

[药 理]

通腑泄浊法对慢性肾脏病大鼠 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路的调节作用

于翔¹, 戴铭卉², 刘猛¹, 包能¹, 孔薇^{2*}

(1. 南京中医药大学, 江苏南京 210046; 2. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏南京 210001)

摘要: **目的** 考察通腑泄浊法对慢性肾脏病大鼠 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路的调节作用。**方法** 30 只大鼠随机分为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组, 灌胃给予 2.5% 腺嘌呤混悬液 (200 mg/kg) 建立慢性肾脏病大鼠模型。8 周给药后, 检测肾功能指标、肾脏病理变化、24 h 尿蛋白、尿毒症毒素、TGF- β 1/p38MAPK 信号通路、肾脏纤维化程度。**结果** 与模型组比较, 通腑泄浊法组尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、胱抑素 (CysC)、同型半胱氨酸 (HCY)、硫酸吡啶酚 (IS)、24 h 尿蛋白、IL-6、TGF- β 1 水平, α -SMA、TGF- β 1、p-p38MAPK 蛋白表达, 肾脏纤维化程度显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 通腑泄浊法可通过减少尿毒症毒素、抑制被活化的 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路来延缓慢性肾脏病大鼠肾纤维化进展。

关键词: 通腑泄浊法; 慢性肾脏病; TGF- β 1/p38MAPK 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)05-1000-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.05.009

Regulatory effects of Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method on TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway in chronic kidney disease rats

YU Xiang¹, DAI Ming-hui², LIU Meng¹, BAO Neng¹, KONG Wei^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the regulatory effects of Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method on TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway in chronic kidney disease rats. **METHODS** Thirty rats were randomly divided into blank group, model group, Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method group and Dahuang Formula Granules group. The rat model for chronic kidney disease was established by intragastric administration of 2.5% adenine suspension (200 mg/kg). After 8-week administration, renal function indices, renal pathological changes, 24 h urinary protein, uremic toxins, TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway and renal fibrosis degree were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method group demonstrated significantly decreased BUN, Scr, CysC, HCY, IS, 24 h urinary protein, IL-6, TGF- β 1, α -SMA, TGF- β 1, p-p38MAPK protein expressions and renal fibrosis degree ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **CONCLUSION** Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method can delay renal fibrosis progression in chronic kidney disease rats by reducing uremic toxins and inhibiting activated TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway.

KEY WORDS: Discharging Fu-organ and Removing Turbidity Method; chronic kidney disease; TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway

肾脏纤维化是各种肾脏疾病进入终末期的必经过程, 故延缓其进展对治疗慢性肾脏病而言具有重要意义。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) /促分裂素

原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 是肾脏纤维化过程中重要的信号通路, 其中前者不仅作为上游因子参与激活后者信号通路, 同时活化的后者信号通路会

收稿日期: 2018-08-11

基金项目: 南京市医学科技发展重点项目 (ZKX17035)

作者简介: 于翔 (1990—), 女, 硕士生, 研究方向为中医肾脏病学。Tel: 18851821629, E-mail: 1402354894@qq.com

* 通信作者: 孔薇 (1962—), 女, 博士, 教授, 从事肾脏病学研究。Tel: 18951755181, E-mail: kw-9009@163.com

诱导反向产物前者生成增多,故阻断该信号通路对延缓慢性肾脏病病程进展具有重要意义。

通腑泄浊法是临床常用治疗慢性肾脏病的中医治疗法,通腑泄浊方是南京市中医院肾内科协定方,由生大黄、生牡蛎、熟附子、蒲公英、生槐米、六月雪组成,该方以《黄帝内经》中“开鬼门,洁净府”的理论为治疗原则,紧扣“浊毒”病机,结合传统方义和现代药理,以大黄为君药,结合诸药共奏清热利湿、通腑泄浊之功效。本实验选用通腑泄浊方及大黄作为通腑泄浊法代表方剂,观察该方法对 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路的影响及对肾脏纤维化的改善作用。

