

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.006

黄芩苷对 UUO 大鼠肾间质纤维化的影响及可能机制*

马东红,郭明好,刘云

(新乡医学院第一附属医院肾内科,河南新乡 453100)

[摘要] **目的** 探讨黄芩苷对单侧输尿管梗阻(UUO)模型肾间质纤维化(RIF)的影响及可能机制。**方法** 40只雄性SD大鼠分为假手术组、模型组、黄芩苷组、贝那普利组及黄芩苷+贝那普利组,每组各8只。黄芩苷组给予黄芩苷溶液灌胃 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,贝那普利组给予贝那普利混悬液灌胃 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,黄芩苷+贝那普利组给予黄芩苷溶液 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和贝那普利混悬液 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃,假手术组与模型组大鼠给予等量生理盐水灌胃。在造模第14、21和28天处死动物,取肾脏标本,免疫组化法检测肾组织转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠在造模第14、21和28天,肾组织内TGF- $\beta 1$ 、 α -SMA的表达均明显升高($P<0.05$)。与模型组相比,黄芩苷组、贝那普利组及黄芩苷+贝那普利组大鼠在造模第14、21和28天,肾组织内TGF- $\beta 1$ 、 α -SMA的表达均不同程度降低($P<0.05$)。而黄芩苷组、贝那普利组和黄芩苷+贝那普利组3组之间各时间点肾组织内TGF- $\beta 1$ 、 α -SMA的表达两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 黄芩苷可能通过下调TGF- $\beta 1$ 、减少 α -SMA表达,从而延缓UUO大鼠RIF的进展。

[关键词] 黄芩苷;肾间质纤维化;转化生长因子- $\beta 1$; α -平滑肌肌动蛋白**[中图分类号]** R692.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)17-2323-03**Effects and possible mechanism of baicalin on renal interstitial fibrosis in unilateral urethral obstruction rat***

Ma Donghong, Guo Minghao, Liu Yun

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects and possible mechanism of baicalin on renal interstitial fibrosis in unilateral urethral obstruction (UUO) rat. **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into the sham operation group, model group, baicalin group, benazepril group and baicalin+benazepril group, 8 rats in each group. The baicalin group received the gavage of baicalin $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, the benazepril group received the gavage of benazepril suspension $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, the rats baicalin+benazepril group received the gavage of baicalin $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ and benazepril suspension $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, the model group and sham operation group were given the same volume of normal saline. Rats were sacrificed in each group on 14, 21, 28 d after model construction and the kidney sample was obtained. Immunohistochemistry was used to detect the expression of TGF- $\beta 1$ and α -SMA. **Results** Compared with the sham operation group, the TGF- $\beta 1$ and α -SMA expression levels of renal tissue in the model group were significantly increased ($P<0.05$), compared with the model group, the TGF- $\beta 1$ and α -SMA expression levels on 14, 21, 28 d of model construction in the baicalin group, baicalin+benazepril group and benazepril group were decreased to different extents ($P<0.05$). But the TGF- $\beta 1$ and α -SMA levels at each time point had no statistical difference among the baicalin group, benazepril group and baicalin+benazepril group ($P>0.05$). **Conclusion** Baicalin may delay the progress of renal interstitial fibrosis in UUO rat by down-regulating the TGF- $\beta 1$ expression and reducing α -SMA expression.

[Key words] baicalin; renal interstitial fibrosis; transforming growth factor beta 1; α -SMA

肾间质纤维化(RIF)是慢性肾功能衰竭的病理标志之一^[1],是慢性肾脏疾病发展为终末期肾衰竭的基本病理过程。研究证实RIF比肾小球损伤更能准确预测肾功能损害的严重程度^[2-3]。在众多致纤维化细胞因子中,转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的作用最为关键,参与了RIF进展的各个环节^[4]。 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)是肌成纤维细胞的特征性蛋白^[5],在肾脏局部表达高低可以间接反映肾脏损伤时间质纤维化的程度^[6-7]。单侧输尿管梗阻(UUO)模型是目前研究肾小管间质进行性纤维化较为成熟的一种实验性动物模型^[8]。

黄芩苷是从黄芩的干燥根中提取的一种黄酮类化合物^[9],是黄芩的主要有效成分,具有多种药理作用^[10]。动物实验和临床研究均证实,黄芩苷具有抗纤维化及器官保护作用。临床上以黄芩为主的方剂对慢性肾脏病的治疗取得了可喜的疗

