

复肾颗粒对肾间质纤维化大鼠肾脏的保护作用

刘明龙¹, 曾永祥², 刘天喜^{1*}, 卢守燕¹, 李建华¹

(1. 兰州大学第一医院肾病科, 兰州 730000; 2. 甘肃省医疗器械检测中心, 兰州 730000)

[摘要] 目的: 观察复肾颗粒在肾间质纤维化过程中对转化生长因子 β 激活激酶(TAK1)表达的影响及其可能的肾脏保护作用机制。方法: 采用单侧输尿管结扎(UUO)致肾间质纤维化大鼠模型, 将 60 只大鼠随机分为 6 组: 假手术组(N)、模型组(M, UUO 组)、福辛普利组[F0, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]、复肾颗粒 1 组(F1, $7.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、复肾颗粒 2 组(F2, $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、复肾颗粒 3 组(F3, $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。14 d 后处死大鼠, 取结扎侧肾组织采用 HE 及 Masson 染色观察病理变化, RT-PCR 和 Western-blotting 检测肾组织 TAK1 和 α -SMA 的表达。结果: 模型组大鼠肾纤维化程度及肾组织 TAK1 和 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达较假手术组显著升高($P < 0.01$), 复肾颗粒各组及福辛普利组较模型组显著降低, 尤以复肾颗粒 2 组为甚($P < 0.01, P < 0.05$)。结论: 复肾颗粒可能通过降低 TAK1 和 α -SMA 的含量而起到减轻肾间质纤维化病程进展的作用, 推测其抑制 TAK1 和 α -SMA 表达上调的作用可能是其抗肾小管间质纤维化的机制之一。

[关键词] 复肾颗粒; 单侧输尿管结扎; 肾间质纤维化; 转化生长因子 β 激活激酶

[中图分类号] R 285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0207-05

Protective Effect of Fushen Granule on Renal Tubulointerstitial Fibrosis in Rat

LIU Ming-long¹, ZENG Yong-xiang², LIU Tian-xi^{1*}, LU Shou-yan¹, LI Jian-hua¹

(1. Department of Nephrology, First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Medical Device Testing Center of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Fushen Granule on the expression of TAK1 and during renal interstitial fibrosis in rat and explore the possible mechanism. **Method:** Rat model of renal interstitial fibrosis was produced by unilateral ureter obstruction (UUO). 60 Sprague-Wistar male rats were randomly divided into six groups: sham group (N), UUO model group (M), foscinopril group (F0, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), Fushen Granule group 1 (F1, $7.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), Fushen Granule group 2 (F2, $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and Fushen Granule group 3 (F3, $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). All the rats were sacrificed at 14 days after UUO. It was carried out to measure the level of tubulointerstitial damage by HE and Masson staining. The mRNA and protein expression of TAK1 and α -SMA was detected by real-time PCR and Western blot. **Result:** The renal interstitial fibrotic area and the expression of TAK1 and α -SMA in M group were significantly higher than that in the sham group ($P < 0.01$). In comparison with M group, each intervention group with Fushen Granule or with foscinopril could markedly decreased the expression of TAK1 and α -SMA, especially in Fushen Granule group 2 ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Fushen Granule may downregulate the levels of TAK1 and decrease renal interstitial fibrosis. It is inferred that it may be one of the mechanisms for Fushen Granule to suppress renal tubular damage and interstitial fibrosis.

[Key words] Fushen Granule; unilateral ureter obstruction; renal interstitial; TGF β -activated kinase

[收稿日期] 20100203(001)

[基金项目] 甘肃省卫生厅中医药科研基金资助项目(GZK-2010-22)

[通讯作者] * 刘天喜, 副主任医师, 主要从事肾脏病方面的研究, Tel: (0931) 8625200-6037, 13919060937, E-mail: landaliuminglong@163.com

