

基于 CX3CL1/CX3CR1 信号通路探讨加味补阳还五汤对卒中后抑郁大鼠神经可塑性的影响

罗琳¹, 黄娟¹, 雷华娟², 周赛男¹, 赵帅³, 刘坤^{4*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410000; 3. 长沙市第三医院, 湖南长沙 410035; 4. 湖南省第二人民医院, 湖南长沙 410007)

摘要: 目的 探究加味补阳还五汤对卒中后抑郁 (PSD) 大鼠神经可塑性的影响。方法 60 只大鼠随机分为假手术组、模型组、氟西汀组及加味补阳还五汤低、中、高剂量组, 采用复合方法制备 PSD 模型, 加味补阳还五汤低、中、高剂量组给予不同剂量加味补阳还五汤 (6.7、13.4、26.8 g/kg) 灌胃, 氟西汀组给予氟西汀 (1.8 mg/kg) 灌胃, 假手术组和模型组给予等体积蒸馏水灌胃, 连续 21 d。给药结束后, 进行神经功能、行为学评分, HE、尼氏染色观察脑组织病理变化, 免疫荧光染色观察神经元 (Neun) 和小胶质细胞 (Iba1) 之间相互作用, Western blot 法检测神经趋化因子 (CX3CL1)、CX3CR1、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、苏氨酸激酶 (Akt) 蛋白表达。结果 与模型组比较, 各给药组神经功能缺损评分降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 疾病活动总距离和进入中央区域频次增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 不动时间缩短 ($P < 0.05$); 加味补阳还五汤中、高剂量组和氟西汀组新奇摄食潜伏期缩短 ($P < 0.01$), 缺血侧海马细胞排列整齐, 细胞水肿减轻, 细胞基本正常, 尼氏小体增多, CX3CL1/Neun、CX3CR1/Iba1 荧光强度增强 ($P < 0.05$), CX3CL1、CX3CR1、PI3K、p-Akt 蛋白表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠具有抗抑郁、神经保护作用, 其机制可能与调控 CX3CL1/CX3CR1 信号通路关键因子、增强神经可塑性有关。

关键词: 加味补阳还五汤; 卒中后抑郁; 神经可塑性; CX3CL1/CX3CR1 信号轴

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3450-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.045

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是指脑卒中后继而诱发的以情绪低落、认知功能受损甚至躯体化症状为主要临床特征的综合疾病^[1], 据估计, 大约有 1/3 的卒中患者会在卒中后某个时期内经历抑郁, 严重影响其认知、神经功能的恢复^[2]。在使用药物治疗 PSD 的患者中有 1/6 在治疗结束时症状得到缓解, 但尚未明确最佳药物和治疗持续时间, 因此需要进一步研究新型抗抑郁药, 以明确它们在治疗 PSD 中的作用^[3]。大量研究表明, 神经可塑性是脑损伤后神经功能恢复的基础, 神经趋化因子 Fractalkine (recombinant chemokine C-X3-C-motif ligand 1, CX3CL1) 与其受体 CX3CR1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 是小胶质细胞-神经元相互作用的重要调控因素之一^[4]。课题组前期研究发现, 补阳还五汤可以抗 PSD 大鼠抑郁行为, 但其机制尚不明确。因此, 本研究旨在观察加味补阳还五汤对 PSD 大鼠抗抑郁的作用, 以及其通过 CX3CL1/CX3CR1 信号通路调控神经可塑性对 PSD 大鼠的保护作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只, 2 月龄, 体质量 180~220 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004], 饲养于湖南中医药大学第一附属医院 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK (湘) 2020-0010]。本实验经湖南中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会批准 (伦理审批号 202009030001)。

1.2 药物 加味补阳还五汤由黄芪 120 g (批号 200901)、当归 6 g (批号 210301)、赤芍 4.5 g (批号 210501)、桃仁 3 g (批号 210601)、红花 3 g (批号 210501)、干地龙 3 g (批号 190401)、川芎 3 g (批号 211101)、柴胡 3 g (批号 210601)、郁金 3 g (批号 200401) 组成, 经湖南中医药大学药学院药剂教研室杨晶副教授鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》标准, 加入 5 倍量蒸馏水浸泡 60 min, 武火先煎 30 min, 文火再煎 90 min, 用 3 层无菌纱布过滤后加入 3 倍量蒸馏水, 再次煎煮, 过滤, 合并 2 次滤液, 放入冻干机中冷冻干燥成粉末, 冷藏。盐酸氟西汀胶囊 (每粒

