

- J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 586-590.
- [10] Hudalla H, Michael Z, Christodoulou N, et al. Carbonic anhydrase inhibition ameliorates inflammation and experimental pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(4): 512-524.
- [11] Groth A, Vrugt B, Brock M, et al. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension[J]. *Respir Res*, 2014, 16(15): 47.
- [12] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175.
- [13] Li Y, Yang L, Dong L, et al. Crosstalk between the Akt/mTORC1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension by increasing DPP4 expression in PSMCs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1322-1333.
- [14] Fu Y, Wang Y, Du L Q, et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 14105-14118.
- [15] Pasqua T, Pagliaro P, Rocca C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in hypertension: A potential therapeutic target [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(9): 708-714.

## 补虚解毒化痰方通过调控 NCC/HIF-1 $\alpha$ 信号通路对梗阻性肾病大鼠的作用

赵绮悦<sup>1</sup>, 高晓萌<sup>1</sup>, 刘令令<sup>1</sup>, 刘子骞<sup>1</sup>, 陈格格<sup>1</sup>, 许庆友<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 河北中医学院研究生学院, 河北 石家庄 050091; 2. 河北省中西医结合肝病证研究重点实验室, 河北 石家庄 050091; 3. 河北中医学院中西医结合学院, 河北 石家庄 050091)

**摘要:** 目的 探究补虚解毒化痰方对梗阻性肾病大鼠对侧肾脏肾小管上皮细胞表型转化的作用。方法 40 只大鼠随机分为假手术组、模型组、依普利酮组和中药(补虚解毒化痰方)组, 采用单侧输尿管结扎法制备梗阻性肾病大鼠模型, 给予相应药物干预后, 采用 Masson 染色观察肾脏病理形态, Western blot、免疫组化和免疫荧光法检测血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶-1 (SGK-1)、钠氯协同转运蛋白 (NCC)、低氧诱导因子 (HIF-1 $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、波形蛋白 (Vimentin)、 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 的表达, RT-qPCR 法检测 SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达。结果 与假手术组比较, 模型组大鼠肾小管间质炎性细胞浸润和局灶性胶原纤维沉积增加 ( $P < 0.01$ ), SGK-1、NCC、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、Vimentin、 $\alpha$ -SMA 蛋白表达和 SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达均升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 给予中药治疗后可改善以上指标 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 大鼠单侧输尿管梗阻可以上调对侧肾组织 NCC 表达, 刺激 HIF-1 $\alpha$  表达并诱导小管上皮细胞表型转化, 而补虚解毒化痰方可调控 NCC/HIF-1 $\alpha$  信号通路抑制细胞表型转化。

**关键词:** 补虚解毒化痰方; 梗阻性肾病; 单侧输尿管梗阻; 肾小管上皮细胞表型转化; 钠氯协同转运蛋白 (NCC); 低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)02-0582-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.02.043

目前, 梗阻性肾病在我国农村慢性肾脏病中发病率居首位<sup>[1]</sup>, 可表现为双侧或单侧梗阻, 单侧梗阻进展为肾衰竭与对侧肾脏的失代偿有关。既往研究表明, 单侧肾梗阻刺激醛固酮的过度分泌, 激活盐皮质激素受体介导另一侧肾损伤<sup>[2]</sup>, 课题组研究也发现肾小管上皮细胞-肌成纤维化转变也参与这一过程。肾小管上皮细胞表型转化与钠氯协同转运蛋白 (NCC) 的过表达、醛固酮诱导的组织缺血缺氧有关<sup>[3-4]</sup>, 低氧诱导因子刺激转化

生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 分泌增多会进一步诱导小管上皮细胞转化<sup>[5]</sup>。

补虚解毒化痰方是本课题组多年来用于治疗慢性肾脏病的经验方, 前期研究已经证实该方具有改善梗阻性肾病对侧肾脏肾小球硬化, 减缓肾脏纤维化发生发展的作用<sup>[6]</sup>。本实验旨在观察该方调控 NCC/HIF-1 $\alpha$  信号通路对单侧输尿管梗阻大鼠对侧肾脏小管上皮细胞表型转化的作用, 以期为中医药防治慢性肾脏病提供新思路。

