF- α 和IL-1 β 含量均降低($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性降低, MDA含量降低($P < 0.05$), SOD活性升高($P < 0.05$), 且随着槲子苷浓度的增加而升高。与对照组比较, 模型组肾脏组织中TGF- β_1 和Smad-2蛋白的表达增加($P < 0.05$); 给予30和15 mg/kg的槲子苷后大鼠肾脏组织中TGF- β_1 和Smad-2蛋白表达降低($P < 0.05$)。**结论** 槲子苷具有抗肾间质纤维化作用, 其机制可能与通过抑制TGF- β_1 /Smad信号通路, 降低炎症反应及氧化应激损伤有关。

关键词: 肾病; 纤维化; 槲子苷; 转化生长因子- β_1 ; Smad-2

中图分类号: R692

文献标识码: A

Protective effect of Geniposide on renal interstitial fibrosis in rats*

Yuan-bo Sun¹, Gui-qin Li¹, Li-xin Sun¹, Yun-feng Wang¹, Li-xin Guan², Min Zhu³, Jie Yun⁴

(1. Department of Nephrology Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 2. Department of Radiology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 3. Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 4. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Objective To investigate protective effect of Geniposide on renal interstitial fibrosis through TGF- β_1 /Smad-2 signaling pathway. **Methods** SD rats were randomly divided into control group (CG), and model group (MG), gavage group of normal rats, Geniposide group (30 mg/kg GG, or 15 mg/kg GG). Rat model of renal interstitial fibrosis was established by unilateral ureteral obstruction. The rats in geniposide group were continuously given geniposide for 14 days, while rats in control group and model group were given the same volume of saline. Pathological changes of renal interstitial fibrosis were observed by HE staining. Serum creatinine and urea nitrogen were detected by automatic biochemical analyzer. IL-1 β , TNF- α and SOD were determined by ELISA. TGF-1 β and Smad-2 protein expression were determined by western blotting **Results** Serum levels of inflammatory factor

收稿日期: 2018-11-20

* 基金项目: 黑龙江省科学基金项目 (No: H2016078)

[通信作者] 朱敏, E-mail: 93646287@qq.com

TNF- α , IL-1 β and MDA were significantly decreased ($P < 0.05$), and activity of SOD was significantly increased ($P < 0.05$) in dose dependent manner in Geniposide group compared with those in the model group. Compared with the control group, expression of TGF- β_1 and Smad-2 protein in renal tissue of model group increased significantly ($P < 0.05$), which were reversed with treatment of Geniposide (30 mg/kg and 15 mg/kg, $P < 0.05$). **Conclusions** Protective effect of Geniposide on renal interstitial fibrosis may be related to activation of TGF- β_1 /Smad signaling pathway, the reduction of inflammatory response and oxidative stress injury.

Keywords: nephrosis; fibrosis; Geniposide; TGF- β_1 ; Smad-2

肾间质纤维化是终末期肾病的共同特点, 在多种因素的作用下肾间质细胞增多, 纤维蛋白合成增加, 基质降解被抑制, 细胞外基质大量堆积, 严重损伤肾脏细胞和组织结构, 导致肾功能降低、肾小管和肾小球的纤维化^[1]。肾间质纤维化程度能够客观地反映肾脏细胞和肾脏功能受损情况, 肾间质纤维化的发病机制涉及多个信号转导通路, 目前研究比较深入的是转化生长因子- β_1 (transforming growth factor, TGF- β_1)/Smad 信号通路, 该通路是肾间质纤维化发病的核心, 通路涉及多个环节, 主要包括炎症反应和氧化应激等^[2]。

TGF- β 参与体内多种生理病理过程, 主要参与细胞存活、分化、迁移和黏附的调节。研究认为, TGF- β /Smad 信号传导通路在 TGF- β 发挥促纤维化过程中起着重要的作用^[3-4]。目前研究发现, 唯一的细胞内 I 型受体底物是 Smad 家族蛋白, 它在 TGF- β 在细胞膜和受体结合直至细胞核完成信使传导、上调或者下调靶基因的转录过程中起关键作用; 且有研究发现不同类型 Smad 蛋白介导不同作用的 TGF- β 信号传导, 其中 Smad-2 蛋白是调节纤维化作用的关键蛋白^[5-6]。