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81904193, 82104971); 湖南中医药大学校级科研基金项目 (2020XJJ022)

作者简介: 罗琳 (1979—), 女, 博士, 讲师, 从事中医药防治脑血管疾病研究。Tel: 13786120341, E-mail: 79linzi@163.com

* 通信作者: 刘坤 (1979—), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合防治脑血管疾病研究。Tel: 13755087478,

E-mail: 330256@hnuem.edu.cn

20 mg, 国药准字 J20080016, 批号 16090487345A) 购自礼来(苏州)制药有限公司。

1.3 试剂 CX3CL1 抗体(美国 R&D 公司, 货号 AF537); CX3CR1 抗体(美国 Invitrogen 公司, 货号 PA1-22487); PI3K、Akt、p-Akt、Neun、Ibal 抗体(英国 Abcam 公司, 货号 ab40776、ab179463、ab81283、ab177487、ab283319); β -actin 抗体、二抗 HRP-羊抗兔(北京百奥思科生物医学技术有限公司, 货号 MD6553、MD912565)。

1.4 仪器 Vectra3 型智能组织切片成像系统(美国 PerkinElmer 公司); 免疫蛋白印迹系统(美国 Bio-Rad 公司); CLINX 型化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司); DM3000 型正置荧光显微镜(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模与给药 60 只大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、氟西汀组和加味补阳还五汤低、中、高剂量组, 每组 10 只。参照 Longa 等^[5]报道使用大脑中动脉栓塞法制备 MCAO 模型, 大鼠用 1% 戊巴比妥钠(50 mg/kg) 麻醉, 取颈正中做一直线切口(约 3 cm), 分离左侧颈总、颈外、颈内动脉, 同时结扎颈外动脉, 将线从颈总动脉中段插入, 并通过颈内动脉至大脑中动脉, 直到遇到轻微阻力为止, 插入深度由分叉部开始计为(18.5±0.5) mm, 消毒并缝合皮肤。术后采用 5 分制法对大鼠进行神经功能评分, 选取 1~3 分者入组。

MCAO 术后恢复饲养 2 d 后, 给予慢性不可预见的温和应激 21 d 结合孤养建立 PSD 模型^[6]。大鼠每周随机给予禁食禁水(20 h)、禁水(18 h)、游泳(4 °C, 5 min)、倾斜鼠笼(45°, 17 h)、湿笼(100 g 锯屑加 200 mL 水, 21 h)、持续光照(17 h)、夹尾(1 min) 7 种刺激, 每天随机选取 1 种方式, 相同方式不连续出现, 但每种应出现 3 次; 假手术组除每天抓取 1 次外, 不做特殊处理。

从应激后第 1 天开始灌胃给药, 加味补阳还五汤低、中、高组分别给予人临床等效剂量 0.5、1、2 倍换算后的补阳还五汤(6.7、13.4、26.8 g/kg), 氟西汀组给予人临床等效剂量换算后的氟西汀(1.8 mg/kg), 假手术组和模型组均给予蒸馏水, 持续 21 d, 容积均为 10 mL/kg。

2.2 神经功能学评分 给药 21 d 后, 参考 Clack 等^[7]的 28 分法对大鼠进行神经行为学评分。评分越高, 神经功能缺损越严重。

2.3 行为学检测

2.3.1 荡场实验 荡场实验^[8]装置为 100 cm×100 cm×40 cm 无盖实验箱, 底部分为中央区域和周边区域, 中心区面积为 33 cm×33 cm, 在实验箱正中上方 180 cm 处通过支架安装高清摄像装备使画面覆盖整个实验箱。实验时捏住大鼠尾部轻轻放入敞箱中, 计时 5 min, 记录大鼠活动总距离、进入中央区域频次、不动时间。

2.3.2 新奇摄食抑制实验 将 70 cm×70 cm×45 cm 塑料盒内壁涂成黑色, 置于灯光昏暗的实验室中, 在盒子中央的白纸上放置 1 粒食丸, 依次将大鼠放入敞箱中(每次同一

