

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.13.007  
文章编号: 1005-8982 (2022) 13-0039-05

实验研究·论著

## 左卡尼汀通过 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路对尿毒症 腹膜透析大鼠钙磷代谢的影响

程艳艳, 周艳萍, 曹仁智

(北大医疗鲁中医院 重症医学科, 山东 临淄 255499)

**摘要:** **目的** 探讨左卡尼汀通过转化生长因子- $\beta_1$ /Sma 和 Mad 相关蛋白 (TGF- $\beta_1$ /Smad) 信号通路对尿毒症腹膜透析大鼠钙磷代谢的影响。**方法** 将尿毒症腹膜透析大鼠分为模型组和左卡尼汀组, 另给予假手术的大鼠作为对照组, 每组 10 只。模型组和对照组分别灌胃生理盐水, 左卡尼汀组灌胃左卡尼汀 40 mg/kg, 1 次/d, 持续 6 周。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血尿素氮、肌酐、甲状旁腺激素及钙、磷水平。采用 Western blotting 检测肾组织 TGF- $\beta_1$ 、Smad 及磷酸化 Smad3 (p-Smad3) 蛋白相对表达量。**结果** 模型复制前 3 组大鼠体重比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。模型复制 6 周后, 与对照组比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠血肌酐、尿素氮、甲状旁腺激素及磷水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 血钙水平降低 ( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 左卡尼汀组大鼠血肌酐、尿素氮、甲状旁腺激素及磷水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 血钙水平升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 蛋白相对表达量均上调 ( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 左卡尼汀组大鼠 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 蛋白表达水平均下调 ( $P < 0.05$ )。**结论** 左卡尼汀可通过抑制尿毒症腹膜透析的 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路活化来改善肾脏功能, 提高血甲状旁腺激素、钙、磷水平, 改善钙磷代谢平衡。

**关键词:** 尿毒症; 左卡尼汀; 腹膜透析; 转化生长因子- $\beta_1$ ; Sma 和 Mad 相关蛋白; 磷酸化 Smad3 蛋白  
**中图分类号:** R692.5 **文献标识码:** A

## Effect of L-carnitine on calcium and phosphorus metabolism in uremic peritoneal dialysis rats through TGF- $\beta_1$ /smad pathway

Yan-yan Cheng, Yan-ping Zhou, Ren-zhi Cao

(Department of Critical Care Medicine, PKUCare Luzhong Hospital, Linzi, Shandong 255499, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of L-carnitine on transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )/Sma and Mad related protein (Smad) signaling pathway and calcium and phosphorus metabolism in uremic peritoneal dialysis rats. **Methods** The rats were divided into 3 groups: the sham operation group, the model group and the left carnitine group. Each group was given medicine or saline once a day for 6 weeks. The levels of urea nitrogen, creatinine, parathyroid hormone, calcium and phosphorus were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), Sma-and Mad-related protein (Smad) and phosphorylation of Smad (p-Smad3) in renal tissue was detected by Western blotting. **Results** There was no significant difference in body weight among 3 groups before modeling. After 6 weeks of modeling, compared with the sham operation group, the serum creatinine, urea nitrogen, parathyroid hormone and phosphorus water in the model group and the left carnitine group increased significantly, the serum calcium level decreased significantly, and the expression levels of TGF- $\beta_1$  and p-smad3 protein increased significantly (all  $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the level of serum calcium, serum creatinine, urea nitrogen, serum phosphorus and parathyroid hormone were significantly increased. The expression of TGF- $\beta_1$  and p-smad3 protein was significantly

收稿日期: 2022-01-08

decreased in the L-carnitine group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** By inhibiting the activation of the uremic peritoneal dialysis TGF- $\beta_1$ / Smad pathway, L-carnitine can improve renal function, increase the levels of serum calcium, phosphorus and parathyroid hormone, so as to achieve the balance of calcium and phosphorus metabolism in uremic peritoneal dialysis.

