

五味子乙素对顺铂所致小鼠急性肾损伤的干预作用

吴银娜¹ 谭小月² 张勉之³(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 南开大学医学院, 天津 300071;
3. 天津市公安医院, 天津 300040)

【摘要】 目的 观察五味子乙素(Sch B)对顺铂所致急性肾损伤(AKI)小鼠的干预作用及可能机制。**方法** 将 25 只 BALB/c 小鼠按随机数字表法分为空白对照组、模型组以及高、低剂量 Sch B 干预组和 Sch B 对照组。高、低剂量 Sch B 干预组灌胃 Sch B 橄榄油 20 mg/kg 或 100 mg/kg; Sch B 对照组灌胃 Sch B 橄榄油 100 mg/kg; 空白对照组和模型组灌胃等体积橄榄油; 各组均连用 5 d。实验第 3 天模型组和高、低剂量 Sch B 干预组单次腹腔注射顺铂 20 mg/kg 复制小鼠 AKI 模型; 空白对照组与 Sch B 对照组腹腔注射 1 mL/kg 生理盐水。实验结束后测定血肌酐(SCr)水平; 用原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测肾小管上皮细胞凋亡情况; 苏木素-伊红(HE)染色观察肾小管上皮细胞形态变化, 并进行肾小管损伤评分; 用免疫组化法检测肾组织中 p53 蛋白含量; 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肾组织 p53 蛋白表达。**结果** 与空白对照组比较, 模型组 SCr ($\mu\text{mol/L}$: 86.77 ± 10.97 比 14.37 ± 0.81)、肾小管损伤评分(分: 9.67 ± 1.20 比 1.00 ± 0.45)、肾小管上皮细胞凋亡数(个/200 倍视野: 20.00 ± 2.13 比 2.30 ± 0.40)均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), p53 蛋白含量(个/400 倍视野: 13.40 ± 2.66 比 57.30 ± 3.82)、p53 蛋白表达[吸光度(A 值)比值: 0.79 ± 0.09 比 1.42 ± 0.09]均降低(均 $P < 0.01$)。与模型组比较, 高、低剂量 Sch B 干预组 SCr ($\mu\text{mol/L}$: 21.98 ± 5.52 、 37.45 ± 5.04)、肾小管损伤评分(分: 5.67 ± 0.76 、 6.17 ± 0.65)、肾小管上皮细胞凋亡数(个/200 倍视野: 10.60 ± 1.05 、 11.60 ± 1.45)均下降(均 $P < 0.01$), p53 蛋白含量(个/400 倍视野: 42.40 ± 3.67 、 45.90 ± 2.31)、p53 蛋白表达(A 值比值: 1.36 ± 0.16 、 1.25 ± 0.11)均升高(均 $P < 0.01$)。HE 染色显示: 模型组肾小管上皮细胞出现融合、空泡变性、蛋白管型, 肾小管腔萎缩或扩张等病理表现; 高、低剂量 Sch B 干预组肾组织病理改变较模型组减轻。**结论** Sch B 对顺铂所致 AKI 有保护作用, 其机制可能与其降低 SCr 和 p53 蛋白表达水平, 抑制肾小管上皮细胞凋亡有关。

