



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.013

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.013>

· 临床研究 ·

# 木犀草素对慢性肾衰竭大鼠 c-Jun 氨基末端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路及肾小球基膜增生的影响

周燕 郭珊岚 兰秀君 杨君华

**[摘要]** **目的** 探讨木犀草素对慢性肾衰竭(CRF)大鼠肾小球基膜(GBM)增生及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路的影响。**方法** 将 50 只 SD 大鼠分为模型组、木犀草素低、中、高剂量组、阳性对照组,每组各 10 只,建立 CRF 大鼠模型。造模结束后,木犀草素低、中、高剂量组大鼠分别以 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 木犀草素灌胃,阳性对照组大鼠以 2 mg/kg 贝那普利灌胃。另取 10 只大鼠作为正常组,正常组和模型组大鼠以生理盐水灌胃,6 组均连续灌胃 28 d。记录 6 组大鼠实验前后体质量、24 h 尿量、24 h 尿蛋白并比较,采用 HE 染色、Masson 染色观察 6 组大鼠肾脏组织结构变化。检测各组大鼠实验后 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平并比较。采用蛋白质免疫印迹法检测肾脏组织中 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38 MAPK 水平并比较。**结果** 实验后,模型组大鼠精神状态较差,体质量低于同期正常组,24 h 尿量、24 h 尿蛋白水平均高于同期正常组( $P < 0.05$ );木犀草素中、高剂量组、阳性对照组大鼠精神状态较同期模型组均有一定程度改善,体质量较同期模型组均升高,24 h 尿量、24 h 尿蛋白较同期模型组均降低( $P < 0.05$ )。光镜下可见模型组肾脏组织 GBM 增生,肾小管萎缩,局部灶紊明显,肾小球和肾小管纤维化明显;木犀草素低、中、高剂量组、阳性对照组大鼠精神状态、病理情况均有一定程度改善。与正常组比较,模型组 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平均升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,木犀草素中、高剂量组、阳性对照组 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 及肾脏组织中 p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平均降低( $P < 0.05$ )。与正常组比较,模型组肾脏组织中 p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平均升高( $P < 0.05$ )。**结论** 木犀草素可缓解 CRF 导致的 GBM 增生现象,可能是通过抑制 JNK/MAPK 信号通路实现的。

**[关键词]** 木犀草素; 慢性肾衰竭大鼠; 肾小球基膜增生; c-Jun 氨基末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路

**[中图分类号]** R69 **[文献标识码]** A

## Effects of luteolin on c-Jun N-terminal kinase/p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway and glomerular basement membrane proliferation in rats with chronic renal failure

Zhou Yan, Guo Shanlan, Lan Xiujun, Yang Junhua. Department of Nephrology, the First People's Hospital of Ziyang, Ziyang 641300, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of luteolin on glomerular basement membrane (GBM) proliferation and c-Jun N-terminal kinase (JNK)/p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway in rats with chronic renal failure (CRF). **Methods** Fifty SD rats were divided into model group, luteolin low, medium, high dose groups and positive control group, with 10 rats per group. The CRF rat model was established. At the end of modeling, luteolin low-dose, medium-dose and high-dose groups were intragastric with 50 mg/kg, 100 mg/kg and 200 mg/kg luteolin, respectively, while positive control group was intragastric with 2 mg/kg benazepril. Another 10 rats were taken as normal group. Normal group and model group were intragastric with normal saline, and all groups were intragastric continuously for 28 d. The body weight, 24 h urine volume and 24 h urine protein of rats in the 6 groups were recorded and compared before and after the experiment, and the changes in kidney tissue structure of rats in the 6 groups were observed with HE and Masson staining. The levels of SCr, BUN, UA, FN, and Col IV of rats in each group after the experiment were detected and compared. The levels of JNK, p-JNK, p38