1 材料

1.1 动物 SPF级8周龄雄性SD大鼠30只,体重(200 \pm 20)g,购自浙江省动物实验中心[许可证号SCXK(浙)2014-0001],饲养于南京中医药大学动物中心[许可证号SYKX(苏)2014-0001],自由摄食饮水,封闭管理。实验前,适应喂养1周。

1.2 试剂 腺嘌呤(美国Amresco公司,批号0183)。大黄、牡蛎、附子、蒲公英、槐米、六月雪配方颗粒(江阴天江药业有限公司)。 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA,批号ab5694)、I型胶原蛋白(Col-I,批号ab34710)、GAPDH(批号ab181602)抗体及大鼠胱抑素C ELISA试剂盒(批号ab201281)(英国Abcam公司);TGF- β 1抗体(美国Santa Cruz公司,批号sc-130348);p38MAPK(批号8690S)、p-p38MAPK抗体(批号4511S)(美国CST公司);HRP标记山羊抗兔、山羊抗鼠抗体(上海碧云天生物技术有限公司);大鼠TGF- β 1、IL-6 ELISA试剂盒(欣博盛生物科技有限公司);硫酸吲哚酚对照品(美国Sigma公司)。

1.3 仪器 515型高效液相色谱仪、2475型荧光检测器、XBridge BEH C₁₈色谱柱(美国Waters公司);MS105DU电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);ELX800酶标仪(美国BioTek公司);CKX31倒置式生物显微镜(日本Olympus公司);高电流电泳仪、蛋白湿转印仪(美国Bio-Rad公司);ZD-9950脱色摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);5810R冷冻离心机(德国Eppendorf公司);7AN01446纯水仪(美国Millipore公司)。

2 方法

2.1 造模及给药 通过SPSS22.0软件将大鼠随机

分为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组,其中空白组6只,其余3组各8只。采用Yokozawa法建立慢性肾脏病大鼠模型,即每天上午灌胃给予2.5%腺嘌呤混悬液(200 mg/kg),第4周周末每组随机取2只大鼠目内眦检测Scr、BUN水平以评价造模情况,第5周隔天灌胃给予2.5%腺嘌呤混悬液(200 mg/kg)以维持病程进展,至第7周停止,在此期间空白组灌胃给予相应体积蒸馏水,同时各组大鼠下午给予相应药物治疗。根据人和动物等效剂量比值,按照成人给药剂量计算给药量,通腑泄浊法组为大黄配方颗粒0.6 g/kg、牡蛎配方颗粒0.045 g/kg、附子配方颗粒0.15 g/kg、蒲公英配方颗粒0.36 g/kg、槐米配方颗粒0.54 g/kg、六月雪配方颗粒0.09 g/kg,大黄配方颗粒组为0.6 g/kg,将上述配方颗粒溶于10 mL蒸馏水中制成混悬液,按照10 mL/kg剂量每天灌胃给药,空白组、模型组大鼠下午灌胃给予等体积蒸馏水。实验过程中,模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组均死亡2只大鼠。

2.2 标本采集 第8周实验结束后大鼠禁食12 h,腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉(0.2 mL/100 g),麻醉后腹主动脉取血,保存于促分离采血管中,静置30 min后,3 000 r/min离心10 min取上清液送检。采血结束后,摘取大鼠双侧肾脏,剔除肾周筋膜组织,生理盐水清洗残余血液,于肾门处纵行剖开肾脏,4%多聚甲醛固定24 h,制作病理切片,分别进行HE、Masson染色;其余肾脏组织置于无菌冻存管中,放入液氮备用。

2.3 生化指标检测 高效液相色谱-荧光分析法检测硫酸吲哚酚(IS),ELISA法检测胱抑素C(CysC)、白介素-6(IL-6)、TGF- β 1,委托南京中医药大学第三附属医院检验科检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、同型半胱氨酸(HCY)、24 h尿蛋白。

2.4 肾脏病理形态学变化 多聚甲醛固定的肾脏组织进行脱水、包埋、切片后,分别进行HE、Masson染色,观察相关病理形态学变化。然后,Masson染色选取图片上蓝色作为有效区域,每张切片随机选取6个200倍视野,通过Image-Pro Plus6.0图像分析系统对图像进行半定量分析,计算胶原纤维占整体视野面积的比例,以此作为判断肾脏纤维化程度的指标。

