

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.004

# 丹酚酸 A、C 分子药对配伍对 HK-2 细胞 CCL2、CXCL10 的调节及抗氧化作用\*

陈雨思,李 均<sup>△</sup>,邹朝霞

(遵义医学院珠海校区,广东珠海 519000)

**[摘要]** **目的** 研究丹酚酸 A、C 分子配伍对人血清清蛋白(HSA)干预人肾小管上皮细胞(HK-2)细胞炎症趋化因子 CCL2 和 CXCL10 的调节作用,探索丹酚酸 A、C 分子药对配伍的抗炎及抗氧化作用。**方法** 将培养的肾小管上皮细胞分为 5 组,即对照组、模型组、丹酚酸 A 组(20 μmol/L)、丹酚酸 C 组(20 μmol/L)、丹酚酸 A+C 组(丹酚酸 A 和 C 各 10 μmol/L)。除对照组外,其余组分别加入 HSA 干预 24、48、72 h,各治疗组同时加入药物治疗。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测单核细胞趋化蛋白-1(CCL2)、CC 趋化因子 7(CCL7)及 CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)水平;分别采用水溶性四唑盐法(WST-1 法)、二硫代二硝基苯甲酸法(DTNB 法)、硫代巴比妥酸法(TBA 法)检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平。**结果** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 CCL2、CCL7、CXCL10、MDA 水平明显增多,GSH、SOD 水平明显减少( $P<0.05$ )。与模型组比较,各治疗组 CCL2、CCL7、CXCL10、MDA 水平相对减少,GSH、SOD 水平相对增多( $P<0.05$ )。各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 CCL2、CCL7、CXCL10、MDA 水平低于丹酚酸 A、C 组( $P<0.05$ ),GSH、SOD 水平高于丹酚酸 A、C 组( $P<0.05$ )。**结论** 丹酚酸 A、C 分子药对配伍可能通过减少炎症趋化因子的表达及抗氧化来改善肾纤维化。

**[关键词]** 肾小管上皮细胞;丹酚酸;CXC 趋化因子配体 10;谷胱甘肽;丙二醛

**[中图分类号]** R285.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1595-04

## Regulation of salvianolic acid A,C molecular pair-drug compatibility on CCL2 and CXCL10 in HK-2 cells and antioxidation\*

Chen Yusi, Li Jun<sup>△</sup>, Zou Zhaoxia

(Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the regulation effect of salvianolic acid A and C molecular compatibility on inflammatory chemokine monocyte chemotaxis protein 1(CCL2) and CXC chemokine ligand 10(CXCL10) in human renal tubular epithelial(HK-2) cells intervened by human serum albumin(HSA),and to explore the anti-inflammatory and antioxidation effects of salvianolic acid A,C molecular medicine-pair compatibility. **Methods** The cultured human renal tubular epithelial cells were randomly divided into 5 groups:control group,model group,salvianolic acid A group(20 μmol/L),salvianolic acid C group(20 μmol/L),salvianolic acid A+C group(10 μmol/L salvianolic acid A+10 μmol/L salvianolic acid C). Except for the control group,the other groups were added with HSA intervention for 24,48,72 h,then the each treatment group was simultaneously added with the drug treatment. The enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) method was used to detect the expression of CCL2,CC chemokine 7(CCL7) and CXCL10,and SOD,GSH and MDA were detected by WST-1,DTNB,TBA. **Results** Compared with the control group,the levels of CCL2,CCL7,CXCL10 and MDA at 3 time points of 24,48 72 h in other groups were significantly increased,while the GSH and SOD levels were significantly decreased( $P<0.05$ ). Compared with the model group,the levels of CCL2,CCL7,CXCL10 and MDA in each treatment group were relatively decreased,while the GSH and SOD levels were relatively increased( $P<0.05$ ). In the comparison of various treatment groups,the levels of CCL2,CCL7,CXCL10 and MDA in the salvianolic acid A+C group were lower than those in the salvianolic acid A group and salvianolic acid C group( $P<0.05$ ),while the GSH and SOD levels were higher than those in the salvianolic acid A group and salvianolic acid C group( $P<0.05$ ). **Conclusion** The salvianolic acid A and B molecular medicine-pair compatibility may improve renal fibrosis by decreasing the expression of inflammatory chemokines and antioxidation.

