

# 丹酚酸 B, C 分子药对配伍对 UUO 大鼠肾间质纤维化的保护作用及机制

李均\*, 付旭, 姚兰, 吴丹彤

(遵义医学院 珠海校区, 广东 珠海 519000)

**[摘要]** **目的:**研究丹酚酸 B, C 分子药对配伍对单侧输尿管梗阻(UUO)所致的肾间质纤维化大鼠的保护作用和机制。**方法:**采用 50 只健康雄性 SD 大鼠随机分为 5 组,即正常组、模型组、丹酚酸 B 组(12.5 mg·kg<sup>-1</sup>)、丹酚酸 C 组(12.5 mg·kg<sup>-1</sup>)、丹酚酸 B, C 按 1:1 配伍组(简称:丹酚酸 B + C 组,其中 B 和 C 各 6.25 mg·kg<sup>-1</sup>)。除正常组外,其余大鼠均造成 UUO 模型。造模后第 2 天各组开始 ig 给予相应药物治疗 14 d。酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-microglobulin, β<sub>2</sub>-MG), N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG)的含量,免疫组化法检测肾组织内 I 型胶原(Col I), III 型胶原(Col III), α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)的表达。**结果:**①各组大鼠肾小管功能测定结果,与正常组比较,模型组尿 β<sub>2</sub>-MG, NAG 蛋白水平显著升高(P < 0.05);与模型组比较,各治疗组尿 β<sub>2</sub>-MG, NAG 水平显著降低(P < 0.05)。②免疫组化检测结果,与正常组比较,模型组 Col I, Col III, α-SMA 平均吸光度 A 显著升高(P < 0.05);与模型组比较,丹酚酸 B, B + C 组 Col I, Col III 及各治疗组 α-SMA 平均吸光度 A 显著降低(P < 0.05);各治疗组比较,丹酚酸 B, B + C 组 Col I 的 A 显著低于丹酚酸 C 组(P < 0.05),丹酚酸 B + C 组 Col III, α-SMA A 显著低于丹酚酸 C 组(P < 0.05)。**结论:**丹酚酸 B, C 分子药对配伍对肾间质纤维化大鼠肾脏具有保护作用,可一定程度的改善肾小管功能,降低尿 β<sub>2</sub>-MG, NAG,并在一定程度上减少 Col I, Col III 和 α-SMA 的表达,从而延缓慢性肾脏病的进展。

**[关键词]** 肾间质纤维化; 单侧输尿管梗阻模型; I 型胶原; III 型胶原; α-平滑肌肌动蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0113-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200113

## Protection and Mechanism of Compatibility of Salvianolic Acid B, C on Renal Interstitial Fibrosis in UUO

**Rats** LI Jun\*, FU Xu, YAO Lan, WU Dan-tong (Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the intervention effect and mechanism of compatibility of salvianolic acid B, C on renal interstitial fibrosis in rats induced by unilateral ureteral obstruction (UUO). **Method:** Fifty healthy SD male rats were randomly divided into 5 groups: normal group, model group, salvianolic acid B group (12.5 mg·kg<sup>-1</sup>), salvianolic acid C group (12.5 mg·kg<sup>-1</sup>), salvianolic acid B + C group (6.25 mg·kg<sup>-1</sup> + 6.25 mg·kg<sup>-1</sup>). Except the normal group, UUO rats models were established. Relevant treated groups were given with relevant drugs for 14 d since day 2 of modeling. Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) method was used to detect β<sub>2</sub>-microglobulin (β<sub>2</sub>-MG) and N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG). Type I collagen (Col I), type III collagen (Col III) and α-smooth muscle actin (α-SMA) by immunohistochemistry staining. **Result:** ① Renal tubular functional results of rats in each group: compared with normal group, β<sub>2</sub>-MG and NAG levels were significantly increased in model group and various treatment groups (P < 0.05); compared with the model group, the levels of β<sub>2</sub>-MG and NAG in various treatment groups were significantly decreased (P < 0.05). ② Results of immunohistochemistry in nephridial tissue: the levels of Col I, Col III, α-SMA in model group were significantly higher than those in the normal group (P < 0.05). The levels of Col I, Col III in salvianolic acid B, B + C group and α-SMA in treatment groups were significantly lower than those in model group (P < 0.05). The levels of Col I

