

健脾养正消癥方通过激活 PI3K/AKT 信号通路 减轻顺铂所致的肾毒性作用

吴坚, 邹玺, 刘沈林, 陈敏, 张星星*

(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨健脾养正消癥方对顺铂肾毒性的防护作用及可能机制。**方法:**40只 BALB/C 小鼠,随机分为荷瘤组,顺铂组,健脾养正消癥方组,健脾养正消癥方和顺铂(联合用药)组,每组 10 只,按组别 *ig* 给药 5 d 后,将 BALB/C 小鼠右下腋注射 H22 腹水瘤,形成荷瘤小鼠模型并一次性注射顺铂 20 mg·kg⁻¹ 造成肾损害。造模后 10 d,观察小鼠肾脏指数,血肌酐(Scr),血尿素氮(BUN),肾组织病理变化;并通过 TUNEL,Western blot 法检测健脾养正消癥方对顺铂损伤小鼠肾组织中凋亡及 PI3K/AKT 信号通路相关分子蛋白表达的影响。**结果:**与荷瘤组比较,顺铂组小鼠肾脏系数,Scr,BUN 显著升高($P < 0.05$),肾脏病理损伤明显,肾小管凋亡细胞增多,肾组织 p-PI3K,p-AKT 表达下调,Caspase-3 表达上调($P < 0.05$);与顺铂组比较,联合用药组肾脏指数降低,Scr,BUN 下降($P < 0.05$),肾脏病理损伤减轻,肾小管凋亡细胞减少,肾组织 p-PI3K,p-AKT 表达上调,Caspase-3 表达下调($P < 0.05$)。**结论:**健脾养正消癥方能明显减轻顺铂引起的肾毒性,其作用机制与激活 PI3K/AKT 信号通路,减少细胞凋亡有关。

[关键词] 健脾养正消癥方; 顺铂; 肾毒性; 凋亡; PI3K/AKT

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0106-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170106

Effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng Formula in Attenuating Cisplatin-induced Nephrotoxicity by Activating PI3K/AKT Signal Pathway WU Jian, ZOU Xi, LIU Shen-lin, CHEN Min, ZHANG Xing-xing*
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the protective effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula (JPYXZF) on nephrotoxicity induced by cisplatin (CP) in mice and its possible mechanism. **Method:** Totally 40 BALB/c mice were randomly divided into 4 groups: the tumor-bearing group, the CP group, the JPYXZF group and the CP + JPYXZF group, with 10 mice in each group. Each group was orally given drugs for five days. BALB/c mice were injected with H22 cells to establish the tumor-bearing mice model and 20 mg·kg⁻¹ cisplatin for one time to cause kidney damage. On the 10th day after the modeling, kidney index, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) and kidney pathological changes were observed. The apoptosis of renal tissues of the mice and relevant protein expressions of PI3K/AKT signal pathway were examined by TUNEL and Western blot. **Result:** Compared with the tumor-bearing group, kidney indexes, Scr and BUN were significant increased in the CP group ($P < 0.05$), with increase in apoptotic cells at renal tubules, down-regulation in the protein expressions of p-PI3K, p-AKT in renal tissues and up-regulation in Caspase-3 expression ($P < 0.05$). Compared with the CP group, the CP + JPYXZF group showed reduction in kidney indexes, Scr and BUN ($P < 0.05$), damages of renal tissues and apoptotic cells at renal tubules, up-regulation in the protein expressions of p-PI3K, p-AKT in renal tissues and down-regulation in Caspase-3 expression ($P < 0.05$). **Conclusion:** JPYXZF can reduce the nephrotoxicity caused by CP. Its mechanism is ccorelated with the activation of PI3K/AKT signal pathway and the

[收稿日期] 20141025(001)

[基金项目] 国家中医药管理局项目(JDZX2012086);国家自然科学基金面上项目(81473605);江苏省临床医学科技专项(BL2014100)

[第一作者] 吴坚, 硕士, 助理研究员, 从事消化肿瘤学的研究, Tel:18652042906, E-mail: czcyg@sina.com

[通讯作者] * 张星星, 硕士, 主治医师, 从事消化肿瘤学的研究, Tel:13915949527, E-mail: xiaofeng0314@sohu.com

decrease in the protein expression of Caspase-3.

