

· 基础研究 ·

丹参酮 II A 配伍 DAPT 对 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞 Notch1/Jagged1 信号通路的影响

李 均 陈莎莎

摘要 **目的** 观察丹参酮 II A 配伍 γ -分泌酶抑制剂 3, 5-二氟苯乙酰-L-丙氨酸-S-苯基甘氨酸-t-丁酯 (DAPT) 对转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 诱导的人源性肾小管上皮细胞 HK-2 细胞中纤维化标志物 fibronectin (FN)、N-cadherin 及 Notch1/Jagged1 信号通路分子 Notch1、Jagged1 表达的影响, 探讨其防治肾纤维化的机制。**方法** HK-2 细胞分为 5 组: 正常组 (无特殊处理)、模型组 (TGF- β_1 10 ng/mL)、丹参酮 II A 组 (TGF- β_1 10 ng/mL+丹参酮 II A 5 μ mol/L)、DAPT 组 (TGF- β_1 10 ng/mL+DAPT 10 μ mol/L)、丹参酮 II A+DAPT 组 (TGF- β_1 10 ng/mL+丹参酮 II A 5 μ mol/L+DAPT 10 μ mol/L)。采用 RT-qPCR、Western Bolt 及免疫荧光技术检测各组细胞间质纤维化指标 FN、N-cadherin 及 Notch1、Jagged1 mRNA 及蛋白的表达。**结果** 正常组 HK-2 细胞 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 及蛋白呈低表达, 模型组 HK-2 细胞 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 及蛋白表达较正常组升高 ($P<0.05$), 各干预组 HK-2 细胞 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 及蛋白表达较模型组降低 ($P<0.05$)。丹参酮 II A+DAPT 组 HK-2 细胞 FN、N-cadherin、Jagged1 mRNA 及蛋白表达低于丹参酮 II A 组及 DAPT 组 ($P<0.05$); 丹参酮 II A+DAPT 组 HK-2 细胞 Notch1 mRNA 及蛋白表达低于丹参酮 II A 组 ($P<0.05$)。**结论** 丹参酮 II A 配伍 DAPT 用药可抑制 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞 FN、N-cadherin 的表达缓解肾间质纤维化, 其机制可能与其协同干预 Notch1/Jagged1 信号通路传导有关。

关键词 丹参酮 II A; 3, 5-二氟苯乙酰-L-丙氨酸-S-苯基甘氨酸-t-丁酯; 肾间质纤维化; Notch1 信号通路

Effect of Tanshinone II A Combined with DAPT on Notch1 / Jagged1 Signaling Pathway in HK-2 Cells Induced by TGF- β_1 LI Jun and CHEN Sha-sha *Key Laboratory of Applied and Basic Research of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Guangdong (519000)*

ABSTRACT Objective To study the effects of Tanshinone II A combined with DAPT on the expression of fibrosis markers fibronectin (FN), N-cadherin and Notch1/Jagged1 signaling pathway molecules Notch1 and Jagged1 in human renal tubular epithelial cells (HK-2) induced by transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), and to explore its mechanism for preventing and treating renal fibrosis. **Methods** The experiment cells were divided into five groups, ie, normal group (no treatment), model group (TGF- β_1 10 ng/mL), Tanshinone II A group (TGF- β_1 10 ng/mL + Tanshinone II A 5 μ mol/L), DAPT group (TGF- β_1 10 ng/mL + DAPT 10 μ mol/L), Tanshinone II A+DAPT group (TGF- β_1 10 ng/mL + Tanshinone II A 5 μ mol/L + DAPT 10 μ mol/L). The expression of FN, N-cadherin and Notch1, Jagged1 mRNA and protein in each group were detected by RT-qPCR, Western Bolt and immunofluorescence. **Results** Normal HK-2 cells showed low expression of FN, N-cadherin, Notch1, Jagged1 mRNA and protein. The expressions of FN, N-cadherin, Notch1, Jagged1 mRNA and protein in the normal group were lower than those in the model group ($P<0.05$), and the expressions of FN, N-cadherin, Notch1, Jagged1 mRNA and protein in HK-2 cells in each intervention group were lower than those in the model group ($P<0.05$). The expressions of FN, N-cadherin, Jagged1 mRNA and protein in Tanshinone II A+DAPT group

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81660746)