肾间质纤维化(RIF)是多种肾脏疾病发展至终末期肾衰竭的共同通路,阻止或延缓肾小管间质纤维化对慢性肾衰竭的防治具有重要现实意义。复肾颗粒主要由生黄芪、丹参、川芎、大黄、鳖甲等药物组成,具有良好的抗肾间质纤维化的作用^[1],然而其作用机制尚不清楚。因此,该实验通过观察复肾颗粒对致纤维化因子转化生长因子 β 激活激酶(TAK1)及 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达的影响^[2-3],进一步探讨中药方剂在单侧输尿管结扎术致肾纤维化的防治作用及其可能机制,为临床肾间质纤维化的治疗提供理论及实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物 复肾颗粒(兰州大学第一医院药剂科提供),福辛普利(中美上海施贵宝制药有限公司)。

1.2 动物 雄性 Wistar 大鼠 60 只,SPF 级,体重 160~180 g,由兰州大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(甘)2004-2006。

1.3 试剂 Trizol(美国 Invitrogen),PCR 引物(上海生工),兔抗大鼠 TAK1 多克隆抗体、鼠抗 TGF- β 1, α -SMA 和 β -actin 单克隆抗体(美国 Cell Signaling),HRP 标记羊抗兔、抗鼠 IgG 二抗(美国 Santa Cruz),ECL Plus 化学发光试剂盒(美国 Millipore),RIPA 裂解液、脱脂奶粉(北京普利莱)。

1.4 动物模型制备 大鼠 ip 5% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,俯卧位固定于手术台上,常规消毒,左肋下纵行切口,钝性分离并暴露左输尿管,用 4-0 线沿输尿管中、上 1/3 处结扎两道,在两结扎点之间剪断输尿管,然后逐层缝合;假手术组仅游离左侧输尿管。

1.5 分组与给药 大鼠适应性饲养一周后,随机分为 6 组:假手术组(N)、模型组(M,UUO 组)、福辛普利组(F0,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、复肾颗粒 1 组(F1,7.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)、复肾颗粒 2 组(F2,15 g·kg⁻¹·d⁻¹)、复肾颗粒 3 组(F3,30 g·kg⁻¹·d⁻¹)。治疗组于术前 1 d 开始 ig,假手术组及模型组均以等量生理盐水 ig。UUO 术后 14 d 处死大鼠,取左肾组织,部分以 4% 多聚甲醛固定,常规脱水、包埋,用于 HE 及 Masson 染色,其余组织迅速置于液氮中冻存以提取蛋白及 mRNA。

1.6 检测指标

1.6.1 肾脏组织病理 肾组织经 HE 及 Masson 染色,光镜下每张切片随机选择 10 个不重叠的 400 倍

视野观察其病理损害。依据小管扩张或萎缩变性、间质炎性细胞浸润及间质纤维化等表现的范围及程度,作为小管间质损伤程度进行评分,按 0~3 分评定:0 分:正常或肾小管无明显改变;1 分:上皮细胞轻度萎缩变性,少量炎性细胞浸润,纤维组织轻度增生,病变范围 < 25%;2 分:上皮细胞中度萎缩、变性,轻度坏死,炎性细胞浸润较多,纤维组织中度增生,病变范围 25%~50%;3 分:小管上皮细胞萎缩、变性,坏死较重,大量炎性细胞浸润,纤维组织重度增生,病变范围 > 50%。

1.6.2 实时荧光定量 PCR 法检测 各组 TAK1 mRNA 和 α -SMA mRNA Trizol 法提取总 RNA,用紫外分光光度计测定 RNA 纯度及浓度,两步法 Real Time PCR 反应在 Rotor-Gene 3000 荧光实时定量 PCR 仪(Corbett Research)上进行。取 2 μ g 总 RNA 利用反转录酶 PrimeScriptTM Buffer 进行逆转录反应,将 mRNA 反转录合成 cDNA,然后以 25 μ L 体系进行 PCR 扩增,扩增条件为:预变性 95 $^{\circ}$ C 10 s,变性 95 $^{\circ}$ C 5 s,退火、延伸 60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环。每个样本重复 3 次,以 β -actin 为内参照,采用相对定量的 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法分析 PCR 结果。RT-PCR 反应引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列及扩增片段