**[Key words]** renal tubular epithelial cells;salvianolic acid;CXCL10;GSH;MDA

近年来,随着生活方式的转变,慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)的发病率不断增加,我国 CKD 的发病率为 10.8%,据估算将有 100 万人口将进入终末期肾病,最终只能肾替代治疗,增加沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。肾纤维化为不同类型的慢性肾脏病发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的主要病理表现。丹参提取物包括脂溶性成分和水溶性成分,其中水溶性活性成分主要包括丹酚酸 A、丹酚酸 B 和丹酚酸

C,脂溶性成分主要是丹参酮,丹参水溶性提取物的作用主要表现在抗氧化、抗凝血及保护细胞等,脂溶性提取物丹参酮主要有改善血液循环、抗炎等作用<sup>[2]</sup>。课题组前期的研究证实:丹酚酸 A、C 及其组分配伍可以降低 UUO 大鼠血肌酐和尿 NAG 的表达、减少炎症因子 CCL5、CXCL10 mRNA 的表达,从而改善 UUO 大鼠肾功能和肾脏病理,对其肾脏有一定的保护作用<sup>[3]</sup>。通过体外培养人肾小管上皮细胞,观察丹酚酸 A、

C 及其组分配伍对人血清清蛋白诱导的 HK-2 细胞炎症因子 CCL2、CXCL10 的调节作用,从体外实验进一步探究丹酚酸 A、C 的抗炎及抗氧化作用。

## 1 材料与与方法

**1.1 材料** HK-2 细胞:ATCC 细胞号 CRL-2190,广州吉妮欧生物有限公司,注册号:08795844460132。

**1.2 药物与试剂** 丹酚酸 A、C(上海融禾医药公司,140120,140309),人血清清蛋白(Sigma,美国),人 CCL2 酶联免疫分析试剂盒(R&D,美国),人 CCL7 酶联免疫分析试剂盒(R&D,美国),人 CXCL10 酶联免疫分析试剂盒(R&D,美国),超氧话物歧化酶测定试剂盒(南京建成,A001-3),还原型谷胱甘肽测定试剂盒(南京建成,A006-2),细胞丙二醛测定试剂盒(南京建成,A003-4),胎牛血清(Gibco,美国),1640-培养基(Gibco,美国)。

**1.3 仪器** SW-CJ-2F(标准型)双人双面垂直工作台;酶标仪(Thermo,美国);二氧化碳恒温培养箱(HF90);台式高速冷冻离心机(Thermo Scientific,美国)。

## 1.4 方法

**1.4.1 细胞分组、造模及给药** 在含 5% CO<sub>2</sub>,37 °C 恒温培养箱,用含 10% 胎牛血清的 1640 培养基培养 HK-2 细胞,1~2 d 换 1 次液,3~5 d 细胞传代 1 次。在显微镜下观察细胞长到 80%~90% 时,用无血清培养基同步化 24 h 后分为对照组、模型组、丹酚酸 A 组、丹酚酸 C 组、丹酚酸 A+C 组。除对照组外,其余组皆造模。对照组加含 10% 胎牛血清的培养基,其余组加含 40 mg/mL 人血清清蛋白的 10% 胎牛血清培养基,丹酚酸 A 组予丹酚酸 C 20 μmol/L;丹酚酸 C 组予丹酚酸 C 20 μmol/L;丹酚酸 A+C 组予丹酚酸 A 和丹酚酸 C 各 10 μmol/L;上述 5 组细胞分别在 5% CO<sub>2</sub>,37 °C 恒温培养箱培养 24、48、72 h 后取相应标本。

**1.4.2 CCL2、CCL7、CXCL10 水平测定** 收集 24、48、72 h 各组培养上清液,分别用人 CCL2 酶联免疫分析试剂盒、人 CCL7 酶联免疫分析试剂盒、人 CXCL10 酶联免疫分析试剂盒测定 CCL2、CCL7 及 CXCL10 的水平;收集 24、48、72 h 各组细胞,南京建成试剂盒检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组资料间比较采用单因素方差分析(One Way ANOVA),采用 LSD 法和 Tamhanés T2 比较组间差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HSA 对肾小管上皮细胞 CCL2 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 CCL2 水平明显增多( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 CCL2 水平相对减少( $P < 0.05$ )。3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 CCL2 水平低于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 HSA 对肾小管上皮细胞 CCL7 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 CCL7 水平明显增多( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 CCL7 水平相对减少( $P < 0.05$ )。3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 CCL7 水平低于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 HSA 对肾小管上皮细胞 CXCL10 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 CXCL10 水平明显增多( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 CXCL10 水平相对减少( $P < 0.05$ )。3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 CXCL10 水平低于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 HSA 对肾小管上皮细胞 GSH 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 GSH 水平明显减少( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 GSH 水平相对增多( $P < 0.05$ )。3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 GSH 水平高于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.5 HSA 对肾小管上皮细胞 SOD 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 SOD 水平明显减少( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 SOD 水平相对增多( $P < 0.05$ )。24、48、72 h 3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 SOD 水平高于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 5。

