

宁肾祛湿化痰汤对狼疮肾炎小鼠 AT1R、HIF-1 α 和 HO-1 mRNA 的影响 *

黄 上, 朱克俭, 涂 岑, 郭玉星[△]

(湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙 410006)

摘要: **目的** 观察宁肾祛湿化痰汤对狼疮肾炎小鼠血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)和血红素氧合酶-1(HO-1) mRNA 表达的影响。**方法** 采用慢性移植抗宿主病(cGVHD)的方法复制狼疮肾炎(LN)小鼠模型,分为空白组、模型组、宁肾祛湿化痰汤低、中、高剂量组。空白组为无造模及生理盐水干预,模型组生理盐水干预,宁肾祛湿化痰汤低中高剂量组分别以 19.5、39、78 g/kg 浓度灌胃干预。干预 8 周后,处死小鼠,无菌条件下取肾,采用 qPCR 检测肾组织中 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达。**结果** 造模后第 8 周,空白组蛋白尿发生率 0%,模型组小鼠蛋白尿发生率 100%;宁肾祛湿化痰汤低、中、高剂量组蛋白尿明显低于模型组且存在剂量趋势;肝、肾、肠 HE 染色结果显示模型组均有明显炎性细胞浸润,ELISA 显示血清中 IgG、IgG1、IgG2 含量明显增加($P<0.05$),提示狼疮肾炎小鼠造模成功。与空白组相比,模型组肾组织中 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达升高($P<0.05$);与模型组比较,宁肾祛湿化痰汤低、中、高剂量组 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达降低($P<0.05$),且存在剂量趋势。**结论** 宁肾祛湿化痰汤可改善狼疮肾炎小鼠模型症状,其作用机制可能与降低肾脏中 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达有关。

关键词: 宁肾祛湿化痰汤;狼疮肾炎;血管紧张素 II 1 型受体;缺氧诱导因子 1 α ;血红素氧合酶-1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2019)04-0009-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.002

Effects of Ningshen Qushi Huayu Decoction on AT1R, HIF-1 α and HO-1 mRNA Expression in Lupus Nephritis Mice

HUANG Shang, ZHU Kejian, TU Cen, Guo Yuxing

(Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

ABSTRACT: Objective To observe the effect of Ningshen Qushi Huayu decoction on the expressions of angiotensin II type 1 receptor (AT1R), hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) and heme oxygenase-1 (HO-1) in lupus nephritis mice. **Methods** Lupus nephritis mice model were induced by chronic graft-versus-host disease (cGVHD). The mice were divided into blank group, model group and low, medium and high dose groups of Ningshen Qushi Huayu decoction. In the blank group, there was no model making and normal saline intervention. In the model group, normal saline intervention. In the low, middle and high dose groups, Ningshen Qushi Huayu decoction were administered by gavage at the concentrations of 19.5, 39 and 78 g/kg, respectively. After 8 weeks of intervention, mice were executed and their kidneys were taken under aseptic conditions. The gene expressions of AT1R, HIF-1 α and HO-1 in kidney tissues were detected by qPCR. **Results** The incidence of proteinuria was 0% in the blank group and 50% in the saline group (model group in seven weeks. HE staining of liver, kidney and intestine showed that inflammatory cells infiltrated significantly in the model group. ELISA showed that the contents of IgG, IgG1 and IgG2 in serum increased significantly ($P<0.05$), suggesting that the model of lupus nephritis was

收稿日期: 2019-07-03

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3185);湖南省中医药研究院院级重点课题(201807);湖南省中医药科研计划项目重点课题(201913)

第一作者简介: 黄上(1983-),男,主治医师,研究方向:肾病风湿的中医药研究。

[△]通信作者: 郭玉星, E-mail: 459673129@qq.com

successful in mice. Compared with the blank group, the expressions of AT1R, HIF-1 α and HO-1 in saline group increased ($P<0.05$). Compared with model group, the expressions of AT1R, HIF-1 α and HO-1 in low, middle and high dose groups of Ningshen Qushi Huayu decoction were decreased ($P<0.05$), and there was a dose depend trend. **Conclusion** Ningshen Qushi Huayu decoction can improve the symptoms of lupus nephritis mouse model, and its mechanism may be related to the decreased expressions of AT1R, HIF-1 α , and HO-1 genes in kidney.

