

· 基础研究 ·

从自噬机制探讨加味黄芪赤风汤含药血清对阿霉素诱导的肾小球足细胞损伤的保护作用

李 双¹ 李 澎² 张 昱¹ 杨 斌² 李刘生¹ 许勇钢² 郝 伟² 赵晋宁²

摘要 目的 研究加味黄芪赤风汤对肾小球足细胞自噬及足细胞损伤相关蛋白 nephrin、podocin 及 desmin 表达的影响。**方法** 采用体外培养小鼠肾小球足细胞、以阿霉素(adriamycin, ADR)诱导的方法制作足细胞损伤模型。随机分为空白组、模型组、替米沙坦组及加味黄芪赤风汤高、中、低剂量组(简称中药高、中、低剂量组)。采用 Western blot 法检测各组足细胞相关蛋白 nephrin、podocin、desmin 和自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II 的表达水平,透射电镜下观察各组足细胞自噬超微结构变化。**结果** (1)与空白组比较,模型组 nephrin、podocin 表达明显下降($P < 0.01$),desmin 表达明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,中药高、中剂量组及替米沙坦组 nephrin、podocin 表达明显升高(P 均 < 0.01),desmin 表达明显下降(P 均 < 0.01),中药低剂量组无明显改善($P > 0.05$)。(2)模型组较空白组自噬小体数量明显增多,体积增大,细胞器减少;中药高、中剂量组及替米沙坦组较模型组自噬超微结构均有不同程度改善,而中药低剂量组无明显改变。(3)与空白组比较,模型组 Beclin-1、LC3-II 表达明显上升($P < 0.01$);与模型组比较,中药高、中剂量及替米沙坦组 Beclin-1、LC3-II 表达明显下降($P < 0.01$),中药低剂量组无明显下降($P > 0.05$)。**结论** 加味黄芪赤风汤对 ADR 诱导的足细胞损伤具有保护作用,调节足细胞自噬活性可能是其足细胞保护作用的内在机制之一。

关键词 加味黄芪赤风汤;肾小球足细胞;足细胞损伤相关蛋白;自噬小体;自噬相关蛋白

Protective Effect of Modified Huangqi Chifeng Decoction Containing Serum on Adriamycin Induced Glomerular Podocytes Injury from Autophagy Mechanism LI Shuang¹, LI Peng², ZHANG Yu¹, YANG Bin², LI Liu-sheng¹, XU Yong-gang², HAO Wei², and ZHAO Jin-ning² 1 Department of Nephropathy, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Experimental Research Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Modified Hangqi Chifeng Decoction (MHCD) on autophagy of glomerular podocytes and the expressions of nephrin, podocin, desmin podocyte related proteins. **Methods** Podocytes were *in vitro* cultured. Podocyte injury model was prepared by adriamycin (ADR) induction. Podocytes were intervened with MHCD. Podocytes were then divided into 6 groups, the blank group, the ADR model group, the Telmisartan group, and the high, middle and low dose MHCD groups. Western blot was used to test the expression levels of podocin, nephrin, desmin, Beclin-1 and LC3-II. Transmission electron microscope was used to observe micro-ultrastructural changes of autophagosome. **Results** (1) Compared with the blank group, the expressions of nephrin and podocin significantly decreased, and desmin expression significantly increased in the ADR model group (all $P < 0.01$). Compared with the ADR model group, the expressions of nephrin and podocin increased significantly, desmin expression obviously decreased in high and middle MHCD groups and the Telmisartan group (all $P < 0.01$). However, they were not obviously changed in the low MHCD group ($P > 0.05$). (2) Compared

基金项目:中国中医科学院基本科研业务费自主选题资助项目(No. ZZ0708105)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院肾病科(北京 100091);2. 中国中医科学院西苑医院实验研究中心(北京 100091)