MAPK and p-p38 MAPK in kidney tissues were detected and compared with Western blotting. **Results** After the experiment, the mental state of rats in the model group was poor, the body weight was lower than that in the normal group in the same period, the 24 h urine volume and 24 h urine protein level were higher than those in the normal group during the same period ( $P < 0.05$ ); Compared with the model group at the same period, the mental state of the rats in luteolin medium-dose, high-dose and positive control groups were improved to a certain extent, body weight was increased, 24 h urine volume and 24 h urine protein were decreased ( $P < 0.05$ ). Under light microscope, GBM hyperplasia, renal tubule atrophy, local focal disorder, glomerular and renal tubule fibrosis were observed in the kidney tissue model group while the mental state and pathological conditions of rats in the luteolin low, medium and high-dose groups and the positive control group all improved to a certain extent. Compared with the normal group, the levels of SCr, BUN, UA, FN and Col IV in the model group were higher ( $P < 0.05$ ); compared with the model group, the levels of SCr, BUN, UA, FN, Col IV and p-JNK/JNK, p-p38 MAPK/p38 MAPK of the kidney tissues in the luteolin middle, high-dose groups and the positive control group were lower ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal group, the levels of p-JNK/JNK and p-p38 MAPK/p38 MAPK in the kidney tissue of the model group were higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Luteolin can alleviate GBM hyperplasia caused by CRF, which may be achieved by inhibiting JNK/MAPK signal pathway.

**[Key words]** Luteolin; Chronic renal failure rats; Glomerular basement membrane hyperplasia; C-Jun N-terminal kinase/mitogen-activated protein kinase signal pathway

慢性肾衰竭(CRF)是各种慢性肾脏疾病导致肾功能障碍直至衰竭的现象,病理变化多出现肾小球功能变化和肾间质改变<sup>[1]</sup>。其中肾小球基膜(GBM)增生会降低肾小球滤过率,加重疾病,因此减缓 GBM 增生对缓解 CRF 具有保护作用。木犀草素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理学活性;筋骨草主要成分为木犀草素,在系膜增生性肾小球肾炎中具有缓解疾病效果<sup>[2]</sup>,但对 GBM 增生的作用尚不明确。c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)均属应激活化蛋白激酶,可被炎症、纤维化等激活,激活 MAPK 信号通路可刺激肾脏细胞增殖分化、促进纤维连接蛋白(FN)、IV 型胶原(Col IV)等合成<sup>[3-4]</sup>,加重肾脏相关疾病发生发展。推测木犀草素可能通过 JNK/MAPK 信号通路从而影响 CRF 大鼠 GBM 增生。基于此,本研究采用腺嘌呤溶液连续灌胃 21 天建立 CRF 大鼠模型,探究木犀草素对 CRF 大鼠的影响,并初步探讨其机制。

## 材料与方法

1. 材料:实验动物:健康 SD 大鼠[北京维通利华实验动物技术有限公司, SDF 级,许可证号: SCXK(京)2018-0021,体质量( $200 \pm 20$ )g]于我院动物实验中心以温度( $25 \pm 1$ )℃、湿度( $50 \pm 5$ )%、12 h 光照/12 h 黑暗饲养。试剂:腺嘌呤(国药集团化学试剂有限公司);木犀草素(德国 Sigma 公司);盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司);苏木素-伊红(HE)、改良三色染色(Masson 染色)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);兔抗一抗 JNK、磷酸化 JNK(p-JNK)、p38 MAPK、丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、二抗羊抗兔、FN 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 abcam 公司);Col IV ELISA 试剂盒(上海远慕生物科技有限公司)。仪器:

全自动生化分析仪(北京泰林东方商贸有限公司)。本实验经我院伦理委员会审批通过。

## 2. 方法

(1)实验动物模型建立:将 50 只 SD 大鼠随机分为模型组、木犀草素低、中、高剂量组、阳性对照组,每组各 10 只,根据参考文献[5]中的方法建立大鼠 CRF 模型,以 25% 腺嘌呤溶液(250 mg/kg)连续灌胃 21 天,造模结束后第 7 天时,木犀草素低、中、高剂量组大鼠分别以 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 木犀草素灌胃,阳性对照组大鼠以 2 mg/kg 贝那普利灌胃<sup>[6]</sup>;另取 10 只大鼠作为正常组,正常组和模型组大鼠以等体积生理盐水每天 1 次灌胃,均连续灌胃 28 d,正常组大鼠在此期间正常饮食饮水。实验结束后收集代谢笼中 24 h 尿液;腹主动脉取血;收集左侧肾脏,部分置于 4% 多聚甲醛中固定,部分置于  $-80$ ℃ 冰箱中待检。