效^[11],但具体机制不清,其能否逆转RIF,迄今尚未见文献报道。本研究制作UUO大鼠模型,采用免疫组织化学技术,动态观察黄芩苷对肾组织TGF- $\beta 1$ 、 α -SMA表达的影响,并判断黄芩苷对RIF的作用,为临床上应用黄芩苷防治RIF进展提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 实验动物 3月龄雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠由郑州大学动物中心提供,合格证号(scxk豫20090003)。

1.2 药物及试剂 贝那普利(北京诺华药业有限公司,批号X1278);黄芩苷(成都曼斯特生物科技有限公司);兔抗大鼠TGF- $\beta 1$ 多克隆抗体(上海基因科技有限公司);兔抗大鼠 α -SMA单克隆抗体(博士德生物工程有限公司);Real Envision Detection试剂盒(二抗检测试剂盒上海基因科技有限公司)。

表 1 各组大鼠 SCr 水平变化的比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	14 d	21 d	28 d
假手术组	24.20±1.13	23.87±0.82	25.85±1.43
模型组	44.53±4.51 ^a	67.80±11.58 ^{ac}	47.57±7.17 ^{ac}
贝那普利组	38.13±4.60 ^a	48.47±7.41 ^{abc}	39.10±5.27 ^{abc}
黄芩苷组	34.22±6.62 ^{ab}	48.08±6.40 ^{abc}	38.75±5.14 ^{abc}
黄芩苷+贝那普利组	36.22±5.87 ^{ab}	46.87±5.19 ^{abc}	37.93±6.97 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 同时时间点与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$ 同时时间点与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 各组内与前一时间点比较。

1.3 动物分组、模型制备、给药及标本采集 所有大鼠按清洁级动物分笼喂养,大鼠自由饮水,进食,温度(23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为(55 ± 2)%。适应性饲养 1 周,尿蛋白正常的 40 只雄性 SD 大鼠,分成假手术组、模型组、黄芩苷组、贝那普利组及黄芩苷+贝那普利组,每组 8 只。模型组及各干预组大鼠制作 UUO 模型,具体制备参考文献[12],假手术组仅切开腹腔并游离左侧输尿管,但不结扎和离断。在行单侧输尿管结扎术后第 2 天,黄芩苷组给予黄芩苷溶液灌胃 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用蒸馏水现配 $8 \text{ mg} : 1 \text{ mL}$),贝那普利对照组给予贝那普利混悬液灌胃 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用蒸馏水现配 $2 \text{ mg} : 1 \text{ mL}$),黄芩苷+贝那普利组给予黄芩苷溶液灌胃 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用蒸馏水现配 $8 \text{ mg} : 1 \text{ mL}$)和贝那普利混悬液 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用蒸馏水现配 $2 \text{ mg} : 1 \text{ mL}$),模型组与假手术组予以等量生理盐水灌胃。在术后第 14、21、28 天处死大鼠,取部分肾组织置于 10% 中性甲醛液固定 24 h,24 h 后流水冲洗 2 h,常规梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋。于石蜡切片机上切成 $3 \mu\text{m}$ 厚的薄片,置于涂有多聚赖氨酸的载玻片上,于 58°C 恒温箱烤片 2 h,制成 $3 \mu\text{m}$ 厚的石蜡切片备用,进行免疫组织化学染色。

1.4 检测指标及方法 观察肾脏大体外观,测定血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),采用 Envision 法(二步法)检测肾组织 TGF- β 1、 α -SMA 的表达,并测定其阳性染色面积^[13]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,与基线数据的比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析, Pearson 法进行相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾脏大体外观 假手术组大鼠各时间点左肾与右肾相比无明显变化。术后 14 d,与假手术组相比,模型组大鼠左侧肾脏明显肿大,包膜紧张呈半透明状,颜色变浅发白,有囊性感,肾脏皮质变薄,髓质分界模糊,集合系统肾盂、肾盏扩张,其中充满黄褐色尿液,术后 21、28 d 上述变化进行性加重。与模型组比较,各干预组在术后 14 d 上述变化略有减轻,术后 21、

