

# 左归丸对庆大霉素所致肾小管损伤大鼠 c-Jun 氨基末端激酶的影响

范为民<sup>1</sup>, 王小琴<sup>2\*</sup>

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430061; 2. 湖北省中医院肾内科, 武汉 430061)

**[摘要]** 目的:探讨左归丸对庆大霉素所致肾小管损伤大鼠 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的影响。方法:将 40 只雄性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组(C 组),模型组(M 组),c-Jun 氨基末端激酶特异性抑制剂(SP600125)组(S 组),左归丸组(Z 组),每组 10 只,对照组 ip 给予 0.9% 生理盐水 2.5 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,模型组 ip 硫酸庆大霉素 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,SP600125 组左侧 ip 硫酸庆大霉素 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,2 h 后右侧 ip SP600125 15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,左归丸组 ip 硫酸庆大霉素 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 和 ig 左归丸水溶液 10 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,4 组大鼠连续给药 10 d。第 11 日测量各组大鼠尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG);HE 染色观察各组大鼠肾脏病理状况;免疫组化技术检测各组大鼠肾脏 JNK,c-Jun 的表达;以 Western blot 方法检测各组大鼠肾脏 c-Jun 氨基末端激酶(JNK),c-Jun 蛋白的表达。结果:尿 NAG 酶结果显示:与 C 组比较,M 组尿 NAG 酶显著升高(P<0.01);与 M 组比较,S 组和 Z 组尿 NAG 酶下降(P<0.05)。HE 染色结果显示:C 组肾小管、间质无特殊改变;M 组肾小管上皮细胞出现空泡变性、管腔出现损伤,有大量的炎性细胞浸润;S 组与 Z 组肾小管少量炎性细胞浸润,轻微肿胀变性。免疫组化结果显示:与 C 组比较,M 组 JNK,c-Jun 在肾小管大量表达(P<0.01);与 M 组比较,S 组和 Z 组 JNK,c-Jun 在肾小管表达较少(P<0.01)。免疫印迹杂交结果显示:M 组 JNK,c-Jun 蛋白灰度值较对照组明显升高(P<0.01),S 组与 Z 组较 M 组灰度值下降(P<0.01 或 P<0.05)。结论:左归丸对庆大霉素所致肾小管损伤大鼠的保护作用可能与抑制 c-Jun 氨基末端激酶的激活有关。

**[关键词]** 肾小管损伤;庆大霉素;左归丸;c-Jun 氨基末端激酶特异性抑制剂(Sp600125);c-Jun 氨基末端激酶

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0194-05

**[收稿日期]** 20130205(008)

**[基金项目]** 国家临床重点专科建设项目(FW20113289)

**[第一作者]** 范为民,博士研究生在读,从事中医药防治肾脏疾病研究,E-mail:fanweimin\_9958@163.com

**[通讯作者]** \*王小琴,E-mail:wangxiaqin3@sohu.com

长的阶段。主要与细胞增殖过度及凋亡不足有关。本研究从抑制细胞增殖和对细胞周期调控的角度着手,观察了中药复方胃康舒宁对胃癌细胞 SGC-7901 增殖的影响,发现随着药物剂量的增大,抑制增殖效果越明显;同一剂量随着作用时间延长,抑制效果越明显。提示胃康舒宁对胃腺癌 SGC-7901 细胞的增殖抑制作用存在明显的时间、剂量依赖关系。胃康舒宁对细胞周期各时相也有影响,其水煎液作用胃癌细胞后能使细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期比例增高,S、G<sub>2</sub>/M 期比例降低阻滞 SGC-7901 细胞周期于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,从而控制胃癌细胞周期进程。

## [参考文献]

[1] 唐武军. 郁仁存老师治疗胃癌经验总结[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(8):69.  
[2] 祁玉娟. 康艾注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效观察及血清 VEGF 水平变化[J]. 中国中药杂志,2008,33(16):2051.