[Key words] Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula; cisplatin; renal toxicity; apoptosis; PI3K/AKT

顺铂是临床常用化疗药,对多种恶性肿瘤有较好的疗效,但因伴有严重的肾功能损害而限制了其临床使用。顺铂导致药物性急性肾损伤的主要原因之一,是其诱导的肾小管上皮细胞凋亡作用。因此,临床急需能够减轻铂类对肾功能损害的药物。

健脾养正消癥方,是著名中医刘沈林教授根据肿瘤手术放化疗后“健脾养正,消癥散结”的治法创立的验方。大样本的临床数据证实,其在缓解化疗后症状、提高生活质量、延长带瘤生存时间上有良好作用^[1-2]。近期,据临床观察,健脾养正消癥方对肿瘤患者肾功能损伤也有较好的恢复作用。因此,本实验将探讨健脾养正消癥方对荷瘤小鼠化疗后肾功能的保护作用及机制,以期为临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 BALB/C小鼠,40只,雌雄各半,10~12周龄,体重18~22g,动物均由扬州大学比较医学中心提供,动物合格证号SCXK(苏)2012-0004,SPF级环境饲养,室内定期进行紫外线照射,鼠笼、垫料、饮水均严格消毒。

1.2 药物及试剂 健脾养正消癥方由党参,炒白术,茯苓,薏苡仁,当归,淮山药,木香,白芍,陈皮,菝葜,石打穿,炙甘草组成,药物由江苏省中医院提供。将上述药物加10倍双蒸水浸泡30min后,煮至沸腾后小火煮30min,倒出药液后,加5倍的双蒸水,小火煮30min。将2次的药液合并,水浴浓缩至 $2.5\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$,4℃保存。顺铂(齐鲁制药有限公司,批号WA2A1210),TUNEL试剂盒(德国Roche公司,批号11684817910),鼠抗人 β -actin单抗(美国Sigma公司,批号BTX82559);AKT,p-AKT,PI3K,p-PI3K,Caspase-3单抗(美国Cell Signaling公司,批号分别为2920S,2965S,4249S,4228S);鼠抗人二抗、兔抗人二抗(北京中杉生物技术公司,批号分别为9665S,2d5102)。

1.3 仪器 3111型CO₂培养箱(美国FORMA公司),SW-CJ-HS2型细胞培养超净台(苏州净化设备厂),ELx800型全自动酶标仪(美国BioTeK公司),IX71型倒置显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 造模及处理 将小鼠随机分为4组,荷瘤组,顺铂组,健脾养正消癥方组,顺铂+健脾养正消癥方

(联合用药)组,每组10只。按组别ig 5d后,取H22腹水瘤种鼠腹水,以冰生理盐水1:3稀释,调整细胞密度为 5×10^7 个/mL,BALB/C小鼠右腋下接种0.2mL,建立荷瘤小鼠模型^[3],同时腹腔一次性注射 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 顺铂,造成化疗性肾损伤。造模后次日起,连续给药10d,处死小鼠。前4d给药,荷瘤组,顺铂组ig给予生理盐水,健脾养正消癥方组及联合用药组ig给予健脾养正消癥方 $85\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于临床用量的15倍)。实验第16天,眼眶取血处死小鼠。

2.2 标本采集与测定

2.2.1 一般情况观察 观察小鼠的饮食、活动、体重及排便情况。

2.2.2 肾脏系数 实验第15天,处死小鼠后取出双侧肾脏,去包膜后称重并计算肾脏指数。

$$\text{肾脏指数(RI)} = \frac{\text{双侧肾脏重(g)}}{\text{体重(g)}} \times 100$$

2.2.3 血样采集与检测 实验第15天,眼眶取血处死小鼠。将全血4℃放置1h, $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心取上清,检测血清尿素氮和肌酐含量。

2.2.4 组织形态学观察 实验第15天,肉眼观察肾脏的大致情况。并将部分肾脏放入4%多聚甲醛,制备石蜡切片,常规行HE染色,光镜下观察病理变化,并进行评分。评分标准:每张切片100倍镜下取15个视野,取受损肾小管占视野的百分比。0分:正常;1分:受损肾小管<5%;2分:受损肾小管5%~25%;3分:受损肾小管25%~75%;4分:受损肾小管>75%,作半定量分析并计算其均值,作为肾小管坏死的评分指数。