【关键词】 五味子乙素; 顺铂; p53 蛋白; DNA 损伤修复

The intervention effect of Schisandrin B on cisplatin induced acute kidney injury in mice Wu Yinna*, Tan Xiaoyue, Zhang Mianzhi. *Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Corresponding author: Zhang Mianzhi, Tianjin Gong'an Hospital, Tianjin 300040, China, Email: zhangmianzhi@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To observe the intervention effect of Schisandrin B (Sch B) on cisplatin induced acute kidney injury (AKI) in mice and its possible mechanism. **Methods** Twenty-five BALB/c mice were randomly divided into blank control group, model group, low and high dose of Sch B intervention groups and Sch B control group. Olive oil with Sch B was administered by gavage at the dose of 20 mg/kg or 100 mg/kg for low and high dose of Sch B intervention groups respectively; olive oil with Sch B 100 mg/kg was applied by gavage to the Sch B control group; the same volume of olive oil was perfused into the gastric cavity in the blank control group and model group; the above measures in various groups were consecutively used for 5 days. On the 3rd day of the experiment, AKI mice model was established by intraperitoneal injection of cisplatin (20 mg/kg) once and the same measure was given to the low and high dose of Sch B intervention groups; 1 mL/kg normal saline was injected into the peritoneal cavity in the blank control group and Sch B control group. At the end of the experiment, the serum creatinine (SCr) level was determined; apoptosis of renal tubular epithelial cells were detected by using terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay; the morphological changes of renal tubular epithelial cells were observed by hematoxylin eosin (HE) staining, and renal tubular injury score was evaluated; p53 protein content in the kidney tissue was measured by immunohistochemical analysis; furthermore, expressional level of p53 protein in renal tissue was tested by Western Blot. **Results** Compared with the blank control group, the level of SCr ($\mu\text{mol/L}$: 86.77 ± 10.97 vs. 14.37 ± 0.81), renal tubular injury score (9.67 ± 1.20 vs. 1.00 ± 0.45), the count of apoptotic renal tubular epithelial cells (cells/200 power field: 20.00 ± 2.13 vs. 2.30 ± 0.40) in the model group were all increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and p53 protein content (cells/400 power field: 13.40 ± 2.66 vs. 57.30 ± 3.82), and the expression of p53 protein [absorbency (A value) ratio: 0.79 ± 0.09 vs. 1.42 ± 0.09] in model group were decreased (both $P < 0.01$). Compared with the model group, in the low and high dose Sch B intervened groups, the level of SCr ($\mu\text{mol/L}$: 21.98 ± 5.52 and 37.45 ± 5.04), renal tubular injury score (5.67 ± 0.76 and

6.17 ± 0.65), the count of apoptotic renal tubular epithelial cells (cells/200 power field: 10.60 ± 1.05 and 11.60 ± 1.45) were all reduced (all $P < 0.01$), p53 protein content (cells/400 power field: 42.40 ± 3.67 and 45.90 ± 2.31) and the expression of p53 protein (A value ratio: 1.36 ± 0.16 and 1.25 ± 0.11) were increased (both $P < 0.01$). HE staining showed the pathological changes of renal tubules, such as renal tubular epithelial cellular fusion, vacuolization, cast formation, and tubular lumen constriction/dilation in model group; the pathological changes in kidney tissues observed in low and high dose Sch B intervention groups were milder than those in model group. **Conclusion** Sch B plays a beneficial role in the cisplatin induced AKI in mice, and its protective effect might be mediated by decreasing SCr, regulating p53 protein expression level and inhibiting the apoptosis of renal tubular epithelial cells.

【Key words】 Schisandrin B; Cisplatin; p53 protein; DNA injury repair

顺铂是治疗实体肿瘤的有效化疗药物,通过与 DNA 结合引起 DNA 损伤起作用^[1],但其有某些临床不良反应。肾毒性是其中重要的不良反应之一,且呈剂量依赖性^[2]。肾脏是顺铂代谢的主要途径,且主要集中在近端肾小管上皮细胞^[3],顺铂诱导的肾毒性主要有肾小管坏死、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等^[4]。最近有关于顺铂肾毒性机制的研究聚焦于肾小管上皮细胞的凋亡,已经证实在顺铂导致肾小管上皮细胞损伤中有一些凋亡途径参与^[5]。

中药五味子临床上具有补益、镇静、止咳、抗衰老等功效^[6]。有研究表明,五味子提纯液可以通过改善蛋白尿来保护链脲毒素引起的糖尿病肾病^[7]。其主要活性成分五味子乙素(Sch B)是五味子中提取出的活性物质^[8],其毒性小,对庆大霉素和汞引起的实验大鼠肾毒性具有保护作用^[9-10]。我们在临床中发现含五味子补肾活血方对各种肾脏疾病具有明显的治疗作用^[11-13],为探讨 Sch B 是否对顺铂所致 AKI 具有保护作用,本实验用顺铂建立 AKI 模型,并用 Sch B 预处理,通过观察血肌酐(SCr)、肾小管形态、细胞凋亡、蛋白表达水平等指标来探索 Sch B 对顺铂所致 AKI 的保护作用,并阐明其保护机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要材料:选择健康 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 25 只,购自北京华阜康有限公司,动物合格证号:SCXK(京)2014-0004。Sch B(纯度 99%)购自上海融禾医药科技发展有限公司,顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20023460),原位末端缺刻标记法(TUNEL)试剂盒(美国 Promega 公司),p53 蛋白、 β -actin(美国 Santa Cruz Biotechnology 公司)。