收稿日期: 2021-10-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873251); 河北省科技计划资助项目 (20567624H); 河北中医学院科技能力提升项目 (3010105231005)

作者简介: 赵绮悦 (1995—), 女, 硕士生, 从事中西医结合治疗肾病研究。E-mail: 1207444358@qq.com

\* 通信作者: 许庆友 (1958—), 男, 博士, 教授, 从事肾脏病纤维化机制研究。Tel: (0311) 89926298, E-mail: qingyouxu@sohu.com

## 1 材料

1.1 实验动物 成年雄性SD大鼠,7周龄,体质量(200±20)g,购自河北医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(冀)2018-004。大鼠饲养在12h/12h光暗循环、温度(22±1)℃的房间,可自由获取食物和水。

1.2 仪器 RM2245型石蜡切片机、CTS SP8型激光共聚焦扫描显微镜(德国Leica公司); ODYSSEY双色红外激光成像扫描仪(美国LI-COR公司); 半干转膜仪(美国Bio-Rad公司); VANOX DM-10AD型显微照相机(日本Olympus公司)。

1.3 试剂与药物 补虚解毒化痰方由生黄芪20g(批号403196T)和地龙(批号6033291)、醋鳖甲(批号6013581)、赤芍(批号311400T)、黄芩(批号6033511)、金银花(批号6020961)各10g组成,均为广东一方制药有限公司生产的免煎颗粒。依普利酮(批号2543009,辉瑞公司生产),由日本国际医疗福祉大学下泽达雄教授惠赠,由日本Research Diets Inc公司根据动物摄食量和100mg/kg药物剂量以1.25g/kg的比例添加到饲料中<sup>[7-8]</sup>。SGK-1抗体(美国Affinity Biosciences公司,批号86018726); NCC、HIF-1 $\alpha$ 、Vimentin、 $\alpha$ -SMA、 $\beta$ -actin抗体(英国Abcam公司,批号GR3274565-3、GR3319739-1、GR3186827-16、GR3252482-10、GR305367-39); TGF- $\beta$ 1抗体(美国Bioworld公司,批号AA56133); GAPDH抗体(美国Epitomics公司,批号Y123103P)。

## 2 方法

2.1 造模方法及给药 将大鼠随机分为假手术组、模型组、依普利酮组和中药组,每组各10只。采用单侧输尿管结扎法建立梗阻性肾病模型,大鼠吸入异氟烷麻醉后,分离左侧输尿管,于输尿管上1/3与下1/3处结扎并剪断中1/3处输尿管,缝合皮肤;假手术组仅游离输尿管。单侧输尿管结扎术后,依普利酮组每天给予含有依普利酮的加工饲料进行喂养,中药组按照《实验动物科学》<sup>[9]</sup>剂量换算方法给予中药免煎颗粒,按1.92g/kg(相当于11.7g/kg生药量)剂量加到3mL蒸馏水中,每天灌胃1次,药物干预10d后,腹腔注射3%戊巴比妥钠进行麻醉,股动脉取血,摘取梗阻对侧的肾脏(右侧肾脏),沿纵轴切开,一部分组织于4%多聚甲醛固定,石蜡或OCT包埋,用于组织病理学的检测;另一部分放入液氮中快速冻存,随即置于-80℃冰箱保存备用,用于检测相关蛋白指标。

2.2 对侧肾组织Masson染色及免疫组化检测 常规制备肾组织病理切片,Masson染色观察肾组织病理改变;免疫组化检测 $\alpha$ -SMA、Vimentin、SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1表达。大鼠肾组织进行免疫组化染色后,以间质中棕色黄染部分为阳性表达,SGK-1和HIF-1 $\alpha$ 在细胞核内表达,采用Image Pro Plus软件对图片进行分析<sup>[6]</sup>,计算阳性表达面积与肾组织总面积的比值,取平均值。

2.3 免疫荧光法检测NCC表达 大鼠肾组织进行免疫荧光染色后,以绿色荧光为阳性表达,采用Image Pro Plus软

件对图片进行分析,计算阳性表达面积与肾组织总面积的比值,取平均值。

2.4 Western blot法检测相关蛋白表达 取新鲜肾脏组织100mg于400 $\mu$ L含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的裂解液中进行匀浆,4℃、16000 $\times$ g离心15min后收集上清液,测定蛋白浓度,用10%SDS-PAGE凝胶分离50 $\mu$ g蛋白,转移到PVDF膜上,5%脱脂牛奶封闭1h,加入一抗4℃孵育过夜,TBST洗涤,分别与相应的二抗室温孵育1h,TBST洗涤,用Odyssey红外显影仪扫描显影,采集图像,测量目的蛋白灰度值,并与所得内参进行比较。