[3] 刘旺根,王守东,冯黎. 胃康舒宁对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡及其相关调控基因表达的影响[J]. 河南中医,2007,27(9):20.  
[4] 杨丽萍,张文娟,蒋时红,等. 胃康舒宁对大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变癌相关细胞因子的影响[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(19):1978.  
[5] 蒋时红,蔡小平,张文娟,等. 胃康舒宁联合西药治疗慢性萎缩性胃炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):196.  
[6] 周滢,周梅,段恒. 中医药治疗胃癌的理论研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):284.  
[7] 王旭旭. 胃癌中医证型分布及演变规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2011:17.  
[8] 丁圆圆. 胃癌中医证型、证候及相关性研究[D]. 长春:辽宁中医药大学,2010:7.  
[9] 徐敬宣,薛皎,钱晓萍,等. 石见穿的化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(3):587.

[责任编辑 李玉洁]

[doi] 10.11653/syfy2013110194

## Effect of Zuogui Wan on the Expression of c-Jun N-terminal Kinase in Rats with Gentamicin-induced Renal Tubular Injury

FAN Wei-min<sup>1</sup>, WANG Xiao-qin<sup>2\*</sup>

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

2. Department of Nephrology; Hospital of Traditional Chinese Medicine of Hubei Province, Wuhan 430061, China)

**[Abstract]** **Objective:** Effect of Zuogui Wan on the expression of c-Jun amino-terminal kinase (JNK) and c-Jun in rats with gentamicin-induced renal tubular injury. **Method:** Forty male Wistar rats were divided randomly into control group (C), model group (M), SP600125 group (S) and Zuoguiwan group (Z). The C group was given ip injection of 0.9% saline 2.5 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, M group was given ip injection of gentamicin sulfate 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, S group was given ip injection of gentamicin sulfate 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> and ip injection of SP600125 15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> Zuoguiwan group was given ip injection of gentamicin sulfate 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> and gavage Zuoguiwan aqueous solution 10 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>. Four groups of rats administered for 10 consecutive days. After the experiment measuring the NAG of rat. Hematoxylin-eosin to detect renal histopathology. Immunohistochemical techniques to detect JNK and c-Jun's expression of the rat kidney. Western blot techniques to detect JNK and c-Jun's expression of the rat kidney. **Result:** The results of biochemical index show: compared with the C group, the rats of M group NAG significantly increased, with a statistically significant difference ( $P < 0.01$ ); compared with the M group, the biochemical parameters improved of S group and Z group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The HE staining results show: the C group of renal tubule, renal interstitial no change; the M group of renal tubular epithelial cells swelling, vacuolar degeneration. The S group and Z group renal tubule epithelial cells slight swelling, degeneration. The immunohistochemical results show: compared with the C group, the rats of M group JNK, c-Jun abundantly expressed in the renal tubules, with a statistically significant difference ( $P < 0.01$ ); compared with the M group, protein expression was not significant in the S group and Z group, with a statistically significant difference ( $P < 0.01$ ). The results of western blot show: compared with the C group, the rats of M group JNK, c-Jun's gray values increased significantly, with a statistically significant difference ( $P < 0.01$ ); compared with the M group, the gray values of S group and Z group decreased, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The protective effect of Zuogui Wan relieved the gentamicin-induced renal tubular injury in rats, which mechanism may be involved in the inhibition of the c-Jun N-terminal kinase activation.

**[Key words]** renal tubular injury; gentamicin; Zuogui Wan; SP600125; JNK

肾脏是一个高灌注器官,具有丰富的血液循环,对缺血、梗阻、毒性等因素较为敏感,常由上述因素导致肾小管损伤而发生肾脏疾病。有报道显示,肾小管损伤是我国慢性肾脏病和急性肾损伤主要原因之一,如何更好的开展肾小管损伤机制及防治机制研究已逐渐成为学者关注的重点。

近些年许多研究证实<sup>[1-3]</sup>,c-Jun 氨基末端激酶(JNK)相关通路介导多种肾脏疾病,已成为许多医学领域研究的重点。我们在前期研究中<sup>[4]</sup>,发现左

归丸能够有效的防治血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)的升高,延缓肾衰竭,减轻肾脏受损状态。c-Jun 氨基末端激酶特异性抑制剂(SP600125)是吡啶蒽酮类化合物,能够有效的抑制 c-Jun 氨基末端激酶的表达与磷酸化,是其重要抑制剂。庆大霉素属于氨基糖苷类抗生素,具有明显肾毒性,其主要是通过造成肾小管损伤而引起肾脏损伤。本研究以庆大霉素诱导的大鼠肾损伤作为肾小管损伤动物模型,以 SP600125 为阳性对照药物,探讨左归丸对肾小管损