KEY WORDS: Ningshen Qushi Huayu Decoction; lupus nephritis; AT1R; HIF-1 α ; HO-1

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)是由多种自身抗体产生全身多系统损害的自身免疫性疾病,它的主要特征为以血清中出现抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 为代表的多种自身抗体和多器官、多系统受累。SLE 累及肾脏引起的肾损害被称为狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)。SLE 最常见且严重的内脏损害就是 LN。从临床表现来看,70%以上的 SLE 患者肾脏受累,从肾组织病理活检情况来看,几乎所有 SLE 患者均有肾脏损害^[1],SLE 预后受肾脏病变的严重程度的直接影响^[2]。LN 临床表现复杂多样、程度不同表现不同,但主要表现为蛋白尿、血尿、管型尿,或伴有高血压、水肿等临床肾损害和肾功能减退的实验依据,其临床诊治困难,易使病情逐渐进展,部分患者最终进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[3]。LN 的病因和发病机制目前还不明朗,治疗效果亦是良莠不齐。目前现代医学以糖皮质激素、细胞毒药物、生物制剂、干细胞移植、大剂量免疫球蛋白冲击疗法等治疗,取得了一定效果。但这些药物的复发率高、副作用大、价格昂贵等劣势限制了其长期使用,而且因为 SLE 的复杂性、异质性,若单纯干预某一环节的治疗往往难以起到理想效果。中医药是我国医学资源中的瑰宝,长期临床实践证明中医药具有多部位、多环节和多靶点的整体调节功能,同时在疗效的提高、预后的改善、复发的减少、病情长期稳定的维持、激素减量使用等方面有着较佳表现。对于具有基因调控、发病机理复杂、病情多变的 LN 患者,采用中医药治疗具有非常重要的意义。在临床上我科常采用宁肾祛湿化痰汤治疗该病并取得了较好的效果。但该病致病机制如何,该复方如何起到治疗效果,其作用靶点在哪,均值得进一步研究证实。通过文献学习发现,血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)和血红素氧合酶-1(HO-1)在 LN 中具有重要作用^[4-5]。因此,本实验建立狼疮肾

炎小鼠模型,探讨宁肾祛湿化痰汤治疗 LN 的作用机制,观察宁肾祛湿化痰汤对狼疮肾炎小鼠肾组织 AT1R、HIF-1 α 及 HO-1 mRNA 表达的影响,现总结如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 6~8 周龄清洁级雄性 DBA/2J 小鼠、B6D2F1 小鼠,体质量 20~22 g(由湖南省中医药研究院动物实验室购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司),动物合格证号:SCXK(湘)2013-0004,SCXK(湘)2016-0012。

1.2 实验药物 宁肾祛湿化痰汤:熟地 15 g,麦冬 10 g,干生地 10 g,桃仁 10 g,柴胡 6 g,红花 10 g,当归 15 g,牛膝 10 g,茯苓 10 g,白术 10 g,黄芪 20 g,白蔻仁 10 g,木香 10 g,甘草 6 g。由湖南省中医药研究院附属医院药剂科提供,加水煎煮 2 次后,制备宁肾祛湿化痰汤水煎液,生药浓度为 7.8 g/mL。

1.3 实验仪器及试剂 IgG-ELISA 试剂盒(Abcam, ab151276)、IgG1-ELISA 试剂盒(Abcam, ab133045)、IgG2a-ELISA 试剂盒(Abcam, ab133046),反转录试剂盒(康为世纪生物科技有限公司, CW2582)、荧光定量 PCR 试剂盒(康为世纪生物科技有限公司, CW3008)。

1.4 实验方法

1.4.1 实验分组 根据小鼠体质量,随机分为空白组、生理盐水组、宁肾祛湿化痰汤低、中、高剂量组,每组 10 只。

1.4.2 动物造模 采用慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的方法诱导狼疮肾炎小鼠模型^[6]:首先采用颈椎脱位法将 DBA/2J 雄性小鼠(供体小鼠)处死,用 75%乙醇浸泡消毒 5 min 后,在无菌原则下取出小鼠淋巴结、胸腺、脾,放入器皿中,剪碎、研磨、过滤。Tris-NH₄Cl 红细胞裂解液裂解悬浮细胞,生理盐水洗涤 3 次,调整细胞悬液至所需浓度。将已调节好浓度的 DBA/2J