2.5 RT-qPCR法检测肾脏组织中SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA表达 按照RNA提取试剂盒说明书提取各组肾组织的总RNA,并采用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA,采用PCR试剂盒检测SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA表达,反应条件为95℃预变性30s,95℃变性10s,60℃退火延伸30s,共40个循环。采用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA相对表达。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,序列见表1。

表1 引物序列

基因	序列
SGK-1	正向 5'-CTTCTGTGGCAGCCTGAGTATC-3'
	反向 5'-AGCCTCTTGGTCCGCTCTTC-3'
TGF- $\beta$ 1	正向 5'-GGCTGAACCAAGGAGACGGAATAC-3'
	反向 5'-CTGGAGCTGTGCAGGTGTTGAG-3'

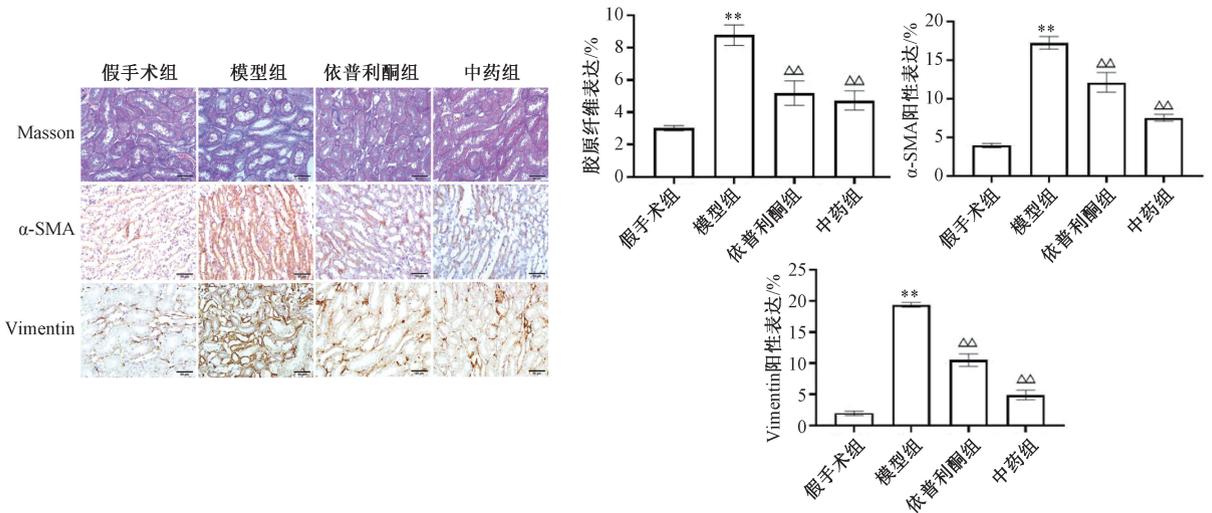
2.6 统计学分析 通过SPSS 25.0软件进行处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD/SNK检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 补虚解毒化痰方对大鼠肾组织病理学改变的影响 Masson结果显示,假手术组肾脏肾实质中仅含有少量纤维成分,且结构清晰;模型组肾实质胶原成分较假手术组增多( $P<0.01$ );中药组和依普利酮组肾实质胶原成分均少于模型组( $P<0.01$ )。免疫组织化学法结果显示,假手术组 $\alpha$ -SMA仅在血管中表达,而在肾实质和上皮细胞中未见表达;Vimentin表达可见于部分远端小管间质。与假手术组比较,模型组 $\alpha$ -SMA表达增加( $P<0.01$ ),以远端肾小管和肾实质表达最为明显;Vimentin表达增加( $P<0.01$ ),见于远端小管胞质及肾实质。与模型组比较,中药组和依普利酮组 $\alpha$ -SMA局部中度表达,间质少量表达,较模型组降低( $P<0.01$ );Vimentin在肾小管间质有表达,较模型组降低( $P<0.01$ )。见图1。