作者单位: 遵义医科大学珠海校区中药应用与基础研究重点实验室 (广东 519000)

通讯作者: 李均, Tel: 0756-7623336, E-mail: lijun69-1214@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20210601.028

were significantly lower than those in Tanshinone II A group and DAPT group ($P < 0.05$); the relative expressions of Notch1 mRNA and protein in Tanshinone II A + DAPT group were lower than those in Tanshinone II A group ($P < 0.05$). **Conclusions** Tanshinone II A combined with DAPT can inhibit the expression of FN and N-cadherin in HK-2 cells induced by TGF- β_1 and relieve renal interstitial fibrosis. The mechanism might be correlated to its synergy effect on Notch1/Jagged1 signal pathways.

KEYWORDS Tanshinone II A; DAPT; renal interstitial fibrosis; Notch1 signaling pathway

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是影响大约 11% 世界人口的主要公共卫生问题^[1]。肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是所有 CKD 进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的共同途径^[2]。RIF 是一种多因素、多机制介导的复杂疾病, 目前临床治疗效果尚不理想。中西医结合是一种多途径、多靶点的综合治疗手段, 已在临床肾脏病中得到推广。丹参酮 II A 是从丹参中提取的脂溶性活性成分, 在肾纤维化过程中发挥保护作用^[3]。 γ -分泌酶抑制剂 3, 5-二氟苯乙酰-L-丙氨酸-S-苯基甘氨酸-t-丁酯 {N-[N-(3, 5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenyl glycine t-butylester, DAPT} 可通过干扰 Notch 胞内受体的剪切抑制 Notch 信号的传导, 缓解 RIF 的进展^[4]。但两药配伍用药在 RIF 方面的研究未见报道。因此, 本研究以转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 诱导的 HK-2 细胞为体外 RIF 模型, 观察丹参酮 II A 联合 DAPT 对 RIF 过程中纤维化指标纤维粘连蛋白 (fibronectin, FN)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 及 Notch/Jagged1 信号通路分子 Notch1、Jagged1 的影响。阐明丹参酮 II A 联合 DAPT 可能通过 Notch1/Jagged1 信号通路水平发挥协同抗 RIF 的作用, 为中西药物配伍在 RIF 的运用及研究提供新的理论依据。

材料与方法

1 细胞 人源性肾小管上皮细胞 HK-2 株购自美国典型菌种保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC), 货号: CRL-2190。

2 试剂及仪器 DMEM 低糖培养基 (美国 Gibco 公司, 批号: 12634010); 胎牛血清 (美国 Gibco 公司, 批号: 16000044), 丹参酮 II A (上海爱必信科技有限公司, 批号: abs47000393), 人重组 TGF- β_1 (美国 PeproTech 公司, 批号: AF-100-21C-100), DAPT (美国 sigma 公司, 批号: D5942), 兔抗人 FN (英国 Abcam 公司, 批号: ab2413), 兔抗人 N-cadherin (英国 Abcam 公司, 批号: ab76011), 兔抗人 Notch1 (美国 Cell

Signaling Technology 公司, 批号: #3608), 兔抗人 Jagged1 (美国 Cell Signaling Technology 公司, 批号: #70109), 兔抗人 GAPDH (美国 Cell Signaling Technology 公司, 批号: #5174), 山羊抗兔 IgG H&L (Alexa Flour 555, 美国 Cell Signaling Technology 公司, 批号: #4413), 山羊抗兔 IgG HRP 二抗 (美国 Cell Signaling Technology 公司, 批号: #7074), RNA 提取试剂 (大连宝生物工程有限公司, 批号: 9108), 逆转录试剂盒 (大连宝生物工程有限公司, 批号: RR037A), 扩增试剂盒 (大连宝生物工程有限公司, 批号: RR820A), RT-qPCR 引物设计合成由生工生物工程有限公司完成。CO₂ 培养箱 (美国 Thermo 公司), C1000TM Thermalcycler 荧光定量 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司), Western Blot 电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司), 转印仪 (美国 Bio-Rad 公司), 凝胶成像仪 (美国 Bio-Rad 公司), 荧光倒置显微镜 (日本 Olympus 公司)。