通讯作者:张 昱, Tel: 010-62835369, E-mail: zhangyu8225@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20171125. 290

with the blank group, the number of autophagosome increased significantly, the volume was significantly enlarged, organelles were reduced in the ADR model group. Compared with the ADR model group, micro-ultrastructural changes of autophagosome were improved to some degrees in high and middle MHCD groups and the Telmisartan group. However, they were not obviously changed in the low MHCD group. (3) Compared with the blank group, the expressions of Beclin-1 and LC3-II was significantly increased in the ADR model group ($P < 0.01$). Compared with the ADR model group, the expressions of Beclin-1 and LC3-II protein significantly decreased in high and middle MHCD groups and the Telmisartan group (all $P < 0.01$). But they were not significantly decreased in the low dose MHCD group ($P > 0.05$). Conclusions MHCD could protect ADR induced podocyte injury. Regulating the activities of podocyte autophagy might be one of its mechanisms for protecting the podocytes.

KEYWORDS Modified Hangqi Chifeng Decoction; glomerular podocyte; nephrin; podocin; desmin; autophagosome; Beclin-1; LC3-II

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是各种类型肾脏疾病的总称,蛋白尿作为加速 CKD 进展的危险因素及临床疗效判定的重要指标,在 CKD 早期积极干预治疗,对延缓 CKD 的进展至关重要。足细胞的损伤是导致蛋白尿的重要原因,其在 CKD 的发生和发展中发挥了重要的作用。足细胞相关蛋白 nephrin、podocin、desmin 等对维持足细胞正常的结构和功能起到了重要的作用。自噬(autophagy)是近年来的研究热点。研究证实自噬与肾脏疾病的发生与发展关系密切,且足细胞较肾脏其他细胞有更高水平的自噬^[1]。本研究旨在探索加味黄芪赤风汤对阿霉素(adriamycin,ADR)诱导的肾小球足细胞自噬及足细胞损伤相关蛋白 nephrin、podocin 及 desmin 表达的影响,以揭示该方对足细胞损伤的保护作用及其机制。

材料与方法

1 动物 同龄、健康 SD 大鼠 63 只,雄性, VAF/SPF 级,体重(250 ± 10)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司[合格证编号:SCXK(京)2012-0001]。实验期间,饲养于中国中医科学院西苑医院 SPF 级动物房,温度 $24 \sim 28$ °C,湿度 75%左右,以标准饲料饲养,自由饮水及摄食,适应性喂养 4 天。该实验符合动物伦理的要求,已通过院内伦理委员会审批(审批号:2014XL057-1)。

2 细胞 小鼠肾小球足细胞(mouse podocyte),资源编号:3111C0001CCC000230,由国家实验细胞资源共享平台提供。

3 药物 加味黄芪赤风汤(生黄芪 30 g 赤芍 20 g 防风 10 g 芡实 10 g 金樱子 10 g 穿山龙 20 g 白花蛇舌草 10 g),饮片来自于中国中医科学

院西苑医院草药房,分别煎煮浓缩至 1.140、0.570、0.285 g(生药)/mL。替米沙坦片[80 mg/片,勃林格殷格翰(德国)生产,批号:D1420006572]160 mg 研制成粉末,溶于 384 mL 纯净水,按 0.417 mg/mL 配制成混悬液,4 °C 冰箱密封保存。

4 主要试剂及仪器 DMEM 培养基、优级胎牛血清、胰酶(Gibco 公司);阿霉素、链霉素、青霉素、重组小鼠 γ -干扰素(Sigma 公司);RIPA 裂解液、PMSF(北京艾德生物科技有限公司提供);Anti-nephrin、Anti-NPHS2、Anti-desmin、Anti-Beclin 1、Anti-LC3-II 抗体(Abcam 公司);透射电子显微镜(FEI TECNAI G2 SPIRIT);紫外分光光度计(德国 Bio-photometer 公司);转移脱色摇床(海门其林贝尔仪器制造公司)等。