2.5 肾脏组织 α -SMA、Col-I蛋白表达检测 采用免疫组化技术,将石蜡包埋的切片常规脱蜡,抗原

热修复后血清封闭,分别滴加 α -SMA、Col-I 抗体孵育过夜,滴加二抗,显微镜下控制 DAB 液显色,苏木素复染。然后,在 200 倍视野下每张切片随机挑选 6 个拍照,以棕黄色作为判断阳性的标准,通过 Image-Pro Plus 6.0 软件分析阳性区域累积光密度值 (IOD)。

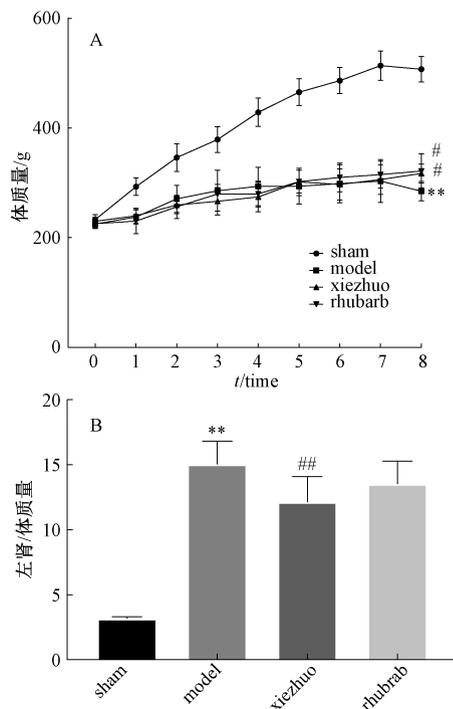
2.6 肾脏 TGF- β 1、p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达检测 采用 Western blot 法。取 100 mg 肾脏组织剪碎,加入含蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂的裂解液,组织匀浆后静置 30 min 裂解,4 $^{\circ}$ C 下 12 000 r/min 离心 15 min,取上清液,按照 BCA 试剂盒说明书检测蛋白浓度,然后按照相应比例与 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液统一配制成蛋白上样品,煮沸 10 min 使蛋白充分变性,根据说明书提示配制分离胶和浓缩胶,在泳道中加入蛋白样品,置于盛有电泳液的电泳槽中进行电泳,电泳结束后取下凝胶,将凝胶中的蛋白转移至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉室温下孵育 1 h,10% TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,分别加入稀释后的一抗 [TGF- β 1 (1 : 500)、p38MAPK (1 : 1 000)、p-p38MAPK (1 : 1 000)、GAPDH (1 : 10 000)] ,4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,用 10% TBST 洗涤 3 次,每次 15 min,加入相应二抗 [HRP 标记的山羊抗兔 (1 : 2 000) 和 HRP 标记的山羊抗小鼠 (1 : 2 000)] ,室温下孵育 2 h, TBST 洗涤 5 次,每次约 12 min,取出 PVDF 膜,将显影液均匀地涂抹于膜上,曝光定影。然后通过 Image J 软件检测灰度值,用于蛋白表达半定量分析。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理,数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,并进行方差齐性检验,方差相齐时采用 LSD 法,方差不齐时采用 Dunnett's T3 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 图 1 显示,与空白组比较,模型组大鼠出现多饮、多尿、体质量减轻、毛发干枯脱落、行动迟缓、精神萎靡等症状,其中体质量更显著 ($P < 0.01$);与模型组比较,通腑泄浊法组大鼠体质量显著升高 ($P < 0.05$)。与空白组比较,模型组大鼠左肾与体质量比例显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,通腑泄浊法组其比例显著下降 ($P < 0.01$)。

3.2 生化指标 图 2 显示,与空白组比较,模型组 BUN、Scr、CysC、HCY、IS、24 h 尿蛋白、IL-



注: A、B 分别为体质量、左肾与体质量比例。sham、model、xiezhuo、rhubarb 分别为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组。与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

