

论著·基础研究

溃疡宁抑制 NOX_s-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路 影响溃疡性结肠炎大鼠炎症的实验研究*

杨 镛¹, 蔡 枫^{1△}, 李 鹏², 丁旭枫², 明 溪²

(1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要:目的 研究溃疡宁抑制黏膜组织还原型辅酶 II 氧化酶-活性氧簇-NOD 样受体蛋白 3 (NOX_s-ROS-NLRP3) 炎症小体信号通路影响溃疡性结肠炎大鼠炎症的机制。方法 选取 BALB/c 大鼠 45 只, 随机分为空白组、模型组、溃疡宁组, 每组各 15 只, 经右旋葡萄糖硫酸钠 (DSS) 诱导建立溃疡性结肠炎模型, 空白组、模型组给予蒸馏水 0.02 mL/g, 溃疡宁组给予溃疡宁 10 g/(kg·d), 灌胃 3 周后取结肠黏膜组织, 以荧光定量 PCR 法检测 NLRP3、凋亡相关的斑点样蛋白 (ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1) mRNA 表达水平, 采用鲁米诺化学发光法检测结肠黏膜组织活性氧自由基 (ROS) 水平, 计算 DPI 抑制后的还原型辅酶 II (NADPH) 消耗率分析 NOX_s 活性, 并对比 3 组组织病理学评分 (HS) 及血清白细胞介素-1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平。结果 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平: 空白组 < 溃疡宁组 < 模型组, 3 组上述指标两两比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ROS 水平、NOX_s 活性: 空白组 < 溃疡宁组 < 模型组, 3 组上述指标两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 溃疡宁组 HS 评分 (4.21 ± 0.59) 分, 血清 IL-1β (70.45 ± 8.19) pg/L, TNF-α (61.55 ± 6.24) pg/L, 低于模型组, ($P < 0.05$), 高于空白组 ($P < 0.05$), 模型组和空白组上述指标比较, 差异也有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 溃疡宁可能通过抑制结肠黏膜组织 NOX_s-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路来降低 IL-1β、TNF-α 促炎因子表达, 从而减轻溃疡性结肠炎大鼠以结肠黏膜损伤为主要表现的炎症。

关键词: 溃疡宁; NOX_s-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路; 溃疡性结肠炎; 大鼠

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.008

中图法分类号: R-33; R285

文章编号: 1673-4130(2018)18-2230-04

文献标识码: A

Experimental study on ulcerative colitis in rats for kuiyangning inhibiting NOX_s-ROS-NLRP3 inflammasome signal pathway*

YANG Yong¹, CAI Feng^{1△}, LI Peng², DING Xufeng², MING Xi²

(1. Affiliated Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To study the mechanism of Kuiyangning in the inhibition of mucosa tissues NADPH oxidases (NOX_s)-reactive oxygen species (ROS)-NOD like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome signal pathway to affect the ulcerative colitis rats. **Methods** Totally 45 BALB/c rats were selected and randomly divided into the blank group, the mode group and the Kuiyanning group, and 15 rats in each group. The dextrose sodium sulfate (DSS) was induced to establish the ulcerative colitis mode, the blank group and the mode group were given distilled water with 0.02 mL/g, and the Kuiyanning group was given the Kuiyangning 10 g/(kg·d). After 3 weeks of stomach irrigation, the colonic mucosa tissues were collected, and the expression levels of NLRP3, apoptosis related spot like protein (ASC) and cysteine aspartic acid hydrolase -1 (caspase-1) mRNA were detected by fluorescent quantitative PCR, and Luminol chemiluminescence method was used to detect the activity oxygen free radicals (ROS) in colonic mucosa tissues, and the NADPH consumption rate was calculated after DPI inhibition and the activity of NOX_s was analyzed, and the tissue histopathology score (HS) and serum interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor α (TNF-α) were compared among the three groups. **Results** The mRNA expression levels of NLRP3, ASC and caspase-1 were: the blank group < the Kuiyangning group < the mode group, and there were significant differences between the any two groups a-