2.2.5 TUNEL检测肾脏细胞凋亡 冰浴状态下剖腹取双侧肾脏,制备石蜡切片。切片常规脱蜡至水。柠檬酸缓冲液(1:2 000)微波中档修复8min。PBS洗5min/次×3次。吸干组织周围水分,滴加蛋白酶K $50\ \mu\text{L}$,消化15min,PBS洗5min/次×3次。PBS洗5min/次×3次,滴加0.1%曲拉通X-100,室温8min,PBS洗5min/次×3次。吸干组织周围水分,滴加酶溶液+核苷酸反应液,(PBS替代一抗作阴性对照)切片置于湿盒内,37℃,1h,PBS洗5min/次×3次。吸干组织周围水分,滴加碱性磷酸酶标记的抗荧光抗体,切片置于湿盒内,37℃恒温箱30min,PBS洗5min/次×3次。BCIP/NBT显色10min,镜下观察,蒸馏水冲洗,适时终止反应。

切片晾干,显微镜观察。镜下深蓝紫色颗粒为凋亡细胞。载玻片封片,拍照,每个标本随机取 5 个视野,计算凋亡率。

$$\text{凋亡率} = (\text{凋亡细胞} / \text{总细胞数}) \times 100\%$$

2.2.6 Western blot 检测 AKT, p-AKT, PI3K, p-PI3K, Caspase-3 蛋白表达改变 将组织研磨成匀浆状, RIPA 裂解液中 4 °C 裂解 30 min。4 °C, 12 000 × g, 离心 15 min, 上清即为细胞总蛋白。吸取上清, Bradford 法测蛋白浓度, 每个样品取 20 μg 上样量进行 Western bolt 实验。经 SDS PAGE 分离后转到 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉溶液封闭 1 h, 一抗 4 °C 过夜, 次日二抗室温孵育后, 经 PBST 漂洗, 使用 ECL 液进行发光和条带分析^[4]。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行

统计学处理, 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐性检验后, 组间比较用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠一般状况观察 荷瘤组及健脾养正消癥方组一般情况良好。其余各组在注射顺铂后 1 d 即出现食量下降, 活动减少, 3 d 开始出现精神萎靡、大便溏稀, 尤以顺铂组为重。见表 1。

3.2 对 RI, 血清 SCr 和 BUN 水平的影响 顺铂组的 RI, SCr 和 BUN 水平明显高于荷瘤组 ($P < 0.05$), 而联合用药组 RI, SCr 和 BUN 水平明显降低 ($P < 0.05$)。健脾养正消癥方组 RI, SCr 和 BUN 水平与荷瘤组无明显统计学差异。见表 2。

表 1 健脾养正消癥方对小鼠体重变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on weight in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g			
		第 1 天	第 5 天	第 10 天	第 15 天
荷瘤	-	20.59 ± 0.59	26.56 ± 2.00	27.94 ± 1.95 ²⁾	31.61 ± 1.84 ²⁾
顺铂	0.02	20.51 ± 0.70	27.58 ± 1.46	19.65 ± 1.86 ¹⁾	20.88 ± 1.32 ¹⁾
健脾养正消癥方	85	21.93 ± 1.96	25.05 ± 2.01	27.97 ± 1.53 ²⁾	30.61 ± 2.81 ²⁾
联合用药	0.02 + 85	19.76 ± 1.32	28.76 ± 2.32	23.05 ± 2.59 ^{1,2)}	26.2 ± 1.50 ^{1,2)}

注: 与荷瘤组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与顺铂组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

表 2 健脾养正消癥方对小鼠 RI, BUN, SCr 的水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on RI, BUN, SCr levels in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