引物名称	引物序列(5'-3')	扩增片段/bp
TAK1	正义链 CCATCCCAATGGCGTATCTTACA	190
	反义链 TCATCTGGTCCAATTCTGCAA	
β -actin	正义链 GCAAGCAGGAGTATGACGAGT	112
	反义链 CTGCCCAAAGTTAGGTTTTGTC	
α -SMA	正义链 ACTGGTATTGTCTGGACTCAA	254
	反义链 TGATGCTGCTATAGCTGGTTTC	

1.6.3 Western-blotting 法检测 各组 TGF- β 1, TAK1 和 α -SMA 蛋白 肾组织匀浆后取上清液,用 BCA 法检测蛋白质浓度。蛋白样品经 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳后转移至 PVDF 膜上,用 5% 的脱脂奶粉室温下封闭 2 h,将膜用纯化的 TGF- β 1(1:1 000),TAK1(1:500), α -SMA(1:1 000)抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 洗 3 次 \times 10 min,再用辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:5 000)孵育 90 min, TBST 洗 3 次 \times 10 min,加入免疫印迹化学发光试剂,暗室显影,扫描图像,对照 Marker 确定特异性目的条带。同一张膜曝光后以 0.5% SDS 洗脱抗体,再以 β -actin 抗体(1:1 000)孵

育杂交,作为内参照。目的蛋白条带与内参条带的累积吸光度(A)比值为最终结果。

1.7 统计学分析 应用 SPSS16.0 软件,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据比较采用单因素方差分析,两组间比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 肾组织病理改变 肉眼:假手术组大鼠左侧肾脏大小形态正常,颜色暗红;模型组及治疗组左肾体积明显增大,颜色变浅,有浑浊尿液滞留,肾皮质变薄,肾盂扩张。HE:假手术组肾小管上皮细胞排列整齐,偶见空泡变性,小管间质无炎性细胞浸润;模型组肾小管上皮细胞肿胀,部分坏死,部分肾小管萎缩,管腔扩张,间质明显增宽,炎性细胞浸润,纤维组织增生,成纤维细胞增多;各治疗组肾小管上皮细胞以变性为主,坏死少见,部分肾小管扩张,萎缩的肾小管数量明显减少,少量炎性细胞浸润,纤维组织增生减轻,病变较模型组减轻,尤以复肾颗粒 2 组为甚。Masson:假手术组胶原主要位于肾小管基底膜、肾小囊、系膜区及小血管周围,间质很少有胶原表达;模型组肾间质中有大量胶原沉积,染成蓝色,纤维化明显;各治疗组肾间质中胶原表达及纤维化程度明显减轻。见表 2 及图 1。

2.2 各组大鼠肾组织 TAK1, α -SMA mRNA 的表达

TAK1 mRNA 在假手术组有少量基础表达,模型组表达明显升高($P < 0.01$),复肾颗粒各剂量组及福辛普利治疗后其表达下调,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),其中复肾颗粒 2 组 TAK1

表 2 各组大鼠肾小管间质损伤评分($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	鼠数 /只	小管间质 损伤评分
假手术	—	8	0.475 ± 0.058
模型(UUO 组)	—	12	2.144 ± 0.192 ¹⁾
福辛普利	0.01	10	1.744 ± 0.018 ^{1,2,3)}
复肾颗粒 1	7.5	10	1.842 ± 0.024 ^{1,2)}
复肾颗粒 2	15	10	1.657 ± 0.038 ^{1,2,4)}
复肾颗粒 3	30	10	1.751 ± 0.036 ^{1,2,3)}

注:与假手术组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.01$;与复肾颗粒 1 组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (下同)。

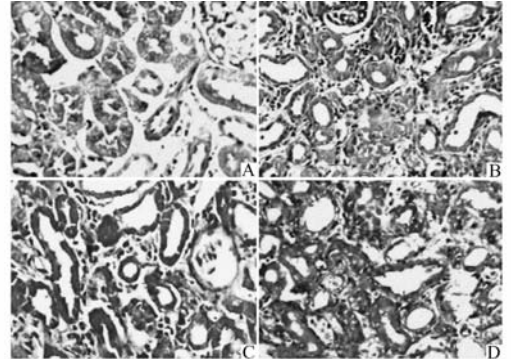


图 1 各组大鼠肾小管间质病变(Masson × 400)