**[收稿日期]** 20150209(021)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81260603)

**[通讯作者]** \*李均, 博士, 教授, 从事中医药防治慢性肾脏病研究, Tel: 13928038553, E-mail: lijun69-1214@163.com

in salvianolic acid B group, and B + C group were significantly lower than those in salvianolic acid C group ( $P < 0.05$ ). The levels of Col III,  $\alpha$ -SMA in salvianolic acid B + C group were significantly lower than those in salvianolic acid C group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compatibility of salvianolic acid B, C may protect renal function, improve tubular function to a certain degree. The mechanism may interfere with UUO rats kidney with the secretion of Col I, Col III and  $\alpha$ -SMA.

[**Key words**] renal interstitial fibrosis; unilateral ureteral obstruction model; type I collagen; type III collagen;  $\alpha$ -smooth muscle actin

慢性肾脏疾病 (CKD) 已成为全球性公共健康问题, 呈现高发病率、低知晓率的特点<sup>[1]</sup>。肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是各种类型的慢性肾病发展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要病理基础和疾病进展的重要环节。单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型是目前较为成熟的一种研究 RIF 的实验动物模型, 并且啮齿类动物的纤维化特征与人类相似<sup>[2]</sup>。课题组前期研究及相关文献证实: 丹参总酚酸具有降低 UUO 大鼠肾组织  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 表达, 增加 UUO 大鼠肾组织上皮型钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达, 减轻肾小管上皮细胞损害, 减缓 RIF 的作用<sup>[3]</sup>。丹参总酚酸中主要的水溶性活性成分包括丹酚酸 A, 丹酚酸 B 和丹酚酸 C。研究证实: 丹酚酸 B 具有很强的抗脂质过氧化和清除自由基作用, 还具有较好的抗肝肾纤维化作用<sup>[4]</sup>。笔者通过大鼠 UUO 建立 RIF 动物模型, 观察丹酚酸 B, C 组分配伍治疗后肾小管功能变化及 I 型胶原 (Col I), III 型胶原 (Col III),  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 等的情况, 进一步研究丹酚酸 B, C 组分配伍对 RIF 的作用及其可能机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 220 ~ 250 g, 由广东省医学实验动物中心提供, 合格证号 SCXK-(粤) 2008-0002。

**1.2 药物与试剂** 丹酚酸 B, C (上海融禾医药公司, 批号 120910, 120903), 大鼠  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG), *N*-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 酶联免疫分析试剂盒 (CUSABIO, 编号 CSB-E11298r, CSB-E07443r), 兔抗大鼠 I, III 型胶原多克隆抗体 (博奥森生物公司, 编号 bs-0578R, bs-0549R), 兔抗大鼠  $\alpha$ -SMA 多克隆抗体 (博奥森生物公司, 编号 bs-10196R)。

**1.3 仪器** BS-3000A 系列电子天平 (上海友声衡器有限公司), 普通生物显微镜 (Olympus), 倒置摄影显微镜 (Leica, 德国), ELX800 型全自动酶标检测

仪 (Bio-Tek, 美国)。

## 2 方法

**2.1 动物分组、造模及给药** 依据相关文献建立 UUO 大鼠 RIF 模型<sup>[5]</sup>。造模具体步骤略。除正常组外, 余组皆造模。于造模后第 2 天开始, 分别按相应药物 *ig* 治疗。正常组及模型组予双蒸水 *ig*; 丹酚酸 B 剂量组予丹酚酸 B 12.5 mg·kg<sup>-1</sup> *ig*; 丹酚酸 C 剂量组予丹酚酸 C 12.5 mg·kg<sup>-1</sup> *ig*; 丹酚酸 B + C 剂量组予丹酚酸 B 和丹酚酸 C 各 6.25 mg·kg<sup>-1</sup> *ig*; 上述 5 组大鼠 *ig*, 1 次/d, 连续治疗 14 d。其中丹酚酸 B 剂量组有 1 只大鼠于造模后死亡。