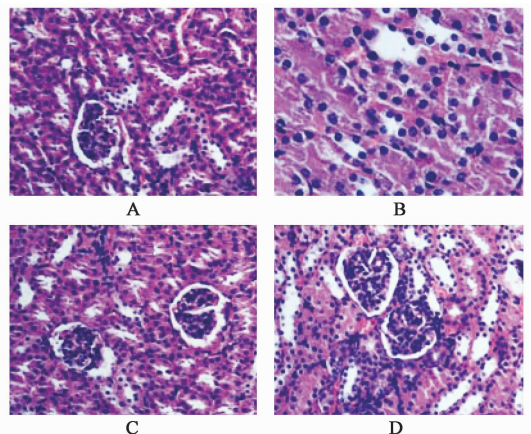
组别	剂量/g·kg ⁻¹	肾脏系数	BUN	SCr
			/mmol·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹
荷瘤	-	1.38 ± 0.04 ²⁾	5.32 ± 0.97 ²⁾	10.33 ± 5.12 ²⁾
顺铂	0.02	1.93 ± 0.05 ¹⁾	8.49 ± 1.57 ¹⁾	27.96 ± 8.87 ¹⁾
健脾养正消癥方	85	1.40 ± 0.03 ²⁾	5.18 ± 0.64 ²⁾	14.36 ± 2.68 ²⁾
联合用药	0.02 + 85	1.69 ± 0.04 ^{1,2)}	5.06 ± 1.18 ²⁾	15.98 ± 4.23 ²⁾

3.3 对肾脏病理组织学变化的影响 与荷瘤组比较, 顺铂组可见肾小管上皮细胞肿胀, 细胞核局部裸露, 局部坏死脱落, 大量管型形成, 肾小管损伤明显; 联合用药组上述改变明显减轻。健脾养正消癥方组及荷瘤组未见明显损伤。见图 1。

3.4 对肾脏细胞凋亡的影响 TUNEL 检测显示, 顺铂组可见肾脏细胞大量凋亡, 而联合用药组凋亡细胞明显减少, 健脾养正消癥方组及荷瘤组见少量凋亡细胞。见图 2。

3.5 对肾脏细胞中 PI3K/AKT 通路的影响 蛋白

免疫印迹显示, 与荷瘤组比较, 顺铂组的 p-PI3K, p-AKT 表达下调, Caspase-3 表达上调 ($P < 0.05$)。与顺铂组比较, 联合组的 p-PI3K, p-AKT 的表达上调, Caspase-3 表达明显减少 ($P < 0.05$)。见图 3, 表 3。



A. 荷瘤组; B. 顺铂组; C. 健脾养正消癥方组; D. 联合用药组 (图 2 同)
图 1 健脾养正消癥方对小鼠肾脏病理组织学改变的影响 (HE, ×400)

Fig. 1 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on renal pathological histology change in mice (HE, ×400)

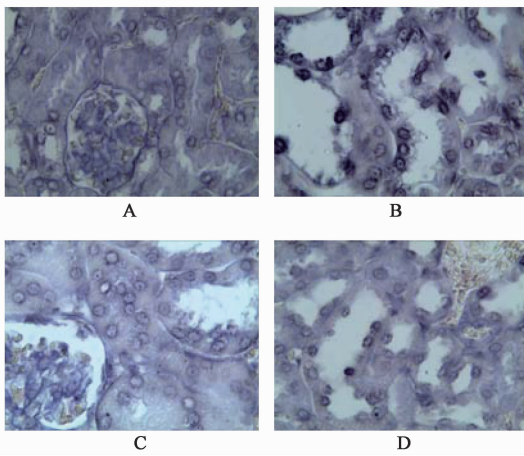
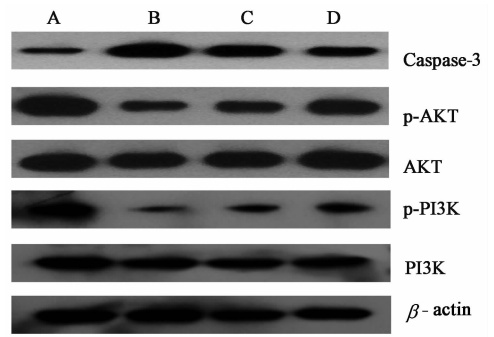


图 2 健脾养正消癥方对小鼠肾脏细胞凋亡的影响(TUNEL, ×400)
Fig. 2 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on renal apoptosis in mice (TUNEL, ×400)