5 含药血清制备 63 只大鼠随机分为 5 组:空白组 15 只,每次灌服等量纯净水;替米沙坦组 12 只,每次按 0.417 mg/mL 灌服;加味黄芪赤风汤高、中、低剂量组(简称中药高、中、低剂量组),每组 12 只大鼠,每次按 1.140、0.570、0.285 g(生药)/mL 灌服。每日灌胃 1 次,持续给药 1 周。于末次灌胃 2 h 后,以 4%水合氯醛腹腔麻醉大鼠,通过腹主动脉取血,于 37 °C 环境静置 2 h,待血液充分凝固后,3 000 r/min,10 min 离心,将同组大鼠血清上清液收集到一起,置于新的离心管,56 °C 水浴,30 min 灭活,0.22 μ m 一次性无菌过滤器将血清过滤除菌,并分装于 1.5 mL 的冻存管中,-20 °C 冰箱保存备用。

6 细胞培养 足细胞增殖阶段培养:DMEM 培养液中 +10%胎牛血清 +链霉素 100 μ g/mL +青霉素 100 U/mL +20 U/mL(重组小鼠 γ -干扰素),置于 33 °C、5%CO₂ 培养箱,每 2~3 天换液 1 次,待细胞呈鹅卵石样,密度至 85%左右,用 0.25%胰酶消化,换

成分化阶段培养液,足细胞进入分化阶段;足细胞分化阶段培养:DMEM 培养液中 +10% 胎牛血清 + 链霉素 100 $\mu\text{g/mL}$ + 青霉素 100 U/mL,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱,每 2~3 天换液 1 次,10~14 天后分化成熟可用于实验。

7 细胞分组 空白组:10% 空白对照血清 + DMEM 培养基 + 链霉素 100 $\mu\text{g/mL}$ + 青霉素 100 U/mL;模型组:10% 空白对照血清 + DMEM 培养基 + 链霉素 100 $\mu\text{g/mL}$ + 青霉素 100 U/mL;替米沙坦组:10% 替米沙坦血清 + DMEM 培养基 + 链霉素 100 $\mu\text{g/mL}$ + 青霉素 100 U/mL;中药高、中、低剂量组:以 10% 高、中、低剂量中药血清 + DMEM 培养基 + 链霉素 100 $\mu\text{g/mL}$ + 青霉素 100 U/mL。除空白组外,其余各组均取预实验所测 ADR 2 $\mu\text{g/mL}$ 作为最佳损伤浓度用于实验。阿霉素与治疗药物同时加入,作用 24 h 后检测相关指标。

8 透射电镜下观察各处理组足细胞自噬超微结构 具体操作方法:(1)细胞固定:5% 戊二醛固定 1~2 h 后,0.1 mol/L PBS 洗 2 次,每次 15 min;1% 饿酸固定 1~2 h,后用 0.1 mol/L PBS 洗 2 次,每次 15 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 。(2)细胞脱水:用 50%、70%、90% 乙醇各脱水 1 次,每次 20 min,4 $^{\circ}\text{C}$;100% 乙醇与 100% 环氧丙烷(1:1)脱水 20 min,4 $^{\circ}\text{C}$;100% 环氧丙烷脱水 20 min,4 $^{\circ}\text{C}$;100% 环氧丙烷脱水 2 次,每次 20 min,室温。(3)细胞包埋:100% 环氧丙烷与包埋液(2:1)室温处理 4 h,100% 乙醇与 100% 环氧丙烷(1:1)室温处理过夜;纯包埋液 37 $^{\circ}\text{C}$ 处理 3 h。(4)细胞固化:40 $^{\circ}\text{C}$ 2 h,60 $^{\circ}\text{C}$ 4 h,80 $^{\circ}\text{C}$ 10 h;(5)超薄切片,铀、铅染色,分别 15、10 min,镜下观察。