**2.2 尿中  $\beta_2$ -MG, NAG 测定** 各组大鼠尿  $\beta_2$ -MG, NAG 的含量以酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定, (因丹酚酸 B 组 1 只大鼠未收集到尿液, 丹酚酸 B 和丹酚酸 B + C 组各 1 只大鼠尿液含粪便, 每组去掉结果的最大值、最小值, 以  $n = 6$  做统计学分析)。

**2.3 肾组织 Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA 检测** 采用 SP 法, 一抗 (Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA) 稀释到合适浓度 (1:200), 严格按照免疫组化步骤进行操作。应用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件分析, 每组选取 6 张切片, 400 倍视野下计算出单位体积棕黄色或黄色染色区域的平均吸光度 *A*, *A* 越大表明阳性率越高。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组资料间比较采用单因素方差分析, LSD 法与 Tamhane's *T2* 检验比较组间差异。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 尿  $\beta_2$ -MG 和 NAG 蛋白水平** 模型组尿  $\beta_2$ -MG, NAG 蛋白水平均较正常组显著升高 ( $P < 0.05$ ); 各治疗组尿  $\beta_2$ -MG, NAG 水平较模型组均显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**3.2 检测肾组织 Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA**

**3.2.1 Col I 表达的变化** 模型组 Col I 平均吸光度 *A* 较正常组显著升高 ( $P < 0.05$ ); 丹酚酸 B, B + C 组 Col I 平均 *A* 较模型组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 各治疗

表 1 丹酚酸 B, C 分子药对配伍对 UUO 大鼠尿  $\beta_2$ -MG, NAG 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of compatibility of salvianolic acid B, C on  $\beta_2$ -MG and NAG in UUO rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	尿 $\beta_2$ -MG /μmol·L <sup>-1</sup>	尿 NAG /μmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	0.167 ± 0.003	1.137 ± 0.109
模型	-	0.182 ± 0.005 <sup>1)</sup>	2.768 ± 0.516 <sup>1)</sup>
丹酚酸 B	12.50	0.174 ± 0.008 <sup>2)</sup>	2.017 ± 0.547 <sup>2)</sup>
丹酚酸 C	12.50	0.176 ± 0.005 <sup>2)</sup>	1.667 ± 0.544 <sup>2)</sup>
丹酚酸 B + C	6.25 + 6.25	0.173 ± 0.003 <sup>2)</sup>	1.906 ± 0.177 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

组间比较,丹酚酸 B, B + C 组 Col I 平均 A 显著低于丹酚酸 C 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2, 图 1。正常组肾组织毛细血管旁仅少量棕黄色颗粒沉积;模型组的肾间质、肾小球和肾小管的基底膜可见致密棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 B 组棕黄色颗粒散在分布于肾小管基底膜和肾间质中;丹酚酸 C 组肾小球、肾小管的基底膜和肾间质可见大量棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 B + C 组病变大致同丹酚酸 B 组。

表 2 丹酚酸 B, C 分子药对配伍对 UUO 大鼠肾组织 Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effect of compatibility of salvianolic acid B, C on Col I, Col III and  $\alpha$ -SMA in UUO rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	$A \times 10^{-2}$		
		I 型胶原	III 型胶原	$\alpha$ -SMA
正常	-	4.22 ± 0.59	3.55 ± 0.57	4.52 ± 1.58
模型	-	10.17 ± 0.92 <sup>1)</sup>	10.52 ± 0.80 <sup>1)</sup>	9.12 ± 0.96 <sup>1)</sup>
丹酚酸 B	12.50	7.83 ± 1.25 <sup>2)</sup>	7.72 ± 0.70 <sup>2)</sup>	5.77 ± 1.40 <sup>2)</sup>
丹酚酸 C	12.50	9.47 ± 1.73 <sup>3,4)</sup>	8.95 ± 1.39 <sup>3)</sup>	7.38 ± 1.60 <sup>2,3)</sup>
丹酚酸 B + C	6.25 + 6.25	7.05 ± 0.90 <sup>2)</sup>	6.42 ± 0.87 <sup>2)</sup>	5.03 ± 1.42 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与丹酚酸 B + C 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与丹酚酸 B 组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.2.2 Col III 表达的变化** 模型组 Col III 平均 A 较正常组显著升高 ( $P < 0.05$ );丹酚酸 B, B + C 组 Col III 平均 A 较模型组显著降低 ( $P < 0.05$ ),丹酚酸 C 组 Col III 平均 A 虽有所降低,但差异无统计学意义;各治疗组间比较,丹酚酸 B + C 组 Col III 平均 A 显著低于丹酚酸 C 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2, 图 2。正常组棕黄色颗粒于肾小球和肾小管基膜上散在分布;模型组肾小球、肾小管基底膜以及肾间质中有大量棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 B 组肾间质、肾小球和肾小管的基底膜有较密集的棕黄色颗粒沉积;丹酚