3 细胞培养、分组及干预方法 HK-2 细胞使用 10% 胎牛血清的 DMEM 低糖培养基在 37℃、5%CO₂ 的孵箱内培养。将 HK-2 细胞分成正常组、模型组、丹参酮 II A 组、DAPT 组与丹参酮 II A+DAPT 组; 用无血清培养基同步化 24 h。正常组不予特殊处理, 模型组加入 10 ng/mL 的 TGF- β_1 ; 根据课题组前期研究^[5]及相关参考文献^[6]确定相对应的药物浓度, 丹参酮 II A 组、DAPT 组与丹参酮 II A+DAPT 组在 10 ng/mL 的 TGF- β_1 基础上分别加入丹参酮 II A 5 μ mol/L、DAPT 10 μ mol/L、丹参酮 II A 5 μ mol/L + DAPT 10 μ mol/L 处理 48 h。

4 RT-qPCR 检测 mRNA 表达水平 按 RNA 提取试剂盒说明书提取各组细胞的总 RNA, 纯化后逆转录为 cDNA, 再用 SYBR Green 染料法进行实时荧光定量 PCR 反应。反应条件: 95℃ 30 s; 95℃ 5 s, 60℃ 34 s, 40 个循环; 95℃ 15 s, 60℃ 60 s, 90℃ 15 s。选择 GAPDH 基因为内参, 运用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 方法计算目的基因 mRNA 相对表达水平。每组设置 3 个复孔, 重复 3 次。引物序列见表 1。

5 Western Blot 检测蛋白表达水平 按全蛋

表 1 引物序列

基因	序列	引物大小 (bp)
FN	上游 5'-ATGCAACGATCAGGACACAAGGAC-3'	129
	下游 5'-TGCCTCTCACACTTCCACTCTCC-3'	
N-cadherin	上游 5'-AAGGTGGATGAAGATGGCATGGTG-3'	171
	下游 5'-TGCTGACTCCTTCACTGACTCCTC-3'	
Notch1	上游 5'-TGCGAGACCAACATCAACGAGTG-3'	94
	下游 5'-TCAGGCAGAAGCAGAGGTAGGC-3'	
Jagged1	上游 5'-TGGAGGAGGACGACATGGACAAG-3'	176
	下游 5'-CATCCGATTGAGGCTCTGTGCTG-3'	
GAPDH	上游 5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3'	138
	下游 5'-GAAGGCTGGGGCTCATT-3'	

白试剂盒说明书提取各组细胞总蛋白, BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度; 根据目的蛋白分子量配置相应浓度的 SDS-PAGE 胶, 每孔上样量均为 30 μ g, 恒压电泳分离蛋白, 采用半干法恒流将蛋白转移至 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 及内参 GAPDH 一抗 (稀释比均为 1:1 000), 4 $^{\circ}$ C 过夜。次日 TBST 洗膜后分别加入抗兔 IgG HRP 二抗 (稀释比均为 1:2 000), 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h 后 TBST 洗膜, 用 ECL 发光并拍照。采用 Image-Pro Plus 6.0 件对蛋白进行半定量分析。

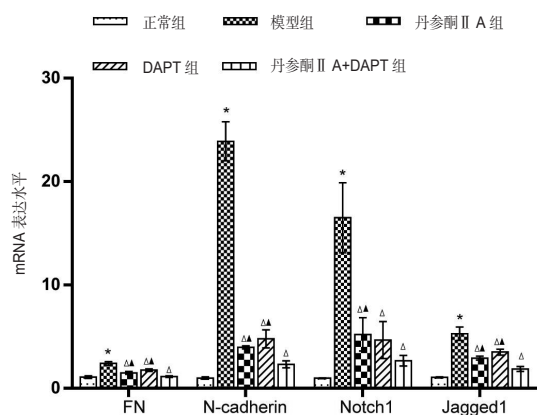
6 免疫荧光检测蛋白的定位与表达 将收集的细胞爬片用 PBS 液漂洗 3 次, 4% 多聚甲醛室温固定 10 min, PBS 液漂洗 3 次, 用 0.3% Triton-X100 室温下破膜 15 min, PBS 漂洗 3 次, 用 10% 山羊血清室温下封闭 0.5 h, 加入兔抗人 FN、N-cadherin (稀释比均为 1:100) 4 $^{\circ}$ C 过夜, PBS 漂洗 3 次, 加入人抗兔 Alexa Fluor 555 二抗 (稀释比为 1:500), 室温下孵育 0.5 h, PBS 冲洗, 含 DAPI 的液体封固剂去除气泡后封片, 荧光显微镜下观察并拍照, 采用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析荧光积分吸光度值 (OD 值)。