**Keywords:** uremia; L-carnitine; peritoneal dialysis; transforming growth factor- $\beta_1$ ; Sma and Mad related proteins; phosphorylation of Smad

尿毒症(Uremia)是慢性肾衰竭的终末阶段,水电解质紊乱和代谢性酸中毒合为其主要特征,同时伴有钙缺乏症和磷过多等症状<sup>[1]</sup>。腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)为治疗终末期肾脏病的主要肾脏替代疗法之一,具有持续清除废物、对患者活动影响较小、治疗成本较低等优点<sup>[2]</sup>。然而,持续暴露于机械应力、葡萄糖透析液及导管并发症等可导致腹膜炎和损伤,从而导致进行性血管生成和腹膜纤维化,进而导致超滤衰竭。左旋肉碱,又称左旋肉碱,主要分布在心脏和骨骼肌中,可用于促进体内脂质代谢,提高氧化分解能力,增强细胞活力,改善机体组织功能障碍。尿毒症在腹膜透析过程中造成左旋肉碱损失,一定程度地促进了超滤失败的发生。研究<sup>[3]</sup>显示,通过外源性补充左卡尼汀和左旋肉碱,可以改善腹膜透析患者机体的炎症和营养状况,有助于改善腹膜透析的效果,然而其分子机制尚不清楚。转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )是慢性肾脏病的标志物。研究<sup>[4]</sup>发现, Sma 和 Mad 相关蛋白(Sma and Mad-related protein, Smad)是 TGF- $\beta_1$ 下游的信号转导蛋白,下调 Smad 可以预防肾病小鼠肾衰竭<sup>[5]</sup>。本研究通过复制大鼠尿毒症腹膜透析模型,拟探讨左卡尼汀对尿毒症腹膜透析大鼠的肾脏损伤是否具有保护作用及其可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

30只SPF级健康成年雄性SD大鼠购自中国医学科学院动物实验中心[实验动物生产许可证号:SCXK(辽)2018-0004],体重(200±20)g。所有大鼠均在实验动物中心自由饮用食水,研究经医院动物实验伦理委员会批准。

### 1.2 试剂及药物

兔源一抗 TGF- $\beta_1$ 、二抗羊抗、Smad3、p-Smad3 和 GAPDH 均购自美国 Abcam 公司,血肌酐和血尿素

氮酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海明秀生物技术有限公司,DAB显色试剂盒、BCA蛋白质浓度测量试剂盒、聚丙烯酰胺凝胶电泳试剂盒、蛋白质提取试剂盒均购自上海生工生物工程股份有限公司,大鼠甲状旁腺激素 ELISA 试剂盒购自上海济宁酶有限公司。左卡尼汀口服液(规格:10 mL:1 g)购自东北制药集团公司沈阳第一制药厂,低钙腹膜透析液 2 000 mL(含 1.5%葡萄糖)购自广州百特医疗用品有限公司。

### 1.3 模型复制方法

适应性喂养 7 d 后,将大鼠麻醉,备皮并消毒左肾手术部位皮肤,切开 1.5 cm 切口,剥离周围的脂肪组织,结扎上 1/3 肾脏,切除 1/3 肾脏并止血。采用相同的方法切除下 1/3 肾脏,直至无出血,复原剩余左肾,缝合肌层和皮肤,采用青霉素消毒。7 d 后,采用相同方法进行右肾全肾切除术。2 d 后,断尾取血,检测血肌酐,当血肌酐水平超过 2 倍正常值,表明尿毒症模型复制成功。尿毒症大鼠模型复制成功后,将腹膜透析管插入腹腔并注入 2 mL 1.5% 低钙腹膜透析液,1 次/d,直到尿毒症腹膜透析管通畅,表明尿毒症腹膜透析大鼠模型复制成功。将模型复制成功的大鼠随机分为模型组和左卡尼汀组,另将切开并剥离脂肪组织但不结扎肾脏,行腹腔插腹膜透析管处理的大鼠作为假手术组(对照组),每组 10 只。模型组和对照组腹腔注射生理盐水 1 mL/d;左卡尼汀组腹腔注射左卡尼汀 40 mg/kg,1 次/d,持续 6 周。然后切取实验所需的组织。

### 1.4 取材

给药前后称重。给药结束,各组大鼠均禁食但自由饮水 1 d,麻醉下取尾静脉血,常温 3 000 r/min 离心,取血清,置于-20℃冰箱冷冻保存备用。实验结束后切取剩余肾脏组织,分离肾皮质,置于-80℃液氮,备用。

### 1.5 血生化指标检测

严格按照说明书进行操作,检测血清中肌酐、

尿素氮、甲状旁腺激素、钙、磷水平。

### 1.6 肾脏组织 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路相关蛋白检测

采用蛋白提取试剂盒提取储藏于 -80℃ 液氮的大鼠肾脏组织的总蛋白, 采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒法测定总蛋白浓度, 采用凝胶电泳分离蛋白质, 将其转移至 PVDF 膜上, 采用 5% 脱脂奶粉密封 2 h, 添加一抗 TGF- $\beta_1$ 、Smad3、p-Smad3, 一抗的工作浓度均为 1:5 000, 在 4℃ 下孵育过夜, 加入羊抗兔二抗, 室温下孵育 1 h, 采用 DAB 试剂显色, 并用蛋白凝胶成像仪进行拍照和定量分析。以 GAPDH 为内参。