鼠细胞经尾静脉输入 B6D2F1 小鼠(同周龄)。按每鼠输入 1×10^8 个/mL,每周 2 次免疫小鼠,共 4 次。

1.4.3 实验干预 在造模 2 周后,各组予相应实验药物灌胃,具体剂量参照根据徐叔云教授主编的《药理实验方法学》中人和动物间体表面积折算的等效剂量比值表计算出每只宁肾祛湿化瘀汤低剂量组小鼠每日灌服宁肾祛湿化瘀汤 19.5 g/kg,根据低、中、高剂量用药量比例为 1:2:4 得出中、高剂量组的给药剂量分别为每日 39、78 g/kg;空白组、生理盐水组小鼠予生理盐水灌胃,25 mL/kg,1 次/d,共干预 8 周。

1.5 观察指标 从造模后开始,每周收集一次 24 h 小鼠尿液,使用尿蛋白定性测试盒(磺基水杨酸法)(南京建成生物,C035-1-1)定性实验:取新鲜尿液转移入小试管。滴加磺基水杨酸溶液 3~4 滴,形成界面。立即观察,如有浑浊,提示尿液中含有蛋白质,浑浊深浅表示含量多少;确定尿蛋白含量以得出尿蛋白发生率。干预建模 8 周后,采血 ELISA 测定空白组和模型组小鼠血清 IgG、IgG1、IgG2a,处死小鼠,取空白组及模型组小鼠肝、肾、肠,观察病理情况,ELISA 数据和 HE 染色的数据均只检测空白组和模型组并进行比对。

1.6 qPCR 检测 为证明建模成功,取各组肾组织采用 qPCR 检测 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达。qPCR 引物序列(Primer Premier 5.0 软件设计) GAPDH-F: 5'-AGGTCCGTGTGAACCGATTG-3',

GAPDH-R: 5'-GGGGTCGTTGATGGCAACA-3'; AT1R-F: 5'-ATGCTTGGGGCAACTTCACTA-3', AT1R-R: 5'-CGGTGCATGTGGTAGACGAG-3'; HIF-1 α -F: 5'-TCTCGGCGAAGCAAAGAGTC-3', HIF-1 α -R: 5'-AGCCATCTAGGGCTTTCAGATAA-3'; HO-1-F: 5'-AGGTACACATCCAAGCCGAGA-3', HO-1-R: 5'-CATCACCAGCTTAAAGCCTTCT-3'。

组织样品提取 RNA 后反转录成的 cDNA,反转录产物用于实时定量 PCR,目的基因为 AT1R、HIF-1 α 、HO-1,以 GAPDH 作为内参。qPCR 参数为:95 $^{\circ}$ C 预变性 60 s 1 个循环,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s 和 57 $^{\circ}$ C 退火 20 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 20 s,40 个循环。mRNA 浓度通过公式 $x = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算,其中 x = 各组目的基因经 GAPDH 校正后相对于对照组的倍数。

1.7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 17.0 进行数据分析,计量资料以“均数 \pm 标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠蛋白尿发生率 从造模后第 1 周开始至第 8 周,空白组小鼠蛋白尿发生率为 0%,模型组每周逐量递增,至第 8 周发生率为 100%,而宁肾祛湿化瘀汤中高剂量组蛋白尿发生率较模型组明显降低,且宁肾祛湿化瘀汤 3 组剂量越高发生率越低,存在剂量趋势,见表 1。

表 1 各组小鼠蛋白尿发生率($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

组别	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周	7 周	8 周
空白组	0	0	0	0	0	0	0	0
模型组	10	20	40	40	50	70	80	100
宁肾祛湿化瘀汤低剂量组	10	20	30	40	50	60	70	80
宁肾祛湿化瘀汤中剂量组	10	10	20	20	30	30	50	60
宁肾祛湿化瘀汤高剂量组	10	10	10	20	20	20	30	40

2.2 空白组、模型组血清造模 8 周后 IgG、IgG1、IgG2a 变化 模型组小鼠在造模 8 周后血清中总的 IgG、IgG1、IgG2a 含量明显高于空白组($P < 0.05$),说明 cGVHD 法造模后 IgG、IgG1、IgG2a 明显升高,符合该法造模成功表现,见表 2。

2.3 病理学结果 空白组小鼠肝肾脏病理检查未见明显异常。模型组可见肝细胞局灶性坏死、萎

表 2 空白组、模型组 IgG、IgG1、IgG2a 变化 ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ng/mL}$)

