

虫草素抗肾纤维化研究进展

代丽娟¹, 宋立群², 负捷², 张德欣¹, 于思明², 马艳春¹

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院)

【摘要】 虫草素是从蛹虫草中分离出的一种核苷类抗生素, 具有明显的抗肾纤维化作用。通过对肾纤维化病理机制的研究, 阐述虫草素可从细胞分子学水平调控多种细胞因子, 从而介导七大信号通路, 阻碍其信号传导。七种通路相互关联, 从而延缓肾纤维化及慢性肾脏病的进展。

【关键词】 虫草素; 肾纤维化; 肾功能衰竭, 慢性; 信号传导

DOI: 10. 3969/J. issn. 1672-6790. 2019. 01. 031

Research progress of cordycepin in anti-renal fibrosis Dai Lijuan^{*}, Song Liqun, Jie Jie, Zhang Dexin, Yu Siming, Ma Yanchun (^{*} Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Corresponding author: Ma Yanchun, Email: yanchunma@163. com

【Abstract】 Cordycepin, an nucleoside antibiotic isolated from Cordyceps militaris. Cordycepin has obvious effect of anti-renal fibrosis. The pathological mechanism of renal fibrosis was studied. The researching of Cordycepin describes that they can regulate the expression of various cytokines from cell molecular level. They can mediate signal path, impede signal transmission. The seven pathways are interrelated, they can prevent renal fibrosis, delay the progress of chronic kidney disease.

【Keywords】 Cordycepin; Fibrosis, kidney; Kidney failure, chronic; Signal transduction

肾纤维化是慢性肾脏病 (CKD) 进展至终末期肾脏病 (ESRD) 的重要因素^[1]。目前 CKD 的发病率逐年上升, 为 9% ~ 13%^[2], 若进展至 ESRD, 患者需行肾脏替代治疗, 导致社会和个人经济负担沉重。肾纤维化包括三个方面: 肾间质纤维化、肾小球硬化、肾血管纤维化。其主要的病理特征为进行性细胞外基质 (ECM) 堆积。形成肾纤维化的病理机制与多种环节密切相关, 如炎症反应、肾脏固有细胞及免疫细胞凋亡、氧化应激、生长因子、细胞因子失衡等^[3-6]。西医学抗肾纤维化的研究主要通过建立肾纤维化的动物模型及诱导体外细胞培养, 目前仍处于临床实验阶段, 主要应用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、肝细胞生长因子、抗 TGF- β 抗体、吡非尼酮、舒拉明等药物治疗, 临床研究尚不尽成熟, 临床疗效亦不十分理想。而中医学注重整体观念, 辨证论治, 中医药治疗在延缓肾纤维化进程的临床应用中取得一定的疗效。大量研究证

实, 单味中药及中药提取物可从多个环节发挥作用, 从而防治肾纤维化, 如雷公藤多苷、积雪草苷、黄芩素、五味子乙素等^[7], 揭示了中药及中药提取物在抗肾纤维化中发挥的重要作用。本文拟就虫草素干预多种信号通路防治肾纤维化的临床研究进展作一综述。

1 肾纤维化的发病机制

肾纤维化可由多种慢性肾脏病导致, 亦是多种因素驱动的病理过程。多种致病因子作用于各相关信号通路, 可诱导 ECM 大量堆积, ECM 逐渐增多, 肾小球细胞反复受损, 肾小管萎缩等, 均可促进肾纤维化的发生发展。

1.1 转化生长因子 β (TGF- β) TGF- β 是主要的启动肾小管上皮细胞-间充质细胞转分化 (TEM) 的生长因子^[8]。其中以 TGF- β 1 最重要, 可激活 WNT 信号通路和 TGF- β /Smad 信号通路, 启动肾纤维化病理机制^[9-10]。

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床科研基地业务建设第二批科研专项课题; 黑龙江省科学基金项目 (H2016078); 黑龙江省科学基金项目 (H2016059)