9 Western blot 法检测各处理组足细胞损伤中裂孔隔膜蛋白(nephrin、podocin)、骨架蛋白(desmin)及自噬相关性蛋白 Beclin-1、LC3-II 表达水平 取 6 孔板培养的分化成熟的足细胞,按上述方案分组处理。具体检测方法如下:处理 24 h 后离心收集细胞,用 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白,并测定蛋白浓度。蛋白样品加入等体积体积的 4 $\times$ 蛋白上样缓冲液,沸水煮沸 5 min,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,然后转印至 PVDF 膜上,用含按约 0.1 mL/cm² 量加入封闭液封闭 1 h,一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。次日 PBST 漂洗 3 次,加入辣根过氧化酶标记的二抗室温孵育 2 h,ECL 显色。利用 Image J 软件分析各组灰度值,以 β -actin 为内参计算各蛋白的变化。

10 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较符合正态分布

且方差齐者采用方差分析,否则采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

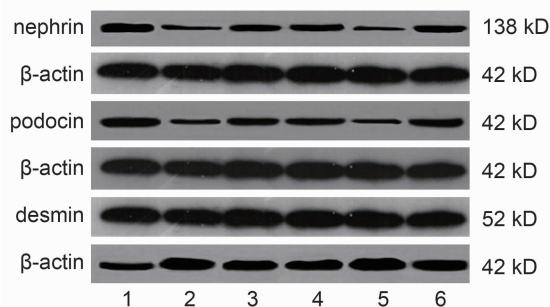
结 果

1 各处理组足细胞 nephrin、podocin、desmin 表达水平比较(表 1、图 1) 与空白组比较,模型组 nephrin、podocin 表达水平明显下降(均 $P < 0.01$),desmin 表达水平明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,中药高、中剂量组及替米沙坦组 nephrin、podocin 表达水平明显升高(均 $P < 0.01$),desmin 表达水平明显下降(均 $P < 0.01$),中药低剂量组 nephrin、podocin、desmin 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);中药高、中剂量组及替米沙坦组 3 组之间比较,nephrin、podocin、desmin 表达水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);中药高、中剂量组 nephrin、podocin 蛋白表达水平明显高于中药低剂量组(均 $P < 0.01$),desmin 表达明显低于中药低剂量组($P < 0.01$)。

表 1 各处理组足细胞 nephrin、podocin、desmin 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	nephrin	podocin	desmin
空白	6	0.803 $\pm$ 0.011	0.706 $\pm$ 0.009	0.407 $\pm$ 0.008
模型	6	0.601 $\pm$ 0.008 *	0.509 $\pm$ 0.007 *	0.602 $\pm$ 0.010 *
替米沙坦	6	0.701 $\pm$ 0.004 Δ	0.600 $\pm$ 0.009 Δ	0.502 $\pm$ 0.009 Δ
中药高剂量	6	0.701 $\pm$ 0.008 $\Delta\Delta$	0.600 $\pm$ 0.007 $\Delta\Delta$	0.506 $\pm$ 0.013 $\Delta\Delta$
中药中剂量	6	0.703 $\pm$ 0.003 $\Delta\Delta$	0.604 $\pm$ 0.007 $\Delta\Delta$	0.508 $\pm$ 0.003 $\Delta\Delta$
中药低剂量	6	0.600 $\pm$ 0.003	0.503 $\pm$ 0.010	0.607 $\pm$ 0.009

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与中药低剂量组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