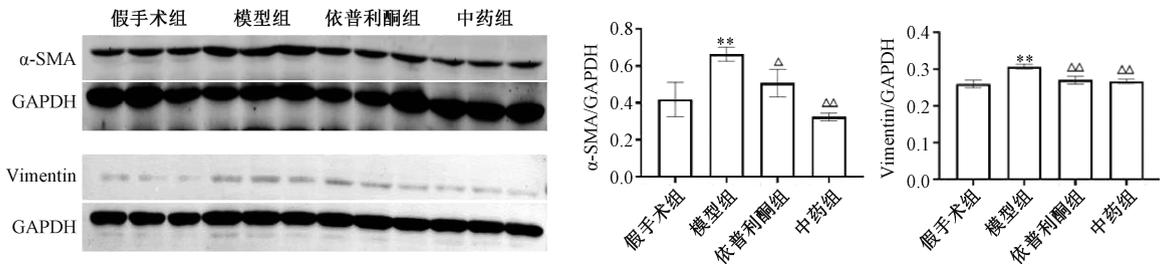
3.2 补虚解毒化痰方对大鼠肾组织 $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达的影响 图2显示,模型组 $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达均较假手术组升高( $P<0.01$ );与模型组比较,中药组和依普利酮组 $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达降低( $P<0.05$ )。

3.3 补虚解毒化痰方对大鼠肾组织NCC表达的影响 图3显示,假手术组NCC阳性表达分布在肾远曲小管管腔亲水侧;模型组肾远端小管细胞NCC表达增强( $P<0.01$ ),亦



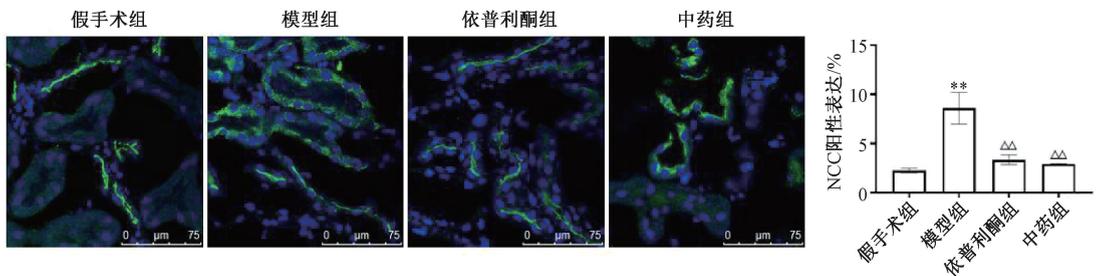
注：标尺为 50  $\mu\text{m}$ 。与假手术组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图1 各组大鼠对侧肾组织病理变化及  $\alpha\text{-SMA}$ 、Vimentin 表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )



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

图2 各组大鼠对侧肾组织  $\alpha\text{-SMA}$ 、Vimentin 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

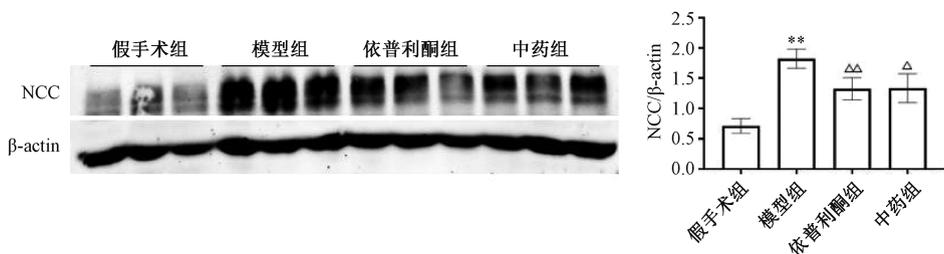


注：标尺为 75  $\mu\text{m}$ 。与假手术组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图3 各组大鼠对侧肾组织 NCC 表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

可见于近端小管；与模型组比较，中药组和依普利酮组 NCC 表达范围和强度均降低 ( $P < 0.01$ )。图 4 显示，模型

组 NCC 蛋白表达高于假手术组 ( $P < 0.01$ )；中药组和依普利酮组 NCC 蛋白表达低于模型组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