组别	IgG	IgG1	IgG2a
空白组	775 \pm 147.1	578 \pm 183.5	240 \pm 47.4
模型组	1431 \pm 230.7 ^a	1516 \pm 355.4 ^a	464 \pm 89.2 ^a

注:与空白组比较,^a $P < 0.05$

缩、肝索排列紊乱,在汇管区淋巴细胞浸润严重;肾脏见高度增生的肾小球毛细血管壁,其襻内的细胞数明显增多,有大量的炎性细胞浸润肾间质,

有大量蛋白管型见于晚期肾小管腔内;肠黏膜下层见大量的淋巴细胞浸润,上皮黏膜呈现坏死表现。见图 1。

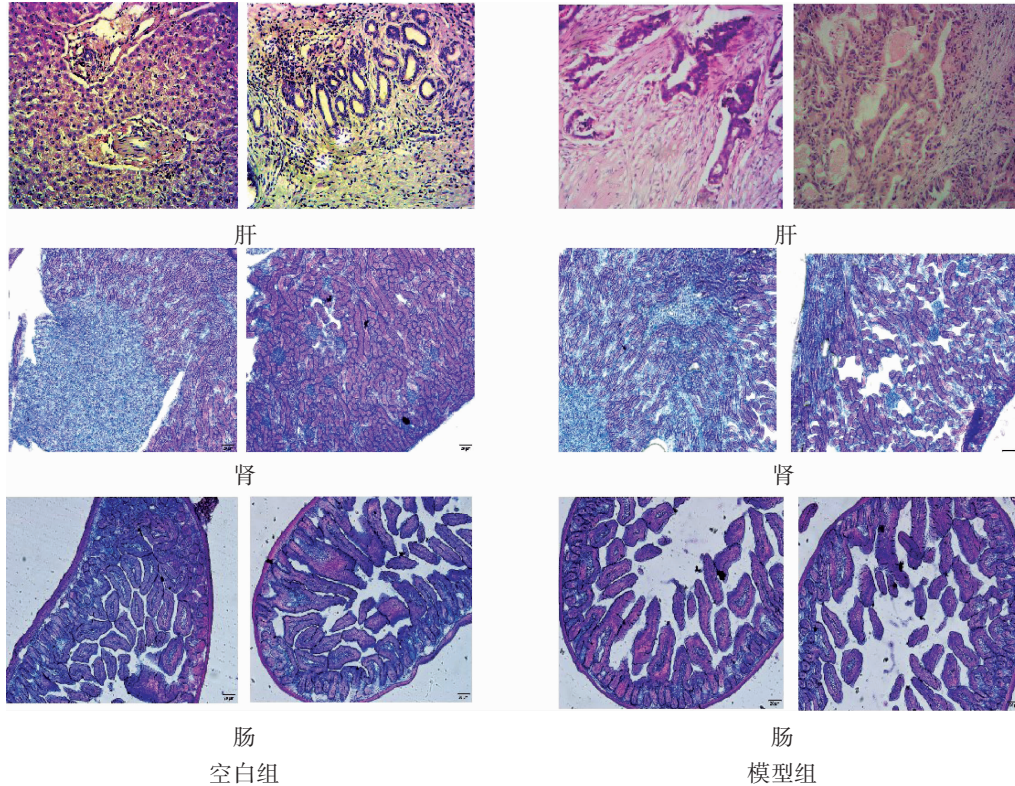


图 1 空白组、模型组小鼠肝肾肠病理表现(200×)

2.4 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 变化 与空白组比较,模型组 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达升高 ($P<0.05$),说明小鼠造模后肾组织中 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达增高。与模型组比较,宁肾祛湿化

瘀汤低、中、高剂量组 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 表达降低 ($P<0.05$)。而且宁肾祛湿化瘀汤低、中、高剂量组中肾组织 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 水平的降低存在剂量趋势,高剂量组降低最明显,见表 3。

表 3 各组 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·Kg ⁻¹)	AT1R	HIF-1 α	HO-1
空白组	-	1 \pm 0	1 \pm 0	1 \pm 0
模型组	-	3.71 \pm 0.78 ^a	3.76 \pm 0.30 ^a	2.93 \pm 0.53 ^a
宁肾祛湿化瘀汤低剂量组	19.5	2.48 \pm 0.10 ^b	3.24 \pm 0.35 ^b	2.10 \pm 0.28 ^b
宁肾祛湿化瘀汤中剂量组	39	1.48 \pm 0.11 ^{bc}	1.80 \pm 0.26 ^{bc}	1.82 \pm 0.24 ^{bc}
宁肾祛湿化瘀汤高剂量组	78	1.24 \pm 0.16 ^{bc}	1.13 \pm 0.06 ^{bc}	1.04 \pm 0.07 ^{bc}