(2)大鼠一般情况收集:观察各组大鼠实验结束后的精神状态,于实验前、后分别记录体质量,并收集 24 h 尿液,采用全自动生化分析仪检测大鼠 24 h 尿蛋白水平。

(3)HE、Masson 染色观察肾脏组织形态:大鼠肾脏于 4% 多聚甲醛中过夜后取出,制备常规石蜡切片后进行 HE、Masson 染色。采用光学显微镜拍照观察肾脏组织结构。

(4)肾功能生化指标检测:采用自动生化分析仪检测血液中肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)水平。

(5)蛋白质免疫印迹检法测肾脏组织 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38 MAPK 水平:于  $-80$ ℃ 冰箱中取部分肾脏组织,在冰上研磨并裂解 30 min,提取总蛋白,凝胶电泳分离蛋白质后 PVDF 转膜;5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h;加入一抗 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38 MAPK、GAPDH,4℃ 孵育过夜;加入对应二抗,室温孵育 2 h。采用蛋白凝胶成像仪拍照和灰度分析。目的

蛋白相对表达量 = 目的蛋白灰度 / 相对内参灰度。

(6) ELISA 检测肾脏组织中 FN 及 ColIV 水平: 于 -80 °C 冰箱取部分肾脏组织在冰上研磨并裂解 30 min, 采用 ELISA 试剂盒检测肾脏组织中 FN、ColIV 水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 6 组大鼠实验前后体质量、24 h 尿量及 24 h 尿蛋白水平比较: 实验后, 模型组大鼠精神状态较差, 体质量低于同期正常组, 24 h 尿量、24 h 尿蛋白水平均高于同期正常组 ( $P < 0.05$ ); 木犀草素中、高剂量组、阳性对照组大鼠精神状态较同期模型组均有一定程度改善, 体质量较同期模型组均升高, 24 h 尿量、24 h 尿蛋白较同期模型组均降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 6 组大鼠肾脏组织 HE、Masson 染色结果: 光镜下可见正常组肾脏组织结构清晰, 肾小球结构正常; 模型组 GBM 增生, 肾小管萎缩, 局部灶紊乱明显, 肾小球和肾小管纤维胶原沉积现象明显; 与模型组比较, 木犀草素低、中、高剂量组随剂量增加 GBM 增生现象缓解, 肾小球和肾小管纤维化程度降低, 阳性对照组肾脏组织 GBM 增生不明显, 但肾小球和肾小管纤维化明显。见图 1。

3. 6 组大鼠 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平比较: 与正常组比较, 模型组 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平均升

表 1 6 组大鼠实验前后体质量、24 h 尿量及 24 h 尿蛋白水平比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别		体质量 (g)	24 h 尿量 (ml)	24 h 尿蛋白 (mg)
正常组	实验前	201.34 ± 14.58	13.59 ± 2.56	5.41 ± 1.25
	实验后	406.59 ± 19.46	14.45 ± 4.15	5.64 ± 0.95
模型组	实验前	204.58 ± 12.55	13.41 ± 2.14	5.62 ± 0.86
	实验后	327.33 ± 21.13 <sup>a</sup>	24.33 ± 4.18 <sup>a</sup>	26.71 ± 3.52 <sup>a</sup>
木犀草素低剂量组	实验前	198.56 ± 16.33	13.82 ± 3.14	5.47 ± 1.03
	实验后	349.88 ± 18.62 <sup>b</sup>	21.65 ± 3.42	21.35 ± 2.47 <sup>b</sup>
木犀草素中剂量组	实验前	199.69 ± 8.58	12.96 ± 2.48	5.91 ± 0.95
	实验后	368.57 ± 20.14 <sup>b</sup>	18.33 ± 3.15 <sup>b</sup>	16.38 ± 2.14 <sup>b</sup>
木犀草素高剂量组	实验前	202.56 ± 13.48	13.18 ± 3.06	5.76 ± 0.89
	实验后	394.58 ± 21.21 <sup>b</sup>	16.43 ± 2.32 <sup>b</sup>	8.76 ± 1.89 <sup>b</sup>
阳性对照组	实验前	206.45 ± 11.35	13.24 ± 2.97	5.66 ± 1.13
	实验后	375.15 ± 15.58 <sup>b</sup>	22.42 ± 2.48 <sup>b</sup>	13.48 ± 2.15 <sup>b</sup>