作者简介: 代丽娟, 副主任医师, Email: 7648861@qq. com

通信作者: 马艳春, 研究员, 硕士生导师, Email: yanchunma@163. com

1.2 上皮间充质转化(EMT) 约35%的活跃成纤维细胞来源于EMT^[11]。肾小管上皮细胞(TECs)在TGF- β 的诱导下,发生TEMT,可迁移临近的肾间质与实质。EMT可激活成纤维细胞,增加纤维连接蛋白(FN)和胶原合成,使ECM大量堆积^[12]。

1.3 细胞外基质(ECM) ECM广泛存在于肾间质中成纤维细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞中,并在其中合成分泌^[13]。通过激活基质金属蛋白酶(MMPs)系统,抑制使MMPs表达降低或活性下降,可引起ECM降解减少,从而造成ECM异常沉积。越多的ECM聚集到肾小球系膜区,则更加重肾小球硬化^[14]。

1.4 其他细胞因子 包括内皮素-1(ET-1)、锌指转录因子(Snail)、骨形成蛋白-7(BMP-7)、肝细胞生长因子(HGF)、T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)、整合素连接激酶(ILK)、结缔组织生长因子(CTGF)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞黏附分子、血管内皮生长因子(VEGF)等,都与肾纤维化的形成密切相关^[3]。

2 虫草素抗肾纤维化

冬虫夏草,性甘味平,功效在于补肺益肾,益气填精,以补益肾气为主。《本草从新》中首次记载了冬虫夏草“保肺益肾,止血化痰,已劳嗽”。《柑园小识》提到“以酒浸数枚啖之,治腰膝间痛楚,有益肾之功”,强调其益肾之功。慢性肾脏病患者多以本虚标实为主,本虚多为肾虚,临床中应用冬虫夏草及其成药制剂治疗慢性肾脏病,亦取得较好疗效。虫草素又称为虫草菌素,蛹虫草菌素,为中药冬虫夏草中提取出的活性有效成分,其化学名为3'-脱氧腺苷,为一种核苷类抗生素,分子式为 $C_{10}H_{13}N_5O_3$,相对分子量为251^[15]。现代药理学研究表明,虫草素具有抑制肾间质中成纤维细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞纤维化的作用,可减轻炎性细胞浸润、抑制肾小球系膜区、肾间质ECM聚集及免疫复合物沉积,因此可保护肾组织^[16-17]。

2.1 虫草素调控TGF- β /Smad信号通路 在TGF- β /Smad信号通路中,TGF- β 作为促纤维化因子可与相应受体结合,并启动TGF- β /Smad信号通路诱导Smad2/3磷酸化,形成p-Smad2/3。p-Smad2/3与Smad4结合向细胞核内转移,诱导多种促纤维化因子靶基因转录和翻译,形成或加重肾纤维化。ILK^[18]是一种存在于细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白

激酶,为连接细胞与细胞外基质两者间的重要分子成分,故可调节ECM聚集。ILK亦是TGF- β /Smad信号通路中生物效应的下游分子,可参与FN的合成及EMT的过程。顾刘宝等^[19]研究表明,虫草素抗肾纤维化作用与抑制TGF- β /Smad信号通路有关,其主要作用靶点是降低Smad磷酸化水平,而非干预Smad蛋白合成。虫草素能够有效抑制Smad2/3蛋白磷酸化,减少下游I型、IV型胶原蛋白表达,梁泽智等^[20]采用高糖诱导NRK-49F细胞发生肾小管间质化(EMT),研究表明虫草素对 α -SMA mRNA及蛋白水平、TGF- β 有明显抑制作用,同时上调E-cadherin mRNA翻译及蛋白合成,因而拮抗处理的NRK-49F细胞转分化,抑制EMT。还有研究表明,虫草素可通过抑制HGF表达,抑制TGF- β 、 α -SMA及蛋白,从而抑制TGF- β /Smad信号通路、下调FN的表达,调节肾间质肌成纤维细胞,产生抗纤维化的作用^[21]。Mc Gonigle等^[22]发现,eIF2 α 作为TGF- β 及其信号通路的上游因子,磷酸化后可调控其信号传导过程。虫草素促进eIF2 α 磷酸化,与TGF- β 受体结合,使翻译受阻,影响下游信号传导,最终阻断Smad信号通路,缓解肾纤维化。因此,虫草素可通过介导TGF- β 、eIF2 α 、Smad2/3蛋白、HGF、 α -SMA及蛋白,抑制eIF2 α /TGF- β /Smad信号通路的传导,达到抗肾脏纤维化的作用。