伤大鼠的保护作用。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级雄性 Wistar 大鼠 40 只, 体重 180-220 g, 由湖北省实验动物中心提供, 许可证号 SCXK(鄂)2008-0005。

**1.2 药物与试剂** 庆大霉素(湖北天药药业股份有限公司, 批号 11203312); 生理盐水(武汉福星生物药业有限公司, 批号 12060204); SP600125(美国 SIGMA 公司, 批号 S5567); 左归丸(河南省宛西制药股份有限公司, 批号 110621); *N*-乙酰- $\beta$ -*D*-氨基葡萄糖苷酶(NAG)试剂盒(北京华宇亿康生物工程技术有限公司, 批号 YZB/京 0230-2010); 免疫组化试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 PV-9000); DAB 显色试剂盒(黄)(武汉博士德生物工程有限公司, 批号 AR1022); JNK 抗体(美国 Santa, 批号 sc-7345); c-Jun 抗体(美国 Santa, 批号 sc-1694); GAPDH 抗体(杭州贤至生物有限公司, 批号 AB-P-R001)。

**1.3 仪器** RM 2235 轮转式病理切片机(德国, Leica), JK-6 组织摊烤片机(武汉俊杰), 抗原修复用微波炉[美的, KJ23B(C)-AN], DYY-7C 电泳仪电源, DYCZ-24DN 垂直电泳槽, DYCZ-40 电转仪(均为北京六一仪器厂), 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

## 2 方法

**2.1 分组与给药** 将 40 只大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为 4 组: 空白对照组(C 组), 模型组(M 组), SP600125 组(S 组), 左归丸组(Z 组), 每组 10 只, 普食喂养。C 组 ip 生理盐水  $2.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; M 组 ip 硫酸庆大霉素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[5]</sup>; S 组左侧 ip 硫酸庆大霉素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 2 h 后右侧 ip SP600125  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; Z 组 ip 硫酸庆大霉素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 2 h 后 ig 左归丸水溶液  $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。4 组大鼠连续给药 10 d, 给药过程中, 由于庆大霉素毒性作用, M 组、S 组、Z 组各死亡 1 只大鼠。

### 2.2 指标检测

**2.2.1 检测尿 NAG** 实验第 11 日留取大鼠尿液, 以  $1500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心后取上清液, 按照试剂盒操作方法进行检测, 并按照基本公式算出尿 NAG 值。

**2.2.2 检测肾脏组织病理** 实验第 11 日取大鼠部分肾脏组织, 进行固定、脱水、透明、透蜡、包埋、切片等过程, 按照 HE 染色步骤: 二甲苯 I(20 min)、二甲苯 II(15 min)、二甲苯 III(10 min)、无水乙醇 I(5 min)、无水乙醇 II(3 min)、95% 乙醇(1 min)、

90% 乙醇(1 min)、80% 乙醇(1 min)、70% 乙醇(1 min)、Harris 氏苏木素(7 min)、自来水洗(2 min)、1% 的盐酸乙醇(2~5 s)(分化)、自来水洗(5~7 min)(返蓝)、1% 水溶性伊红(2~4 min)、自来水洗(1 min)、95% 乙醇(1 min)、无水乙醇 I(1 min)、无水乙醇 II(2 min)、二甲苯 I(2 min)、二甲苯 II(2 min)、切片后树脂胶封片等。

**2.2.3 检测肾脏 JNK, c-Jun 表达** 实验第 11 日取大鼠部分肾脏组织, 进行固定、包埋、切片后, 按照免疫组化试剂盒操作说明, 采用 SP 二步法, 依次进行抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、添加一抗、添加聚合物辅助剂和辣根过氧化物酶标记二抗 IgG 多聚体试剂、加显色剂、复染、脱水、封片等步骤。在 400 倍光学显微镜下随机选取 10 张不同视野区域, 以胞浆、胞核呈现棕黄色为阳性标志, 采用 Image-pro Plus 6.0 图像分析软件测定阳性染色表达。