栀子为茜草科植物, 临床上常作为保肝利胆药。栀子的主要有效成分为栀子苷, 具有抗炎、抗氧化和抗糖尿病作用^[7-9], 进一步研究发现栀子苷主要是通过抑制 TLR/NF- κ B/肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 活性发挥抗炎作用, 杨奎等^[10]对抑制大鼠脑出血后炎症反应从而减轻继发性脑实质损害的研究表明: 中、高剂量栀子苷 (15 和 30 mg/kg) 能降低血肿周围脑组织 TNF- α 含量。NF- κ B 存在于细胞质中, 与 TGF- β_1 /Smad 信号有交联。TGF- β_1 /Smad 信号转导途径激活是器官纤维化等疾病发生、发展的重要机制, 同时也是肾间质纤维化主要和最终的共同通路^[11]。故本研究以肾间质纤维化大鼠模型为研究对象, 从 TGF- β_1 /Smad 信号通路及氧化应激角度探讨栀子苷对肾间质纤维化的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料与动物

90% 栀子苷 (南京泽朗植提生物科技有限公司), 白细胞介素-1 β (IL-1 β) (Ab-9, cat: A7098)、超氧化物歧化酶 (SOD) (Ab-33/37, cat: B7022-1)、丙二醛 (MDA) (Ab-124, cat: B0407) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附试剂盒购自美国 R & D 公司, 抗-Smad2 抗体 [EP784Y] (Ab40855) 和抗-TGF- β_1 抗体 (Ab92486) 购自英国 Abcam 公司。清洁级健康 SD 大鼠 (180 ~ 200 g), 雌雄各半, 由哈尔滨医科大学动物实验中心提供, 动物合格证号: SCXK (黑) 2013-001。实验经哈尔滨医科大学医学伦理委员会审查并批准。

1.2 肾间质纤维化模型复制及分组

将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、正常大鼠灌胃组、模型组、30 mg/kg 和 15 mg/kg 栀子苷组, 每组 8 只。所有大鼠适应性饲养 1 周, 模型复制前 1 天禁食, 自由饮水。参照徐志宏等^[12]方法复制大鼠肾间质纤维化动物模型, 具体方法简述如下: 10% 水合氯醛 (4 ml/kg) 腹腔注射麻醉, 待麻醉满意后, 大鼠固定于手术台 (右侧卧位)。备皮区常规位于左肋下偏背部。碘伏消毒液 (4.5 g/L) 按常规消毒术区 3 遍, 铺无菌孔巾。手术切口选在左侧肋腰点, 无菌手术刀切开皮肤, 钝性分离皮下组织及肌层, 切开腹膜, 直至清楚暴露出左侧肾脏组织, 分离左侧肾动脉及左侧输尿管, 然后 7-0 丝线结扎肾下极及肾盂, 无菌手术剪在线中间位置剪断输尿管。其中对照组大鼠仅分离出左侧肾动脉及左侧输尿管。复位肾脏, 生理盐水冲洗腹腔, 逐层缝合手术切口, 切口皮肤涂碘伏后贴无菌贴膜。从术后第 1 天开始灌胃给予不同剂量的栀子苷 2 周。正常大鼠灌胃组予以 15 mg/kg 栀子苷灌胃 2 周。对照组和模型组给予同体积的生理盐水灌胃 2 周。

1.3 组织病理学观察

取各组肾脏组织, 10% 中性甲醛固定后石蜡包埋, 切片后进行 HE 染色和天狼星红染色, 光学显微镜下观察。

1.4 生化指标测定

灌胃结束后,经腹主动脉采血,全自动生化仪检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN), 3 500 r/min 离心 15 min 取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书测定 TNF- α 、IL-1 β 、MDA 和 SOD 含量。

1.5 Western blotting 检测肾脏组织 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白表达

取肾脏组织 100 mg, 加入组织裂解液提取肾脏组织总蛋白, 经 SDS-PAGE 电泳分离, 转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温孵育 2 h 后, 加入一抗工作液, 4 $^{\circ}$ C 过夜, TBS-T 缓冲液洗膜 5 次, 10 min/次, 加入二抗工作液, 室温孵育 1 h, TBS-T 洗膜 5 次, 10 min/次, 采用 ECL 法显色。凝胶成像系统拍照并分析。