2.2 虫草素调控TGF- β /Snail信号通路 在TGF- β /Snail信号通路中,激活锌指转录因子(Snail)使肾小管上皮细胞EMT聚积,而TGF- β 和氧化应激等是Snail信号通路激活的重要因素。虫草素能有效抑制高糖导致的TGF- β 表达上调和肾小管上皮细胞EMT。Snail是E-cadherin转录中重要抑制基因,通过抑制E-cadherin的表达,下调紧密连接蛋白(Claudin)、闭合蛋白(Occludins)及附膜蛋白(Muc1)等表面蛋白,激活FN及基质金属蛋白-9(MMP-9)的表达,最终诱导EMT。陈结慧等研究结果显示,虫草菌液可下调TGF- β 1、 α -SMA表达及Snail1信号蛋白表达,并且激活E-cadherin,使胶原纤维沉积减少。这表明虫草制剂中有效成分可通过抑制TGF- β 1/Snail1信号通路的传导而抑制糖尿病小鼠EMT^[23]。

2.3 虫草素调控PI3K/Akt/mTOR信号通路 在mTOR信号通路中,mTOR是连接细胞与细胞外基质的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,mTOR信号通路参与肾脏疾病的发病机制^[24]。有人^[25]应用UUO模

型研究,四甲基哌啶氮氧化物(Tempol)抗氧化剂可抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的传导,对肾脏起到保护作用,防治肾纤维化。Ma等^[26]研究表明,在肾纤维化模型中PI3K/Akt与mTOR蛋白磷酸化水平明显升高,PI3K/Akt/mTOR信号通路激活。高血糖可诱导糖尿病患者上调Akt,激活Akt/mTOR信号通路,促使ECM聚集,抑制单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK),此为引起肾小球肥大、基底膜增厚、足细胞损伤的病理机制之一,并导致肾功能损伤^[27]。虫草素可通过阻断I κ B α 降解,抑制Akt和p38激酶的磷酸化,抑制NF- κ B活性,抑制炎症因子NO、PGE₂。在PI3K/Akt/mTOR信号通路中,虫草素通过抑制Akt来抑制信号传导,达到抗肾纤维化的作用^[28]。

2.4 虫草素调控AMPK/mTOR信号通路 AMPK/mTOR信号通路是调控细胞自噬的重要途径。细胞自噬通过参与细胞生长,增殖和凋亡相关的多种信号传导过程,诱导肾小管上皮细胞的损伤和凋亡。自噬激活依靠的主要细胞学标志为LC3,LC3是位于前自噬泡和自噬泡膜表面的自噬激活调控因子,是通过AMPK/mTOR信号通路来参与肾纤维化的进程。LC3主要有LC3-I和LC3-II两种亚型,细胞自噬泡膜多由LC3-II标记。AMPK作为细胞的能量识别受体,可识别机体能量调节变化,mTOR激酶参与AMPK/mTOR信号传导,也是调节细胞自噬的关键信号分子,受到营养剥夺、胰岛素和其他生长因子的影响,细胞处于饥饿状态可触发该自噬途径。活化的AMPK负调节mTOR,当细胞营养缺乏时,PI3K/AMP依赖的AMPK信号通路激活,最终激活mTOR,抑制细胞自噬的启动^[29]。徐喆等^[30]应用链脲佐菌素腹腔内注射复制糖尿病肾病(DN)大鼠模型,其研究表明冬虫夏草提取物可通过激活AMPK/mTOR信号通路的传导,下调标记蛋白LC3II的含量,有效抑制肾小管细胞自噬启动,减缓肾小管细胞的损伤。

2.5 虫草素调控p38MAPK信号通路 p38MAPK信号通路参与肾小球系膜细胞损伤的形成,通过激活磷酸化p38MAPK,刺激p38MAPK信号通路传导,在分子水平上加快肾间质纤维化进程。基因megsin表达后可加重系膜细胞增殖和(或)肾小球系膜基质扩张伴肾间质损伤,在肾纤维化中起关键作用。宋立群等^[31]研究表明,高糖诱导的人肾小球系膜细胞(HMC)内p38MAPK、megsin mRNA表达升