方向、同一位置, 放置前禁食不禁水 24 h), 以 5 min 内第 1 次开始咬食食丸为摄食潜伏期^[9]。

2.4 HE 染色观察脑组织病理损伤 行为学检测后, 大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉, 经心脏灌注后取脑, 4% 多聚甲醛固定脑组织 48 h 后石蜡包埋, 行冠状切片后进行 HE 染色, 评价脑组织病理损伤情况。

2.5 尼氏染色观察脑组织神经元损伤 取脑组织石蜡切片进行尼氏染色, 评价脑组织神经元损伤情况。

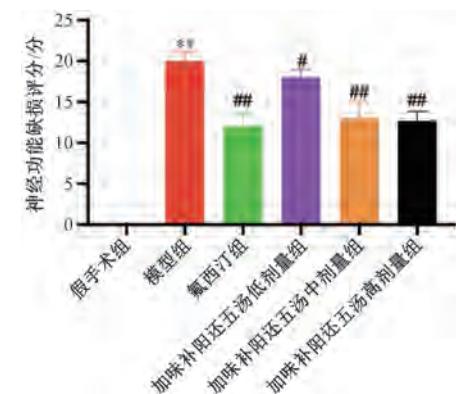
2.6 免疫荧光染色 将石蜡包埋的脑组织行冠状切片后封闭, 孵育一抗、二抗, PBS 冲洗 3 次后滴加 DAPI 室温避光孵育, 冲洗后封片, 通过 Image J 软件进行荧光强度分析。

2.7 Western blot 法检测目的蛋白表达 行为学检测后, 大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉, 冰上取脑组织, 冷冻。取缺血侧大脑组织 20 mg, 加裂解液冰上裂解, 离心后提取总蛋白, 使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度后用添加上样缓冲液, 经电泳、转膜、封闭、孵育一抗、二抗、显色后, 通过 Image J 软件计算 CX3CL1、CX3CR1、PI3K、Akt、p-Akt 蛋白相对表达。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理, 计量资料以($\bar{x}\pm s$) 表示, 方差齐者多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK-q 检验; 方差不齐者采用 Tamhane 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠神经功能评分的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠神经功能评分升高($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠神经功能评分降低($P<0.05$, $P<0.01$), 见图 1。

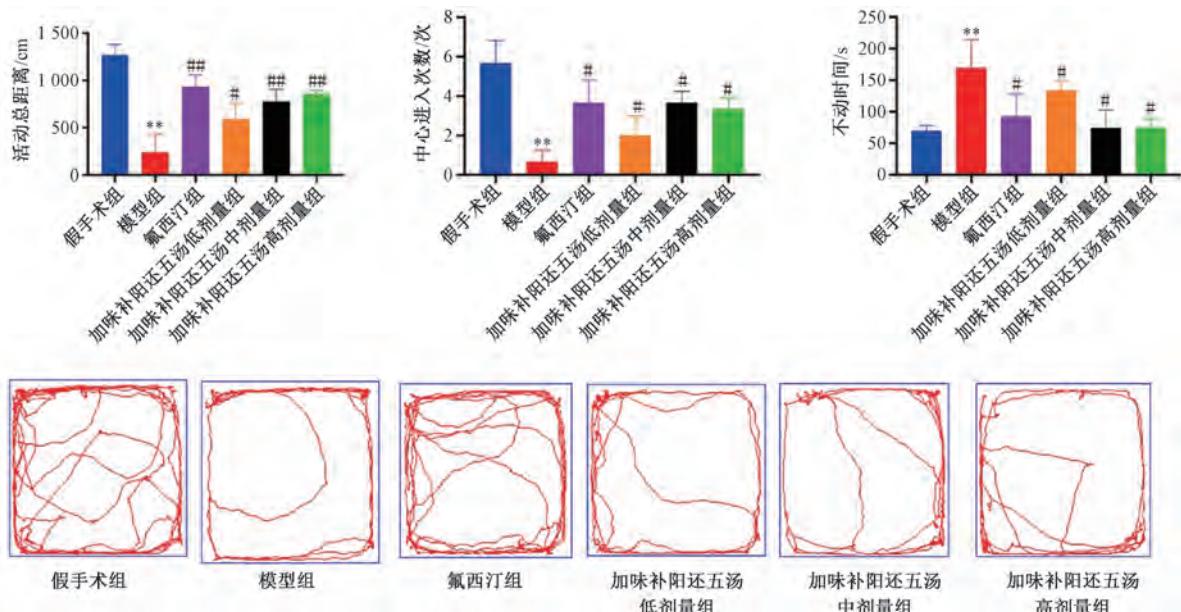


注: 与假手术组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。

图 1 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠神经功能评分的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3.2 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠行为学的影响