注: 与正常组实验后比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组实验后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 木犀草素低剂量组 BUN、UA、ColIV 水平均降低, 木犀草素中、高剂量组、阳性对照组 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平均降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

4. 6 组大鼠肾脏组织中 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38MAPK 水平比较: 与正常组比较, 模型组肾脏组织 p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平均升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 木犀草素中、高剂量组、阳性对照组肾脏组织中 p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平均降低, 木犀草素低剂量组肾脏组织中 p-p38 MAPK/p38 MAPK 水平降低 ( $P < 0.05$ )。见图 2、表 3。

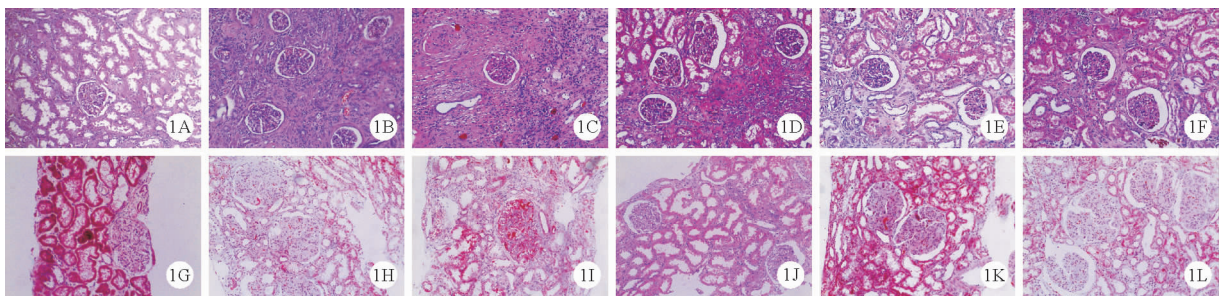


图 1 6 组大鼠肾脏组织病理染色结果 (A、G: 正常组; B、H: 模型组; C、I: 木犀草素低剂量组; D、J: 木犀草素中剂量组; E、K: 木犀草素高剂量组; F、L: 阳性对照组; A、B、C、D、E、F: HE 染色; G、H、I、J、K、L: Masson 染色; ×200)

表 2 6 组大鼠 SCr、BUN、UA、FN、ColIV 水平比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN (mmol/L)	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	FN (ng/ml)	ColIV (ng/ml)
正常组	50.46 ± 12.45	6.08 ± 1.53	53.44 ± 8.66	19.46 ± 3.15	24.75 ± 3.53
模型组	186.48 ± 20.18 <sup>a</sup>	16.43 ± 2.14 <sup>a</sup>	130.46 ± 11.33 <sup>a</sup>	63.55 ± 12.15 <sup>a</sup>	53.22 ± 7.26 <sup>a</sup>
木犀草素低剂量组	173.66 ± 14.86	13.46 ± 1.44 <sup>b</sup>	100.58 ± 8.16 <sup>b</sup>	56.45 ± 10.16	41.17 ± 6.33 <sup>b</sup>
木犀草素中剂量组	143.18 ± 12.19 <sup>b</sup>	10.35 ± 2.19 <sup>b</sup>	76.59 ± 8.39 <sup>b</sup>	41.14 ± 6.45 <sup>b</sup>	32.84 ± 5.49 <sup>b</sup>
木犀草素高剂量组	89.96 ± 9.18 <sup>b</sup>	8.66 ± 1.34 <sup>b</sup>	61.69 ± 7.34 <sup>b</sup>	25.56 ± 4.18 <sup>b</sup>	27.46 ± 4.12 <sup>b</sup>
阳性对照组	106.47 ± 10.32 <sup>b</sup>	8.98 ± 1.86 <sup>b</sup>	64.58 ± 6.98 <sup>b</sup>	21.16 ± 4.53 <sup>b</sup>	31.45 ± 3.86 <sup>b</sup>
F 值	145.458	43.493	115.164	62.934	39.396
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