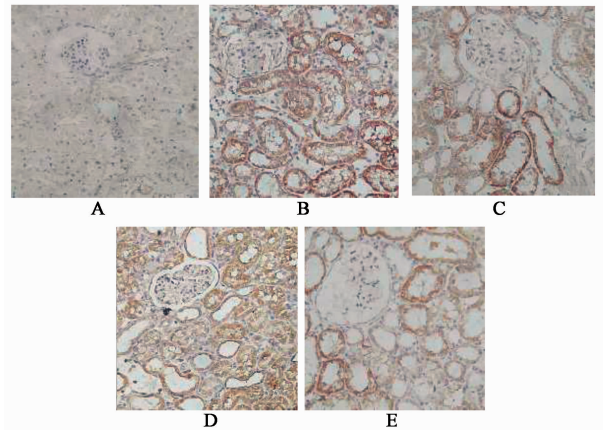


图 1 丹酚酸 B, C 分子药对配伍对 UUO 大鼠肾组织 I 型胶原表达的影响 (免疫组化,  $\times 400$ )

Fig. 1 Effect of compatibility of salvianolic acid B, C on Col I in UUO rats (immunohistochemistry,  $\times 400$ )

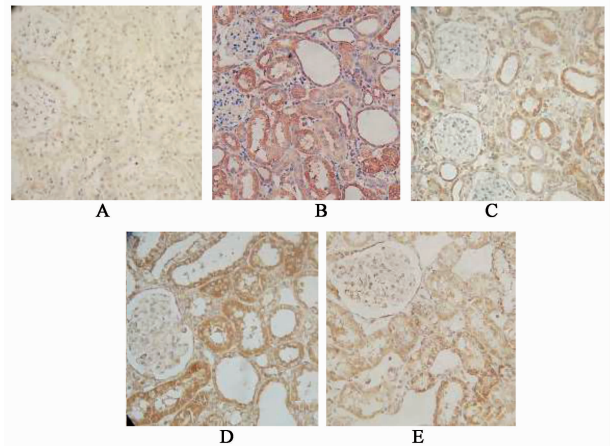


图 2 丹酚酸 B, C 分子药对配伍对 UUO 大鼠肾组织 III 型胶原表达的影响 (免疫组化,  $\times 400$ )

Fig. 2 Effect of compatibility of salvianolic acid B, C on Col III in UUO rats (Immunohistochemistry,  $\times 400$ )

酸 C 组肾间质、肾小管的基底膜有密集的棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 B + C 组肾小管基膜上有少量棕黄色颗粒沉积,较模型组明显减少。

**3.2.3  $\alpha$ -SMA 表达的变化** 模型组  $\alpha$ -SMA 平均 A 较正常组升高显著 ( $P < 0.05$ );各治疗组  $\alpha$ -SMA 平均 A 较模型组均显著降低 ( $P < 0.05$ );各治疗组间比较,丹酚酸 B + C 组  $\alpha$ -SMA 平均 A 显著低于丹酚酸 C 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2, 图 3。正常组肾小管基膜和肾间质中,仅见极少量的棕黄色颗粒沉积;模型组肾小管基膜和肾间质中,可见大量的棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 B 组部分肾小管基膜和肾间质中可见棕黄色颗粒沉积;丹酚酸 C 组肾间质见大量棕黄色