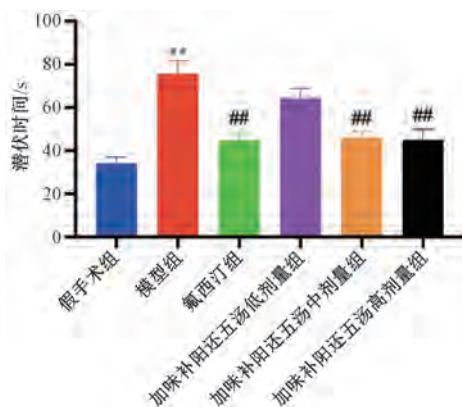
3.2.1 荡场实验 与假手术组比较, 模型组大鼠荡场活动总距离和进入中央区域频次减少($P<0.01$), 不动时间增加($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠荡场活动总距离和进入中央区域频次增加($P<0.05$, $P<0.01$), 不动时间缩短($P<0.05$), 见图 2。



注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图2 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠旷场实验的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

3.2.2 新奇摄食实验 与假手术组比较, 模型组大鼠潜伏时间延长 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 氟西汀组和加味补阳还五汤中、高剂量组大鼠潜伏时间缩短 ($P < 0.01$), 见图3。



注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$ 。

图3 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠新奇摄食潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

3.3 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠缺血侧海马区域病理形态以及神经元形态的影响 HE 染色显示, 模型组大鼠海马区域大量细胞核皱缩, 细胞呈现空泡样改变、大量水肿等; 与模型组比较, 各给药组大鼠细胞排列整齐, 水肿减轻, 结构大致正常, 见图4。

尼氏染色显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠缺血侧海马区域可见大量坏死与水肿的神经元, 胞核皱缩明显, 细胞水肿明显; 与模型组比较, 各给药组大鼠缺血侧海马区域神经元细胞状态稍好转, 细胞排列相对整齐, 尼氏小体增多, 见图5。

3.4 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠海马神经可塑性的影响

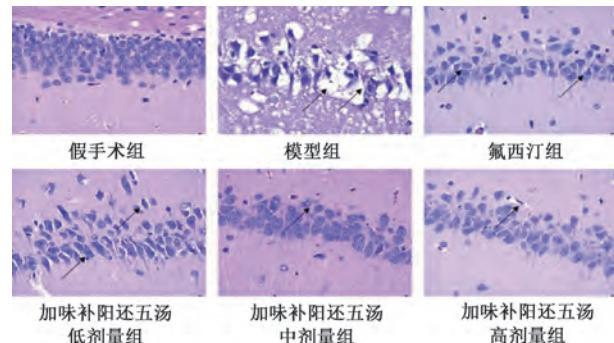


图4 各组大鼠大脑缺血侧海马 HE 染色 ($\times 400$)