28 d,上述变化明显减轻。

2.2 血肌酐、尿素氮水平 术后 14 d,模型组和各干预组 SCr、BUN 水平明显高于假手术组($P < 0.05$),贝那普利组、黄芩苷组、黄芩苷+贝那普利组 SCr、BUN 水平较模型组明显降低($P < 0.05$);术后 21 d 模型组和各干预组 SCr、BUN 继续上升,模型组较 3 个干预组更高($P < 0.05$);至术后 28 d 模型组和各干预组 SCr、BUN 水平有所下降,模型组仍高于假手术组及 3 个干预组($P < 0.05$),3 个干预组与假手术组比较,差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。黄芩苷组、贝那普利组和黄芩苷+贝那普利组均在术后 21 d SCr、BUN 水平最高,与 14、28 d 相比均差异有统计学意义($P < 0.05$),但 3 个干预组在术后 14、28 d 肾功能基本相当,且 3 个干预组在同一时间点 SCr、BUN 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1~2。

表 2 各组大鼠 BUN 水平变化的比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	14 d	21 d	28 d
假手术组	5.39±1.28	5.35±1.57	5.63±1.22
模型组	12.13±3.23 ^a	16.5±4.43 ^{ac}	13.13±4.21 ^{ac}
贝那普利组	9.59±2.50 ^a	11.85±3.37 ^{ab}	9.62±2.14 ^{ab}
黄芩苷组	8.78±1.26 ^{ab}	12.24±3.30 ^{abc}	9.86±1.81 ^{ab}
黄芩苷+贝那普利组	8.63±1.81 ^{ab}	11.03±3.95 ^{ab}	9.67±2.04 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 同时时间点与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$ 同时时间点与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 各组内与前一时间点比较。

2.3 免疫组织化学检测 TGF- β 1 的表达 假手术组肾组织 TGF- β 1 仅有微量表达,主要位于肾小管周围间质。模型组 TGF- β 1 的表达随 UUO 时间延长而呈明显增加趋势,且不同时间点差异有统计学意义($P < 0.05$),主要位于肾小管上皮细胞内及肾小管周围间质。术后 14、21、28 d,黄芩苷组、贝那普利组、黄芩苷+贝那普利组大鼠 TGF- β 1 的表达均不同程度低于模型组($P < 0.05$),高于假手术组($P < 0.05$),3 个干预组在同一时间点差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠 TGF- β 1 表达面积($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	14 d	21 d	28 d
假手术组	0.08±0.07	0.13±0.16	0.26±0.33
模型组	16.33±1.13 ^a	39.79±3.42 ^a	71.26±6.89 ^a
贝那普利组	7.42±0.65 ^{ab}	17.69±1.63 ^{abc}	44.55±4.45 ^{abc}
黄芩苷组	6.35±0.66 ^{ab}	16.68±1.95 ^{abc}	45.81±3.85 ^{abc}
黄芩苷+贝那普利组	6.93±0.93 ^{ab}	15.67±1.30 ^{abc}	45.02±4.56 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 同时时间点与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$ 同时时间点与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 各组内与前一时间点比较。

表 4 各组大鼠 α -SMA 表达面积 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	14 d	21 d	28 d
假手术组	0.02±0.17	0.05±0.19	0.20±0.39
模型组	18.76±2.11 ^a	39.56±4.32 ^{ac}	66.68±5.78 ^{ac}
贝那普利组	5.84±0.83 ^{ab}	21.50±5.74 ^{abc}	48.14±2.83 ^{abc}
黄芩苷组	5.64±1.03 ^{ab}	22.65±6.58 ^{abc}	45.29±8.65 ^{abc}
黄芩苷+贝那普利组	5.66±1.07 ^{ab}	23.71±6.17 ^{abc}	48.73±9.44 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 同时点与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$ 同时点与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 各组内与前一时间点比较。

2.4 免疫组织化学检测 α -SMA 的表达 假手术组仅血管壁有显著 α -SMA 表达, 在肾小球、小管和肾间质无明显表达。UUO 术后 14 d 除血管壁有表达外, 肾小管上皮细胞胞浆出现阳性染色颗粒, 肾小管周围间质有大量表达, 术后 21 d 表达进一步增加, 至 28 d 表达显著增强。表达量随小管损伤范围的增加及 RIF 的加重呈明显升高趋势。黄芩苷组、贝那普利组及黄芩苷+贝那普利组大鼠 α -SMA 的表达在各时间点均不同程度低于模型组 ($P < 0.05$), 高于假手术组 ($P < 0.05$), 3 个干预组在同一时间点差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.5 相关性分析 UUO 大鼠梗阻肾组织中 TGF- β 1 阳性染色面积与 α -SMA 阳性染色面积呈显著正相关 ($r = 0.961, P < 0.01$)。