高,与高糖组比较,虫草益肾颗粒剂量组p38MAPK、megsin mRNA表达下调。据此可推测虫草素可通过抑制高糖诱导的HMC中p38MAPK、p-p38MAPK,抑制p38MAPK信号通路的传导,抑制megsin mRNA的表达、megsin的合成和分泌,起到延缓肾纤维化进展的作用。

2.6 虫草素调控Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路可在多种糖尿病肾病动物模型介导肾脏纤维化。Wnt蛋白、受体Frizzled、共受体LRP5结合成三聚体,可抑制细胞质中 β -catenin磷酸化、防止 β -catenin降解,影响Wnt/ β -catenin信号通路的传导。在细胞核中 β -catenin与T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)相互作用,对c-myc、cyclinD1、VEGF、FN、FGF等基因转录翻译具有重要调控作用^[32]。DKK1是Wnt信号通路的重要内源抑制剂,与LRP5/6、穿膜蛋白kremen1/2三者结合,激活Wnt信号下游Twist、LEF1、c-myc、纤连蛋白的表达,形成或促进肾纤维化^[33-34]。有研究^[35]发现,DKK1通过介导高糖诱导 β -catenin磷酸化和减少 β -catenin水平,促进促纤维化因子包括TGF- β /FN的表达。应用DKK1-AS能抑制糖尿病大鼠尿蛋白的排泄及抗肾脏系膜细胞纤维化。研究发现冬虫夏草有效成分可抑制糖尿病大鼠模型 β -catenin蛋白的分解、DKK1 mRNA及蛋白表达,介导Wnt/ β -catenin,具有非依赖降糖的肾脏保护作用。故DKK1是冬虫夏草有效成分在抗肾纤维化的重要作用靶点^[36-37]。

2.7 虫草素调控PPAR γ /RARs信号通路 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一种细胞核受体,由三种亚型PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 组成。PPAR γ 受体和RARs受体结合形成二聚体后参与多种细胞生理过程,和多种肾脏疾病的发展相关。PPAR γ 激动剂罗格列酮能明显降低糖尿病大鼠肾小球和肾间质病变^[38],降低IgA肾病大鼠肾脏组织PCNA、TGF- β 1、ATR1、ICAM-1的表达,减轻肾脏病变^[39-40]。PPAR γ 激活后能明显抑制肾小球系膜细胞分泌 α -SMA和Col-IV^[41]。激活的PPAR γ 同时抑制肾间质成纤维细胞PI3K/AKT信号通路。血小板源性生长因子(PDGF)可激活PI3K/AKT信号通路活化MMP2,MMP2通过降解非纤维结构样胶原并裂解弹性蛋白以释放具有生物活性的ECM,启动肾间质纤维化的发生,虫草素属真菌类新型植物雌激素(PE),可活化PPARs,调控PPAR γ /RARs信号通

路,发挥抗肾纤维化的作用^[42]。

以上 7 种信号通路相互关联,TGF- β 作为 Smad 信号通路和 Snail 信号通路中重要的致病因子可下调 DKK1,同时激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。Wnt 通路激活时,信号传导至下游 TCF/LEF、c-myc、纤连蛋白,可激活 PPAR γ /RARs 信号通路,形成或促进肾纤维化。在 Wnt/ β -catenin 信号传导过程中,可抑制 GSK3- β ,又可稳定 Smad3。Smad3 可帮助 β -catenin 核内转移,两种信号相互促进。在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中,抑制 GSK3- β ,可调控 TSC1/2、TBC1D7,介导 AMPK/mTOR 信号通路。TGF- β_1 可上调 AKT、ARK5 的磷酸化,激活 PI3K/AKT 信号通路,调控转录因子 Snail 的表达,促进 Snail 核内转移。PPAR γ 作用于 TGF β /smad 信号通路中阻遏因子 c-Ski,阻断 TGF β /smad 信号传导。激活 wnt 信号通路可下调 PPAR γ ,及 m R N A 表达,调节细胞增殖。TGF- β_1 在非 Smad 通路中可上调 PAI-1 的表达,同时可激活 p38 MAPK。mTOR 可介导 AMPK/mTOR 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。