1.6 统计学方法

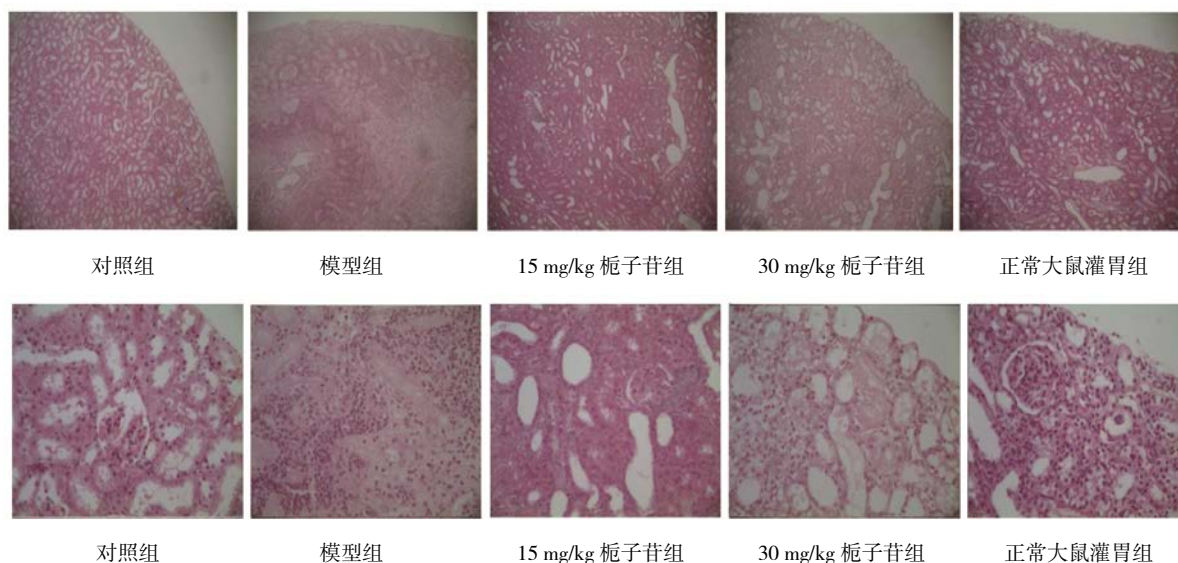
数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均

数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肾脏组织病理学变化

对照组大鼠肾脏组织肾小球、肾小管结构清晰, 肾间质内未见炎症细胞浸润, 无纤维组织增生, 无系膜细胞或者基质组织增生; 模型组肾小球基质组织增生, 鲍曼囊扩张, 肾小管上皮细胞肿胀、空泡样变性、灶状坏死、片状萎缩, 甚至可见上皮细胞坏死脱落于肾小管腔内。肾间质炎症细胞弥漫性浸润, 纤维组织增生, 甚至呈片状纤维化改变; 给予 30 或 15 mg/kg 栀子苷后炎症细胞浸润少, 肾小管排列较整齐, 间质纤维化面积小; 正常大鼠灌胃组肾脏组织肾小球、肾小管结构清晰, 肾间质内未见炎症细胞浸润, 无纤维组织增生。见图 1。



上排图片放大 200 倍, 下排放大 400 倍

图 1 各组大鼠肾脏组织病理学变化 (HE)

2.2 栀子苷对肾间质纤维化大鼠 Scr 和 BUN 的影响

各组大鼠 Scr 和 BUN 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较, 正常大鼠灌胃组 Scr 和 BUN 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 模型组大鼠 Scr 和 BUN 水平较对照组上升 ($P < 0.05$), 30 mg/kg 和 15 mg/kg 栀子苷组大鼠 Scr 和 BUN 水平与模型组比较呈剂量依赖性下降 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 栀子苷对肾间质纤维化大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、SOD 和 MDA 含量的影响

各组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、SOD 和 MDA 含量的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较, 正常大鼠灌胃组血清 IL-1 β 、TNF- α 、SOD 和 MDA 与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 模型组与对照组比较, IL-1 β 、TNF- α 、MDA 含量增加, SOD 含量减少 ($P < 0.05$), 30 mg/kg 和 15 mg/kg 栀子苷组与模型组比较, IL-1 β 、TNF- α 、MDA 含量呈剂量