3 讨 论

中药黄芩在肾脏疾病领域的应用已有数千年的历史, 黄芩苷是黄芩最主要的有效成分。近年来随着国际上对黄芩苷研究的逐步深入, 认为黄芩苷在清除氧自由基、调节免疫、抑制氧化应激、抗纤维化及器官保护等多方面均有作用。有研究发现, 黄芩苷对 TGF- β 1 转基因大鼠肾纤维化有明显抑制作用^[14]。作者在临床实践中发现以黄芩为主的方剂对慢性肾脏病的治疗取得较满意的疗效, 但具体机制不清, 因此, 本研究观察黄芩苷对 UUO 大鼠模型 RIF 的影响及可能机制。

本实验结果发现, UUO 术后 14 d 大鼠出现明显的 SCr、BUN 升高。28 d 时 SCr、BUN 开始降低, 但此时仍高于假手术组。这提示单侧输尿管梗阻后肾功能有一个急性失代偿期, 然后逐渐通过对侧肾脏代偿, 但最终仍无法完全代偿。该过程与梗阻后所致的对侧肾血流动力学异常及细胞因子等分子生物学机制有关。UUO 术后 14 d, 大鼠 TGF- β 1 在肾间质的表达均较假手术组明显增加, 且随 UUO 梗阻时间延长表达显著增加, 假手术组大鼠肾脏仅存在少量 TGF- β 1 的基础表达, 间接证实 TGF- β 1 在 RIF 中起了重要作用。干预组肾间质中 TGF- β 1 的表达明显少于模型组, 各个治疗组之间在同一时间点无显著差异。提示黄芩苷可能通过下调肾组织内 TGF- β 1 的表达, 发挥抗纤维化作用, 其效果不亚于已得到公认的 ACEI 类药物贝那普利。在 TGF- β 1 高度表达的同时伴有 α -SMA 表达增高, TGF- β 1 的阳性表达与 α -SMA 表达呈正相关, 与国外学者研究结果相似^[15]。3 个干预组大鼠 α -SMA 的表达均不同程度低于模型组, 高于假手术组, 28 d 达到高峰, 提示黄芩苷可以抑制 UUO 术后大鼠肾间质中 α -SMA 的表达, 抑制了肾小管上皮细胞的转分化, 并进而干预了间质纤维化进程。

RIF 几乎是各种肾脏疾病进展到终末期的共同途径和主要病理基础, 发病机制涉及肾间质成纤维细胞的活化增殖, 肾小管上皮细胞的转分化, 致纤维化因子的表达, 细胞外基质降

解酶活性及氧化应激等多种因素。在致纤维化细胞因子中, TGF- β 1 的作用最为关键, 参与了间质纤维化进程的各个环节。 α -SMA 被普遍认为是肾小管上皮细胞转分化的重要标志物, 可以用来观测肾脏损伤时间质纤维化的病理进程^[16]。

ACEI 类药-贝那普利能延缓 RIF 已有共识。本实验证实黄芩苷延缓 RIF 进展的作用确切。从理论上讲, 黄芩苷和贝那普利两种药物联合应用通过不同作用机制延缓 RIF 的作用应优于黄芩苷和贝那普利两种药物单独应用。但本实验结果表明, 3 个干预组下调 TGF- β 1、 α -SMA 的表达, 及延缓 RIF 的程度在同一时间点上并无显著差异。这可能与本实验大鼠样本量小有关, 或两种药物在下调 TGF- β 1、 α -SMA 的表达上确无协同效应。

本实验证实了黄芩苷延缓 RIF 进展的确切作用。黄芩苷及黄芩苷+贝那普利组比贝那普利组的 Scr 和 BUN 水平更低, 表明在保护肾功能这一点上, 黄芩苷优于贝那普利, 两者联用疗效可能更佳。黄芩苷作为中药提取物不良反应小, 在临床上应有更宽的应用空间。

参考文献

- [1] Becker GJ, Hewitson TD. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9(2): 133-138.
- [2] Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(6): 901-909.
- [3] Satirapoj B, Nast CC, Adler SG. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(2): 93-100.
- [4] Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, et al. TGF- β 1 \rightarrow SMAD/p53/USF2 \rightarrow PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis [J]. Cell Tissue Res, 2012, 347(1): 117-128.
- [5] Alexopoulos E, Gionanlis L, Papay IE, et al. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN) [J]. BMC Nephrol, 2006, 7(16): 1-13.
- [6] Aclouque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease [J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1438-1449.
- [7] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics [J]. Kidney Int, 2006, 69(2): 213-217.
- [8] Ucero AC, Benito-Martin A, Izquierdo (下转第 2329 页)