1.2 实验动物分组及处理:按随机数字表法将小鼠分为空白对照组、模型组和高、低剂量 Sch B 干预组、Sch B 对照组。Sch B 溶液用橄榄油作为溶剂;高、低剂量 Sch B 干预组用终浓度为 100 mg/kg、20 mg/kg 的 Sch B 灌胃, Sch B 对照组用终浓度为 100 mg/kg 的 Sch B 灌胃,空白对照组与模型组给予等体积的橄榄油灌胃,共持续 5 d。实验第 3 天

模型组和高、低剂量 Sch B 干预组单次腹腔注射 20 mg/kg 顺铂制备小鼠急性肾损伤(AKI),空白对照组与 Sch B 对照组腹腔注射等体积的生理盐水。腹腔注射、灌胃剂量均为 1 mL/kg。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 肾功能监测:实验最后 1 d 由小鼠内眦静脉取血测定 SCr 以观察小鼠肾功能。

1.3.2 苏木素-伊红(HE)染色观察肾小管上皮细胞形态:实验结束后脱颈法处死小鼠,摘取左肾,将上 1/3 肾用 4% 多聚甲醛水溶液固定 48 h,常规石蜡包埋,切片,用二甲苯和梯度乙醇脱蜡至水,HE 染色,脱水、透明、封片,最后在 200 倍显微镜下观察并拍照。每组选择 10 个典型的视野进行肾小管损伤评分。评分依据肾小管上皮细胞出现融合、空泡变性,肾小管坏死,肾小管腔内形成蛋白管型、肾小管腔萎缩或扩张的面积百分比评分:0 分为无损伤;1 分为损伤面积 < 10%;2 分为损伤面积 10% ~ 25%;3 分为损伤面积 26% ~ 45%;4 分为损伤面积 46% ~ 75%;5 分为损伤面积 > 75%。

1.3.3 蛋白质免疫印迹法(Western Blot)检测 p53 蛋白表达水平:低温提取组织蛋白,二喹啉甲酸法(BCA)测定蛋白浓度。每孔上样 60 μ g 蛋白,10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离样品,转膜,封闭,加一抗(鼠抗羊 p53 多克隆抗体 1:500; β -actin 1:5000)过夜,洗膜,加二抗室温孵育,加入增强化学发光(ECL)试剂,曝光,显影,定影,Image J 软件进行定量分析。

1.3.4 免疫组化检测 p53 表达:小鼠肾脏组织经脱水、包埋后,切片,二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡, pH 值 6.4 的抗原修复液中进行修复;用过氧化氢去除内源性过氧化物酶,湿盒中用山羊血清封闭组织;在组织表面滴加 p53 一抗(1:200),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;加生物素标记的二抗室温孵育;辣根过氧化物酶(HRP)-生物素耦联的三抗室温孵育;3,3'-二氨基联苯胺(DAB 显色);HE 染色;切片脱水、透明后封

片,400 倍显微镜下计数 p53 蛋白染色阳性细胞数。

1.3.5 TUNEL 法检测细胞凋亡:用 4% 多聚甲醛水溶液室温固定,冰冻切片,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤;滴加蛋白激酶 K 室温孵育, PBS 洗涤,再用 4% 多聚甲醛水溶液室温固定, PBS 冲洗;滴加平衡缓冲液,室温平衡;滴加 rTdT 卵育液, 37 °C 避光孵育;柠檬酸钠缓冲液中室温孵育, PBS 冲洗;室温 4,6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)核染, PBS 冲洗;用水溶性封片剂封片,400 倍显微镜下进行图片采集,对各组 TUNEL 阳性细胞计数并进行统计。

1.4 统计学方法:采用 Sigma statistic 3.5 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