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会资助项目 (2015HP1124)。

作者简介: 杨镛, 男, 主治医师, 主要从事肠道水液代谢障碍、肠炎研究。△ 通信作者, E-mail: caifeng51@126.com。

本文引用格式: 杨镛, 蔡枫, 李鹏, 等. 溃疡宁抑制 NOX_s-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路影响溃疡性结肠炎大鼠炎症的实验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2230-2233.

among the three groups ($P < 0.05$). The ROS level and NOXs activity were: the blank group $<$ the Kuoyangning group $<$ the mode group, and there were significant differences in the above indexes between the any two groups among the three groups ($P < 0.05$). The HS score with (4.21 ± 0.59) points and serum IL-1 β with (70.45 ± 8.19) pg/L and the TNF- α with (61.55 ± 6.24) pg/L in the Kuoyangning group were lower than those in the mode group ($P < 0.05$), but were higher than those in the blank group ($P < 0.05$), and there were significant differences in the above indexes between the mode group and the blank group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kuoyangning may reduce the expression of pro-inflammatory factors such as IL-1 β and TNF- α by inhibiting the NOXs-ROS-NLRP3 signaling pathway in colonic mucosa tissues, thereby reducing the inflammation with the main manifestation of the colonic mucosal injury in ulcerative colitis rats.

Key words: kuoyangning; NOXs-ROS-NLRP3 inflammasome signal pathway; ulcerative colitis; rats

溃疡性结肠炎为一种反复发作的肠道慢性非特异性炎症性疾病,该病具有慢性进展、病程长、反复发作等特点,目前其发病机制尚未明确,缺乏有效的治疗方法,被列为难治性疾病之一^[1]。溃疡性结肠炎的发生与免疫反应、氧化应激等密切相关,免疫细胞依据自身表达的各种模式识别受体感知各种病原微生物(PAMP)或机体内外因素产生的危险信号(DAMP),其中 NOD 样受体(NLRs)为胞浆内广泛表达的模式识别受体家族,以 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)最为复杂,具有较好的抗菌及免疫调节功能,在受 PAMP、DAMP 刺激后,可与凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)、含糊氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)形成被称作为“炎症小体”的多聚蛋白复合物,并将无活性的白细胞介素 1 β (IL-1 β)等促炎因子的前体加工剪切成有生物活性的成熟体,促进炎症反应,而活性氧自由基(ROS)是氧化应激的分子基础,还原型辅酶 II 氧化酶(NOXs)可促进 ROS 的生成^[2]。王燕^[3]的研究结果显示,清肠合剂(芒硝、厚朴、大黄等)可通过降低 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 水平而减轻炎症反应,继而防治腹部手术后肠组织部粘连,可见中药在减轻 NLRP3 炎症小体等介导的肠道炎症反应中可能发挥一定作用。溃疡宁为黄芪、党参、当归、茯苓、赤芍等组成的中药方剂,具有健脾和健胃功效,但目前溃疡性结肠炎中应用尚未涉及^[4]。因此,笔者开展实验研究,分析溃疡宁抑制黏膜组织还原型辅酶 II 氧化酶-活性氧簇-NOD 样受体蛋白 3(NOXs-ROS-NLRP3)炎症小体信号通路影响溃疡性结肠炎大鼠炎症的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 BALB/c 大鼠 45 只,均 8 周龄,体质量 18~22 g,平均 (20.10 ± 1.24) g,由上海中医药大学动物实验中心提供,在 20~22 °C 下饲养 1 周,自由进食和饮水,动物生产许可证号:SCXK(沪)20173-21003,动物实验获得上海中医药大学医学伦理委员会批准。