**2.2.4 检测肾脏 JNK, c-Jun 蛋白定量** 实验第 11 日取大鼠部分肾脏组织, 按照电泳、转膜、封闭、添加一抗和二抗、显色曝光等常规步骤, 采用 BandScan 分析胶片灰度值, 以目的条带与 GAPDH 条带灰度值比较测定蛋白定量。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件包, 所有计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 尿 NAG 酶比较** 与空白对照组比较, M 组尿 NAG 明显升高, 具有显著统计学差异( $P < 0.01$ ); 与 M 组比较, SP600125 组与左归丸组尿 NAG 酶下降, 具有统计学差异( $P < 0.05$ ); SP600125 组与左归丸组相比较, 无统计学差异。见表 1。

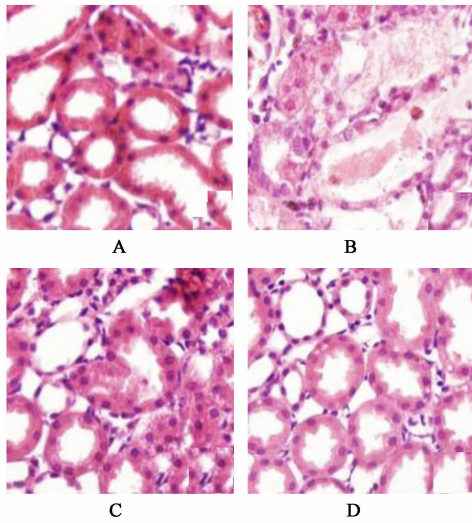
**3.2 肾脏组织病理比较** 空白对照组肾小管、肾间质部位无特殊改变; M 组肾小管上皮细胞出现空泡变性、管腔受损, 出现大量炎性细胞浸润, 甚至出现上皮细胞的坏死; SP600125 组肾小管上皮细胞轻微肿胀、变性; 左归丸组肾小管少量炎性细胞浸润, 较少肿胀变性。见图 1。

**3.3 肾脏 JNK, c-Jun 表达比较** 空白对照组大鼠肾脏 JNK, c-Jun 阳性表达较少; 模型组大鼠肾脏 JNK, c-Jun 有大量表达, 主要在肾小管管腔、管周等部位; 而 SP600125 组和左归丸组大鼠肾脏 JNK, c-Jun 有少量表达, 肾小管有散在的棕黄色颗粒表达。经过 Image pro-Plus 6.0 图像软件分析测量累积吸光度总数(IA)后, 与空白对照组比较, 模型组 JNK,

表 1 各组大鼠尿 NAG 酶值、肾脏免疫组化 JNK, c-Jun 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	n	NAG 酶/ $U \cdot L^{-1}$	JNK/IA	c-Jun/IA
空白对照	-	10	$7.49 \pm 0.74$	$5\ 329 \pm 1\ 265$	$7\ 626 \pm 1\ 424$
模型	-	9	$10.29 \pm 1.69^{1)}$	$10\ 436 \pm 1\ 774^{1)}$	$11\ 755 \pm 1\ 836^{1)}$
SP600125	0.015	9	$8.76 \pm 1.21^{2)}$	$8\ 683 \pm 1\ 789^{3)}$	$9\ 214 \pm 1\ 749^{3)}$
左归丸	10	9	$8.83 \pm 1.16^{2)}$	$8\ 351 \pm 1\ 757^{3)}$	$9\ 514 \pm 1\ 597^{3)}$

注:与空白对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。



A. 空白对照组; B. 模型组; C. SP600125 组  $15\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ;  
D. 左归丸组  $10\ g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  (图 2~3 同)  
图 1 各组大鼠肾脏病理比较(HE 染色,  $\times 400$ )

c-Jun 大量表达,具有统计学差异 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,SP600125 组与左归丸组 JNK, c-Jun 显著下降,具有统计学差异 ( $P < 0.01$ );左归丸组与 SP600125 组比较,无统计学差异。见表 1,图 2~3。