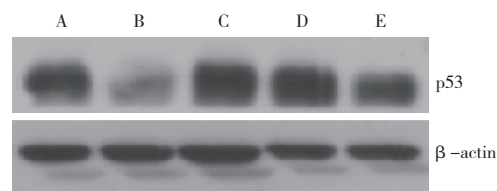
2.1 各组 SCr 水平比较(表 1):模型组 SCr 较空白对照组显著升高,低、高剂量 Sch B 干预组 SCr 较模型组显著降低(均 $P < 0.01$);Sch B 对照组与空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 肾脏组织病理学观察(图 1):模型组肾小管上皮细胞出现融合、空泡变性,肾小管坏死,肾小管腔内形成蛋白管型、肾小管腔萎缩或扩张等。低、高剂量 Sch B 干预组上述病理改变明显减轻,且 Sch B 对照组与空白对照组比较无明显改变。

2.3 各组肾小管损伤评分比较(表 1):模型组肾小管损伤评分较空白对照组显著升高($P < 0.01$);低、高剂量 Sch B 干预组肾小管损伤评分较模型组显著

降低($P < 0.05$);Sch B 对照组与空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 免疫组化法检测各组肾组织 p53 表达水平比较(表 1;图 2):模型组肾组织 p53 表达水平较对照组显著降低,低、高剂量 Sch B 干预组肾组织 p53 表达则较模型组显著升高(均 $P < 0.01$);Sch B 对照组与空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。



A: 空白对照组; B: 模型组; C: 低剂量 Sch B 干预组; D: 高剂量 Sch B 干预组; E: Sch B 对照组

图 2 Western Blot 检测 p53 蛋白表达

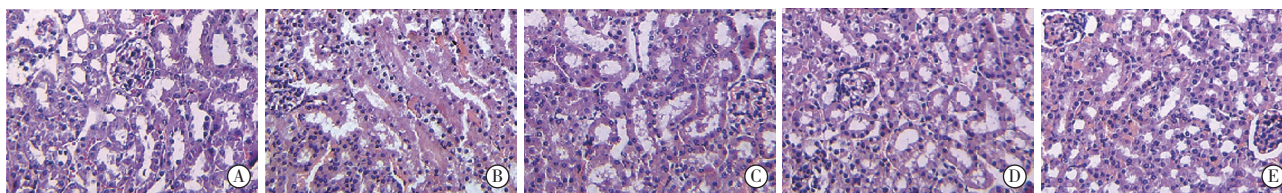
2.5 Western Blot 检测各组肾组织 p53 蛋白表达比较(表 1;图 3):模型组肾组织 p53 蛋白表达较空白对照组显著降低,低、高剂量 Sch B 干预组肾组织 p53 蛋白表达则较模型组显著升高(均 $P < 0.01$);Sch B 对照组与空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 各组肾小管上皮细胞凋亡比较(表 1;图 4):模型组小鼠肾小管上皮细胞凋亡较空白对照组显著增加,而 Sch B 干预组细胞凋亡则显著减少(均 $P < 0.01$);Sch B 对照组与空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组 SCr、肾小管损伤评分、p53 含量和蛋白表达水平及凋亡细胞数的比较($\bar{x} \pm s$)

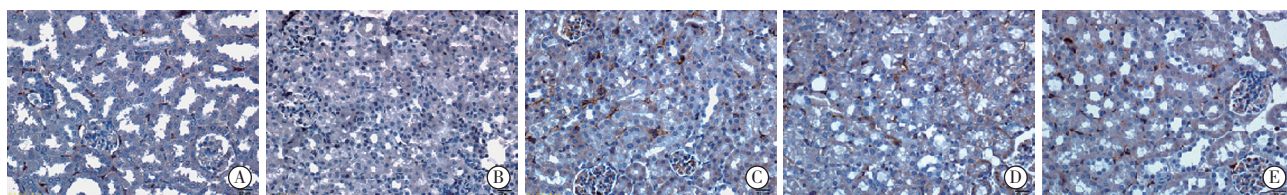
组别	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	肾小管损伤 评分(分)	p53/ β -actin 比值	p53 蛋白含量 (个/400 倍视野)	上皮细胞凋亡数 (个/200 倍视野)
空白对照组	14.37 $\pm$ 0.81 (5)	1.00 $\pm$ 0.45 (6)	1.42 $\pm$ 0.09 (3)	57.30 $\pm$ 3.82 (10)	2.30 $\pm$ 0.40 (10)
模型组	86.77 $\pm$ 10.97 (5) ^{ac}	9.67 $\pm$ 1.20 (6) ^a	0.79 $\pm$ 0.09 (3) ^a	13.40 $\pm$ 2.66 (10) ^a	20.00 $\pm$ 2.13 (10) ^a
低剂量 Sch B 干预组	37.45 $\pm$ 5.04 (5) ^{bc}	6.17 $\pm$ 0.65 (6) ^b	1.25 $\pm$ 0.11 (3) ^b	45.90 $\pm$ 2.31 (10) ^b	11.60 $\pm$ 1.45 (10) ^b
高剂量 Sch B 干预组	21.98 $\pm$ 5.52 (5) ^{bc}	5.67 $\pm$ 0.76 (6) ^b	1.36 $\pm$ 0.16 (3) ^b	42.40 $\pm$ 3.67 (10) ^b	10.60 $\pm$ 1.05 (10) ^b
Sch B 对照组	15.53 $\pm$ 0.87 (5)	1.33 $\pm$ 0.56 (6)	1.39 $\pm$ 0.12 (3)	52.20 $\pm$ 3.42 (10)	2.20 $\pm$ 0.55 (10)