**2.6 HSA 对肾小管上皮细胞 MDA 水平的影响** 与对照组比较,24、48、72 h 3 个时间点其余组 MDA 水平明显增多( $P < 0.05$ )。与模型组比较,3 个时间点各治疗组 MDA 水平相对减少( $P < 0.05$ )。3 个时间点各治疗组间比较,丹酚酸 A+C 组 MDA 水平低于丹酚酸 A、C 组( $P < 0.05$ ),见表 6。

表 1 各组不同时间点 CCL2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	92.472 ± 1.930	98.799 ± 3.280	102.583 ± 4.161
模型组	479.321 ± 9.093 <sup>a</sup>	696.475 ± 5.387 <sup>a</sup>	775.606 ± 8.523 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	309.432 ± 3.925 <sup>ab</sup>	273.243 ± 1.200 <sup>ab</sup>	248.469 ± 2.516 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	325.264 ± 2.159 <sup>ab</sup>	290.940 ± 4.144 <sup>ab</sup>	247.170 ± 3.269 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	252.952 ± 3.945 <sup>abcd</sup>	206.726 ± 2.489 <sup>abcd</sup>	149.076 ± 4.635 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

表 2 各组不同时间点 CCL7 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	30.233 ± 1.203	32.352 ± 1.100	33.370 ± 1.077
模型组	141.399 ± 1.428 <sup>a</sup>	166.756 ± 2.856 <sup>a</sup>	176.609 ± 2.365 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	113.261 ± 1.190 <sup>ab</sup>	88.783 ± 1.547 <sup>ab</sup>	72.636 ± 1.428 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	98.036 ± 3.359 <sup>ab</sup>	82.761 ± 1.595 <sup>ab</sup>	65.100 ± 0.879 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	67.092 ± 2.734 <sup>abcd</sup>	53.331 ± 1.081 <sup>abcd</sup>	38.034 ± 2.090 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

表 3 各组不同时间点 CXCL10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	8.846 ± 0.466	9.301 ± 0.587	9.843 ± 0.523
模型组	73.774 ± 0.688 <sup>a</sup>	82.596 ± 1.055 <sup>a</sup>	96.537 ± 0.795 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	57.003 ± 0.694 <sup>ab</sup>	47.529 ± 1.305 <sup>ab</sup>	34.816 ± 0.956 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	47.166 ± 1.444 <sup>ab</sup>	38.658 ± 0.987 <sup>ab</sup>	28.098 ± 1.323 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	27.265 ± 1.053 <sup>abcd</sup>	21.041 ± 1.151 <sup>abcd</sup>	15.409 ± 0.596 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

表 4 各组不同时间点 GSH 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/gprot)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	20.378 ± 0.134	16.684 ± 0.060	15.369 ± 0.082
模型组	10.533 ± 0.051 <sup>a</sup>	7.147 ± 0.081 <sup>a</sup>	5.126 ± 0.029 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	14.423 ± 0.380 <sup>ab</sup>	9.087 ± 0.182 <sup>ab</sup>	9.808 ± 0.136 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	13.513 ± 0.334 <sup>ab</sup>	12.817 ± 0.135 <sup>ab</sup>	7.078 ± 0.199 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	17.339 ± 0.026 <sup>abcd</sup>	13.365 ± 0.178 <sup>abcd</sup>	13.098 ± 0.380 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