A. 假手术组;

B. 模型组; C. 福辛普利组; D. 复肾颗粒 2 组

mRNA 的表达量低于复肾颗粒 1 组、复肾颗粒 3 组及福辛普利组($P < 0.05$)。

α -SMA mRNA 检测结果显示,假手术组为弱表达,结扎输尿管后模型组的表达明显升高($P < 0.01$),各药物组治疗后表达明显降低,以复肾颗粒 2 组为甚,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 各组大鼠肾组织 TAK1, α -SMA mRNA 的表达($2^{-\Delta\Delta Ct}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	鼠数/只	TAK1	α -SMA
假手术	—	8	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
模型(UUO 组)	—	12	18.621 ± 1.569 ¹⁾	12.559 ± 1.194 ¹⁾
福辛普利	0.01	10	8.273 ± 0.634 ^{1,2)}	5.669 ± 0.695 ^{1,2)}
复肾颗粒 1	7.5	10	10.335 ± 1.010 ^{1,2)}	7.379 ± 0.713 ^{1,2,4)}
复肾颗粒 2	15	10	8.151 ± 0.669 ^{1,2,3)}	5.146 ± 0.653 ^{1,2,4)}
复肾颗粒 3	30	10	9.470 ± 1.005 ^{1,2,5)}	6.423 ± 0.802 ^{1,2,5)}

注:与福辛普利组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (下同)。

2.3 各组大鼠肾组织 TGF- β 1, TAK1, α -SMA 蛋白的表达 TGF- β 1, TAK1, α -SMA 蛋白在假手术组弱表达,模型组表达明显升高($P < 0.01$),各药物组治疗后表达明显下调,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),以复肾颗粒 2 组为甚。见表 4

及图 2。

3 讨论

众多研究表明,细胞因子转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 在肾间质纤维化的发生、发展中具有重要作用,阻断 TGF- β 1 活性被认为可以防治肾间质纤

表 4 各组大鼠肾组织 TGF-β1, TAK1, α-SMA 蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	鼠数/只	TGF-β1/β-actin	TAK1/β-actin	α-SMA/β-actin
假手术	—	8	0.435 ± 0.038	0.815 ± 0.095	0.256 ± 0.064
模型(UUO 组)	—	12	0.782 ± 0.034 ¹⁾	1.585 ± 0.139 ¹⁾	1.582 ± 0.101 ¹⁾
福辛普利	0.01	10	0.667 ± 0.025 ^{1,2)}	1.431 ± 0.058 ^{1,2)}	0.847 ± 0.093 ^{1,2)}
复肾颗粒 1	7.5	10	0.696 ± 0.016 ^{1,2)}	1.465 ± 0.041 ^{1,2)}	0.929 ± 0.084 ^{1,2,5)}
复肾颗粒 2	15	10	0.608 ± 0.023 ^{1,2,4,5)}	1.336 ± 0.060 ^{1,2,4,5)}	0.745 ± 0.063 ^{1,2,4,5)}
复肾颗粒 3	30	10	0.651 ± 0.020 ^{1,2)}	1.421 ± 0.039 ^{1,2)}	0.826 ± 0.087 ^{1,2,4)}

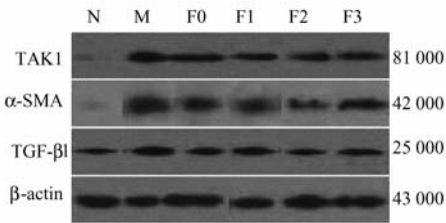


图 2 各组大鼠 TGF-β1, TAK1, α-SMA 蛋白表达 (Western 印迹)