A. 荷瘤组; B. 顺铂组; C. 联合用药组; D. 健脾养正消癥方 85 g · kg⁻¹ 组
图 3 健脾养正消癥方对小鼠肾组织 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达的影响
Fig. 3 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on renal PI3K/AKT pathway related protein expression in mice

表 3 健脾养正消癥方对小鼠肾组织相关蛋白灰度值的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng formula on renal PI3K/AKT pathway related protein grey value in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	Caspase-3/ β -actin	P-AKT/ β -actin	AKT/ β -actin	P-PI3K/ β -actin	PI3K/ β -actin
荷瘤	-	0.19 ± 0.02 ²⁾	0.9 ± 0.09 ²⁾	0.96 ± 0.05	0.96 ± 0.05 ²⁾	0.90 ± 0.02
顺铂	0.02	0.89 ± 0.07 ¹⁾	0.22 ± 0.03 ¹⁾	0.99 ± 0.02	0.13 ± 0.04 ¹⁾	0.84 ± 0.01
健脾养正消癥方	85	0.56 ± 0.07 ^{1,2)}	0.40 ± 0.03 ^{1,2)}	0.98 ± 0.02	0.30 ± 0.04 ^{1,2)}	0.86 ± 0.01
联合用药	0.02 + 85	0.31 ± 0.07 ²⁾	0.87 ± 0.05 ²⁾	1.00 ± 0.04	0.56 ± 0.26 ^{1,2)}	0.87 ± 0.05

4 讨论

顺铂是临床广泛应用的抗癌药物,在一定范围内其疗效与剂量成正比,而顺铂的毒性很大程度限制了其应用。由于顺铂进入人体后主要通过肾排泄,所以其肾毒性尤为明显。顺铂在大剂量或连续使用时,使肾小管表现为不可逆的损伤,严重者导致肾衰竭甚至死亡^[5]。现代研究证实,顺铂引起肾损害的发病机制主要与包括细胞凋亡,氧化应激、炎症反应、肾脏血流学改变等因素有关^[6-8]。其中,又以顺铂诱导肾小管上皮细胞凋亡作用较为明显^[9]。

健脾养正消癥方是江苏省名中医刘沈林教授的经验方。本方以党参,炒白术,茯苓,淮山药,薏苡仁,炙甘草益气健脾,补肾涩精,淡渗利湿;气虚之证常兼气滞,谓之“虚气留滞”,方用陈皮,木香行气化痰,斡旋气机;当归,白芍养血活血;菝葜,石打穿解毒抗癌,消癥化积。诸药合用,补其中气,养其肾精,行其气滞,和其营血,解其癌毒,恢复脾胃受纳与健运之职,共奏健脾益气,补肾藏精,解毒消癥的作用。为进一步了解该方对化疗后肾功能的保护作用,笔者进行了此次研究。

本研究中,笔者通过一次性 ip 20 mg · kg⁻¹ 顺铂

的方法建立荷瘤小鼠肾损伤动物模型。顺铂组小鼠 RI, BUN, SCr 水平明显升高;病理切片显示顺铂组小鼠肾小管严重损害,证明造模成功。

实验结果表明,顺铂组一般情况较差,进食、活动减少,体重减轻明显,而联用健脾养正消癥方可减轻顺铂引起的小鼠体重下降,增加进食及活动度。说明健脾养正消癥方可以减轻顺铂的毒性反应,改善小鼠的一般状况。

顺铂组的 RI 指数明显高于荷瘤组,而联合组 RI 指数与顺铂组相比,明显降低。原因可能为:①肾小管上皮细胞刷状缘微绒毛脱落,抑制膜 Na⁺ 泵活性,使肾小管重吸收下降,引起水钠潴留;②肾小管管型使管内压力增高,减少了肾小球滤过,加重肾水肿;③肾小管上皮细胞线粒体损伤,使 ATP 生成下降,Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低;④顺铂组小鼠的体重减轻,使肾脏系数增高^[10]。

顺铂组的 SCr 和 BUN 水平明显高于荷瘤组,而联用健脾养正消癥方后,SCr, BUN 水平明显降低。光镜下 HE 染色显示,顺铂组可见肾小管上皮细胞肿胀,细胞核裸露,坏死脱落,大量管型形成,肾小管损伤明显;而联合组上述改变明显减轻。这表明,健