表 5 各组不同时间点 SOD 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , U/mgprot)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	39.232 ± 1.536	34.188 ± 1.342	30.088 ± 0.762
模型组	19.694 ± 1.341 <sup>a</sup>	16.374 ± 0.623 <sup>a</sup>	9.874 ± 0.771 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	25.247 ± 0.876 <sup>ab</sup>	22.938 ± 0.684 <sup>ab</sup>	20.107 ± 1.787 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	25.749 ± 0.941 <sup>ab</sup>	24.901 ± 1.393 <sup>ab</sup>	20.760 ± 0.599 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	35.117 ± 1.046 <sup>abcd</sup>	28.654 ± 0.930 <sup>abcd</sup>	26.796 ± 0.915 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

表 6 各组不同时间点 MDA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , nmol/mgprot)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	3.008 ± 0.333	3.465 ± 0.152	3.945 ± 0.183
模型组	10.395 ± 0.159 <sup>a</sup>	17.450 ± 0.139 <sup>a</sup>	20.993 ± 0.115 <sup>a</sup>
丹酚酸 A 组	9.001 ± 0.052 <sup>ab</sup>	10.350 ± 0.191 <sup>ab</sup>	14.993 ± 0.154 <sup>ab</sup>
丹酚酸 C 组	8.599 ± 0.165 <sup>ab</sup>	14.986 ± 0.128 <sup>ab</sup>	16.847 ± 0.134 <sup>ab</sup>
丹酚酸 A+C 组	5.291 ± 0.257 <sup>abcd</sup>	7.575 ± 0.158 <sup>abcd</sup>	6.214 ± 0.227 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 A 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与丹酚酸 C 组比较。

### 3 讨 论

肾纤维化包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化(TIF),为不同类型的慢性肾脏病发展为ESRD的主要病理表现,表现为细胞外基质的合成增多降解减少、肾小管上皮细胞转分化等,最终肾功能丧失<sup>[4]</sup>。人血清清蛋白可以刺激肾小管上皮细胞骨调素(OPN)和CD44表达增多,OPN作为单核/巨噬细胞黏附因子和CD44作为细胞外基质的主要受体可以吸引巨噬细胞和各种炎症趋化因子的浸润,破坏肾小管,导致肾小管萎缩,最终向肾纤维化发展<sup>[5]</sup>。减少巨噬细胞的浸润和炎症趋化因子的释放对防治肾纤维化不可或缺。

炎症趋化因子主要分为四大家族:C、CC、CXC、CX3C类,CC类主要参与炎症反应,促进单核巨噬细胞、淋巴细胞等细胞的迁移和活化,CXC类主要促进中性粒细胞的活化,CCL2、

CCL7属于CC家族,CXCL10属于CXC家族<sup>[6-7]</sup>。

相关研究显示阻断CCL2的受体CCR2可以减少巨噬细胞的浸润,减轻肾损害,CCL2可以上调TGF-β的表达,TGF-β是重要的促纤维化因子,通过抑制CCL2的表达来减少TGF-β的表达<sup>[8-9]</sup>。CCL7能促进细胞外基质的产生,相关实验表明CCL7促进TGF-β下游转到通路的激活,产生大量I型胶原纤维<sup>[10-11]</sup>。本研究显示:24、48、72h3个时间点模型组肾小管上皮细胞中CCL2、CCL7及CXCL10表达明显增强,说明可能在肾纤维化过程中炎症细胞因子CCL2、CCL7、CXCL10表达增加。因此,干预肾小管细胞分泌CCL2、CCL7、CXCL10等炎症细胞趋化因子,减少炎症细胞的浸润可能是防治肾纤维化的有效途径之一。

氧化应激(OS)指组织器官受到各种病理因素的刺激,活

性氧簇(ROS)产生过多,清除减少,损害生物大分子,如脂质、蛋白质、核酸,影响正常的生命活动,ROS 主要包括超氧阴离子( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、氢过氧自由基( $HO_2^-$ )、羟自由基( $-OH$ )等<sup>[12]</sup>。SOD 主要参与  $O_2^-$  转换成  $H_2O_2$  的反应、GSH 参与  $H_2O_2$  转化成  $H_2O$  的反应,当细胞的 SOD 活性下降及 GSH 产生减少,脂质的过氧化的产物丙二醛产生过多,可促进细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。本实验研究显示:模型组中 SOD 和 GSH 水平明显减少,MDA 水平增加,各治疗组 SOD、GSH 的水平较模型组增加,MDA 水平较模型组减少。增加肾脏细胞 SOD 和 GSH 的活性、减少 MDA 的表达,可能是防治肾纤维化的有效途径之一。