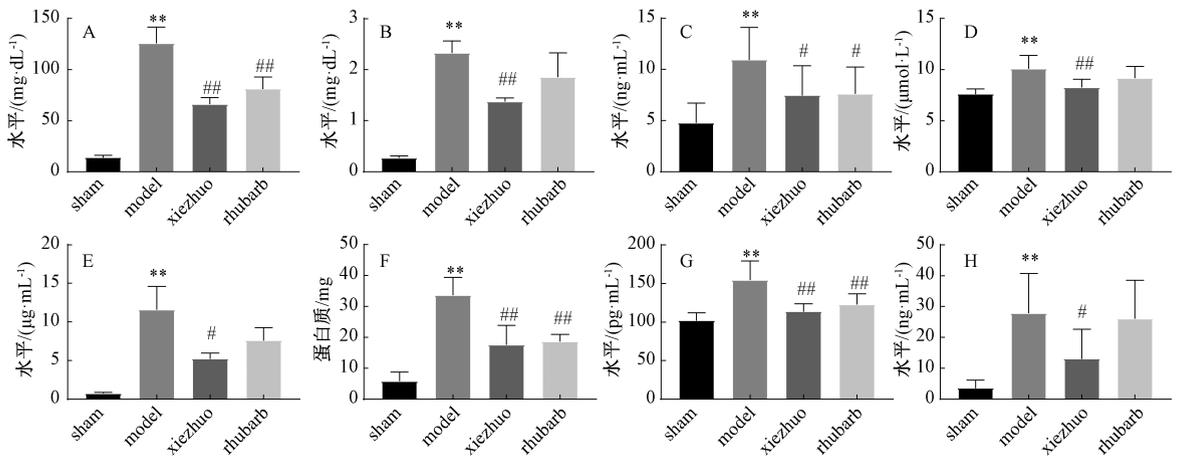
图 1 各组大鼠一般情况

Fig. 1 General conditions of rats in various groups

6、TGF- β 1 显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,通腑泄浊法组上述指标显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3.3 肾脏病理变化 图 3 显示,空白组大鼠肾脏形似蚕豆,色泽暗红,光镜下未见硬化肾小球;模型组大鼠肾脏体积增大,呈灰白色,表面粗糙,密布白色颗粒物,腺嘌呤代谢物结晶沉积于肾脏,大量炎症细胞浸润,肾小球结构紊乱,肾间质纤维化,肾小管囊性扩张,大量管腔闭塞,系膜增生明显,符合腺嘌呤模型肾脏病理变化;通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组大鼠肾脏病理变化较模型组明显减轻。Masson 染色显示,与空白组比较,模型组大鼠肾脏纤维化程度显著上升 ($P < 0.01$);与模型组比较,通腑泄浊法组大鼠肾脏纤维化程度显著下降 ($P < 0.05$)。

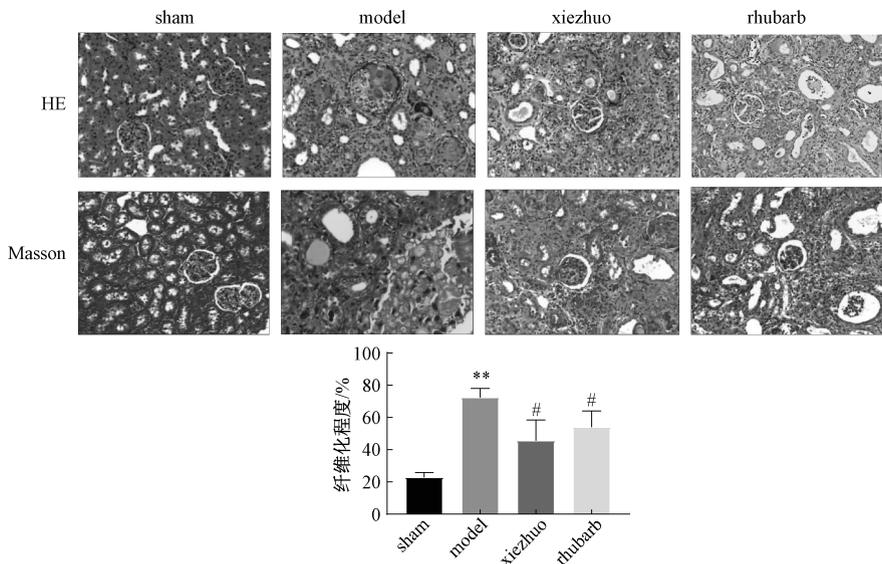
3.4 α -SMA、Col-I 蛋白表达 图 4 显示,与空白组比较,模型组大鼠 α -SMA、Col-I 蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,通腑泄浊法组 α -SMA 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$),Col-I 蛋白表达也有所降低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