7 统计学方法 使用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比

较采用单因素方差分析, 采用 LSD 法与 Tamhane's T2 多重比较组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 表达比较 (图 1) 与正常组比较, 模型组 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 各干预组 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 表达降低 ($P < 0.05$)。各干预组间比较, 丹参酮 II A + DAPT 组 FN、N-cadherin 与 Jagged1 mRNA 表达低于丹参酮 II A 组及 DAPT 组 ($P < 0.05$); 丹参酮 II A + DAPT 组 Notch1 mRNA 的相对表达低于丹参酮 II A 组 ($P < 0.05$), 与 DAPT 组比较有降低趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



注: 与正常组比较, $*P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与丹参酮 II A + DAPT 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; $n = 3$

图 1 各组 HK-2 细胞 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 mRNA 表达比较

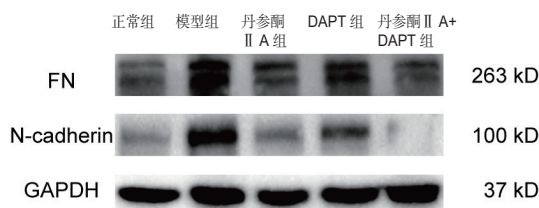
2 各组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 蛋白表达比较 (表 2, 图 2、3) 与正常组比较, 模型组 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 蛋白的相对表达升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 各干预组 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。各干预组组间比较, 丹参酮 II A + DAPT 组 FN、N-cadherin、Jagged1 蛋白的相对

表 2 各组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin、Notch1、Jagged1 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FN	N-cadherin	Notch1	Jagged1
正常	3	0.28 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02	0.43 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.03
模型	3	0.89 $\pm$ 0.02*	0.78 $\pm$ 0.06*	0.92 $\pm$ 0.04*	0.75 $\pm$ 0.07*
丹参酮 II A	3	0.46 $\pm$ 0.04 Δ $\blacktriangle$	0.19 $\pm$ 0.05 Δ	0.69 $\pm$ 0.03 Δ	0.35 $\pm$ 0.02 Δ $\blacktriangle$
DAPT	3	0.51 $\pm$ 0.04 Δ $\blacktriangle$	0.22 $\pm$ 0.02 Δ $\blacktriangle$	0.21 $\pm$ 0.02 Δ	0.37 $\pm$ 0.05 Δ $\blacktriangle$
丹参酮 II A + DAPT	3	0.37 $\pm$ 0.01 Δ	0.09 $\pm$ 0.02 Δ	0.15 $\pm$ 0.01 Δ	0.25 $\pm$ 0.02 Δ

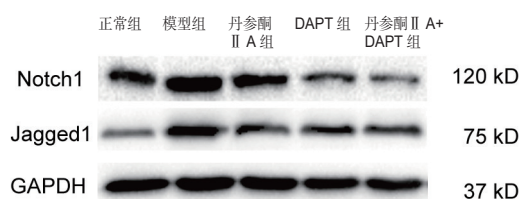
注: 与正常组比较, $*P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与丹参酮 II A + DAPT 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

表达低于丹参酮 II A 组及 DAPT 组 ($P<0.05$); 丹参酮 II A+DAPT 组 Notch1 蛋白的相对表达低于丹参酮 II A 组 ($P<0.05$), 与 DAPT 组比较有降低趋势, 但差异不明显 ($P>0.05$)。



注: 与正常组比较, $*P<0.05$; 与模型组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与丹参酮 II A+DAPT 组比较, $^{\Delta}P<0.05$; $n=3$

图 2 各组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin 蛋白表达



注: 与正常组比较, $*P<0.05$; 与模型组比较, $^{\Delta}P<0.05$; 与丹参酮 II A+DAPT 组比较, $^{\Delta}P<0.05$; $n=3$