表 1 各组大鼠 Scr 和 BUN 水平的比较

 $(n=8, \mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s)$

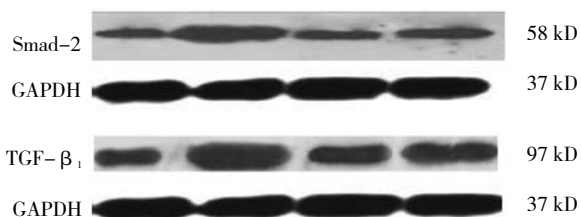
组别	Scr	BUN
对照组	29.451 ± 2.238	5.449 ± 1.324
正常大鼠灌胃组	27.318 ± 1.976	4.985 ± 2.240
模型组	50.236 ± 5.854 ¹⁾	15.316 ± 1.142 ¹⁾
30 mg/kg 栀子苷组	34.529 ± 3.354 ²⁾	10.116 ± 1.144 ²⁾
15 mg/kg 栀子苷组	40.126 ± 4.525 ²⁾	12.219 ± 1.017 ²⁾
F 值	69.586	148.716
P 值	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$ 表 2 各组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、SOD 和 MDA 含量的比较 $(n=8, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s)$

组别	IL-1 β	TNF- α	SOD	MDA
对照组	129.236 ± 12.132	30.589 ± 5.153	80.129 ± 3.732	0.918 ± 0.135
正常大鼠灌胃组	128.650 ± 14.723	31.351 ± 3.452	83.344 ± 2.878	0.864 ± 0.098
模型组	1 160.214 ± 63.139 ¹⁾	52.816 ± 3.135 ¹⁾	55.049 ± 4.314 ¹⁾	4.318 ± 0.192 ¹⁾
30 mg/kg 栀子苷组	880.625 ± 56.349 ²⁾	37.866 ± 4.184 ²⁾	73.713 ± 4.399 ²⁾	2.113 ± 0.398 ²⁾
15 mg/kg 栀子苷组	949.602 ± 85.119 ²⁾	42.622 ± 4.377 ²⁾	65.821 ± 5.876 ²⁾	3.273 ± 0.246 ²⁾
F 值	819.428	438.605	211.097	23.761
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$ 表 3 各组大鼠肾脏组织 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白表达的比较 $(n=8, \bar{x} \pm s)$

组别	TGF- β_1	Smad-2
对照组	0.183 0 ± 0.016 9	0.065 6 ± 0.006 2
模型组	0.811 6 ± 0.056 4 ¹⁾	0.378 2 ± 0.023 1 ¹⁾
30 mg/kg 栀子苷组	0.340 5 ± 0.032 3 ¹²⁾	0.120 9 ± 0.013 3 ¹²⁾
15 mg/kg 栀子苷组	0.401 9 ± 0.039 4 ¹²⁾	0.152 1 ± 0.014 2 ¹²⁾
F 值	59.292	73.470
P 值	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$ 图 2 栀子苷对肾脏组织 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白表达的影响

依赖性减少, SOD 含量呈剂量依赖性增加 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 栀子苷对肾脏组织中 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白表达的影响

模型组肾脏组织中 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白相对表达量较对照组增加 ($P < 0.05$), 30 mg/kg 和 15 mg/kg 栀子苷组 TGF- β_1 、Smad-2 蛋白相对表达量与模型组比较, 呈剂量依赖性减少 ($P < 0.05$), 30 mg/kg 和 15 mg/kg 栀子苷组大鼠肾脏组织中 TGF- β_1 、Smad-2 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3 和图 2。