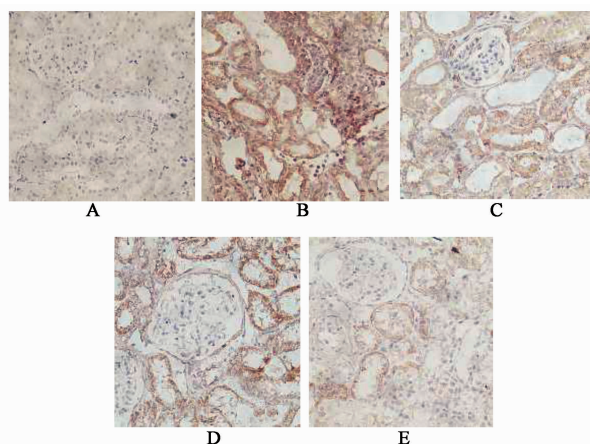


图 3 丹酚酸 B,C 分子药对配伍对 UUO 大鼠肾组织  $\alpha$ -SMA 表达的影响(免疫组化,  $\times 400$ )

Fig. 3 Effect of compatibility of salviaolic acid B, C on  $\alpha$ -SMA in UUO rats(Immunohistochemistry,  $\times 400$ )

颗粒沉积;丹酚酸 B + C 组棕黄色颗粒于肾间质中散在分布。

#### 4 讨论

慢性肾脏病的中医药防治,已成为中西医结合延缓疾病进展的重要研究领域,而 RIF 是各种类型慢性肾脏病发展为终末期肾功能衰竭的主要病理基础和共同途径,该领域的研究主要包括经典复方、有效验方制剂的药效物质基础研究以及单味中药和其活性成分的干预效应研究。目前中医药研究多数是关于单味中药单一成分的研究,无法表达中药药效与其有效成分的功效关联,因此,选择中药活性成分中的不同成分进行组合量化并研究其相互作用,将有望提高中药活性成分的药用价值。研究提示:组分配伍已成为中药配伍应用研究的新模式,该模式符合中医“七情和合”的理论和组合原则,可以显著提高疗效,但组分配伍抗肾纤维化的研究局限于对常用中药药对其组分的研究,如黄芪-丹参<sup>[3]</sup>、黄芪-当归<sup>[6]</sup>等,未发现单味中药内有效组分之间进行分子药对配伍抗肾纤维化作用研究。新近研究表明:中药及其复方均是复杂的化学体系,单味中药有效成分间与复方组分间都有可能存在拮抗、协同或转化等作用<sup>[7]</sup>。据此,选择抗肾纤维化常用中药丹参,并对其水溶性成分丹酚酸 B,C 组分进行分子药对配伍,建立分子药对配伍模式,深入研究其协同抗肾纤维化的分子机制。

肾细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增多及降解减少是导致肾间质纤维化的主要原因,

而胶原是 ECM 的重要组成部分,它的质和量决定了器官纤维化的过程<sup>[8]</sup>。Col I, Col III 是 ECM 中间质胶原的重要组成部分,被用作反应肾间质纤维化的常用指标<sup>[9-10]</sup>。正常肾脏中,Col I, Col III 主要分布在肾间质和血管中,肾小球中无表达,而当肾脏受到致纤维化因素损伤时,上皮细胞可转分化为肌成纤维细胞(myo-fibroblast, MyoFb), MyoFb 可大量分泌 Col I, Col III 等 ECM 成分,最终导致肾间质纤维化形成<sup>[11]</sup>。 $\alpha$ -SMA 为真核细胞的一种细胞骨架蛋白,是肌成纤维细胞的标志蛋白,参与了肾间质纤维化的过程<sup>[12]</sup>。正常情况下, $\alpha$ -SMA 仅在肾组织血管壁上表达,而在多种损伤因子的长期刺激下肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、成纤维细胞等肾间质细胞失去原有细胞的特性,大量表达  $\alpha$ -SMA,并异化为肌成纤维细胞,细胞形态、结构改变,肌成纤维细胞的迁移收缩能力显著增强,并且分裂增生及分泌大量 ECM,促使肾组织肥大、增生直至纤维化的形成<sup>[13-14]</sup>。由此可以看出,Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA 等因素参与了肾小管上皮细胞转分化(EMT),从而导致肾纤维化。