### 1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 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 LSD-*t* 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组大鼠模型复制前后体重的比较

模型复制前, 3 组大鼠体重比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。给药结束后, 3 组大鼠体重比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠体重较对照组减轻 (P < 0.05), 左卡尼汀组大鼠体重较模型组增加 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 3 组大鼠模型复制前后体重的比较  
(g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	模型复制前	给药后
对照组	203.14 $\pm$ 12.87	384.24 $\pm$ 15.83
模型组	206.21 $\pm$ 13.41	287.13 $\pm$ 13.67 <sup>①</sup>
左卡尼汀组	204.18 $\pm$ 13.06	321.83 $\pm$ 12.73 <sup>①②</sup>
F 值	0.142	121.178
P 值	0.868	0.000

注: ①与对照组比较, P < 0.05; ②与模型组比较, P < 0.05。

### 2.2 3 组大鼠给药后血肌酐、尿素氮水平的比较

给药结束后, 3 组大鼠的血肌酐、尿素氮比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠血肌酐和尿素氮水平较对照组升高 (P < 0.05), 左卡尼汀组大鼠血肌酐和尿素氮水平较模型组降低 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 3 组大鼠给药后血肌酐、尿素氮水平的比较  
( $\mu\text{mol/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	血肌酐	血尿素氮
对照组	27.14 $\pm$ 5.83	7.28 $\pm$ 3.61
模型组	68.31 $\pm$ 9.72 <sup>①</sup>	18.13 $\pm$ 4.72 <sup>①</sup>
左卡尼汀组	43.27 $\pm$ 5.86 <sup>①②</sup>	12.46 $\pm$ 2.96 <sup>①②</sup>
F 值	79.301	20.047
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。

### 2.3 3 组大鼠给药后血甲状旁腺激素、钙、磷水平的比较

给药结束后, 3 组大鼠的血甲状旁腺激素、钙、磷比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠血甲状旁腺激素、磷水平较对照组升高 (P < 0.05), 血钙水平降低 (P < 0.05), 左卡尼汀组血甲状旁腺激素、磷水平较模型组降低 (P < 0.05), 血钙水平较模型组升高 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 3 组大鼠给药后血甲状旁腺激素、钙、磷水平的比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	甲状旁腺激素/ (ng/L)	钙/(nmol/L)	磷/(nmol/L)
对照组	324.16 $\pm$ 66.82	2.73 $\pm$ 0.37	1.48 $\pm$ 0.26
模型组	483.17 $\pm$ 72.09 <sup>①</sup>	1.72 $\pm$ 0.24 <sup>①</sup>	2.96 $\pm$ 0.33 <sup>①</sup>
左卡尼汀组	403.11 $\pm$ 70.82 <sup>①②</sup>	2.16 $\pm$ 0.31 <sup>①②</sup>	2.23 $\pm$ 0.28 <sup>①②</sup>
F 值	12.920	26.473	64.453
P 值	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。

### 2.4 3 组大鼠给药后肾脏 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路蛋白相对表达量的比较

给药结束后, 3 组大鼠 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, 模型组和左卡尼汀组 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 蛋白相对表达量较对照组升高 (P < 0.05), 左卡尼汀组 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 蛋白相对表达量较模型组下降 (P < 0.05)。3 组大鼠 Smad3 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4 和图 1。

表 4 3组大鼠给药后肾脏TGF- $\beta_1$ /Smad通路蛋白相对表达量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TGF- $\beta_1$	Smad3	p-Smad3
对照组	0.31 $\pm$ 0.07	1.06 $\pm$ 0.25	0.26 $\pm$ 0.06
模型组	0.62 $\pm$ 0.14 <sup>①</sup>	1.02 $\pm$ 0.18	0.48 $\pm$ 0.12 <sup>①</sup>
左卡尼汀组	0.42 $\pm$ 0.11 <sup>①②</sup>	0.97 $\pm$ 0.24 <sup>①②</sup>	0.37 $\pm$ 0.09 <sup>①②</sup>
F值	20.246	0.400	13.908
P值	0.000	0.674	0.000