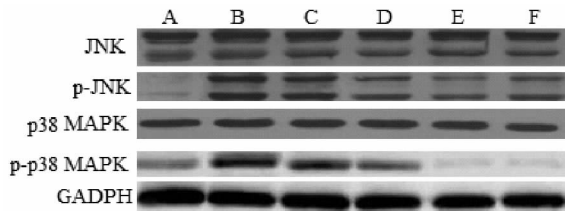


图 2 6 组大鼠肾脏组织中 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38 MAPK 水平 (A: 正常组; B: 模型组; C: 木犀草素低剂量组; D: 木犀草素中剂量组; E: 木犀草素高剂量组; F: 阳性对照组)

表 3 6 组大鼠肾脏组织中 JNK、p-JNK、p38 MAPK、p-p38 MAPK 水平比较 (n = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	JNK/ GADPH	p-JNK/ JNK	p38 MAPK/ GADPH	p-p38 MAPK/ p38 MAPK
正常组	0.89 ± 0.18	0.16 ± 0.05	0.31 ± 0.06	0.36 ± 0.05
模型组	0.92 ± 0.21	0.98 ± 0.18 <sup>a</sup>	0.32 ± 0.05	1.23 ± 0.21 <sup>a</sup>
木犀草素低剂量组	0.90 ± 0.18	0.86 ± 0.15	0.29 ± 0.04	1.03 ± 0.17 <sup>b</sup>
木犀草素中剂量组	0.87 ± 0.14	0.54 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.34 ± 0.03	0.86 ± 0.09 <sup>b</sup>
木犀草素高剂量组	0.93 ± 0.15	0.32 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.32 ± 0.04	0.05 ± 0.01 <sup>b</sup>
阳性对照组	0.91 ± 0.13	0.35 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.33 ± 0.03	0.07 ± 0.01 <sup>b</sup>
F 值	0.1667	80.421	1.604	184.783
P 值	0.974	<0.001	0.173	<0.001

注:与正常组比较,<sup>a</sup>P < 0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>P < 0.05

### 讨 论

CRF 会出现免疫力低下、神经功能障碍等多种并发症,影响机体正常活动,对机体危害严重<sup>[7]</sup>。木犀草素属黄酮类化合物,具有抗凝血、扩张血管、抗炎、促进免疫调节等作用<sup>[8]</sup>。本研究发现,CRF 大鼠肾脏组织中肾小球和肾小管出现功能障碍,使肾脏组织滤过性降低,尿蛋白量增加,机体蛋白流失,从而降低大鼠体质量,使其精神变差,而木犀草素可能通过减弱 GBM 增生、使肾小球扩张从而缓解大鼠尿蛋白水平增加、体质量降低现象,并改善精神状态。

SCr、BUN、UA 均可反映肾功能损伤情况。其中 SCr 属肌肉代谢产物,BUN 属血浆中含氮化合物,UA 为嘌呤代谢产物,正常情况下均由肾小球滤过排泄体外,而肾功能障碍时在体内积累,对机体造成伤害<sup>[9-10]</sup>。本研究发现,CRF 大鼠肾小球功能出现障碍,滤过率降低,导致 SCr、BUN、UA 在体内积累,损害机体健康。木犀草素处理 CRF 大鼠后可缓解其肾功能,使肾小球滤过率升高,降低 SCr、BUN、UA 水平,实现对机体的保护。

JNK 作为 MAPK 家族的主要成员之一,活化后可与多种基因结合发挥作用<sup>[11]</sup>;在肾小球损伤反应性 GBM 增生中处于活化状态,抑制 JNK 活化,可有效抑制细胞增殖<sup>[12]</sup>。p38 MAPK 作为 MAPK 家族的另一重要成员,在局部灶肾小球硬化中可通过结缔组织生长因子促进细胞外基质沉积和 FN 产生,加速疾病进