3 现状与展望

通过现有相关研究可见虫草素抗肾纤维化作用机制并不单一。虫草素可通过抑制 HGF 表达,抑制 TGF- β 、促进 TGF- β 及其信号通路的上游因子 eIF2 α 磷酸化,下调 Snail 1 信号蛋白表达,并且激活 E-cadherin,阻断 I κ B α 降解,抑制 Akt 和 p38 激酶的磷酸化,抑制 NF- κ B 活性,抑制炎症因子 NO、PGE2,下调标记蛋白 LC-3II 的含量以抑制细胞自噬启动,抑制 p38MAPK、p-p38MAPK,抑制 megsin mRNA 的表达、megin 的合成和分泌,抑制 DKK1mRNA 及蛋白表达活化 PPAR γ 。虫草素通过作用于多种信号通路抑制肾纤维化,多种信号通路之间协同作用,相互关联,同时通过多种途径抑制肾脏纤维化的进程。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008: 799-815.
- [2] KHAWAJA A, KOSSI EL M, FLOEGE J, et al. The management of CKD: a look into the future[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(11): 1316-1323.
- [3] 陈凤,戴恩来. 中西医对肾纤维化发病机制的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1243-1246.
- [4] 辛冰牧,杨红振,胡卓伟. 肾纤维化发病机制及治疗学研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2008, 35(5): 349-354.

- [5] LIU Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 213-217.
- [6] PAN M M, ZHANG M H, NI H F, et al. Inhibition of TGF- β 1/Smad signal pathway is involved in the effect of Cordyceps sinensis against renal fibrosis in 5/6 nephrectomy rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58(5): 487-494.
- [7] 郑海洲,张杰,肖程程,等. 五味子乙素抗肾纤维化作用及机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(27): 1-6.
- [8] YANG J, LIU Y I. 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.
- [9] 张佩青. TGF- β /Smad 信号转导通路在肾纤维化中的作用机制及中药的干预作用[J]. *中医药信息*, 2007, 24(2): 45-47.
- [10] 张思奇,方祝元,蒋卫民,等. 转化生长因子- β 1 与高血压肾损害及其中西医防治研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(8): 1950-1953.
- [11] TANG O, CHEN X M, SHEN S, et al. MiRNA-200b represses transforming growth factor- β 1-induced EMT and fibronectin expression in kidney proximal tubular cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(10): 1266-1273.
- [12] 黎凤仪. 肾纤维化的中西医治疗进展[J]. *山西中医*, 2013, 29(5): 55-58.
- [13] 沈文清,梁波,傅君舟. 细胞外基质与肾纤维化[J]. *临床医学*, 2008, 28(11): 105-107.
- [14] NG T B, WANG H X. Pharmacological actions of Cordyceps, a prized folk medicine[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(12): 1509-1519.
- [15] 董宏鸿,李建军,周行,等. 蛹虫草中虫草素的提取及药理活性研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2016, 37(6): 465-467.
- [16] WOJCIKOWSKI K, JOHNSON D W, GOBE G. Herbs or natural substances as complementary therapies for chronic kidney disease: ideas for future studies[J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(4): 160-166.
- [17] ZHANG X L, LIU B C, SAPHWAN A A, et al. Cordyceps sinensis decreases TGF- β 1 dependent epithelial to mesenchymal transdifferentiation and attenuates renal fibrosis[J]. *Food Hydrocolloid*, 2012, 28(1): 200-212.
- [18] 杨俊伟,陈香美,王笑云,等. 整合素连锁激酶介导转化生长因子 β 1 上调肾小管上皮细胞表达纤连蛋白的研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(11): 61-64.
- [19] 顾刘宝,卞茸文,涂玥,等. 虫草素调控 eIF2 α /TGF- β /