注：A~H 分别为 BUN、Scr、CysC、HCY、IS、24 h 尿蛋白、IL-6、TGF-β1。sham、model、xiezhuo、rhubarb 分别为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，### $P < 0.01$

图2 各组大鼠生化指标

Fig. 2 Biochemical indices of rats in various groups



注：sham、model、xiezhuo、rhubarb 分别为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组。与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

图3 各组大鼠肾脏病理变化

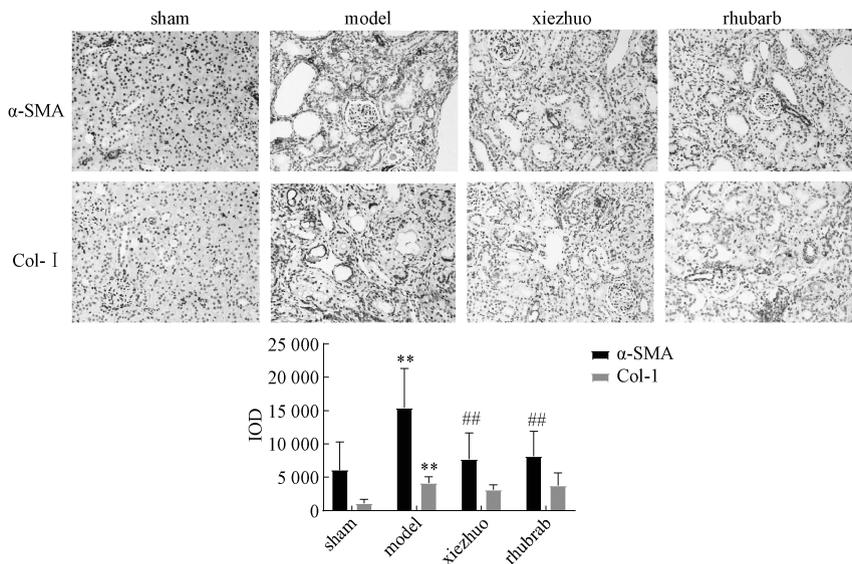
Fig. 3 Renal pathological changes of rats in various groups

3.5 TGF-β1、p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达 图5 显示，与空白组比较，模型组 TGF-β1、p-p38MAPK 蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，通腑泄浊法组两者蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$)。

4 讨论

慢性肾脏病临床表现与中医“癃闭”“水肿”“肾劳”“溺毒”等病证相似，其病性为本虚标实，病机为脾肾亏虚，浊毒内蕴，素体禀赋不足、情志内伤、劳倦虚损等各种病因导致脾肾亏虚、湿浊蕴结、升降失司、浊毒内蕴而发病，内生浊毒之邪进

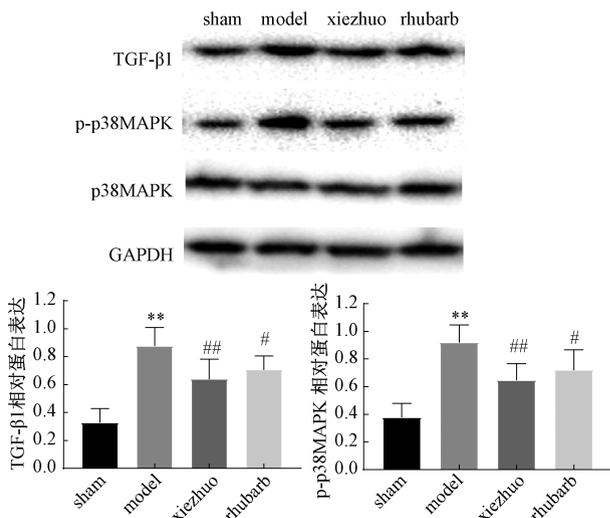
而损伤肾元，累及肾络，致使气血运行不畅，瘀血内阻，肾失蒸腾气化，开阖无度，浊毒排泄失司，蓄积体内，进一步加重肾脏损害，六腑以通为用，故施以通腑泄浊之法，使内蕴之浊毒从大肠排出体外，为防止浊毒再次蓄积，通腑泄浊法应结合辨证贯穿于整个治疗。大黄作为通腑泄浊法的代表药物，常用于治疗慢性肾脏病，通腑泄浊方中该药材通腑泄浊，活血化瘀，可使内蕴之浊毒排出体外，为君药；生牡蛎收敛固涩，防大黄泻下太过；熟附子益肾温阳，扶助正气，并防止苦寒泻下之药攻伐太过；蒲公英清热解毒，散结消肿；生槐米凉血止