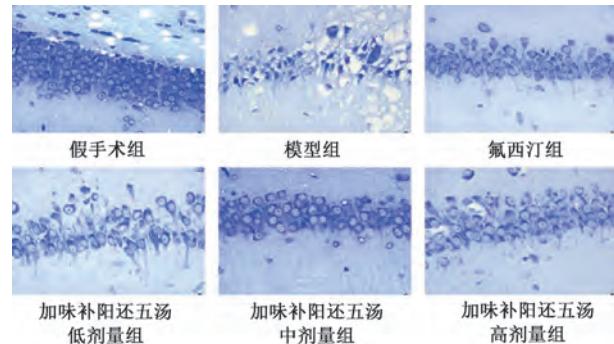
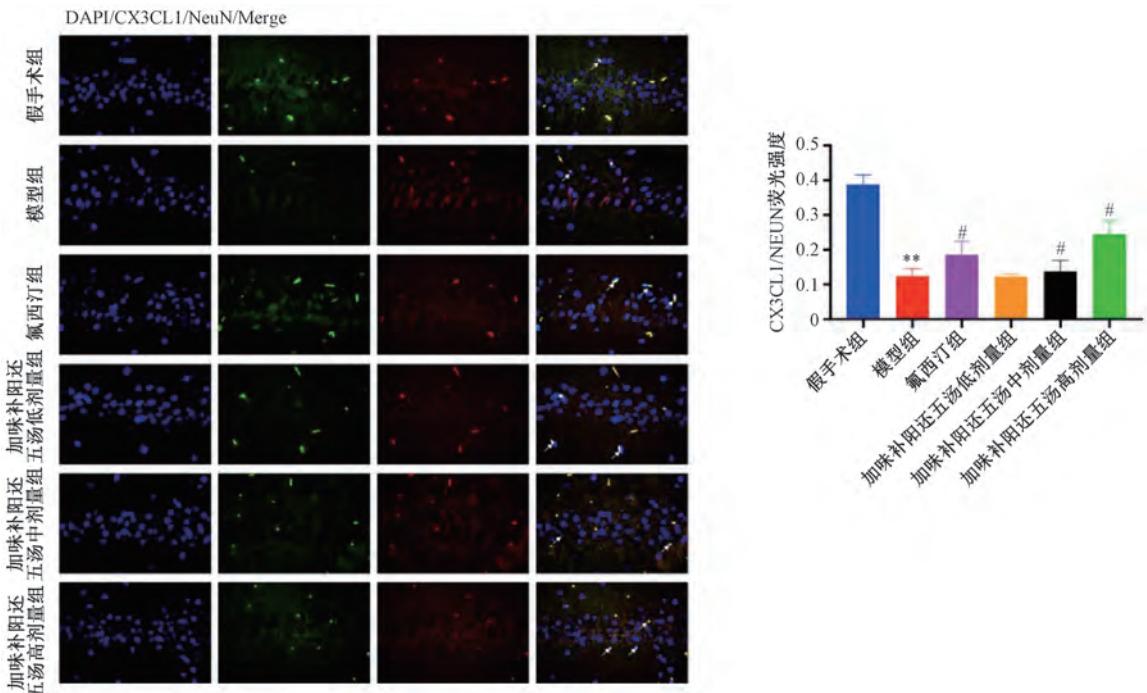


图5 各组大鼠大脑缺血侧海马尼氏染色 ($\times 400$)

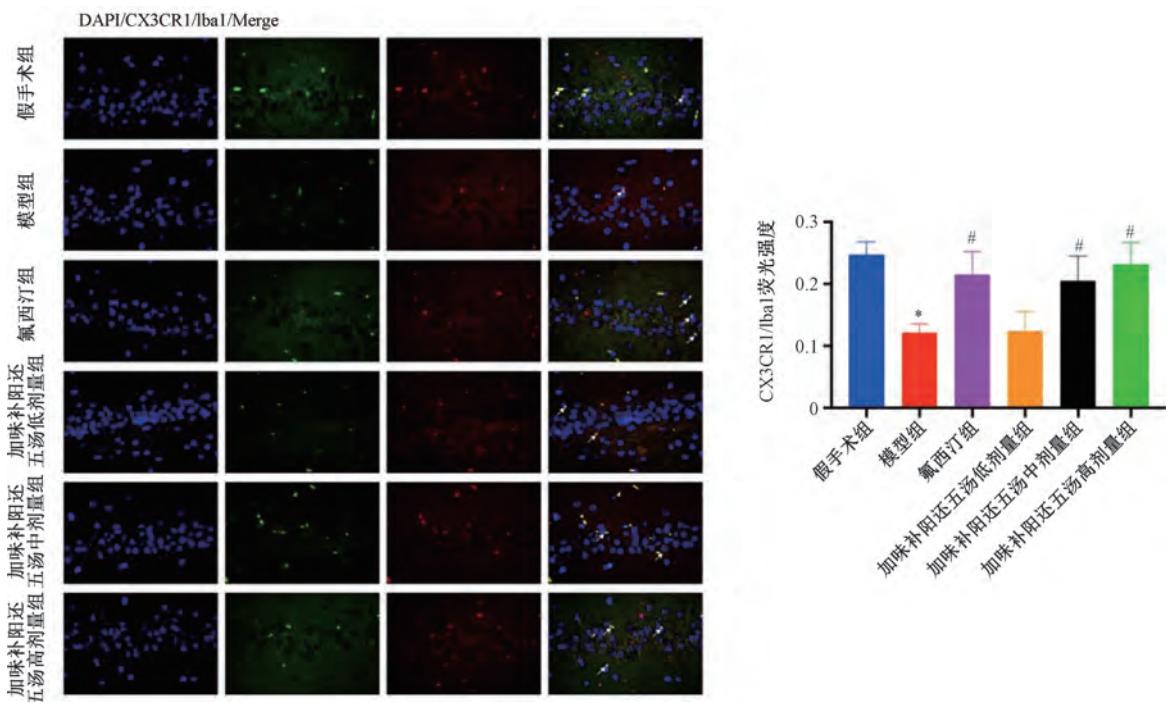
与假手术组比较, 模型组大鼠缺血侧海马区 CX3CL1/NeuN、CX3CR1/Iba1 荧光强度降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 氟西汀组和加味补阳还五汤中、高剂量组大鼠 CX3CL1/NeuN、CX3CR1/Iba1 荧光强度增强 ($P < 0.05$), 见图6~7。