- Smad 信号通路改善肾间质纤维化的机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4096-4101.
- [20] 梁泽智, 祝胜郎, 陈结慧, 等. 虫草素通过下调 TGF- β 抑制高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞转分化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 773-776.
- [21] LI L, HE D, YANG J, et al. Cordycepin inhibits renal interstitial myofibroblast activation probably by inducing hepatocyte growth factor expression[J]. J Pharmacol Sci, 2011, 117(4): 286-294.
- [22] MCGONIGLE S, BEALL M J, PEARCE E J. Eukaryotic initiation factor 2 alpha subunit associates with TGF beta receptors and 14-3-3 epsilon and acts as a modulator of the TGF beta response[J]. Biochemistry, 2002, 41(2): 579-587.
- [23] 陈结慧, 姚文萃, 祝胜郎, 等. 虫草制剂通过 TGF- β /Snail 信号通路拮抗糖尿病小鼠肾小管上皮细胞间充质转分化[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(2): 140-144.
- [24] LIEBERTHAL W, LEVINE J S. Mammalian target of rapamycin and the kidney. I. The signaling pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(1): F1-F10.
- [25] EUN Y H, JEONG K S, JUN K S, et al. Tempol attenuates renal fibrosis in mice with Unilateral Ureteral Obstruction; The role of PI3K- Akt- FoxO3a signaling[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(2): 230-237.
- [26] MA S K, JOO S Y, KIM C S, et al. Increased phosphorylation of PI3K/Akt/m TOR in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral obstruction[J]. Chonnam Med J, 2013, 49(3): 108-112.
- [27] KAVITHALAKSHMI S, MARIAPPAN M M, MYUNG L, et al. Regulation of elongation phase of mRNA translation in diabetic nephropathy: amelioration by rapamycin[J]. Am J Pathol, 2007, 171(6): 1733-1742.
- [28] 贺元川, 刘飞, 陈仕江, 等. 虫草素药理学及作用机制研究进展[J]. 重庆中草药研究, 2013(1): 35-40.
- [29] 杨湘怡, 陶润知, 聂亚雄. mTOR 依赖的自噬通路与神经变性疾病[J]. 中南医学科学杂志, 2014, 42(2): 191-195.
- [30] 徐喆, 赵凯, 李志军. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾小管细胞中 AMPK/mTOR 信号传导途径的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 1-5.
- [31] 宋立群, 张慧杰, 负捷, 等. 虫草益肾颗粒对人肾小球系膜细胞 megsin 及 p38MAPK 信号转导通路的影响[J]. 中医药学报, 2016, 44(1): 28-32.
- [32] LIN C L, WANG J Y, KO J Y, et al. Dickkopf-1 promotes hyperglycemia-induced accumulation of mesangial matrix and renal dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(1): 124-135.
- [33] HUANG H, HE X. Wnt/beta-catenin signaling; new (and old) players and new insights[J]. Curr Opin Cell Biol, 2008, 20(2): 119-125.
- [34] 饶翠, 林山力, 文欢, 等. 经典转化生长因子 β /Smad 信号和 Wnt/ β -catenin 信号间的相互作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2013, 42(5): 591-597.
- [35] KAWANO Y, KYPTA R. Secreted antagonists of the wnt signalling pathway[J]. J Cell Sci, 2003, 116(13): 2627-2634.
- [36] 胡琼丹, 张琼, 樊均明. Wnt/ β -catenin 信号途径与肾纤维化的相关研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(9): 839-841.
- [37] 杜月娟, 刘元涛, 卢圣霞, 等. 冬虫夏草菌丝对糖尿病大鼠肾脏 DKK1、 β -catenin 表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(6): 26-37.
- [38] BILAN V P, SALAH EM, BASTACKY S, et al. Diabetic nephropathy and long-term treatment effects of rosiglitazone and enalapril in obese ZSF1 rats[J]. J Endocrinol, 2011, 210(3): 293-308.
- [39] LAI K N, CHAN L Y, GUO H, et al. Additive effect of PPAR- γ agonist and ARB in treatment of experimental IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(2): 257-266.
- [40] ZOU R, XU G, LIU X C, et al. PPARgamma agonists inhibit TGF-beta-PKA signaling in glomerulosclerosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(1): 43-50.
- [41] 龙耀斌. PPAR γ /RARs 信号通路在单侧输尿管梗阻大鼠中与肾间质纤维化关系的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
- [42] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 中药植物雌激素的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3474-3487.

(收稿日期: 2018-10-19)