注: sham、model、xiezhuo、rhubarb 分别为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组。与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$

图4 各组 α -SMA、Col-1 蛋白表达

Fig. 4 α -SMA and Col-1 protein expressions in various groups



注: sham、model、xiezhuo、rhubarb 分别为空白组、模型组、通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组。与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

图5 各组 TGF- β 1、p-p38MAPK 蛋白表达

Fig. 5 TGF- β 1 and p-p38MAPK protein expressions in various groups

血; 六月雪清热利湿、舒筋活络, 诸药配伍, 共奏通腑泄浊、淡渗利湿、活血化瘀、温肾益气之功效。前期研究显示, 泄浊方可降低腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠尿毒症毒素水平, 延缓肾脏间质纤维化进展^[1]。

研究表明, TGF- β 1/p38MAPK 信号通路与肾脏炎症及纤维化密切相关^[2-3], 其中 p38MAPK 可通过调节 TGF- β 1、核因子- κ B (NF- κ B) 等表达来

影响肾间质纤维化进展, 是肾纤维化的一条经典途径^[4], 是 MAPK 家族中的细胞内信号转导通路, 激活后磷酸化的 p38MAPK (p-p38MAPK) 参与应激条件下细胞凋亡、免疫调节、细胞转化和炎症反应^[5]; TGF- β 1 通过激活成纤维细胞, 使细胞外基质 (ECM) 合成增加并抑制其分解, 可诱导肾小管上皮细胞纤维化^[6-7], 作为 p38MAPK 通路上游的启动信号或下游的信号产物, 它是信号转导的关键, 在通路上游通过激活 p38MAPK 发挥其生物活性, 而作为下游 p38MAPK 信号通路的产物, TGF- β 1 合成过多时可加剧肾小球硬化和肾间质纤维化, 加速慢性肾脏病进展^[8], 而 p38MAPK 活化又可加重 TGF- β 1 介导的小鼠小球系膜细胞肾损伤^[9], 诱导肾脏细胞凋亡^[10]。前期报道, 大黄酸可有效抑制 TGF- β 1 所致间质成纤维细胞增殖, 并抑制其诱导的间质成纤维细胞表达 α -SMA 和纤维连接蛋白 (FN) 合成^[11], 同时还可通过干扰 p38MAPK 信号通路来抑制大鼠肾小管上皮细胞转分化^[12]。

本实验发现, 腺嘌呤所致肾脏纤维化与 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路过度激活相关, 而通腑泄浊方与大黄可抑制慢性肾脏病大鼠肾脏 TGF- β 1、p-p38MAPK 过度表达, 延缓肾脏纤维化进展, 可能是通过抑制 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路所致; 通腑泄浊法组、大黄配方颗粒组大鼠肾脏 α -SMA 表达较模型组明显降低, 而 Col-1 虽也有所下降但无明显差异, 表明该方法延缓肾脏纤维化的作用点