3.5 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠神经可塑性相关通路蛋白表达的影响 与假手术组比较, 模型组 CX3CL1、CX3CR1、



注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

图6 各组大鼠缺血侧海马区 CX3CL1/NeuN 荧光表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)



注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

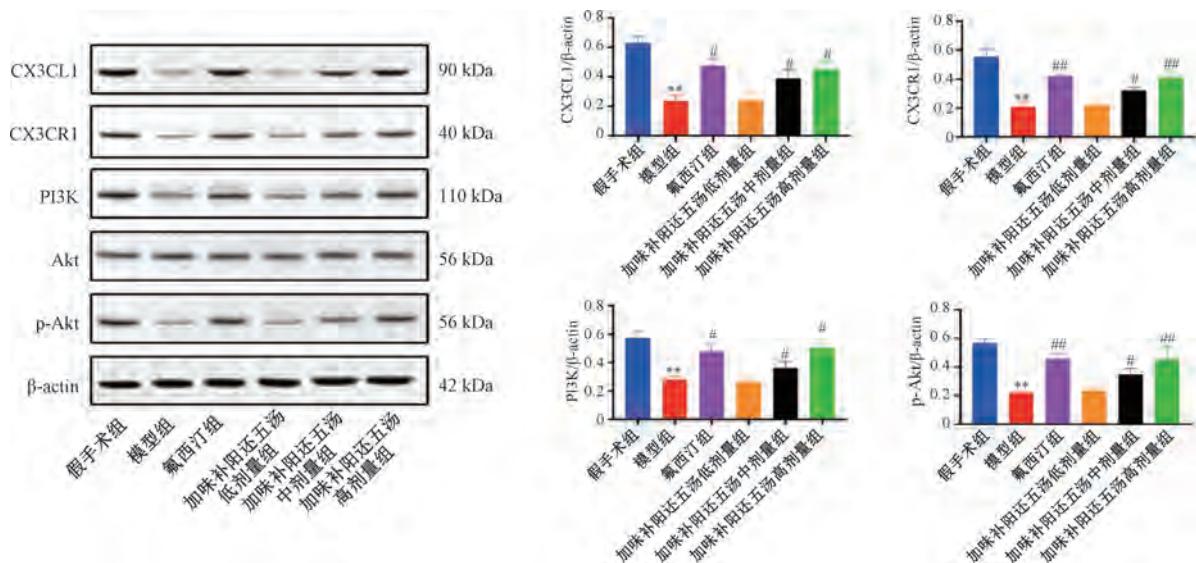
图7 各组大鼠缺血侧海马区 CX3CR1/Iba1 荧光表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

PI3K、p-Akt蛋白表达降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，氟西汀组和加味补阳还五汤中、高剂量组 CX3CL1、CX3CR1、PI3K、p-Akt 蛋白升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 8。