程<sup>[13]</sup>。JNK 可识别 MAPK 序列,组成蛋白复合物发生作用,活化的 JNK 与 p38 MAPK 通过促进作用,共同调控刺激分子发挥作用<sup>[14]</sup>。如共同促进作用调控激活蛋白-1 活化,其中 FN 上存在激活蛋白-1 位点,调控激活蛋白-1 活化可间接促进 FN 活化;FN 作为 GBM 的主要成分,过表达可导致 GBM 细胞增生,加重肾小球病变<sup>[15-16]</sup>。FN、ColIV 均作为 GBM 和毛细血管基膜重要成分,与 GBM 细胞增生关系密切,过度升高可导致 GBM 异常增生<sup>[17]</sup>。本研究发现,CRF 中 JNK、p38 MAPK 均处于活化状态,激活 JNK、p38 MAPK 可促进细胞外基质沉淀和促进 FN、ColIV 水平升高,而 FN、ColIV 作为 GBM 的主要成分,其水平升高可促进 GBM 增生,加快疾病进程。木犀草素可通过抑制上述过程实现对 GBM 增生的缓解从而实现对 CRF 大鼠的保护。

综上所述,本文发现木犀草素对 CRF 大鼠具有保护作用,木犀草素可缓解 CRF 导致的 GBM 增生,可能是通过抑制 JNK/MAPK 信号通路实现的。

### 参 考 文 献

- [1] Saito A, Suzuki I, Chung TG, et al. Separation of an inhibitor of erythropoiesis in "middle molecules" from hemodialysate from patients with chronic renal failure[J]. Clin Chem, 2019, 32(10): 1938-1941.
- [2] 南丽红,彭卫华,方泰惠,等.筋骨草对改良慢性血清病系膜增生性肾小球肾炎大鼠影响的实验研究[J].福州总医院学报, 2011, 18(1): 18-19.
- [3] Ma B, Jing RH, Liu J, et al. Gremlin is a potential target for posterior capsular opacification[J]. Cell Cycle, 2019, 18(15): 1-13.
- [4] 丁文飞,宋磊,刘海芸,等. TAK1 通过调控 p38 MAPK 信号通路影响肾小管上皮细胞纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1248-1253.
- [5] 郭洋洋. 大蒜素对慢性肾炎大鼠肾脏组织纤维化抑制作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(4): 379-383.
- [6] 涂祎璐,李海燕,宫仁豪,等. 大黄与黄芪对慢性肾炎大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4354-4358.
- [7] Tang Q, Ke H, Wu C, et al. Aqueous extract from You-Gui-Yin ameliorates cognitive impairment of chronic renal failure mice through targeting hippocampal CaMK II  $\alpha$ /CREB/BDNF and EPO/EPOR pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 239(15): 111925-111934.
- [8] 徐秋红,杨洁,李庆,等. 密蒙花中木犀草素及其糖苷的药理研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2019, 38(4): 53-57.
- [9] 李晨,李文刚,徐小元. 肝硬化肝肾综合征的临床进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(12): 799-803.
- [10] Potter JL, Silvini AA. Xanthine lithiasis, nephrocalcinosis, and renal failure in a leukemia patient treated with allopurinol[J]. Clin Chem, 2019, 33(12): 2314-2416.
- [11] 贾瑞婧,钱越,李红玉. 阿司匹林通过诱导 JNK 表达促进其磷酸化抑制肺癌 PC14 细胞增殖[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1145-1148.
- [12] 修婵,杨冠琦,赵兴伟,等. 茛菪肾康方对 Ang II 所致大鼠肾小球系膜细胞增殖变化中 JNK-AP1 影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5): 1142-1147.
- [13] 程闰夏,杨琳琳,林云,等. p38MAPK 信号通路及与肾小球疾病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(14): 98-101.
- [14] 向莉平,钱颐森,杨楚楚,等. IgG 在 CpG DNA 诱导巨噬细胞活化与 JNK 和 p38 通路中的作用[J]. 南京医科大学学报, 2019, 39(8): 1112-1117.
- [15] 杨定英,牟萌,任峻青,等. 激活蛋白 1 对卵巢癌细胞生长和 Survivin 表达的影响及其机制[J]. 广西医学, 2019, 41(15): 1930-1935.
- [16] 李莎莎,郭晓莉,杜燕. 尿酸对体外培养的大鼠肾小球系膜细胞增殖及表型转化的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3): 392-397.
- [17] 韩宏浩,俞敏,孔辉,等. 紫杉醇影响 TGF- $\beta$ 1 诱导的原代人肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化[J]. 南京医科大学学报, 2019, 39(8): 1159-1161.

(收稿日期:2020-05-22)

(本文编辑:余晓曼)