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.01$;括号内为样本数



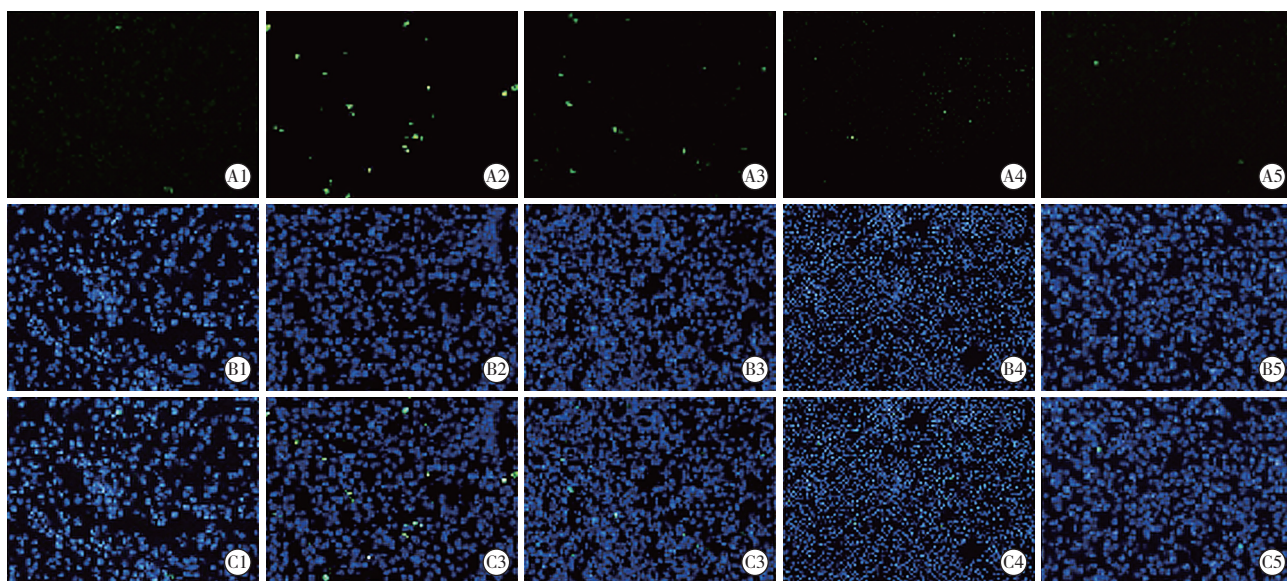
A: 空白对照组; B: 模型组; C: 低剂量 Sch B 干预组; D: 高剂量 Sch B 干预组; E: Sch B 对照组

图 1 各组肾小管上皮细胞形态学改变(HE 染色 中倍放大)



A: 空白对照组; B: 模型组; C: 低剂量 Sch B 干预组; D: 高剂量 Sch B 干预组; E: Sch B 对照组

图 3 免疫组化法观察 p53 蛋白表达 (高倍放大)



A: TUNEL; B: DAPI; C: TUNEL + DAPI

1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 低剂量 Sch B 干预组; 4: 高剂量 Sch B 干预组; 5: Sch B 对照组

图 4 TUNEL 法检测凋亡细胞 (高倍放大)