丹酚酸 B,C 均是丹参水溶性成分的重要组成部分,具有较强的抗氧化活性和抗血栓作用。中医研究提示:肾络瘀阻是肾纤维化的关键病机之一,丹酚酸 B,C 组分配伍可针对肾纤维病机,发挥活血化瘀、凉血消痈功能。丹酚酸 B 抗肾纤维化功效已被证实:王清兰等<sup>[15]</sup>报道丹酚酸 B 能减轻 HgCl<sub>2</sub> 中毒大鼠肾小管上皮细胞(HK-2)炎症坏死与肾间质胶原沉积,抑制 TGF- $\beta_1$  表达,下调 Smad2/3 磷酸化以及修复 Smad7,即调控 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路来阻止肾纤维化;芮国华等<sup>[16]</sup>报道丹酚酸 B 具有减轻 UUO 大鼠肾纤维化的作用,其机制主要是有效抑制炎症细胞浸润和 TGF- $\beta_1$  过度表达,最终阻止 EMT 的发生发展。

本研究结果显示,丹酚酸 B,C 及 B + C 分子药对配伍能改善肾功能,降低 UUO 大鼠的尿  $\beta_2$ -MG 和 NAG 水平,其机制可能与其协同减少肾间质中 Col I, Col III 和  $\alpha$ -SMA 的表达,抑制肾小管上皮细胞转分化,干预肾纤维化的进程有关。可见,丹酚酸 B,C 组分配伍治疗肾纤维化可通过抑制 EMT 的发生而缓解,并具有较好的疗效。但丹酚酸 B,C 分子药对配伍抗肾纤维化是否存在一定的量效关系及其具体机制仍值得进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [2] Docherty N G, O'sullivan O E, Healy D A, et al. Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(6): F4-F13.
- [3] 李均,曹轶璇,王冬,等. 黄芪丹参药对干预梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19):195-198.
- [4] 杜冠华,张均田. 丹参现代研究概况与进展(续一)[J]. *医药导报*, 2004, 23(6):355-360.
- [5] 李均,曹轶璇,王冬,等. 黄芪丹参药对及其有效组分对UUO大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. *中药材*, 2011, 34(9):1388-1391.
- [6] 张新志,何立群. 肾小管间质纤维化动物模型的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(4):969-971.
- [7] 赖筱娟,刘汉清,李俊松,等. 丹酚酸药代动力学及成分相互影响研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(14):1287-1291.
- [8] 刘其锋,李莎莎,罗志娟,等. 曲尼司特对环孢素 A 慢性肾毒性大鼠肾脏 TGF- $\beta_1$ 、Ang II 及 Col III 的影响[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(18):3111-3114.
- [9] Oba S, Kumano S, Suzuki E, et al. miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13614.
- [10] Higashi K, Oda T, Kushiyama T, et al. Additive antifibrotic effects of pioglitazone and candesartan on experimental renal fibrosis in mice [J]. *Nephrology*, 2010, 15(3):327-335.
- [11] Smith-Clerc J, Hinz B. Immunofluorescence detection of the cytoskeleton and extracellular matrix in tissue and cultured cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2010 (611):43-57.
- [12] 杨馨,张佩青,黄彦彬,等. 肾衰泻浊丸对UUO模型大鼠肾组织 CTGF 和  $\alpha$ -SMA 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(12):2792-2793.
- [13] Li J, Qu X, Bertram J F. Endothelial-myofibroblast transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(4):1380-1388.
- [14] 侯鲁鲁,王秋月,马东蔚,等. 高糖诱导下人肾小球系膜细胞 AMPK、MPO、 $\alpha$ -SMA 的变化以及  $\alpha$ -硫辛酸的干预作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(8):17-21.
- [15] Wang Qing-Lan, Tao Yan-Yan, Yuan Ji-Li, et al. Search article salvianolic acid B prevent epithelial-to-mesenchymal transition through the TGF- $\beta_1$  signal transduction pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *BMC Cell Biol*, 2010, 11:31.
- [16] 芮国华,潘荣华,姚刚,等. 丹酚酸 B 对 TGF- $\beta_1$  诱导的人肾小管细胞转分化的影响[J]. *南京医科大学学报*, 2009, 29(12):1685-1689.

[责任编辑 聂淑琴]