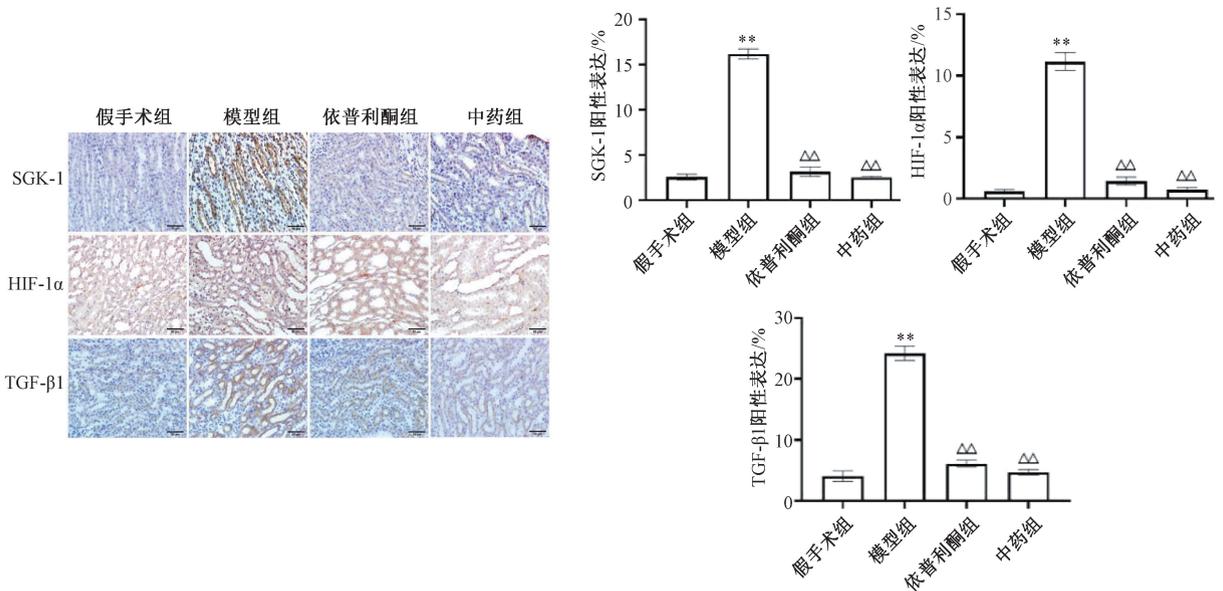


注：与假手术组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图4 各组大鼠对侧肾组织 NCC 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

3.4 补虚解毒化痰方对大鼠肾组织 SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 表达的影响 图5显示,假手术组 HIF-1 $\alpha$  仅表达于肾小管中,主要见于细胞质内;TGF- $\beta$ 1 主要表达于肾小管上皮细胞,呈弱表达。模型组 SGK-1 表达高于假手术组 ( $P < 0.01$ ),其表达主要在远端肾小管上皮细胞的细胞质中;除肾小管和肾小球外,HIF-1 $\alpha$  表达较假手术组增加 ( $P < 0.01$ ),肾

小管可见大量核染色,呈棕黄色颗粒;TGF- $\beta$ 1 表达高于假手术组 ( $P < 0.01$ ),以近曲小管尤为明显。中药组和依普利酮组 SGK-1 表达强度及范围较模型组减弱 ( $P < 0.01$ );HIF-1 $\alpha$  在肾小管染色较少,主要表达于细胞质,较模型组减弱 ( $P < 0.01$ );TGF- $\beta$ 1 表达范围及强度较模型组减弱 ( $P < 0.01$ )。