纤维化^[4]。作者已知肌成纤维细胞的出现是肾纤维化发生的一个重要标志,它的形成、增殖是肾小管间质纤维化的重要病理生理过程,是在多种细胞因子如 TGF-β1 的刺激下,由成纤维细胞、肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞发生表型转换而成,而 α-SMA 已被公认为是肌成纤维细胞的标志蛋白^[5]。有研究表明,TGF-β1, α-SMA 与肾小管间质纤维化的程度成正相关^[6]。TAK1 是丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 (MAPKKK) 家族成员之一,能被多种细胞因子包括 TGF-β1 激活参与不同的信号通路^[7]。目前认为 TAK1 与许多疾病的发生发展密切相关,包括肿瘤、慢性疾病等,最近研究表明,TAK1 在许多肾脏疾病中也起着至关重要的作用。TGF-β1 可通过激活 TAK1 介导的 MKK3 途径活化,使小鼠系膜细胞内源性 TAK1 表达活化并增加,由此产生级联放大反应,活化 MKK3-P38-MAPK 途径产生 I 型胶原^[8]。

复肾颗粒主要由生黄芪、丹参、川芎、大黄、鳖甲等药物组成,具有通腑降浊、补气益肾、活血化瘀、消炎解毒之功效。已有的临床研究表明,川芎嗪可通过降低肾组织中促纤维化因子 TGF-β1 含量而达到抗肾间质纤维化的作用^[9]。中药芪红合剂可通过抑制肾组织中结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达,起到减轻肾间质纤维化病变程度的作用^[10]。复方鳖甲软肝片可通过抑制核转录因子-κB (NF-κB) 的过度表达而减轻肾纤维化的病程进展^[11]。复肾颗粒是以上有效中药单体的组合方剂,推测其具有改善肾

小管间质纤维化和肾小球硬化的作用,值得研究。

UUO 模型是目前国际公认的致肾间质纤维化模型,作者通过观察 UUO 术后 14 d 的大鼠,从病理上得出梗阻侧肾脏肾小管扩张或萎缩、炎性细胞浸润、间质增宽及胶原大量沉积,说明肾间质纤维化模型制备成功。本实验 RT-PCR 及 western-blot 研究结果显示,模型组 TGF-β1, TAK1 与 α-SMA 的表达较假手术组明显升高,经药物干预后,TGF-β1, TAK1 与 α-SMA 的表达下降。这说明在疾病状态下,TAK1 与 α-SMA 蛋白表达的增加是放大了促纤维化因子 TGF-β1 信号活化的重要机制之一。同时也说明,TAK1 和 α-SMA 的表达增加可能与 TGF-β1 等致纤维化因子通过 TAK1 介导的固有细胞-肌成纤维细胞转分化过程有关。这些研究结果与我们在体外实验通过 TAK1RNA 干扰由 TGFβ1 诱导人肾小管上皮细胞 (HK-2) 增殖的实验结果是一致的,进一步证实了 TAK1 与肾小管上皮细胞表型转化之间的关系。另外,在用不同剂量组复肾颗粒干预的过程中,我们发现复肾颗粒中剂量组较其他各组能更好的抑制 TAK1 和 α-SMA 的表达,表现为剂量依赖性的关系,由此可见,复肾颗粒对肾间质纤维化大鼠有肯定疗效的可能机制之一是通过抑制 TAK1 和 α-SMA 的表达而实现的。

[参考文献]

[1] 张翠,董佳涛,王海英. 通腑泄浊汤对肾间质纤维化大鼠 α-SMA, LN, Col III 表达的影响[J]. 中成药, 2008, 30 (11): 1584.
[2] Shin MS, Singhirunnusorn P, Sugishima Y, et al. Cross interference with TNF-alpha-induced TAK1 activation via EGFR-mediated p38 phosphorylation of TAK1-binding protein 1 [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793 (7): 1156.

(下转第 214 页)

作为消癥汤治疗子宫内膜异位症的观察指标。

动物实验研究表明,西药对照组、中药高剂量组及中药低剂量组造模动物腹腔液中 $PGF_{2\alpha}$ 含量均明显低于生理盐水组 ($P < 0.01$)。中药高、低剂量组与西药对照组相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。上述研究结果表明,消癥汤能够降低子宫内膜异位症腹腔液中 $PGF_{2\alpha}$ 含量,从而达到治疗作用。