注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与宁肾祛瘀化湿汤低剂量组比较,^c $P<0.05$

3 讨论

LN 发病率逐年递增^[7],严重影响人民生活质量,虽引起了大家的重视,但是其病因和发病机制目前还不十分清楚。在治疗上,目前临床主要以糖皮质激素、细胞毒药物、生物制剂、干细胞移植、大剂量免疫球蛋

白冲击疗法等治疗,虽取得了一定效果,但是它们的副作用不容忽视^[8]。中医药具有多靶点,副作用小的特点,用于治疗该病取得了良好效果^[9-15]。宁肾祛湿化瘀汤为我院治疗狼疮肾炎的经验方,已在临床运用 10 余年,该方主要由熟地、麦冬、干生地、桃仁、柴胡、

红花、当归、牛膝、茯苓、白术、黄芪、白蔻仁、木香等药物组成,共奏滋阴祛湿化痰之功效。补益肾阴,扶助正气,有利于湿热、瘀血的清散;利湿有利于肾阴的恢复;祛瘀使水利气行,滋肾利湿祛瘀三者相得益彰,在临床治疗中取得较好的效果,但其作用机制不明。现代研究发现 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA^[16-19] 在 LN 中具有重要作用。血管紧张素受体(Angiotensin receptor, ATR)有 4 种:AT1R, AT2R, AT3R, AT4R。在肾脏主要通过 AT1R 和 AT2R 发挥生物学作用,AT1R 有调节血压、肾血流量、肾小球滤过率、水和电解质代谢以及刺激组织细胞增生等功能。缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible, HIF)是在缺氧条件下广泛存在于哺乳动物和人体细胞内的一种转录因子,HIF-1 的表达以肾、心、胸腺最高,肝、脾、肺、睾丸次之,骨骼肌最低。 α 亚基为 HIF-1 所特有,HIF-1 的生理活性主要取决于 HIF-1 α 亚基的活性和表达,HIF-1 α 仅在缺氧细胞核中存在。研究证实^[16]AT1R, HIF-1 α 表达增加在 LN 的发病和疾病的发展中有重要作用,参与 LN 细胞增殖、炎性浸润、缺血缺氧以及肾脏损伤进入纤维化的阶段。HIF-1 α 表达上调是机体缺氧早期首先发生的分子水平的适应性反应,并可促进多个靶基因表达上调,介导与缺氧有关的各种病理生理反应,使机体产生一系列缺氧适应反应。HIF-1 α 下调血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)可能是其主要途径之一^[20]。因此研究它们之间的关系对于厘清发病机制、作用靶点及中医药推广具有重要意义。

实验结果分析,从造模后至第 8 周后空白组小鼠蛋白尿发生率为 0,模型组每周逐量递增,至第 8 周发生率为 100%,说明用 cGVHD 法造模后蛋白尿明显增高。模型组小鼠在造模 8 周后血清中总的 IgG、IgG1、IgG2a 含量明显高于空白组 ($P<0.05$),说明 cGVHD 法造模后 IgG、IgG1、IgG2a 明显升高;模型组小鼠肝肾肠表现出狼疮肾炎的病理结果。综合以上结果说明采用慢性移植抗宿主病(cGVHD)的方法诱导狼疮肾炎小鼠模型复制成功^[6]。

模型组小鼠蛋白尿发生率明显增高,而宁肾祛湿化痰汤各组明显降低,且存在剂量趋势,说明宁肾祛湿化痰汤可改善狼疮肾炎症状,且高剂量效果最佳。从肾组织 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 变化来看,模型组中三者较空白组明显升高,说明三者

过程中具有重要作用,而用宁肾祛湿化痰汤 3 组剂量均较模型组明显降低,且 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达呈现出剂量趋势,高剂量最强,同时减轻了肾炎症状(3 组均明显降低了尿蛋白发生率),说明 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达与 LN 发展呈现出正相关趋势,而宁肾祛湿化痰汤具有明显抑制 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达的作用,由此推断宁肾祛湿化痰汤治疗 LN 可能是通过抑制 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达而起作用的。