脾养正消癥方有良好的减轻顺铂肾毒性,改善肾功能的作用。

TUNEL 法证实,顺铂组肾小管上皮细胞凋亡、坏死数明显增加,这与既往报道一致,提示细胞凋亡在顺铂诱导的急性肾损害中起着重要作用^[11-12]。其原因可能由于顺铂在肾内的浓度显著高于其他器官,尤其是近端小管 S3 段,因而容易引起肾小管中毒性损害而诱导 AKI。而联用健脾养正消癥方后,凋亡细胞数明显下降,提示该方抑制顺铂对肾脏细胞的凋亡作用的药效明确。

PI3K/AKT 是细胞内重要的信号传导通路,参与调控细胞生长、细胞周期、细胞凋亡、细胞迁移等过程。PI3K 可以磷酸化 PIP2 的 3-OH 位点,使之成为 PIP3。PIP3 又通过 PDK1 促进 AKT 磷酸化,从而间接或直接抑制促凋亡因子的表达^[13]。有研究表明,在顺铂诱导的肾小管细胞 HKC 凋亡中,PI3K, AKT 蛋白磷酸化程度下降,表明在细胞凋亡中 PI3K/AKT 通路被抑制^[14]。本实验通过免疫蛋白印迹法测定 PI3K, AKT, p-PI3K, p-AKT, Caspase-3 的蛋白表达,结果表明,顺铂组与荷瘤组相比, p-PI3K, p-AKT 水平明显减少, Caspase-3 表达增多。这与既往报道相同,证实了 PI3K/AKT 是顺铂损伤肾脏细胞的信号通路之一。而联用健脾养正消癥方后, p-PI3K, p-AKT 表达明显增高, Caspase-3 表达减少。这提示,健脾养正消癥方可能是通过激活 PI3K/AKT 通路,减少肾小管上皮细胞凋亡,从而起到在顺铂化疗后对肾功能保护的作用。

[参考文献]

[1] 舒鹏, 武雯. 健脾养胃方联合化疗对胃癌 II、III 期术后干预作用的临床研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 16-19.

[2] 陈玉超, 刘沈林, 王瑞平. “健脾养正消癥汤”改善晚期胃癌患者化疗后生活质量 84 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(6): 18-20.

[3] 邹玺, 刘沈林, 吴坚, 等. 补骨脂复方对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用和生存期影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(3): 423-425.

[4] Xue G, Zou X, Zhou J Y, et al. Raddeanin A induces

human gastric cancer cells apoptosis and inhibits their invasion *in vitro* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 439(2): 196-202.

[5] 刘玲, 张娟娟, 何蕊玲, 等. 黄芪注射液对顺铂所致小鼠肾损害的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2736-2740.

[6] 李贞, 高丽萍. 氧化应激在顺铂肾毒性中的作用 [J]. 广东医学, 2010, 31(19): 2600-2602.

[7] Liu L, Yang C, Herzog C, et al. Proteasome inhibitors prevent cisplatin-induced mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and markedly ameliorate cisplatin nephrotoxicity [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(2): 137-146.

[8] Sánchez-González P D, López-Hernández F J, López-Novoa J M, et al. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity [J]. Crit Rev Toxicol, 2011, 41(10): 803-821.

[9] 王骏, 黄先锋, 余学清. 骨髓间充质干细胞共培养减轻顺铂所致的肾小管上皮细胞损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(7): 1378-1383.

[10] 杨玉芳, 曾健, 劳山. 黄芪对顺铂肾损害大鼠肾功能及组织病理学的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(5): 669-671.

[11] Salahudeen A K, Haider N, Jenkins J, et al. Antiapoptotic properties of erythropoiesis-stimulating proteins in models of cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(6): F1354-F1365.

[12] Servais H, Ortiz A, Devuyst O, et al. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation [J]. Apoptosis, 2008, 13(1): 11-32.

[13] Chakraborty A, Koldobskiy M A, Bello N T, et al. Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain [J]. Cell, 2010, 143(6): 897-910.

[14] 高建军. 死亡相关蛋白 (DAPS) 对顺铂诱导肾小管上皮细胞凋亡的保护作用与机制研究 [D]. 北京: 解放军总医院军医进修学院, 2011.

[责任编辑 周冰冰]