3 讨论

肾间质纤维化是由多种细胞事件、多个分子参与、多个细胞信号转导通路调节和相互作用的结果, 其主要病理特征包括间质成纤维细胞增殖、细胞外基质过度积聚、肾小管上皮细胞间充质转分化等^[13]。其中, 肾小管上皮细胞间充质转分化和肾间质成纤维细胞的增殖是肾间质纤维化的主要因素。本研究 HE 染色和酶联免疫吸附试验结果显示, 肾间质纤维化大鼠肾小球内基质增生、鲍曼囊扩张, 小管上皮细胞肿胀, 小管空泡变性、灶状坏死, 片状萎缩, 管腔内可见脱落坏死的上皮细胞, 肾间质炎症细胞弥漫浸润, 片状纤维化; 对照组和正常大鼠灌胃组组织病理学观察肾小管上皮细胞及肾间质大致正常。上述形态学研究及相关文献 [14] 报道一致, 表明本实验采用的动物模型复制方法可行且成功。给予栀子苷灌胃 2 周后能够改善炎症细胞浸润和肾小管上皮细胞肿胀程度, 降低间质纤维化面积, 经组织染色可看出肾小管结构清晰, 管腔内无变性坏死的细胞, 除上述变化外亦可见管壁

上皮细胞排列规则,无萎缩,肾间质结构清晰,无纤维化表现。同时亦表明栀子苷抗肾间质纤维化主要表现在肾小管上皮细胞。

DONNAHOO 等^[15]研究发现 TNF- α 可以直接诱导肾小管上皮细胞发生凋亡反应,同时上调 IL-1 β 表达,这与笔者实验结果相一致,即模型组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-1 β 含量增加,栀子苷灌胃后大鼠血清中 TNF- α 和 IL-1 β 含量降低,正常大鼠灌胃组和对照组上述指标无变化,表明炎症反应参与肾间质纤维化的发生、发展过程,栀子苷通过减轻肾小管上皮细胞炎症浸润程度及下调 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平,从而减轻单侧输尿管梗阻(UUO)所致大鼠肾脏炎症反应。30 或 15 mg/kg 栀子苷灌胃后肾间质纤维化大鼠血清中炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 含量均降低,且呈剂量依赖性降低,SOD 活性升高,且随着栀子苷浓度的增加而升高,MDA 含量降低,表明栀子苷能够通过降低氧化应激和炎症反应改善肾间质纤维化。吴虹等^[16]、LIU 等^[17]研究与本实验结果类似。

本实验结果显示,与对照组比较,模型组血清中 SOD 含量降低,MDA 含量增加,栀子苷灌胃后与模型组比较血清中 SOD 含量增加,MDA 含量降低,正常大鼠灌胃组和对照组比较上述指标无变化。SOD 是生物体内清除氧自由基的最主要的物质,可以阻断并且对抗氧自由基对肾小管上皮细胞的损害及有可能修复已经受损的肾小管上皮细胞,是观察细胞损伤、修复的直观指标。结果表明栀子苷可以有效地提高 UUO 所致大鼠肾脏 SOD 活力,增强抗氧化能力,修复受损肾小管上皮细胞,从而缓解肾间质纤维化过程。MDA 水平能够间接反映肾小管上皮细胞受损程度,是过氧化反应过程中产生的一种具有细胞毒性物质。结果表明和模型组比较灌胃 30 和 15 mg/kg 栀子苷后 MDA 水平下降,说明栀子苷能够减轻 UUO 所致肾小管上皮损伤。本实验结果与李莎莎等^[18]的结果相一致。

Scr 和 BUN 是评估肾功能的 2 个重要的指标,肌酐是肌肉组织中肌酸的代谢终产物,尿素氮为蛋白代谢终产物,两者均有肾脏代谢排出体外。本研究发现模型组 Scr 和 BUN 含量都增加,灌胃给予不同浓度的栀子苷后能够降低 Scr 和 BUN 含量,对照组和正常大鼠灌胃组 Scr 和 BUN 指标无差异。表明栀子苷改善肾间质纤维化作用。

TGF- β_1 是关键的促肾间质纤维化因子,其中 TGF- β_1 是已知的最强的致纤维化细胞因子之一^[19],TGF- β_1 信号转导途径中,Smad-2 途径是公认的、最