1.2 主要仪器 3 k 30/V 低温高速离心机(美国 Sigma 公司);D-8721 PCR 仪(日本 Takara 公司);NanoDrop 2000 分光光度计(美国 Thermo 公司);PTC-220 荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 主要试剂 右旋葡萄糖硫酸钠(DSS)购自 Sig-

ma 公司,临用前将 5 g DSS 溶解于 95 mL 蒸馏水中,配制成 5% 溶液;ROS 测试试剂盒购自南京建成生物工程研究所;NOXs 活性测定中应用的还原型辅酶 II(NADPH)由北京博润莱特科技有限公司提供;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 RD 公司,批号 201307;DPI 试剂购自 Sigma 公司;溃疡宁煎剂组成:由河北大学第一附属医院药剂科提供,主要由黄芪、党参、当归、茯苓、赤芍组成。

1.4 实验动物分组与处理

1.4.1 分组 将 45 只大鼠随机分为空白组、模型组、溃疡宁组,每组各 15 只。

1.4.2 造模、给药及取样 除空白组外,模型组、溃疡宁组均给予 5% DSS 水溶液代替饮用水 1 周,隔天更换新鲜 DSS 溶液,造模开始后第 8 天各组随机处死 1 只大鼠,剖腹,观察结肠组织大体形态,后取直乙交界处结肠组织病检(HE 染色),以明确是否造模成功,本研究中均造模成功。第 2 周开始,空白组、模型组每天给予蒸馏水 0.02 mL/g,溃疡宁组每天以溃疡宁煎剂 10 g/(kg·d)灌胃,均每日 1 次。结肠黏膜组织取样:麻醉处理大鼠,剪取肛门至回盲部整段结肠,沿肠系膜边缘纵向剖开,清理内容物,并以预冷生理盐水冲洗。

1.5 观察指标

1.5.1 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平测定 以荧光定量 PCR 法检测结肠黏膜组织 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平。测定方法:以 TRIzol 裂解结肠黏膜组织,氯仿抽提,异丙醇沉淀,75%乙醇洗涤,以 DEPC 水溶解,后应用分光光度计测定总 RNA 水平与纯度,cDNA 合成、PCR 扩增具体步骤依据 TakaRa 试剂盒说明书进行。

1.5.2 ROS 水平及 NOXs 活性测定 应用鲁米诺化学发光法检测结肠黏膜组织的 ROS 水平,严格按照 ROS 检测试剂盒说明书进行操作;NOXs 活性测定:应用胰酶(Gibco)消化结肠黏膜组织,4 °C、2 500×g 离心 5 min,后以 PBS 悬浮,加入 250 μ mol/L NADPH 孵育,5 min 后测定 340 nm 波长的吸光度,通过吸光率的减少测定 NADPH 消耗量,检测结肠组织 ROS 生成及 DPI(NOXs 抑制剂)抑制后的 NADPH 消耗率分析 NOXs 活性,为分析 NOXs 活性在测定前加入 10 μ mol/L DPI,同时以等量细胞加入十二烷基硫酸钠(SDS)溶液,浓缩蛋白后用 Lowry

solution 测定,记录 DPI 抑制后的 NADPH 消耗量及 NOX 活性,NADPH 消耗总量的吸收系数:6.22 mL/(mol · cm),NOXs 活性单位以 pmol NADPH · min⁻¹ · mg⁻¹表示。

1.5.3 病理组织观察及 HS 评分 病理组织观察:截取中段结肠 0.5 cm,以 4% 甲醛固定,后常规石蜡包埋、切片,厚度 5 μm,行 HE 染色,在光镜下观察黏膜完整性、黏膜内炎症细胞浸润及肠腺体改变。HS 评分:包括黏膜损伤程度、病变范围两部分。黏膜损伤程度:0 分为无黏膜损伤,1 分为接近基膜 1/3 的隐窝丢失,2 分为接近基膜 2/3 的隐窝丢失,3 分为隐窝全部丢失,上皮细胞完整覆盖;病变范围:0 分为无病变,1 分为局灶性病变,2 分为病变大约累及 1/3 黏膜,3 分为病变大约累及 2/3 黏膜,4 分为病变累及全部黏膜组织。HS 评分为黏膜损伤程度评分、病变范围评分的乘积。