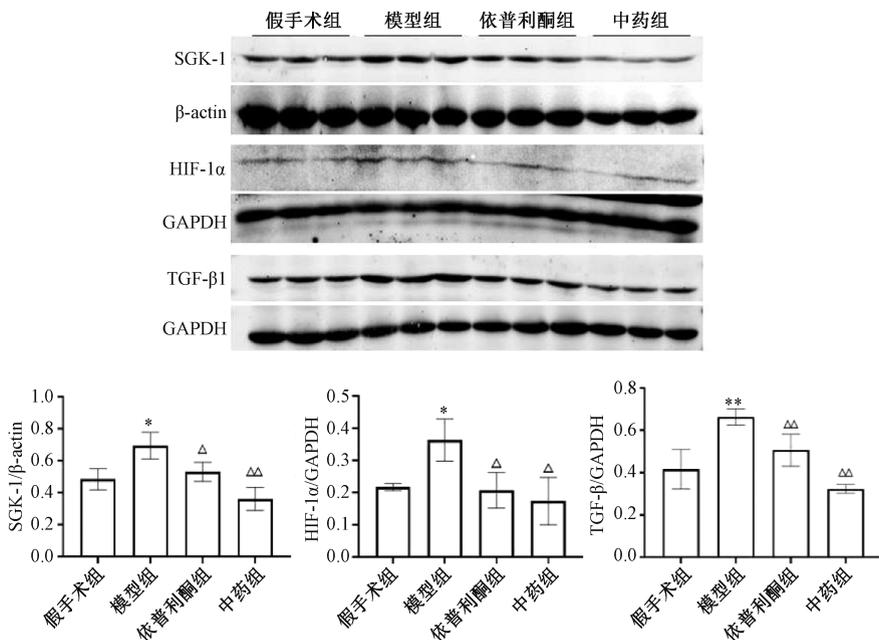


注:标尺为 50  $\mu$ m。与假手术组比较,\*\*  $P < 0.01$ ;与模型组比较, $\Delta\Delta$   $P < 0.01$ 。

图5 各组大鼠对侧肾组织 SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

图6显示,模型组 SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 蛋白表达均较假手术组升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ );与模型组比较,

中药组和依普利酮组 SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 蛋白表达降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。



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

图6 各组大鼠对侧肾组织 SGK-1、HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

3.5 补虚解毒化痰方对大鼠肾组织 SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的影响 模型组 SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达高于假手

术组 ( $P < 0.01$ );中药组和依普利酮组 SGK-1、TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达低于模型组 ( $P < 0.01$ ),见表2。

表2 各组大鼠对侧肾组织SGK-1、TGF-β1 mRNA表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	SGK-1 mRNA	TGF-β1 mRNA
假手术组	1.29±0.05	2.68±0.36
模型组	1.86±0.09**	7.45±0.88**
依普利酮组	1.52±0.03 <sup>△△</sup>	5.28±0.61 <sup>△△</sup>
中药组	1.44±0.06 <sup>△△</sup>	4.55±0.42 <sup>△△</sup>

注：与假手术组比较，\*\* $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>△△</sup> $P<0.01$ 。

#### 4 讨论

近年来，慢性肾脏病发病率明显升高，已经成为全球关注的公共性问题<sup>[1]</sup>。国内学者队列分析177例梗阻性肾病患者，有25例在18个月的随访期间进展成为终末期肾病，且有些梗阻性肾病患者即便通过外科手术解除了梗阻症状，术后肾功能并未见到明显改善<sup>[10]</sup>。基于神经-体液代谢失常，梗阻因素刺激醛固酮分泌增多激活盐皮质激素受体、上调NCC表达参与对侧肾脏的损伤可能为单侧肾脏损伤诱导慢性肾衰竭的机制<sup>[2]</sup>。

NCC是醛固酮调节钠排泄的主要靶点<sup>[11]</sup>，在盐敏感性高血压的形成中发挥着关键作用，高盐及醛固酮刺激可增强其表达<sup>[12]</sup>。梗阻性肾病模型可诱导醛固酮水平升高，循环至对侧肾脏，激活MR/NCC通路导致水钠潴留引起组织水肿，导致对侧肾脏的低氧损伤而发生一系列病理生理改变<sup>[13]</sup>。实验结果显示，模型组NCC及HIF-1α表达上调，给予中药及醛固酮受体阻断剂治疗后，NCC及HIF-1α的表达均有所下调。

肾小管上皮细胞的间充质转分化(EMT)是肾脏纤维化最为常见的病理改变，有效抑制其转化可减缓肾脏病的进展<sup>[14]</sup>。既往研究多关注梗阻侧小管上皮细胞的表型转化，本研究以对侧肾脏为对象，研究单侧肾脏损伤诱导慢性肾衰竭的部分机制。实验结果显示，模型组大鼠对侧肾脏上皮细胞表型转化标志物α-SMA及Vimentin表达增强，经依普利酮及中药治疗后，细胞表型转化减轻。