3 讨论

顺铂作为一种细胞周期非特异性细胞毒药物,其主要作用靶点是 DNA,顺铂进入肿瘤细胞后,破坏了 DNA 的正常结构,阻碍 DNA 的模板作用进而抑制 DNA 的复制和转录,诱导细胞凋亡^[14]。

中医药在肾脏疾病的治疗中占有重要地位,已有报道显示,无论是单味中药或中药复方对肾脏疾病的疗效显著。付荣国等^[15]研究发现,黄芪当归合剂通过降低 Bcl-2/Bax 对 AKI 提供保护;顾伟等^[16]研究表明,参附注射液通过调节心肌细胞转录因子 3 (GATA-3) 和 T-bet 的表达失调而减轻心肌细胞的损伤;高嘉妍等^[17]的体内实验发现,用补肾活血法组方能降低顺铂诱导的 AKI 模型小鼠 SCr 水平,改善肾组织的病理学改变,对肾脏有治疗作用;倪孔海等^[18]研究表明,葛根素能显著改善休克后家兔肾功能,保护肾组织。这些研究为各种药物引起的肾毒性的治疗拓宽了思路。

五味子具有抗肿瘤、抗病毒、保肝、抗衰老等功效,是临床广泛应用的中药;从五味子中分离的主

要活性成分 Sch B 可以对抗 H₂O₂ 引起的 PC12 细胞凋亡,且呈剂量依赖性^[19]。汪云开等^[20]的体外研究发现, Sch B 通过降低丙二醛 (MDA) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 含量,提高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性,降低细胞抑制率和细胞凋亡率来减轻 H₂O₂ 对心肌细胞的损伤,而且呈剂量依赖性。在 β 淀粉样蛋白 1-42 所致大鼠神经毒性研究中发现,用 Sch B 预处理可以通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bax 而明显提高细胞活性,减少细胞凋亡^[21]。p53 蛋白是重要的转录调控因子,当遇到各种损伤信号时, p53 蛋白被磷酸化修饰,避免了在细胞质中发生 Mdm2 对 p53 的降解,从而使细胞核内 p53 水平迅速升高。激活的 p53 通过其 DNA 结合区结合靶基因的启动子,并借助其转录激活区诱导其下游基因的转录表达,进而诱导 DNA 损伤修复。

本研究显示: Sch B 可明显降低因顺铂损伤引起的小鼠 SCr 水平,说明 Sch B 可改善模型小鼠的肾功能; Sch B 明显改善了顺铂诱导的肾小管上皮细胞融合、空泡变性,肾小管坏死,肾小管腔内形成

蛋白管型、肾小管腔萎缩或扩张等病理改变;Sch B 明显减少了顺铂诱导的肾小管上皮细胞的凋亡;通过升高小鼠肾组织 p53 蛋白表达改善顺铂诱导的肾毒性。表明 Sch B 对顺铂导致的肾毒性具有保护作用,其机制可能与上调 p53 蛋白的表达量相关。

研究证明,在 DNA 损伤介导的细胞应激中,p53 可以诱导暂时性的细胞周期阻滞、衰老及凋亡。所有的 DNA 损伤或多或少可导致 p53 的上调,而在一些无应激状态的细胞中 p53 也具有活性^[22]。传统观点认为,细胞周期阻滞是对 DNA 损伤做出的迅速应激反应,可以给予细胞进行 DNA 修复的时间,当修复未能实现时,损伤细胞则凋亡或启动细胞衰老程序^[23],因此细胞周期阻滞与 DNA 修复激活是密切相关的。p53 通过阻滞 G1 期和 G2 期来延缓细胞周期,p53 亦可通过干预 S 期而改善 DNA 复制^[24]。此外, p53 通过胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶, XPC 等 DNA 修复基因可以直接促进 DNA 修复^[25-26]。本研究中顺铂诱导的小鼠肾脏 p53 表达减少,而 Sch B 预处理小鼠肾脏 p53 表达增加,表明 Sch B 通过上调具有 DNA 修复作用的 p53 蛋白水平而起到保护肾脏作用,而未能进行 DNA 修复的细胞则凋亡。