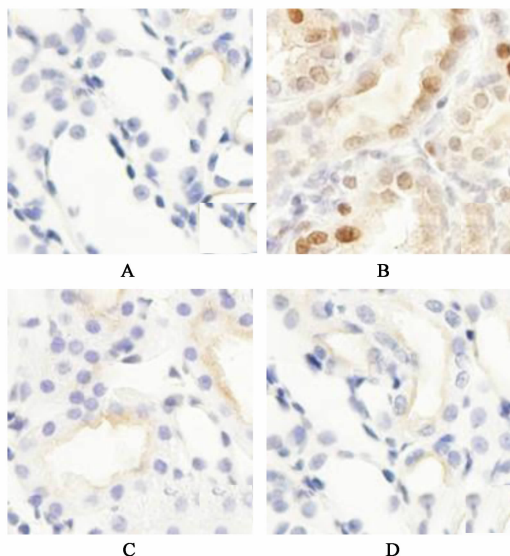


图 2 各组大鼠肾脏 JNK 表达(SP 法,  $\times 400$ )

### 3.4 肾脏 JNK, c-Jun 蛋白定量比较 与空白对照

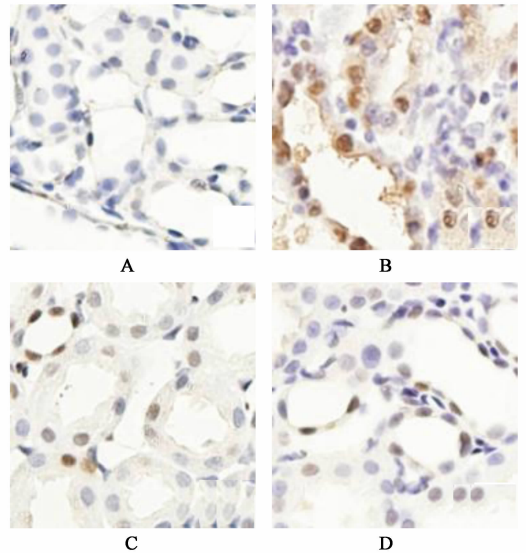
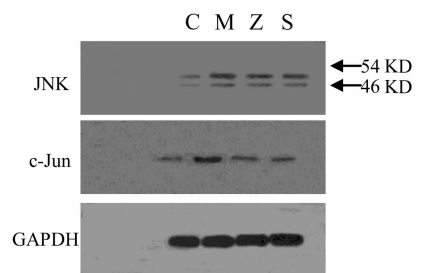


图 3 各组大鼠肾脏 c-Jun 表达(SP 法,  $\times 400$ )

组比较,模型组肾脏 JNK, c-Jun 蛋白表达均显著升高,具有显著统计学差异 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,SP600125 组与左归丸组肾脏 JNK, c-Jun 蛋白表达明显下降 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。见图 4,表 2。



C. 空白对照组; M. 模型组;  
S. SP600125 组  $15\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ; Z. 左归丸组  $10\ g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。

图 4 各组大鼠肾脏 JNK, c-Jun 蛋白定量表达

## 4 讨论

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的一种,主要分布于胞质内,当受到外界如细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1, EGF 等)、热休克、氧化应激、高渗透压、紫外线照射、脂多糖等刺激后, JNK 迅速的积聚于胞核内,导致相应基因底物的改变而发生作用<sup>[6]</sup>。c-Jun 蛋

表 2 各组大鼠肾脏 JNK, c-Jun 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	n	JNK 54 KD 灰度	JNK 46 KD 灰度	c-Jun 灰度
空白对照	-	10	0.085 ± 0.011	0.047 ± 0.013	0.097 ± 0.023
模型	-	9	0.169 ± 0.016 <sup>1)</sup>	0.093 ± 0.013 <sup>1)</sup>	0.169 ± 0.022 <sup>1)</sup>
SP600125	0.015	9	0.139 ± 0.013 <sup>2)</sup>	0.064 ± 0.015 <sup>2)</sup>	0.128 ± 0.024 <sup>2)</sup>
左归丸	10	9	0.152 ± 0.013 <sup>3)</sup>	0.077 ± 0.020 <sup>3)</sup>	0.136 ± 0.020 <sup>2)</sup>

注:与空白对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.01;与模型组比较<sup>2)</sup> P < 0.01, <sup>3)</sup> P < 0.05。

白属于即刻早期基因(IEGs)的一种,已有研究证实其与多种组织损伤有关<sup>[7]</sup>。当受到细胞外刺激后,活化的 JNK 又可以激活下游靶基因 c-Jun,从而有效的增加下游 AP-1 结合活动而使 c-Jun 表达增强,最终激活 c-Jun 氨基末端激酶信号转导通路而发生生物学效应。