1.5.4 血清 IL-1β、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平测定 取结肠组织,切成(2~3)mm×1 mm×1 mm 小块,放入组织匀浆器,加入适量 PBS,冰上研磨后,4 °C、12 000×g 离心 15 min,取上清液分装,保存于一 80 °C,后采用 ELISA 试验测定 IL-1β、TNF-α 水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料以率(%)表示,采用 χ² 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,多组间资料比较采用重复测量数据的方差分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平比较 溃疡宁组 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平高于空白组(P<0.05),低于模型组(P<0.05),空白组、模型组上述指标对比差异也有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLRP3	ASC	caspase-1
空白组	15	0.18±0.03	0.25±0.04	0.25±0.03
模型组	15	0.91±0.12*	0.97±0.14*	0.98±0.11*
溃疡宁组	15	0.71±0.09*△	0.46±0.08*△	0.59±0.06*△
F		7.917	14.578	9.387
P		<0.05	<0.01	<0.01

注:与空白组比较,*P<0.05;与模型组比较,△P<0.05

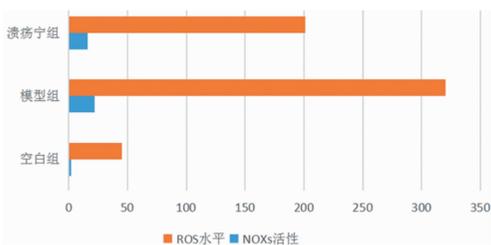
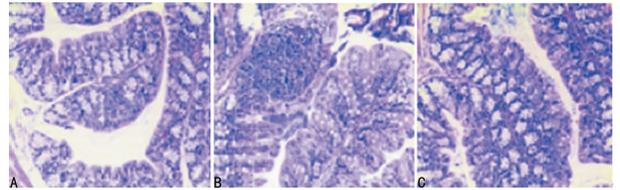


图 1 3 组 ROS 水平及 NOXs 活性

2.2 3 组 ROS 水平及 NOXs 活性比较 溃疡宁组 ROS 水平及 NOXs 活性高于空白组(P<0.05),低于

模型组(P<0.05),空白组、模型组上述指标对比差异也有统计学意义(P<0.05)。见图 1。

2.3 3 组结肠组织病理学改变 见图 2。



注:A 表示空白组;B 表示模型组;C 表示溃疡宁组

图 2 3 组大鼠结肠组织 HE 染色(×100)

2.4 3 组 HS 评分及血清 IL-1β、TNF-α 水平比较 溃疡宁组 HS 评分及血清 IL-1β、TNF-α 低于模型组(P<0.05),高于空白组(P<0.05),模型组、空白组上述指标对比差异也有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 3 组 HS 评分及血清 IL-1β、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HS 评分(分)	IL-1β(pg/L)	TNF-α(pg/L)
空白组	15	0.99±0.12	50.39±5.64	54.41±6.13
模型组	15	8.15±1.11*	76.15±8.24*	79.18±9.11*
溃疡宁组	15	4.21±0.59*△	70.45±8.19*△	61.55±6.24*△
F		8.917	9.578	18.387
P		<0.05	<0.01	<0.01