由实验结果分析得出,宁肾祛湿化痰汤可改善狼疮肾炎小鼠模型症状,其作用机制可能与降低肾脏中 AT1R、HIF-1 α 、HO-1 mRNA 表达有关。但是由于体内实验存在不确定性因素较多,证实它们的关系还需结合体外实验的进一步验证。本研究还存在一定的局限性,本实验仅仅采用 3 个剂量比较而未加入阳性对照药物,会使实验结果有所偏倚,实验中只是选取了基因表达检测而未行免疫组织化学或蛋白质免疫印迹测定三者蛋白表达,证据支持力略显偏弱,这些有待于后续进一步研究改进。

参考文献:

- [1] SUI M S, ZHOU J, JIA X B, et al. Expression and significance of CD80/CD86 in renal tissue of lupus nephritis [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49(8): 691-695.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Khamashta M A, Castellino G, et al. Systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2001, 357(9261): 1027-1032.
- [3] CERVERA R, KHAMASHTA M A, FONT J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients [J]. *Medicine*, 2003, 82(5): 299-308.
- [4] 张危,李贵梅,陈卫文,等. 血管紧张素 II 1 型受体缺氧诱导因子-1 α 在狼疮肾炎患者肾小球及球旁器中的表达及与临床相关性研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(9): 605-609.
- [5] 丁文娟,潘玲,黎艳培,等. 慢性肾脏病血清血红素加氧酶-1 与氧化应激的相关性及影响因素 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(6): 1070-1073.
- [6] 候春梅,张及禄,黎燕,等. 小鼠狼疮样肾炎模型的建立 [J]. *军事医学科学院院刊*, 2009, 33(2): 151-153.

- [7] 石伟一,宋欣伟,沈卫星. 中药治疗狼疮肾炎的作用机制研究进展[J]. 中国中医药科技,2017,24(2):260-261.
- [8] 李伟,齐振强. 狼疮肾炎的中医中药治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志,2019,8(1):10-12.
- [9] 朱方石,金实,汪悦,等. 狼疮静颗粒对自发性狼疮小鼠肾狼疮样改变抑制作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(4):343-347.
- [10] 马华林,张祥贵,杨丹,等. 商陆皂苷甲对 BXSB 小鼠狼疮肾炎凋亡的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,27(9):927-929.
- [11] 孙晓杰,李铁男,陈晴燕,等. 扶正汤对红斑狼疮小鼠血清和肾组织中 γ 干扰素和细胞间粘附分子-1 水平的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志,2012,11(6):355-357.
- [12] 甘静,谢志军,邵铁娟,等. 青蒿-鳖甲药对配伍对 MRL/lpr 狼疮小鼠 IL-6、IFN- γ 分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响[J]. 江西中医药大学学报,2015,27(4):69-71.
- [13] 李宁,钟嘉熙,邱斌,等. 青蒿鳖甲汤加减对 MRL/lpr 狼疮鼠 Th17 细胞及肾脏病理的影响[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(5):776-779.
- [14] 王俊志,王雅贤,王丽,等. 祛毒胶囊对狼疮样小鼠外周血白细胞介素-6 和抗 ds-DNA 抗体的影响[J]. 中国中医药科技,2005,12(6):355-356.
- [15] 黄明,金小康,蔡庆超,等. 双氢青蒿素治疗狼疮肾炎与 SI-GIRR 诱导免疫负调控的相关性[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(12):1637-1641.
- [16] 王柳. PDGF-BB、PDGFR、AT1R、HIF-1 α 在狼疮性肾炎患者肾小球及球旁器中的表达与相关性研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2013.
- [17] BALTATZI M, SAVOPOULOS C, HATZITOLIOSA. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection. study results[J]. Hippokratia,2011,15(1):27-32.
- [18] RHISTER C, WOLF G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis[J]. J Am Soc Nephrol,2011,22(7):1189-1199.
- [19] CHON H, NEUMANN J, BOER P, et al. Enhanced Angiotensin II type 1 receptor expression in leukocytes of patients with chronic kidney disease[J]. Eur J Pharmacol, 2011,666(1-3):205-210.
- [20] KATORI M, BUSUTTI R W, KUPIEC-WEGLINSKI JW. Heme oxygenase-1 system in organ transplantation[J]. Transplantation,2002,74(7):905-912.