总之,本研究结果证实 Sch B 对顺铂诱导的 AKI 具有保护作用。

参考文献

- [1] Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts [J]. Chem Rev, 1999, 99(9): 2467-2498.
- [2] de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients [J]. Br J Cancer, 2003, 88(8): 1199-1206.
- [3] Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, et al. Cisplatin nephrotoxicity: a review [J]. Am J Med Sci, 2007, 334(2): 115-124.
- [4] Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, et al. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity [J]. Toxins (Basel), 2010, 2(11): 2490-2518.
- [5] 孟晓燕. 顺铂致急性肾损伤的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(21): 3949-3951.
- [6] Jin G, Dai Y, Feng J, et al. 2-D RP/RPLC method to separate components in Fructus schisandrae chinensis [J]. J Sep Sci, 2010, 33(4-5): 564-569.
- [7] Zhang M, Liu M, Xiong M, et al. Schisandra chinensis fruit extract attenuates albuminuria and protects podocyte integrity in a mouse model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J].

- J Ethnopharmacol, 2012, 141(1): 111-118.
- [8] 严明敏,毛善平,刘宝辉,等. 五味子乙素对 Aβ25-35 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(4): 212-216.
- [9] Chiu PY, Leung HY, Ko KM. Schisandrin B Enhances Renal Mitochondrial Antioxidant Status, Functional and Structural Integrity, and Protects against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(4): 602-605.
- [10] Liu W, Xu Z, Yang H, et al. The protective effects of tea polyphenols and schisandrin B on nephrotoxicity of mercury [J]. Biol Trace Elem Res, 2011, 143(3): 1651-1665.
- [11] 袁沙沙,张勉之. 补肾活血法治疗糖尿病肾病 50 例疗效观察 [J]. 天津中医药, 2011, 28(2): 110-111.
- [12] 张勉之,张大宁,张敏英,等. 补肾活血法治疗 IgA 肾病 160 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 38-40.
- [13] 张勉之,张大宁. 补肾活血法治疗慢性肾小球肾炎 86 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 297-298.
- [14] 唐春兰. DNA 损伤修复与肺癌顺铂耐药机制的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(12): 960-964.
- [15] 付荣国,周琳,聂萌,等. 黄芪当归合剂对大鼠缺血性急性肾损伤的保护研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 9-12.
- [16] 顾伟,李春盛,殷文朋,等. 参附注射液对心肺复苏后心肌功能障碍猪转录因子 T-bet 和 GATA-3 表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(3): 190-196.
- [17] 高嘉妍,张大宁,张勉之. 补肾活血法对顺铂诱导急性肾损伤小鼠的治疗作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 22(6): 405-407.
- [18] 倪孔海,丁红香,方周溪,等. 葛根素对创伤性休克家兔肾功能及超微结构的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 54-57.
- [19] 李先伟,杨解人. 五味子乙素抗 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12): 2244-2247.
- [20] 汪云开,黄兆铨. 五味子乙素对过氧化氢损伤心肌细胞的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 5-8.
- [21] Wang B, Wang XM. Schisandrin B protects rat cortical neurons against Abeta1-42-induced neurotoxicity [J]. Pharmacazie, 2009, 64(7): 450-454.
- [22] Allen MA, Andrysik Z, Dengler VL, et al. Global analysis of p53-regulated transcription identifies its direct targets and unexpected regulatory mechanisms [J]. Elife, 2014, 3: e02200.
- [23] Medema RH, Macurek L. Checkpoint control and cancer [J]. Oncogene, 2012, 31(21): 2601-2613.
- [24] Zhou J, Prives C. Replication of damaged DNA in vitro is blocked by p53 [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(14): 3881-3892.
- [25] da CNM, Hautefeuille A, Cros MP, et al. Transcriptional regulation of thymine DNA glycosylase (TDG) by the tumor suppressor protein p53 [J]. Cell Cycle, 2012, 11(24): 4570-4578.
- [26] Adimoolam S, Ford JM. p53 and DNA damage-inducible expression of the xeroderma pigmentosum group C gene [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(20): 12985-12990.

(收稿日期: 2015-03-31)

(本文编辑: 李银平)

• 更正 •

本刊 2015 年第 22 卷第 2 期《不同剂量脂多糖在不同作用时间下诱导小鼠急性肺损伤的效果评价》一文中支气管肺泡灌洗液(BALF)中去甲肾上腺素(NE)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)的单位均应为 ng/L,特此更正。