图 3 各组 HK-2 细胞中 Notch1、Jagged1 蛋白表达

3 免疫荧光法检测各组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin 蛋白表达比较 (图 4) 与正常组比较, 模型组 FN、N-cadherin 表达增加 ($P<0.05$)。与模型组比较, 丹参酮 II A、DAPT、丹参酮 II A+DAPT 组 FN、N-cadherin 表达均降低 ($P<0.05$)。各干预组组间比较, 丹参酮 II A + DAPT 组 FN 蛋白的相对表达低于丹参酮 II A 组 ($P<0.05$), 与 DAPT 组比较有降低趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 丹参酮 II A + DAPT 组 N-cadherin 蛋白的相对表达低于丹参酮 II A 组及 DAPT 组 ($P<0.05$)。

讨 论

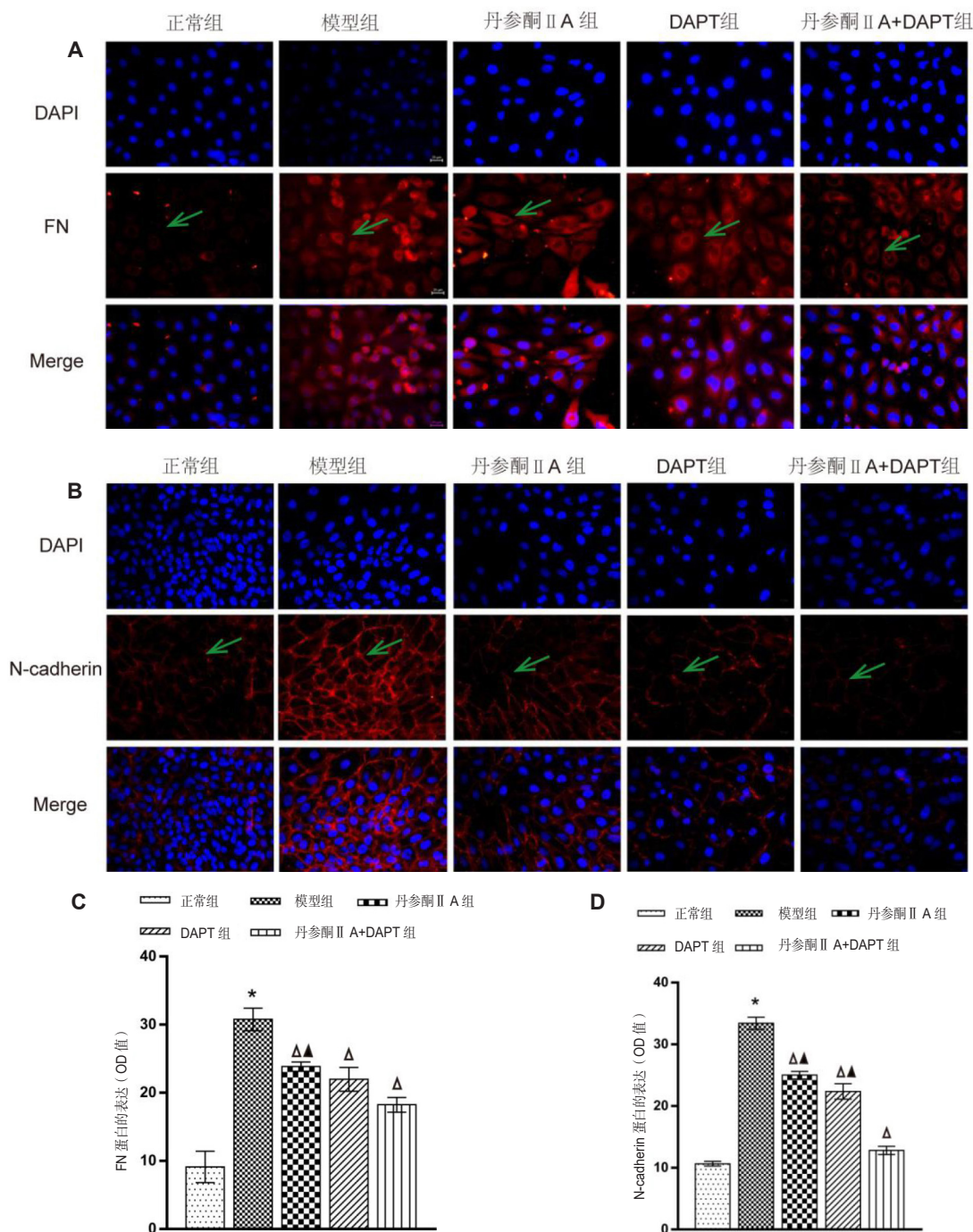
RIF 是多种内外致病原诱发的以肾小管间质炎性细胞浸润、上皮-间充质转分化、成纤维细胞增殖活化、细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 异常集聚、毛细血管消失和有效肾单位的丧失为基本病理特征的临床病理综合征。FN 是 ECM 的主要成分之一, 在纤维化早期即可形成, 是反应肾纤维化的直观指标之一^[7]。N-cadherin 是间质纤维化标记物之一。TGF- β_1 被认为是肾纤维化形成的主要激动剂^[8]。TGF- β_1 可以通过 Smad3 和 ERK 依赖性机制激活 Jagged1/Notch1 信号, 从而启动上皮间质转分化, 促进肾纤维化的形成^[9]。Notch1 敲除或 Notch1/