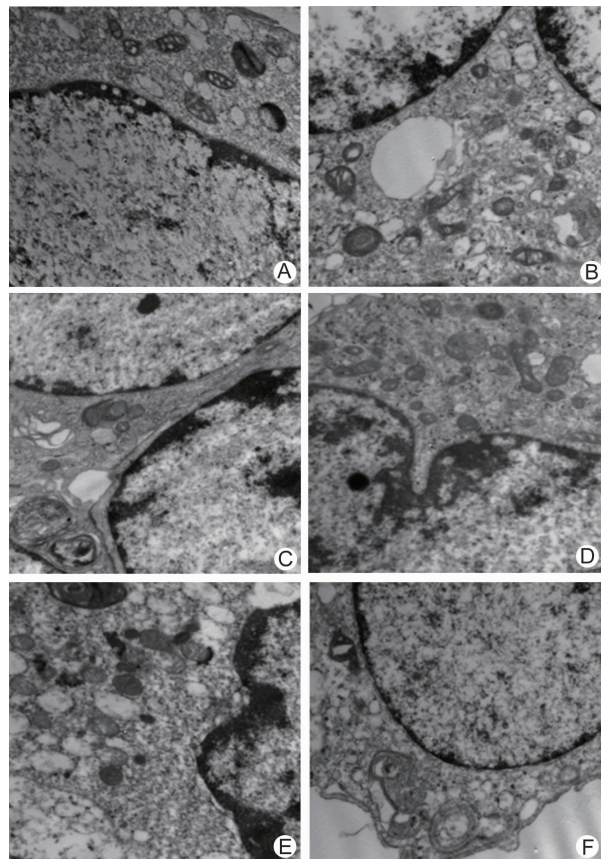


注:1 为空白组;2 为模型组;3 为中药高剂量组;4 为中药中剂量组;5 为中药低剂量组;6 为替米沙坦组

图 1 各处理组足细胞损伤相关蛋白 nephrin、podocin、desmin 表达电泳图

2 透射电镜下各组足细胞自噬超微结构变化(图 2) 空白组足细胞胞体如常,细胞器较多,细胞核仁清晰、核膜边缘光滑、完整,核染色质细腻、均匀分布

在核内,未见双层膜结构包裹的自噬小体。模型组较空白组,自噬小体数量明显增多,体积增大,细胞器减少。加入含药血清干预后,与模型组比较,中药高剂量组细胞核仁清晰、核膜边缘光滑、完整,染色质均匀分布在核内,线粒体肿胀,未见自噬小体;中药中剂量组自噬小体数量减少,体积缩小,细胞器减少;中药低剂量组自噬小体数量较多,体积较大,细胞器减少;替米沙坦组自噬小体数量减少,体积缩小,细胞器数量略减少。



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为替米沙坦组;D 为中药高剂量组;E 为中药中剂量组;F 为中药低剂量组

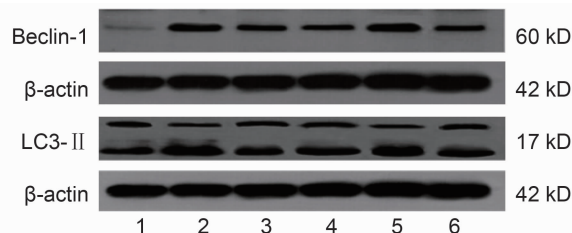
图2 透射电镜下各组足细胞自噬超微结构变化 ($\times 20\ 000$)

3 各处理组阿霉素诱导的足细胞损伤自噬相关性蛋白 Beclin-1、LC3-II 表达水平比较(表2、图3)与空白组比较,模型组 Beclin-1、LC3-II 蛋白表达水平明显上升(均 $P < 0.01$);与模型组比较,中药高、中剂量及替米沙坦组 Beclin-1、LC3-II 蛋白表达水平明显下降(均 $P < 0.01$),3 组间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),中药低剂量组与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);中药高、中剂量组 Beclin-1、LC3-II 蛋白表达明显低于低剂量组(均 $P < 0.01$)。

表2 各处理组足细胞自噬相关性蛋白 Beclin-1、LC3-II 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Beclin-1	LC3-II
空白	6	0.507 $\pm$ 0.006	0.457 $\pm$ 0.008
模型	6	0.706 $\pm$ 0.010 *	0.656 $\pm$ 0.005 *
替米沙坦	6	0.597 $\pm$ 0.005 Δ	0.558 $\pm$ 0.007 Δ
中药高剂量	6	0.604 $\pm$ 0.008 $\Delta\Delta$	0.546 $\pm$ 0.005 $\Delta\Delta$
中药中剂量	6	0.611 $\pm$ 0.004 $\Delta\Delta$	0.552 $\pm$ 0.008 $\Delta\Delta$
中药低剂量	6	0.703 $\pm$ 0.009	0.649 $\pm$ 0.005