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

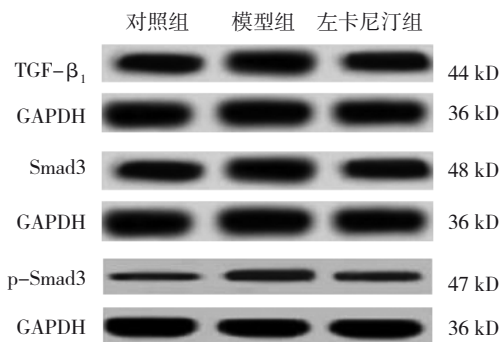


图 1 3组大鼠给药后肾脏TGF- $\beta_1$ /Smad通路的蛋白表达

### 3 讨论

现有治疗条件下, 终末期肾脏疾病患者必须依靠肾脏替代疗法才能生存<sup>[6]</sup>。在腹膜透析、血液透析及肾脏移植这3种主要的替代疗法中, 腹膜透析具有价格低廉、操作简便、对血流动力学的影响较小、对残余肾功能的保护更好等优点, 因而成为终末期肾脏病患者的首选肾脏替代疗法<sup>[6]</sup>。然而, 近期研究显示, 随着腹膜透析时间的推移, 腹膜纤维化引起的超滤衰竭发生率逐渐增加, 找到减少尿毒症患者腹膜透析并发症并保护肾脏功能的治疗药物或干预手段尤为迫切且重要<sup>[7]</sup>。

左旋肉碱作为氧化脂肪酸的必需物质, 分布于心脏和骨骼肌中, 健康成人可以自身合成20 g左右的左旋肉碱。左旋肉碱不仅能促进体内脂质代谢, 还能在线粒体中产生短链酰基, 促进线粒体基质同长链脂肪酸相结合, 提高氧化分解的能力, 增强细胞活力, 改善机体组织功能障碍<sup>[8-9]</sup>。对慢性肾功能不全的患者, 左旋肉碱的含量会明显降低, 并且还会在透析过程中造成一定程度的损失, 透析患者补充左旋肉碱对改善透析效果具有积极意义<sup>[10]</sup>。左卡尼汀是从哺乳动物中提取的能量代谢

产物, 属于维生素样营养素, 即商业化的左旋肉碱。本研究采用左卡尼汀连续给药尿毒症腹膜透析大鼠6周, 结果显示, 与对照组比较, 模型组大鼠的体重降低, 但与模型组比较, 左卡尼汀组大鼠体重增加, 提示左旋肉碱有助于改善尿毒症腹膜透析大鼠的体质。

肌酐是人体肌酸代谢的产物, 血肌酐几乎全部经肾小球滤过进入原尿, 不被肾小管重吸收, 肌酐的每日生成量几乎恒定, 因此血肌酐水平为稳定值, 测定血肌酐浓度可以反映肾小球的滤过功能, 成为衡量肾功能的重要指标<sup>[11]</sup>。肌酐对机体的肾损伤高度敏感, 因此可以在肾损伤的早期对其进行评估。本研究显示, 与对照组比较, 模型组和左卡尼汀组大鼠血肌酐、尿素氮水平均升高, 与模型组比较, 左卡尼汀组大鼠血肌酐和尿素氮水平均降低, 本研究结果与申屠伟丰<sup>[12]</sup>等的报道一致, 提示左卡尼汀可改善肾小球滤过作用, 降低腹膜透析大鼠血肌酐及尿素氮水平。

在慢性肾脏疾病患者中, 随着肾纤维化的进展, 肾脏排磷能力的下降, 血磷的增加, 1, 25-(OH) $2D_3$ 的生成减少, 肠道对钙吸收下降, 进而导致甲状旁腺功能障碍, 导致血钙降低、血磷升高, 血钙、血磷水平异常可诱发甲状旁腺功能亢进、肾骨病<sup>[13-15]</sup>。本研究显示, 与模型组比较, 左卡尼汀组大鼠血钙升高, 血甲状旁腺激素、磷水平降低, 提示左卡尼汀可改善肾小管功能, 促进钙再吸收, 强化肾功能促磷代谢, 血钙水平的升高可激活负反馈机制, 降低甲状旁腺激素水平。