Jagged1 通路特异性拮抗剂 DAPT 可消除 TGF- β_1 /Smad2/3 依赖性表型转变, 减少 FN 等 ECM 的沉积, 缓解 RIF^[10]。

研究发现丹参酮 II A 可通过抑制 TGF- β_1 、MCP-1 等趋化因子的表达, 减少 FN、Col I 的沉积, 改善叶酸诱导的 AKI 小鼠模型 RIF^[11]。而目前丹参酮 II A 联合 DAPT 对 RIF 的影响目前尚未见报道。本实验结果显示: 在 TGF- β_1 诱导的模型组 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin mRNA 及蛋白的表达明显增加, 分别给予丹参酮 II A、DAPT 及其联合组干预后 FN、N-cadherin mRNA 及蛋白表达不同程度的降低, 其中, 丹参酮 II A+DAPT 组 FN、N-cadherin mRNA 及蛋白的表达低于各单一组; 其结果表明 TGF- β_1 诱导 HK-2 细胞中 FN、N-cadherin 表达增加, 细胞发生了纤维化, 细胞造模成功; 丹参酮 II A、DAPT 均可不同程度抑制 FN、N-cadherin 的表达, 其中, 丹参酮 II A 联合 DAPT 在调控 FN、N-cadherin 表达时可能增强彼此的药物活性, 发挥了协同抑制作用。据此推断, 在 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞中, 丹参酮 II A 联合 DAPT 可能发挥了协同抑制 FN、N-cadherin 的表达, 减少 ECM 的沉积, 缓解 RIF 的作用。

Notch 信号通路在 RIF 形成过程中发挥重要作用。CKD 患者中, Notch1 在肾小管中的表达与 RIF 和肾功能下降密切相关^[12]。肾小管上皮细胞 Notch1 的异常表达可引起 RIF 的快速发展, 用 γ -分泌酶抑制剂 DAPT 可减轻大鼠 RIF 和腹膜透析液诱导的腹膜纤维化^[13]。可见, 抑制 Notch1/Jagged1 信号通路的传导可一定程度上缓解 RIF。

Sheng X 等^[14] 在 IgA 肾病的肾组织中发现, Notch1 和 Jagged1 的表达上调, 给予 Notch1 通路抑制剂 DAPT 后 Notch1、Hes1、Hey1 明显减弱, RIF 缓解。Zhou H 等^[15] 研究证实丹皮酚能够抑制长链非编码 RNA HOTAIR 激活的 Notch1/Jagged1 信号通路, 从而缓解大鼠 RIF 过程。课题组前期研究丹参酮 II A 可通过抑制 NICD、Hey1、Rbp-Jk 的表达, 改善 UUO 模型大鼠 RIF 程度, 延缓 RIF 的进展, 且丹参酮 II A 联合 DAPT 作用效果要优于丹参酮 II A 组^[16]。本实验结果显示: 经 TGF- β_1 刺激后的模型组 HK-2 细胞 Notch1、Jagged1 表达明显升高, 各药物干预后, Notch1、Jagged1 表达不同程度降低, 其中, 丹参酮 II A+DAPT 组 Notch1 mRNA 的相对表达低于单一组, 而 Notch1 蛋白的表达仅低于丹参酮 II A 组, 而联合组 Jagged1 mRNA 和蛋白均低于单一组。以上结果表明在 TGF- β_1 的持