基于中医整体观念及治未病理论，一脏受损可及他脏，单侧肾脏损伤日久可以导致对侧肾脏受损。本课题结合慢性肾脏病的临床辨证规律和前期研究基础，以慢性肾脏病“虚、瘀、毒”病机为依据，确立补虚解毒化瘀中药组方。方中黄芪既能补肺固表，防止外邪直中入肾，又可补后天以养先天之肾精；金银花、黄芩清热解毒，现代药理研究亦表明二者具有明显的抗炎作用<sup>[15-16]</sup>；赤芍、地龙、醋鳖甲活血祛瘀，软坚散结，现代药理研究表明补益类、活血类、解毒类中药均有改善肾间质纤维化的作用<sup>[17-18]</sup>。一方面，黄芪益气补虚，推动气血正常运行；另一方面配伍金银花、黄芩清热解毒，赤芍、地龙、醋鳖甲软坚散结，祛瘀利水，共奏补虚解毒、祛瘀通络之功，从而起到治疗梗阻因素介导的损伤同时预防其他脏器因之发生病变的作用。

综上所述，补虚解毒化瘀方通过调控NCC/HIF-1α信号通路，抑制大鼠肾小管上皮细胞表型转化，抑制Vimentin及α-SMA分泌，减缓肾间质纤维化进展。

**致谢** 本实验主要在河北省中西医结合肝肾病证重点实验室完成，在此衷心感谢实验室全体师生的帮助！

#### 参考文献：

[1] Wang F, Yang C, Long J Y, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the china kidney disease network (CK-NET) [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 501-505.

[2] Ma X, Chang Y, Xu Q, et al. Eplerenone ameliorates cell pyroptosis in contralateral kidneys of rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *Nephron*, 2019, 142(3): 233-242.

[3] Ellison D H, Terker A S, Gamba G. Potassium and its discontents: New insight new treatments[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(4): 981-989.

[4] Wang C H, Wang Z, Liang L J, et al. The inhibitory effect of eplerenone on cell proliferation in the contralateral kidneys of rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *Nephron*, 2017, 136(4): 328-338.

[5] Yoshimoto S, Tanaka F, Morita H, et al. Hypoxia-induced HIF-1α and ZEB1 are critical for the malignant transformation of ameloblastoma via TGF-β-dependent EMT [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7822-7832.

[6] 张雨轩, 马雪莲, 杨汉继, 等. 补虚解毒化瘀方对单侧输尿管梗阻大鼠健侧肾脏肾小球细胞增殖的抑制作用[J]. *中成药*, 2021, 43(1): 56-60.

[7] 吴丽敏, 陈立祥, 梁丽娟, 等. 依普利酮下调SGK-1表达抑制梗阻性肾病细胞增殖的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(1): 69-73.

[8] Zhou G Y, Johansson U, Peng X R, et al. An additive effect of eplerenone to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic nephropathy in the db/db mice[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(3): 1339-1354.

[9] 秦川. 医学实验动物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[10] 许明伟, 孙晓松, 石洪波. 预测部分性梗阻性肾病患者继发终末期肾病的风险模型及应用性研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(11): 873-878.

[11] Biner H L, Arpin-Bott M P, Loffing J, et al. Human cortical distal nephron: distribution of electrolyte and water transport pathway[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4): 836-847.

[12] Lee J M, Dedhar S, Kalluri R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease[J]. *J Cell Biol*, 2006, 172(7): 973-981.

[13] Yamauchi T, Doi S, Nakashima A, et al. Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter-mediated chloride uptake contributes to hypertension and renal damage in aldosterone-infused rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): F300-F312.

[14] Grande M T, López-Novoa J M. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(6): 319-328.

[15] 吴娇, 王聪, 于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 225-234.

[16] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.

[17] 罗珊, 宋立群, 马晓鹏, 等. 肾间质纤维化氧化应激相关信号通路与中医药研究进展[J]. *中医药学报*, 2020, 48(12): 79-82.

[18] 韩宇鹏, 孟庆云, 杨舒贺, 等. 尿毒清颗粒对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化及肾功能和转化生长因子-β1表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(22): 4839-4841.