研究表明, TGF- $\beta_1$ 可增强胶原蛋白转换来刺激单层细胞修复, 进而影响组织修复过程<sup>[16]</sup>。Smad的磷酸化可通过TGF- $\beta_1$ 与膜表面受体的结合而被激活, 激活的Smad可调节靶基因转录<sup>[17]</sup>。Smad3是Smad家族的成员, 并且已证明Smad3促进慢性肾病中的细胞纤维化<sup>[18]</sup>。本研究显示, 与对照组比较, 模型组TGF- $\beta_1$ 和p-Smad3蛋白相对表达量升高, 提示尿毒症腹膜透析大鼠TGF- $\beta_1$ /Smad被激活, 肾细胞纤维化程度增强, 肾功能显著降低。给予左卡尼汀干预后, 肾组织的TGF- $\beta_1$ 和p-Smad3蛋白相对表达量降低, 可见左卡尼汀可通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smad信号通路活化而保护受损的肾脏。

综上所述, 左卡尼汀可通过抑制尿毒症腹膜透析的 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路活化来改善肾脏功能, 提高血甲状旁腺激素、钙、磷水平, 改善钙磷代谢平衡。

#### 参 考 文 献 :

- [1] LOMASHVILI K A, MANNING K E, WEITZMANN M N, et al. Persistence of vascular calcification after reversal of uremia[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(2): 332-338.
- [2] 周瑾, 郭风玲, 黄兰, 等. 左卡尼汀注射液联合生血宁片治疗糖尿病肾病腹膜透析伴肾性贫血的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(2): 105-107.
- [3] 王显. 左卡尼汀对腹膜透析患者微炎症及心功能的影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(9): 568-570.
- [4] LIN X, DAI Y D, XU W Z, et al. Hypoxia promotes ectopic adhesion ability of endometrial stromal cells via TGF- $\beta_1$ /Smad signaling in endometriosis[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4): 1630-1641.
- [5] ZHANG Y, MENG X M, HUANG X R, et al. The preventive and therapeutic implication for renal fibrosis by targeting TGF- $\beta$ /Smad3 signaling[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(13): 1403-1415.
- [6] HO Y F, LIN C C. Applying shared decision making with end-stage renal disease patients undergoing renal replacement therapy to reduce decision making conflicts[J]. *Hu Li Za Zhi*, 2019, 66(4): 95-102.
- [7] KINASHI H, TODA N, SUN T, et al. Connective tissue growth factor is correlated with peritoneal lymphangiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12175.
- [8] ROLIM L C, da SILVA E M, FLUMIGNAN R L, et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6(6): CD011265.
- [9] SHIMIZU S, TAKASHIMA H, TEI R, et al. Prevalence of carnitine deficiency and decreased carnitine levels in patients on peritoneal dialysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2645.
- [10] BONOMINI M, DI LIBERATO L, ZAMMIT V, et al. Current opinion on usage of L-carnitine in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3449.
- [11] KIRELIK D, FISHER M, DIMARIA M, et al. Comparison of creatinine and cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in pediatric patients after Fontan operation[J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(5): 760-764.
- [12] 申屠伟丰, 何永春. 大黄丹参汤联合左卡尼汀治疗急性肾功能衰竭对血肌酐、尿素氮水平影响[J]. *新中医*, 2016, 48(4): 70-72.
- [13] SUN Y P, YANG W J, LI S H, et al. Clinical epidemiology of mineral bone disorder markers in prevalent hemodialysis patients in the Xinjiang Uyghur autonomous region in China[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2516934.
- [14] GRACIOLLI F G, NEVES K R, BARRETO F, et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6): 1436-1446.
- [15] 胡泳, 方立明, 张敏, 等. 醋酸钙联合左卡尼汀对维持性血液透析患者钙磷代谢的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(36): 7085-7087.
- [16] SALGADO R M, CRUZ-CASTAÑEDA O, ELIZONDO-VÁZQUEZ F, et al. Maltodextrin/ascorbic acid stimulates wound closure by increasing collagen turnover and TGF- $\beta_1$  expression *in vitro* and changing the stage of inflammation from chronic to acute *in vivo*[J]. *J Tissue Viability*, 2017, 26(2): 131-137.
- [17] WANG D D, ZHANG G Y, CHEN X, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2784-2792.
- [18] CHEN K Y, CHEN W, LIU S L, et al. Epigallocatechingallate attenuates myocardial injury in a mouse model of heart failure through TGF- $\beta_1$ /Smad3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7652-7660.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 程艳艳, 周艳萍, 曹仁智. 左卡尼汀通过 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路对尿毒症腹膜透析大鼠钙磷代谢的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(13): 39-43.

**Cite this article as:** CHENG Y Y, ZHOU Y P, CAO R Z. Effect of L-carnitine on calcium and phosphorus metabolism in uremic peritoneal dialysis rats through TGF- $\beta_1$ /smad pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(13): 39-43.