注:与空白组比较,*P<0.05;与模型组比较,△P<0.05

3 讨 论

炎症性溃疡为一种病因不明、以胃肠道炎症破坏并出现溃疡灶为主的疾病,其中溃疡性结肠炎为主要类型,现代医学认为溃疡性结肠炎是遗传、免疫、环境及肠道菌群失调/错位等多因素共同作用的结果,其中免疫功能障碍被认为是重要致病因素之一,因此,分析溃疡性结肠炎的免疫反应机制,并寻找一种高效,且不良反应小、可长期用于溃疡性结肠炎患者维持缓解性治疗的药物已迫在眉睫^[5]。炎症反应是机体应对各种内部(或外部)外来刺激所发生的一种具有保护性免疫反应,而近年来 NLRP3 炎症小体在溃疡性结肠炎中的作用逐渐受到关注,NLRP3 基因位于染色体 1q44,包含 9 个外显子编码区,其蛋白产物主要表达在中性粒细胞、单核细胞等的细胞质内,NL- RP3 与衔接分子 ASC 及 procaspase-1 组装成一个相对分子质量约 700 ku 的大分子多蛋白复合体,即 NL- RP3 炎症小体,可将无活性的 procaspase-1 转化为有活性的 caspase-1,活性 caspase-1 又可将 IL-1β 前体转化为有活性的 IL-1β,诱发炎症反应^[6]。氧化应激也被认为是溃疡性结肠炎的主要病理机制,ROS 自由基为氧化应激的分子基础,溃疡性结肠炎伴有 ROS 的升高,且 ROS 的变化与溃疡性结肠炎始发及进展密切相关,而胃肠失调患者肠道定居的中性粒细胞、巨噬细胞的 NOXs 可促进 ROS 的生成,氧化应激又能进一步激活炎症反应,释放促炎因子^[7]。因而认为溃疡性结肠炎的发病机制可能是通过 NOXs 活化产生大量 ROS,激活 NLRP3 炎症小体,继而释放 IL-

1 β 、TNF- α 等炎症因子,促进炎症反应进展^[8-9]。中医认为溃疡性结肠炎属于“泄泻”“休息痢”“久痢”范畴,主要采用健脾和健胃、理气化痰、增强抵御等方法进行治疗。魏丹丹等^[10]的研究发现,黄连根部提取的免疫调节活性物香草乙酮可通过 NOXs-ROS-p38MAPK 信号通路缓解 DSS 诱发溃疡性结肠炎小鼠的炎症反应;郑健豪等^[11]的研究结果显示,雷公藤多苷通过 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路,降低 IL-1 α 、TNF- α 等促炎因子的表达,继而抑制结肠炎症,且中性粒细胞可能是这种保护作用的主要炎症细胞。可见中药材中提取的抗炎活性成分可能对溃疡性结肠炎大鼠的炎症反应有抑制预防作用。中药方剂溃疡宁主要由黄芪、党参、当归、茯苓、赤芍等组成,具有健脾和健胃功效^[12]。关于中药,黄芪、当归等药味对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3 炎症小体的研究临床已有多项报道,罗书等^[13]的研究结果发现,中药补中益气丸(黄芪、白术、陈皮、升麻等)可明显抑制 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 ASC、caspase-1 的 mRNA 表达,阻断 NLRP3 炎症装配,而起到预防作用;WANG 等^[14]的研究结果显示,传统方剂当归补血汤(当归、黄芪)可抑制输尿管梗阻大鼠肾脏 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路而减少炎症因子产生,减轻炎症细胞浸润,拮抗肾纤维化,但目前动物水平上关于溃疡宁对溃疡性结肠炎大鼠炎症的影响研究未见报道。因而本文展开关于溃疡宁抑制溃疡性结肠炎大鼠炎症的动物实验研究探讨,结果显示,3 组在灌胃后,NLRP3、ASC、caspase-1 的 mRNA 表达水平依次为:空白组 < 溃疡宁组 < 模型组,此外溃疡宁组结肠组织 ROS 水平及 NOXs 活性、HS 评分也高于空白组,低于模型组,空白组、模型组上述指标比较差异也有统计学意义($P < 0.05$),初步证实了中药溃疡宁可能通过抑制溃疡性结肠炎大鼠 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路而发挥抗炎作用。本次研究结果显示,溃疡宁组灌胃后,血清 IL-1 β 、TNF- α 明显低于模型组,高于空白组,因此,推测溃疡宁可能经 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路,抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放,而减轻炎症反应,早期也有研究报道黄芪中有效成分在 NLRP3 炎症小体中有一定作用,ZHOU 等^[15]的研究结果认为,黄芪的有效成分黄芪甲苷有抗炎作用,可抑制单侧输卵管梗阻小鼠肾脏 TLR4/NF- κ B 信号转导途径,减少炎症细胞浸润及促炎因子产生,继而减轻肾间质纤维化进程;张露^[16]的研究结果显示,黄芪中有效成分黄芪甲苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化部分阻断高糖腹膜透析液诱导的腹膜间皮细胞转分化。因此,中药溃疡宁中发挥抗溃疡性结肠炎炎症作用的成分可能是中药黄芪中的有效成分黄芪甲苷,而关于党参、当归、茯苓、赤芍的有效成分是否参与这一抗炎过程尚需进一步研究。