重要的下游通路之一,是已知的唯一胞内激酶受体底物^[5-6]。TGF- β_1 /Smad-2 信号通路是肾脏纤维化核心通路。通过实验得知,相比对照组,模型组中大鼠肾脏 TGF- β_1 及 Smad-2 的表达增加,表明 TGF- β_1 /Smad-2 信号传导通路参与 UUO 所致肾间质纤维化过程。与模型组中肾脏组织中 TGF- β_1 表达和 Smad-2 比较,给予不同浓度的栀子苷能够降低 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白的表达,表明栀子苷能够通过降低 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白的表达,改善肾间质纤维化。兰天等^[20]通过研究得出与本实验相类似的结果。本研究结果显示,灌胃 30 和 15 mg/kg 的栀子苷后大鼠肾脏组织中 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白表达无差异,为避免栀子苷对肾脏组织毒性,笔者未采取大剂量栀子苷进行研究,本课题组将在进行充分的细胞毒理性研究后根据剂量曲线进行进一步研究。

综上所述,本研究以肾间质纤维化大鼠为研究对象,阐明栀子苷具有改善肾间质纤维化作用,其可能机制与通过降低炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 释放,减轻氧化应激对肾脏组织损伤,以及降低 TGF- β_1 和 Smad-2 蛋白的表达有关。

参 考 文 献:

- [1] ZEISBERG M, NEILSON E G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(11): 1819-1834.
- [2] DING Y, CHOI M E. Regulation of autophagy by TGF- β : emerging role in kidney fibrosis[J]. Seminars in Nephrology, 2014, 34(1):62-71.
- [3] FU R, WU, J. DING J, et al. Targeting transforming growth factor beta RII expression inhibits the activation of hepatic stellate cells and reduces collagen synthesis[J]. Exp Biol Med, 2011, 236(3): 291-297.
- [4] HAMZAVI J, EHNERT S, GODOY P, et al. Disruption of the Smad 7 gene enhances CCL4-dependent liver damage and fibrogenesis in mice[J]. Cell Mol Med, 2008, 12(5): 2130-2144.
- [5] 王琳,邓跃毅,陈以平. Smad7 对 TGF/Smad 信号转导通路的调节及其在肾纤维化中的作用[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(2): 207-209.
- [6] LAN H Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(7): 1056.
- [7] 程合理,赵新民. 栀子苷的抗炎作用实验研究[J]. 安徽医药, 2004, 8(3): 167.
- [8] 丁嵩涛,刘洪涛,李文明,等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6): 725.
- [9] 颜静恩,李晚枕,吕秋军,等. 栀子苷的降糖作用和对 PPAR γ 受体的激活[J]. 四川农业大学学报, 2007, 25(4): 415.
- [10] 杨奎,闵志强,石垭坪,等. 栀子总环烯醚萜苷对脑出血大鼠炎症反应与神经元凋亡的影响[J]. 中国新药与临床药理, 2009,

- 20(1): 8–10.
- [11] 张琳琪. 基于调控 TGF- β /Smad 信号途径的益肾化瘀方干预肾间质纤维化研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [12] 徐志宏, 谌贻璞. 肾间质纤维化动物模型的制作和研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2006, 26(11): 1281–1285.
- [13] KANASAKI K, TADURI G, KOYA D. Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. *Frontiers in endocrinology*, 2013, 4: 7.
- [14] LIU C F, LIU H, FANG Y, et al. Rapamycin reduces renal hypoxia, interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction[J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37(3): E142.
- [15] DONNAHOO K K, SHAMES B D, HARKEN A H, et al., Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia – reperfusion injury[J]. *J Urol*, 1999, 162(1): 196–203.
- [16] 吴虹, 陈尹, 魏伟, 等. 栀子总苷对大鼠佐剂性关节炎治疗作用及部分机制的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(11): 49–52.
- [17] LIU H T, HE J L, LI W M. Geniposide inhibits interleukin - 6 and interleukin-8 production in lipopolysaccharide induced human umbilical vein endothelial cells by blocking p38 and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Inflammation Research*, 2010, 59(6): 451–461.
- [18] 李莎莎, 肖雪, 韩凌, 等. 真武汤对肾纤维化大鼠血清和肾脏组织中 SOD 活力、MDA 含量的影响 [J]. *中国药理与临床*, 2012, 28(2): 18–19.
- [19] LOPEZ-HERNANDEZ F J, LOPEZ-NOVOA J M. Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 141.
- [20] 兰天, 曾志, 陈颖华. 栀子苷改善 CCl₄ 引起的小鼠肝纤维化损伤的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(16): 1752–1755.

(王荣兵 编辑)