动物实验发现,西药对照组、中药高剂量组和中药低剂量组,异位内膜腺上皮层明显变薄,腺体较少甚至缺失,细胞呈矮柱状甚至扁平状松散排列,核不规则,位置不定,胞质嗜碱性增加,个别部位可见有凋亡形态特征的细胞,细胞缩小,核浓染,胞膜皱缩。上述研究结果表明,消癥汤对异位子宫内膜具有一定的抑制作用。

综上所述,消癥汤治疗子宫内膜异位症可能是通过降低模型鼠血清 CA_{125} 水平、腹腔液中 $PGF_{2\alpha}$ 含量,抑制异位子宫内膜的异常增生而实现的。

[参考文献]

[1] 曲军英. 卵巢子宫内膜异位囊肿研究进展[J]. 福建医科大学学报, 2000, 34(9): 318.
[2] Jones R C. The effect of a luteinizing hormone releasing hormon (LRH) agonist (Wy240, 972), levonorgestrel, danazolan ovariectomy on experimental endometriosis in

the rat[J]. Acta Endocrinol, 1984, 106(2): 282.

[3] 张薇, 沈洪沁, 黄启玲, 等. 非动情期 SD 大鼠子宫内膜异位症模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(1): 21.
[4] McBean J H, Brumsted J R. *In vitro* CA_{125} secretion by endometrium from women with advanced endometriosis Fertile Steril, 1993, 95(1): 891.
[5] 巫云. 血清 CA_{125} 检测对子宫内膜异位症的临床诊断价值[J]. 交通医学, 2003, 17(5): 5351.
[6] 曹立幸, 韩冰, 李同玺, 等. 妇痛宁对大鼠子宫内膜异位症 CA_{125} 水平影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(5): 31.
[7] 乐杰. 子宫内膜异位症和子宫腺肌病妇产科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 13.
[8] 熊光武, 史常旭. 子宫内膜异位症致不孕的机理探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1997, 13(6): 339.
[9] 王琳, 史常旭. 子宫内膜异位症导致不孕的原因探讨[J]. 第三军医大学学报, 1996. 18(10): 433.
[10] 张人捷. 子宫内膜异位症的子宫在位内膜和异位内膜结节的前列腺素测定[J]. 中华妇产科杂志, 1984, 19(2): 931.
[11] 熊光武, 史常旭. 腹腔液前列腺素和吞噬细胞在子宫内膜异位症致不孕中的作用[J]. 重庆医学, 1995, 24(1): 521.

[责任编辑 邹晓翠]

(上接第 210 页)

[3] Li J, Zhang Z, Wang D, *et al.* TGF- β 1/Smads signaling stimulates renal interstitial fibrosis in experimental AAN[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2009, 29(5): 280.
[4] Hills C E, Squires P E. TGF- β 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Therapeutic Intervention in Diabetic Nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(1): 68.
[5] Veerasamy M, Nguyen T Q, Motazed R, *et al.* Differential regulation of E-cadherin and alpha-smooth muscle actin by BMP 7 in human renal proximal tubule epithelial cells and its implication in renal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(5): F1238.
[6] 杨晓萍, 林智峰, 张春江, 等. 肾间质纤维化动物模型中整合素连接激酶及相关因子的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(2): 258.
[7] Lluis JM, Nachbur U, Cook WD, *et al.* TAK1 is required

for survival of mouse fibroblasts treated with TRAIL, and does so by NF- κ B dependent induction of Cflipl1[J]. PloS One, 2010, 5(1): e8620.

[8] Kim SI, Kwak JH, Wang L, *et al.* Protein phosphatase 2A is a negative regulator of transforming growth factor- β 1-induced TAK1 activation in mesangial cells[J]. J Biol Chem, 2008, 283(16): 10753.
[9] 陆敏, 周娟, 王飞, 等. 川芎嗪对肾间质纤维化模型大鼠 Smad 和 SnoN 蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 84.
[10] 董华玲, 马华. 中药芪红合剂对肾间质纤维化模型大鼠肾组织中 CTGF 表达的影响[J]. 中外医疗, 2009, (4): 10.
[11] 谷海瑛, 赵宗江, 杨美娟. 复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎大鼠肾组织 NF- κ B 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3): 137.

[责任编辑 聂淑琴]