4 讨论

近年来 PSD 发病率逐年上升，已严重危害卒中患者的生活质量，甚至增加再次卒中风险，因此早期识别并干预

PSD 已然成为公共卫生问题。目前，广泛使用的抗抑郁药物均存在一定程度的不良反应。中医药在防治 PSD 上具有一定优势，补阳还五汤是治疗气虚血瘀证中风的著名方剂，临床已被广泛用于治疗中风，加味补阳还五汤在原方基础上加以柴胡、郁金而成，共奏益气、活血、疏肝、解郁之功。本研究发现，加味补阳还五汤能够发挥抗 PSD 损伤，



注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图8 加味补阳还五汤对 PSD 大鼠 CX3CL1、CX3CR1、PI3K、p-Akt 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

促进神经功能恢复的作用。

现代研究表明, 大脑具有惊人的适应和恢复能力, 神经可塑性的发现对于理解学习和记忆、康复治疗以及大脑发育都具有重大意义, 为脑损伤后的功能恢复提供了可能性^[10-11], 因此, 增强 PSD 后的神经可塑性, 以提高 PSD 恢复的可能性和效果已经成为热点。由于体内突触可塑性调节机制稳态失衡, 从而导致突触所连接的情感电路和情绪的不稳而产生抑郁^[12-14], 而抗抑郁治疗能减轻神经元树突的损伤, 同时减少相关突触蛋白以及改善脑区体积萎缩, 说明抑郁症发生与神经可塑性异常密切相关, 因此, 调节神经可塑性对于 PSD 的功能恢复十分关键。本研究发现, PSD 大鼠缺血侧海马中尼氏小体明显减少、形态改变, 表明神经受损明显; 加味补阳还五汤可以促进 PSD 大鼠受损区域周围的神经网络重新组织和适应, 且中、高剂量下调控神经可塑性的效果较好。

CX3CL1/CX3CR1 信号通路在调节神经可塑性中扮演着重要角色, CX3CL1 是一种独特的趋化因子, 它既作为膜结合蛋白存在, 也能以可溶性形式分泌, 可影响突触的稳定性和神经网络的重塑^[15]; CX3CR1 是 CX3CL1 的唯一已知受体, 主要表达在微胶质细胞和某些神经元上^[16]。研究表明, 通过激活 CX3CR1/CX3CL1 通路可以妨碍 2 种细胞之间的信息交流以减轻慢性应激对其功能、可塑性及抑郁样行为的影响^[17-18], 因此, CX3CL1/CX3CR1 信号通路涉及到神经元和微胶质细胞之间的交流, 这对维持大脑环境的稳定和促进神经元生存至关重要。本研究发现, 加味补阳还五汤能促进 CX3CL1/Neun 以及 CX3CR1/Iba1 的表达, 可能通过调节 PSD 后神经元和小胶质细胞的交流以促进神经可塑性, 进而起到抗抑郁及神经保护作用。进一步研究发现, 加味补阳还五汤能通过升高 CX3CL1、CX3CR1 及下游因子 PI3K、Akt 蛋白表达, 可能通过调控 CX3CL1/CX3CR1 通路促进脑内神经可塑性抗 PSD, 有望成为治疗 PSD 的可靠

药物。

综上所述, 加味补阳还五汤能改善 PSD 大鼠脑组织病理损伤, 促进脑内神经可塑性, 调节神经元和小胶质细胞之间的交流, 从而发挥抗抑郁、神经保护作用, 其机制可能与调控 CX3CL1/CX3CR1 信号通路有关。

参考文献:

- Medeiros G C, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80.
- Wang Z, Zhu M, Su Z, et al. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender—a cohort perspective study from Mainland China [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 996-1005.
- Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(10): 1011-1017.
- Pawelec P, Ziemka-Nalecz M, Sypecka J, et al. The impact of the CX3CL1/CX3CR1 axis in neurological disorders [J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2277.
- Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 93(3): 358-364.
- Clark W M, Lessov N S, Dixon M P, et al. Monofilament intraluminal middle cerebral artery occlusion in the mouse [J]. *Neurol Res*, 1997, 19(6): 641-648.
- Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 54-63.