注:与空白组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与中药低剂量组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$



注:1 为空白组;2 为模型组;3 为中药高剂量组;4 为中药中剂量组;5 为中药低剂量组;6 为替米沙坦组

图3 各处理组足细胞自噬相关性蛋白 Beclin-1、LC3-II 表达电泳图

讨 论

张昱教授认为“脾肾气虚”是 CKD 发病的内在因素,“外风”为始动因素或诱因,“伏风”是导致 CKD 迁延难愈,病情反复的基本因素,而“内风”的形成,络脉中的“瘀血”,以及“毒邪”的化生是加重肾脏病进展,导致病情恶化的继发性因素。基于上述认识,张昱教授提出了 CKD“虚—风—瘀—毒”复杂病机网络学说,并据此立方遣药,在清代医家王清任《医林改错》中黄芪赤风汤的基础上,经多年临床研究,反复尝试改进而研制出目前行之有效的加味黄芪赤风汤。方中生黄芪、芡实、金樱子益肾补脾、固摄精微,赤芍活血化瘀,穿山龙、防风祛风、化湿、通络,穿山龙兼有活血祛瘀之功,白花蛇舌草清热解毒。全方共奏益气活血、祛风解毒之功效。前期结果证实该方临床治疗 CKD 蛋白尿安全且有效,并且能够降低阿霉素大鼠蛋白尿,减少细胞外基质的沉积,缓解肾脏纤维化^[2-7]。

足细胞是肾小球固有细胞之一,是一种高度分化的终末期上皮细胞,附着于肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)最外层,参与构成肾小球滤过膜的分子屏障和电荷屏障,对防止白蛋白等大分子物质及带负电荷的物质漏出起重要作用^[8]。足细胞含有很多与其结构和功能密切相关的蛋白,如

足细胞裂孔隔膜蛋白 *nephrin*、*podocin* 和足细胞骨架蛋白 *desmin*。*nephrin*、*podocin* 二者均是足细胞裂孔隔膜蛋白,共同维持着足细胞及裂孔隔膜正常的形态和功能。各种原因导致的 *nephrin*、*podocin* 移位、表达下降、分子损伤,破坏了裂孔隔膜,进而影响足细胞的形态和功能,最终形成蛋白尿。研究表明,*nephrin*、*podocin* 表达水平与足细胞损伤呈负相关^[9]。*desmin* 是一种细胞骨架丝蛋白,少量表达于肾小球系膜细胞,而足细胞通常无明显表达。当足细胞受损时,可能是由于骨架的重新排列,引起足细胞上 *desmin* 的大量表达,因此 *desmin* 可以作为足细胞损伤的标志蛋白之一^[10]。本研究结果表明,加味黄芪赤风汤可以上调足细胞裂孔隔膜蛋白 *nephrin*、*podocin* 的表达水平,下调足细胞骨架蛋白 *desmin* 的表达水平,从而发挥足细胞保护作用,且呈现一定的量效关系。