IL-17R 表达是其可能机制之一。但是疼痛的中枢性调控机制非常复杂,IL-17 与其他介质,如经典阿片类受体有无联系,以及电针在抑制 IL-17、IL-17R 后其他介质有无变化,均需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Gadau M, Yeung WF, Liu H, et al. Acupuncture and moxibustion for lateral elbow pain: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 136.
- [2] Wang C, Sun D, Liu C, et al. Mother root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux exerts antinociceptive effect in complete Freund's adjuvant-induced mice: roles of dynorphin/kappa-opioid system and transient receptor potential vanilloid type-1 ion channel [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(2): 284.
- [3] Jiang YL, He XF, Shen YF, et al. Analgesic roles of peripheral intrinsic met-enkephalin and dynorphin A in long-lasting inflammatory pain induced by complete Freund's adjuvant in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2344-2348.
- [4] Wang J, Zhang R, Dong C, et al. Transient receptor potential channel and interleukin-17A involvement in LTTL gel inhibition of bone cancer pain in a rat model [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(4): 381-393.
- [5] Marconcin P, Espanha M, Yázigí F, et al. The PLE(2)NO self-management and exercise program for knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 250.
- [6] Gomes-Neto M, Araujo AD, Junqueira ID, et al. Comparative study of functional capacity and quality of life among obese and non-obese elderly people with knee osteoarthritis [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2016, 56(2): 126-130.
- [7] Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, et al. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 245-252.
- [8] Zhang T, Sun K, Shen W, et al. SOCS1 regulates neuropathic pain by inhibiting neuronal sensitization and glial activation in mouse spinal cord [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 124(2): 231-237.
- [9] Dagley A, Ennis J, Turner JD, et al. Protection against Chikungunya virus induced arthralgia following prophylactic treatment with adenovirus vectored interferon (mDEF201) [J]. *Antiviral Res*, 2014, 108(1): 1-9.
- [10] Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice [J]. *Pain*, 2010, 148(2): 247-256.
- [11] Meng X, Zhang Y, Lao L, et al. Spinal interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat models [J]. *Pain*, 2013, 154(2): 294-305.
- [12] Kim CF, Moalem-Taylor G. Interleukin-17 contributes to neuroinflammation and neuropathic pain following peripheral nerve injury in mice [J]. *J Pain*, 2011, 12(3): 370-383.
- [13] Parajuli P, Anand R, Mandalaparty C, et al. Preferential expression of functional IL-17R in glioma stem cells: potential role in self-renewal [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6121-6135.
- [14] Huang G, Wang Y, Vogel P, et al. Control of IL-17 receptor signaling and tissue inflammation by the p38 α -MKP-1 signaling axis in a mouse model of multiple sclerosis [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(366): 24.
- [13] Cregger M, Berger AJ, Rimm DL. Immunohistochemistry and quantitative analysis of protein expression [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(7): 1026-1030.
- [14] Hu Q, Noor M, Yf W, et al. In vitro anti-fibrotic activities of herbal compounds and herbs [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3033-3041.
- [15] Kaneto H, Morrissey J, Klah RS. Increased expression of TGF- β 1-RNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ligation [J]. *Kidney Int*, 2002, 53(3): 311-314.
- [16] Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(4): 1465-1475.

(收稿日期:2017-01-06 修回日期:2017-03-10)

(上接第 2325 页)

- MC, et al. Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(4): 765-776.
- [9] Susan J, Murch HP, Vasantha RD, et al. A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (*Scutellaria baicalensis* Georgi) genotypes: discovery of novel compounds [J]. *Plant Cell Rep*, 2004, 23(8): 419-425.
- [10] 延卫东,王瑞君,何琰,等. 黄芩苷药理作用研究进展 [J]. *陕西中医*, 2002, 23(12): 1127-1129.
- [11] Zhao Q, Zhang Y, Wang G, et al. A specialized flavone biosynthetic pathway has evolved in the medicinal plant, *Scutellaria baicalensis* [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(4): e1501780.
- [12] Klahr S, Morrissey JJ. Obstructive nephropathy and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(5): F861-875.

(收稿日期:2017-01-10 修回日期:2017-03-14)