根据中国药典 2015 年版丹参有活血祛瘀,凉血消痈,通经止痛,清心除烦等作用。用于胸痹心痛,脘腹胁痛,热痹疼痛,癥瘕积聚,心烦不眠,月经不调,痛经经闭,疮疡肿痛等。丹参的水溶性成分,主要包括丹酚酸 A、B、C,其中丹酚酸 A 由两分子咖啡酸和一分子丹参素缩合而成,丹酚酸 C 两分子丹参素缩合而成<sup>[15-16]</sup>。范华英等<sup>[17]</sup>在阿霉素肾病模型中发现丹酚酸 A 治疗后,大鼠蛋白尿减少,高脂血症和低蛋白血症减轻,氧化应激程度降低,丹酚酸 A 有抗氧化作用。丹酚酸 C 在抗氧化方面研究较少。本研究发现经丹酚酸 A、C 分子药对配伍治疗后,HSA 干预的肾小管上皮细胞在 24、48、72 h 3 个时间点 CCL2、CCL7、CXCL10 的水平较模型组减少;24、48、72 h 3 个时间点 SOD、GSH 水平较模型组增多,MDA 较模型组减少,各治疗比较丹酚酸 A+C 组的效果优于单一组分,由此可见丹酚酸 A+C 的协同抗炎抗氧化作用在一定程度上优于单一组分,丹酚酸在抗氧化方面的作用机制及为什么配伍组优于单一组分,需要进一步的研究。

## 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] 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.
- [3] Li J, Gu T, Fu X, et al. Effect of salvianolic acid A and C compatibility on inflammatory cytokines in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *J Tradit Chi Med*, 2015, 35(5): 564-570.
- [4] Cho MH. Renal fibrosis[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(7): 735-740.
- [5] 彭晖,余学清,娄探奇,等. 人血清清蛋白对近端肾小管上

皮细胞骨调素和 CD44 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(5): 911-914.

- [6] 陈建,曾莉,何立群. 从巨噬细胞角度研究肾纤维化发病机制进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(7): 639-641.
- [7] 林乐涛,王应. 趋化因子在炎性肾损伤中的作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 25(11): 886-890.
- [8] Kashyap S, Warner GM, Hartono SP, et al. Blockade of CCR2 reduces macrophage influx and development of chronic renal damage in murine renovascular hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(5): F372-F384.
- [9] 钟丹,邹亦平,延卫东,等. 丹参对单侧输尿管结扎模型大鼠肾脏 TGF- $\beta$ 1 及 MCP-1 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(12): 2097-2098.
- [10] Ong VH, Carulli MT, Xu S, et al. Cross-talk between MCP-3 and TGFbeta promotes fibroblast collagen biosynthesis[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(2): 151-161.
- [11] 胡庆翔,戚文潇,章雪飞,等. 趋化因子 CCL7 的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(7): 1035-1038.
- [12] Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, et al. Mitochondria-Targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(6): 2950503.
- [13] Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, et al. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(12): 1-14.
- [14] 廖永晖,汤雨,千年松,等. 氧化应激与细胞凋亡[J]. *新乡医学院学报*, 2011, 28(1): 110-113.
- [15] 许卉,李艳丽,田红翠,等. 丹酚酸 A 甲基结合代谢物的制备与结构鉴定[J]. *分析化学*, 2014, 43(1): 65-70.
- [16] 燕玉婷,赖长江生,李萍,等. 丹酚酸 C 在大鼠体内的代谢产物[J]. *中国药科大学学报*, 2013, 44(5): 442-446.
- [17] 范华英,杨明艳,张作凯,等. 丹酚酸 A 的多效性在阿霉素肾病中的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(11): 97.

(收稿日期:2016-12-22 修回日期:2017-02-26)

(上接第 1594 页)

associated with delusional symptoms in alzheimer's disease [J]. *Neuromol Med*, 2008, 10(4): 377-384.

- [15] Liu Q, Zhang J, Zhu H, et al. Dissecting the signaling pathway of nicotine-mediated neuroprotection in a mouse Alzheimer disease model[J]. *FASEB J*, 2007, 21(1): 61-73.

- [16] Inestrosa NC, Godoy JA, Vargas JY, et al. Nicotine prevents synaptic impairment induced by amyloid- $\beta$  oligomers through  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptor activation[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(3): 549-569.

(收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-02-21)