自噬是广泛存在于真核细胞中的一种溶酶体依赖性蛋白降解过程,能够清除受损细胞器和老化蛋白质等大分子物质,并且在此过程中产生游离氨基酸和脂肪酸再次供细胞利用以维持细胞内环境稳态。几乎所有真核细胞都存在基础水平的自噬^[11]。*Beclin-1*、*LC3-II* 均为自噬相关性蛋白,可以反映自噬活性。保持高水平自噬可以发挥肾脏保护作用;而在某些条件下,过度自噬却可以造成肾脏细胞的损伤,诱发或加重多种肾脏疾病^[12]。肾脏固有细胞的自噬研究是肾脏疾病自噬研究中的重点。研究发现,足细胞较肾脏其他固有细胞有更高水平的自噬^[1]。如 Cui J 等^[13]观察到足细胞中存在高水平的基础自噬。本研究空白组的结果也证实了足细胞存在一定水平的自噬。Hartleben B 等^[14]研究发现足细胞中 *LC3-II* 的堆积速度明显高于肾脏其他细胞,证实了足细胞自噬明显高于肾脏其他细胞。本研究表明,阿霉素刺激足细胞后其自噬水平显著升高,而加味黄芪赤风汤可以下调阿霉素诱导的足细胞自噬相关蛋白 *Beclin-1*、*LC3-II* 的表达水平,抑制自噬小体的生成,从而抑制足细胞的过度自噬,且呈现一定的量效关系。

基于上述研究,提示加味黄芪赤风汤对 ADR 诱导的足细胞损伤具有保护作用,体现在上调足细胞裂孔隔膜蛋白 *nephrin*、*podocin* 的表达以及下调足细胞骨架蛋白 *desmin* 的表达;调节足细胞自噬活性可能是其足细胞保护作用的内在机制之一。

参 考 文 献

[1] 刘红,孙伟,顾刘宝,等.自噬与肾脏疾病[J].中华中

医药杂志,2016,31(9):3665-3668.

- [2] 张昱.加味黄芪赤风汤治疗慢性肾炎蛋白尿 50 例临床观察[J].中国医药导报,2007,36(4):137-138.
- [3] 王允亮,张昱,王洪霞,等.加味黄芪赤风汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及肾脏皮质 SOD 和 MDA 的影响[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(5):505-506,524.
- [4] 王允亮,张昱,王洪霞,等.加味黄芪赤风汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及血清 NO、ET-1 和 TGF- β 1 的影响[J].世界中西医结合杂志,2010,5(10):852-854.
- [5] 焦志娜,张昱,李澎,等.加味黄芪赤风汤对小鼠系膜细胞增殖及分泌细胞外基质的影响[J].世界中西医结合杂志,2016,11(7):941-944.
- [6] 刘红霞,张昱,李澎,等.加味黄芪赤风汤含药血清对 LPS 诱导的小鼠肾小球系膜细胞 Col IV、MMP-2 及 TIMP-2 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(5):592-596.
- [7] 高艳红,张昱,李澎,等.基于 TGF- β 1/Smad 信号通路的加味黄芪赤风汤抗肾脏纤维化机制研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(12):1503-1506.
- [8] Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6): 328-336.
- [9] Stratakis S, Stylianou K, Petrakis I, et al. Rapamycin ameliorates proteinuria and restores nephrin and podocin expression in experimental membranous nephropathy [J]. Clin Dev Immunol, 2013: 941893.
- [10] Wang Z, Liu J, Sun W. Effects of asiaticoside on levels of podocyte cytoskeletal proteins and renal slit diaphragm proteins in adriamycin-induced rat nephropathy [J]. Life Sci, 2013, 93(8): 352-358.
- [11] Myung W, Han J, Cheol L, et al. Autophagy inhibition can overcome radio resistance in breast cancer cells through suppression of TAK1 activation [J]. Anticancer Res, 2014, 34(3): 1449-1455.
- [12] 于子凯,李刘生,张昱.自噬与 PI3K-AKT/mTOR 信号通路在足细胞损伤中的研究进展[J].中国医药导报,2016,13(9):84-87.
- [13] Cui J, Bai XY, Shi S, et al. Age-related changes in the function of autophagy in rat kidneys [J]. Age (Dordr), 2012, 34(2): 329-339.
- [14] Hartleben B, Gdel M, Meyer-Schwesinger C, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 1084-1096.

(收稿:2017-07-15 修回:2017-11-20)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