4 结 论

溃疡宁可通过 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放,继而减轻

溃疡性结肠炎大鼠炎症反应,进一步挖掘信号转导通路的关键分子及干预防治溃疡性结肠炎病情发展作用的最适剂量,为临床运用溃疡宁治疗溃疡性结肠炎提供实验依据是研究新方向。

参考文献

- [1] 邹君君,朱莹,王璇,等. 溃结宁膏穴位敷贴预处理对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的保护作用及机制研究[J]. 中医药导报,2017,23(1):22-26.
- [2] 姜华,闫宜青,江维,等. NLRP3 炎症小体活化,调控机制及相关疾病机制[J]. 中国科学(生命科学),2017,47(1):125-131.
- [3] 王燕. 清肠合剂对肠粘连大鼠 NLRP3 炎症小体-IL-1 β 信号通路的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2016.
- [4] 王秀葵. 溃疡宁治疗压疮疗效观察[J]. 长春中医药大学学报,2015,31(1):131-133.
- [5] 宁楨. 溃疡性结肠炎患者血清同型半胱氨酸水平的分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(6):727-728.
- [6] 史济华,许乐. NLRP3 炎症小体与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 基础医学与临床,2015,35(7):989-992.
- [7] ZHU H, LI Y R. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012,237(5):474-480.
- [8] 张碧琼,李雪梅. 溃疡性结肠炎患者血清细胞因子检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(13):1803-1804.
- [9] LIU W, GUO W, WU J, et al. A novel benzo[d]imidazole derivate prevents the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(10):1504-1512.
- [10] 魏丹丹,林旭红,王慧超,等. 香草乙酮改善葡聚糖硫酸钠诱发溃疡性结肠炎小鼠的炎症反应与 NOXs-ROS-p38MAPK 信号通路的关系[J]. 生理学报,2015,67(1):74-82.
- [11] 郑健豪,钟继红,曹海军,等. 雷公藤多苷通过 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路抑制结肠炎症[J]. 中国病理生理杂志,2016,32(9):1653-1659.
- [12] 王秀葵,肖廷刚,胡艳宁,等. 溃疡宁油纱条外敷治疗难愈性伤口的效果观察[J]. 护士进修杂志,2013,28(6):554-555.
- [13] 罗书,李燕舞,巫燕莉,等. 补中益气丸对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜 mRNA 表达的影响[J]. 中成药,2016,38(3):485-489.
- [14] WANG L, MA J, GUO C, et al. Danggui buxue tang attenuates tubulointerstitial fibrosis via suppressing NLRP3 inflammasome in a rat model of unilateral ureteral obstruction[J]. Biomed Res Int, 2016(2):9368483.
- [15] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragalus membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B in vivo and in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2017,42(14):18-24.
- [16] 张露. 黄芪甲苷干预腹膜间皮细胞表型转化的分子机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.