中医认为,肾为先天之本,肾中精气为人身之本。肾小管损伤后,上皮细胞出现凋亡与坏死,肾中精气受损,而呈现肾精亏虚之象。左归丸是中医传统补肾名方,由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟板等组成,方中熟地黄滋阴补肾、益精填髓为主药,菟丝子温阳补肾、枸杞子滋肾补精、龟板滋阴潜阳、鹿角胶助肾阳、填精血,四药共为辅药。山茱萸温肾涩精、山药滋肾补脾固精、牛膝补肝肾,全方共奏补精生髓、壮元益肾的功效。王伯成等<sup>[8]</sup>在临床上以左归丸加味方治疗慢性肾病蛋白尿 68 例取得了较好的疗效。刘立萍等<sup>[9]</sup>证实左归丸含药血清对 C3T3 成骨细胞分化中的干预是由于部分 JNK 通路的激活,在分子生物学层面探讨左归丸对 JNK 通路的作用。SP600125 是 JNK 通路特异性抑制剂,能通过与 JNK 激酶竞争 ATP 结合位点,实现对 JNK 激酶的抑制<sup>[10]</sup>。

在本研究中,发现左归丸组能够有效降低尿 NAG 酶水平,与模型组相比具有统计学差异(P < 0.05),提示其对肾小管损伤具有很好的保护作用。在病理形态学中,左归丸组肾小管出现轻微空泡变性和肿胀,而模型组肾小管上皮细胞受损,有大量空泡变性和炎性细胞浸润,甚至出现上皮细胞的坏死。在免疫组化与免疫印迹杂交结果中,JNK 和 c-Jun 蛋白在模型组肾小管表达较多,而左归丸组和 SP600125 组表达较少,统计学比较有显著统计学差异(P < 0.01 或 P < 0.05),提示在庆大霉素诱导的肾小管损伤中,激活的 JNK 参与了其损伤过程。而左归丸与 SP600125 对庆大霉素所致肾小管损伤大鼠的保护作用可能与抑制 JNK 活化有关。

[参考文献]

[1] 王艳,夏安周,姬怀雪,等. JNK 激酶抑制剂抑制大鼠肾脏缺血再灌注诱导的肾小管上皮细胞凋亡[J]. 基础医学与临床,2008,28(3):278.

[2] Qi W, Mu J, Luo Z F, et al. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetes rats induced by streptozotocin by regulating the endoplasmic reticulum stress inflammatory response. [J]. Metabolism,2011,60(4):594.

[3] Lim A K, Ma F Y, Nikolic-Paterson D J, et al. Evaluation of JNK blockade as an early intervention treatment for type 1 diabetic nephropathy in hypertensive rats[J]. Am J Nephrol,2011,34(4):337.

[4] 王小琴,袁军,马晓红,等. 左归丸对 5/6 肾大部切除模型并肾性骨病大鼠骨代谢指标的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(7):584.

[5] Ozbek E, Cekmen M, Ilbey Y O, et al. Atorvastatin prevents gentamicin-induced renal damage in rats through the inhibition of p38-MAPK and NF-kappa B pathways[J]. Renal Failure,2009,31(5):381.

[6] 何跃,陈洁,袁援生. JNK 信号通路在临床中的研究进展[J]. 医学综述,2010,16(4):507.

[7] Guan Q H, Pei D S, Zhang Q G, et al. The neuroprotective action of Sp600125, a new inhibitor of JNK, on transient brain is chemia/reperfusion-induced neuronal death in rat hippocampal CA1 vianuclear and non-nuclear pathways [J]. Brain Res, 2005, 1035(1):51.

[8] 王伯成,郭胜. 左归丸加味治疗慢性肾病蛋白尿 68 例[J]. 浙江中医杂志,2008,43(12):700.

[9] 刘立萍,任艳玲,李然,等. JNK 通路对左归丸含药血清调控 MC3T3 成骨细胞 Runx2 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):143.

[10] Bennett B L, Sasaki D T, Murray B W, et al. SP600125, an anthracycline inhibitor of Jun N-terminal kinase[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001,98(24):13681.

[责任编辑 聂淑琴]