可能与抑制早期肾脏纤维化相关,同时若胶原蛋白在肾脏大量沉积时,单纯运用通腑泄浊法可能收效甚微,此时应结合患者病情予以补肾益气、活血化瘀等法;通腑泄浊方、大黄均可降低血清IS,前者作用显著更强,同时肠源性尿毒症毒素IS也参与诱导肾脏纤维化^[13],通腑泄浊法组肾脏纤维化程度低于大黄配方颗粒组也可能也与此相关,而且单味大黄治疗可改善大鼠体质量,降低BUN、CysC、24 h尿蛋白,但对于降低单肾与体质量比例、Scr、HCY仍显不足,可能与样本量偏小有关,也提示单味大黄虽然对慢性肾脏病具有疗效,但仍有局限,而进行相应组方配伍后各项指标改善均较明确,其机制可能与组方后所具有的多途径、多靶点治疗作用相关,同时也提示临床上单味药治疗病症时需根据实际情况加以辨治,切勿让中医药治疗囿于机械。

通腑泄浊法治疗慢性肾脏病的潜在机制并非单纯泻下排毒之功,仍宗去邪以安正之理,该方法不仅局限于祛邪排毒之效,更重要的在于其扶正护肾之力,潜在机制可能与以下几点有关:(1)调节肠道菌群,参与肠源性毒素的代谢,降低患者血清中毒素含量;(2)调节与免疫相关的炎症因子IL-6、TGF- β 1,从而减轻炎症反应、肾脏损害,并改善微炎症状态;(3)抑制促纤维化因子、肾脏纤维化相关信号通路及蛋白表达,从而延缓肾脏纤维化;(4)降低尿蛋白排泄,减轻尿蛋白对肾小管的损伤,抑制补体激活及细胞凋亡,保护足细胞,从而保护肾脏。

综上所述,通腑泄浊法可清除慢性肾脏病大鼠尿毒症毒素,降低24 h尿蛋白,减轻相关炎症反应,并延缓肾脏纤维化进展,其机制可能与抑制TGF- β 1/p38MAPK信号通路有关。

参考文献:

[1] 戴铭卉,孔薇.泄浊排毒方对慢性肾脏病大鼠模型蛋白结合型尿毒症毒素清除的影响[J].中国中医急症,2017,26(7):1160-1162,1171.

[2] Tu Y, Sun W, Wan Y G, et al. Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* (L.) medic, ameliorates adriamycin-induced renal inflammation and glomerular injury via inhibiting p38MAPK signaling pathway activity in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 311-320.

[3] Hong F, Wu N, Ge Y, et al. Nanosized titanium dioxide resulted in the activation of TGF- β /Smads/p38MAPK pathway in renal inflammation and fibration of mice[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(6): 1452-1461.

[4] 霍振霞,王保兴.p38MAPK在氧化应激诱导肾间质纤维化中的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(7):1029-1032.

[5] Chin B Y, Mohsenin A, Li S X, et al. Stimulation of pro- α 1(I) collagen by TGF- β 1 in mesangial cells: role of the p38MAPK pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280(3): F495-F504.

[6] 赵亚亚,钟成,李悦,等.TGF- β 1介导的Smad通路在肾脏纤维化中的作用及机制[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):427-430,458.

[7] Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts[J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(1): 103-111.

[8] Gruden G, Zonca S, Hayward A, et al. Mechanical stretch-induced fibronectin and transforming growth factor- β 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase-dependent[J]. *Diabetes*, 2000, 49(4): 655-661.

[9] Xi P P, Xu Y Y, Chen X L, et al. Role of the prostaglandin E2 receptor agonists in TGF- β 1-induced mesangial cell damage[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00383.

[10] 张良,杨召聪,顾亚琴,等.马兜铃酸I激活大鼠肾脏p38 MAPK通路并导致肾细胞凋亡的研究[J].中药新药与临床药理,2015,26(5):576-581.

[11] 何东元,王笑云,王宁宁,等.大黄酸抑制肾间质成纤维细胞激活的实验研究[J].中华肾脏病杂志,2006,22(2):105-108.

[12] 秦建华,陈明,陈廷芳.p38丝裂原活化蛋白激酶在大鼠肾小管上皮细胞转分化中的作用及大黄的干预研究[J].现代中西医结合杂志,2009,18(10):1095-1097.

[13] 余彦霖,肖堂利,刘亮,等.硫酸吡啶酚促进肾纤维化的机制研究[J].第三军医大学学报,2016,38(2):119-123.