注: A、C 为 FN 蛋白表达; B、D 为 N-cadherin 蛋白表达; A、B 采用免疫荧光法 ($\times 400$); 与正常组比较, $*P < 0.05$; 与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与丹参酮 II A+DAPT 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 箭头所指为蛋白表达; $n=3$

图 4 各组 HK-2 细胞中 FN 及 N-cadherin 蛋白表达比较

续作用下, HK-2 细胞中 Notch1/Jagged1 信号通路被激活, Notch1、Jagged1 表达增加; 丹参酮 II A 可通过抑制 Notch1/Jagged1 信号通路传导, 降低 Notch1、Jagged1 的表达; 丹参酮 II A 联合 DAPT 在调控 Notch1 mRNA 表达时, 能增强彼此的药活性发挥协同抑制作用, 而 Notch1 蛋白的表达, 主要受 Notch1/Jagged1 信号通路调控, 以致于联合组 Notch1 蛋白低于丹参酮 II A 组, 与 DAPT 组无明显

差异; 丹参酮 II A 联合 DAPT 在 Jagged1 mRNA 及蛋白表达时, 可能增强彼此的药活性发挥了协同抑制作用。

综上所述, 丹参酮 II A 配伍 DAPT 可抑制 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞 FN、N-cadherin 的表达缓解肾纤维化, 其机制可能与其能协同干预 Notch1/Jagged1 信号通路分子 Notch1、Jagged1 的表达, 从而发挥了抗 RIF 作用有关。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389 (10075): 1238–1252.
- [2] Tang J, Jiang X, Zhou Y, et al. Increased adenosine levels contribute to ischemic kidney fibrosis in the unilateral ureteral obstruction model[J]. Exp Ther Med, 2015, 9 (3): 737–743.
- [3] Cao L, Baoying H, Xianguo F, et al. Effects of tanshinone II A on the regulation of renal proximal tubular fibrosis[J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (6): 4247–4252.
- [4] Nishad R, Mukhi D, Tahaseen SV, et al. Growth hormone induces Notch1 signaling in podocytes and contributes to proteinuria in diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2019, 294 (44): 16109–16122.
- [5] 陈莎莎, 李均. 丹参酮 II A 逆转 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞转分化及其机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35 (17): 2079–2083.
- [6] 洪炜龙, 陆红, 吴存造, 等. γ -分泌酶抑制剂 DAPT 抑制 Notch 信号逆转马兜铃酸诱导的肾小管细胞表型转化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30 (3): 209–214.
- [7] Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation in: current opinion in nephrology and hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21 (3): 289–300.
- [8] Madne TH, Dockrell MEC. TGF β_1 -mediated expression and alternative splicing of fibronectin extra domain A in human podocyte culture[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64 (3): 17.
- [9] Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, et al. Integration of TGF- β /Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition[J]. EMBO J, 2004, 23 (5): 1155–1165.
- [10] Hong W, Zhang G, Lu H, et al. Epithelial and interstitial Notch1 activity contributes to the myofibroblastic phenotype and fibrosis[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17 (1): 145.
- [11] Jiang C, Qiuyuan S, Bo J, et al. Tanshinone II A attenuates renal fibrosis after acute kidney injury in a mouse model through inhibition of fibrocytes recruitment[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1–10. doi: 10.1155/2015/867140.
- [12] Edeling M, Ragi G, Huang S, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (7): 426–439.
- [13] Bielez B, Sirin Y, Si H, et al. Epithelial Notch signaling regulates interstitial fibrosis development in the kidneys of mice and humans[J]. J Clin Invest, 2010, 120 (11): 4040–4054.
- [14] Sheng X, Zuo X, Liu X, et al. Crosstalk between TLR4 and Notch1 signaling in the IgA nephropathy during inflammatory response[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 50 (4): 1–7.
- [15] Zhou H, Qiu ZZ, Yu ZH, et al. Paeonol reverses promoting effect of the HOTAIR/miR-124/Notch1 axis on renal interstitial fibrosis in a rat model [J]. J Cell Physiol. 2019, 234 (8): 14351–14363.
- [16] 冯定浩, 李均, 徐静雅. 丹参酮 II A 联合 DAPT 对 UUO 模型大鼠肾组织 Notch/Jagged 通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (7): 826–831.

(收稿: 2020-06-23 在线: 2021-08-12)

责任编辑: 赵芳芳