- [9] Harris R B, Zhou J, Youngblood B D, et al. Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress [J]. *Physiol Behav*, 1998, 63(1): 91-100.
- [10] Nudo R J. Recovery after brain injury: mechanisms and principles [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 24(7): 887.
- [11] Kolb B, Muhammad A, Gibb R. Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain [J]. *J Commun Disord*, 2011, 44(5): 503-514.
- [12] Duman R S, Aghajanian G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72.
- [13] Duman R S, Aghajanian G K, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 238-249.
- [14] Price J L, Drevets W C. Neurocircuitry of mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216.
- [15] Paolicelli R C, Bisht K, Tremblay M È. Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 129.
- [16] Winter A N, Subbarayan M S, Grimmig B, et al. Two forms of CX3CL1 display differential activity and rescue cognitive deficits in CX3CL1 knockout mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 157.
- [17] Miliar G, Lecours C, Samson L, et al. Fractalkine receptor deficiency impairs microglial and neuronal responsiveness to chronic stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 114-125.
- [18] Hellwig S, Brioschi S, Dieni S, et al. Altered microglia morphology and higher resilience to stress-induced depression-like behavior in CX3CR1-deficient mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 126-137.

扶正化瘀方对马兜铃酸 I 诱导肾小管上皮细胞损伤的影响

王帆¹, 王四园¹, 王静¹, 彭渊¹, 刘成海^{1,2,3}, 陶艳艳^{1,2,3*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所, 上海 201203; 2. 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203;
3. 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海 201203)

摘要: 目的 探讨扶正化瘀方对马兜铃酸 I 诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 损伤的保护作用。方法 以不同浓度马兜铃酸 I 孵育 HK-2 细胞 24 h, 确定最佳造模浓度。HK-2 细胞分为正常组、模型组、N-乙酰半胱氨酸组及扶正化瘀方低、高剂量组, 模型组以 400 μmol/L 马兜铃酸 I 分别孵育 6、12、24 h, 扶正化瘀方低、高剂量组及 N-乙酰半胱氨酸组分别以 100、200 μg/mL 扶正化瘀方浸膏粉及 5 mmol/L N-乙酰半胱氨酸孵育 24 h。CCK8 法检测细胞活力, 试剂盒测定细胞上清 LDH 活力, RT-qPCR 法检测 *fos* mRNA 表达, 免疫荧光法检测细胞 FOS 蛋白表达, Western blot 法检测细胞 FOS、JNK、p-JNK、ERK、p-ERK、IL-1β 蛋白表达。结果 HK-2 细胞活力随着马兜铃酸 I 处理时间延长而降低, 细胞损伤逐渐加重 ($P<0.01$)。与溶剂对照组比较, 马兜铃酸 I 作用后 HK-2 细胞 *fos* mRNA 表达及 FOS、p-JNK、p-ERK、IL-1β 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 扶正化瘀方各剂量组和 N-乙酰半胱氨酸组细胞活力升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), *fos* mRNA 表达及 FOS、p-JNK、p-ERK 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), JNK、ERK 蛋白表达无明显变化 ($P>0.05$); 扶正化瘀方高剂量组和 N-乙酰半胱氨酸组细胞 IL-1β 表达降低 ($P<0.01$)。结论 扶正化瘀方可通过抑制 FOS 及 p-JNK、p-ERK 蛋白表达, 抑制炎症因子释放, 从而改善马兜铃酸 I 诱导的 HK-2 细胞损伤。

关键词: 扶正化瘀方; 马兜铃酸 I; 慢性肾病; 肾小管上皮细胞; 炎症; FOS; JNK; ERK

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3455-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.046

收稿日期: 2023-06-16

基金项目: 上海市科委“科技创新行动计划”(19401901500); 上海市中医药三年行动计划 [ZY- (2018-2020) -CCCX-5001]; “重大新药创制”科技重大专项 (2019ZX09201001)

作者简介: 王帆 (1998—), 女, 硕士生, 从事中草药肝肾毒性的基础、临床研究。Tel: 18614980929, E-mail: wfddoi@163.com

* 通信作者: 陶艳艳 (1972—), 女, 研究员, 硕士生导师, 从事中草药肝肾毒性的基础、临床研究。Tel: 13761573407, E-mail: taoyanyan1023@126.com