

文章编号 1006-8147(2021)03-0234-05

论著

蚓激酶对 UUO 大鼠肾组织 NOX4、FAK、Src 的影响

王晓敏¹, 申珅², 刘婷婷¹, 李春雨¹, 宁志芬¹, 李国霞¹

(1.天津医科大学国际医学院中西医结合教研室,天津 300070;2.潍坊市市直机关医院糖尿病科,潍坊 261000)

摘要 目的:观察蚓激酶(lumbrokinase)对单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾组织 NADPH 氧化酶 4(NOX4)、黏着斑激酶(FAK)、Src 激酶表达的影响,并探讨其潜在机制。方法:雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,即假手术组、模型组、蚓激酶低、中、高剂量组(0.9×10^5 、 1.8×10^5 、 3.6×10^5 U·kg⁻¹),术后第 2 天开始灌胃给药,假手术组、模型组大鼠给予等体积生理盐水灌胃,连续 14 d。免疫组化法检测转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)、NOX4、FAK、Src 蛋白表达变化,Western 印迹法和 RT-PCR 法检测 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src 蛋白和 mRNA 表达变化。结果:与假手术组相比,模型组 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA 蛋白和 mRNA 水平显著升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,免疫组化结果显示,蚓激酶组 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src 蛋白水平明显降低($F=10.57$ 、 7.086 、 11.23 、 7.750 ,均 $P < 0.05$);Western 印迹结果显示,蚓激酶组 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA 蛋白水平明显降低($F=8.873$ 、 11.18 、 6.902 、 8.679 、 5.672 ,均 $P < 0.05$);RT-PCR 结果显示,蚓激酶组 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src mRNA 水平明显降低($F=5.546$ 、 4.285 、 6.626 、 3.911 、 5.914 ,均 $P < 0.05$)。结论:蚓激酶可改善 UUO 模型大鼠肾间质纤维化(RIF),其机制可能与蚓激酶调控 TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA 的表达有关。

关键词 蚓激酶;单侧输尿管梗阻;肾间质纤维化;黏着斑激酶;Src;NADPH 氧化酶 4

中图分类号 R285.5

文献标志码 A

Effects of lumbrokinase on expression of NOX4, FAK, Src in renal interstitial fibrosis of unilateral ureteral obstruction(UUO)rats

WANG Xiao-min¹, SHEN Shen², LIU Ting-ting¹, LI Chun-yu¹, NING Zhi-fen¹, LI Guo-xia¹

(1.Department of Integrated Western and Chinese Medicine College of International Medicine, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Diabetes, Weifang Municipal Department Hospital, Weifang 261000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects and mechanism of lumbrokinase on expression of NADPH oxidase 4(NOX4), focal adhesion kinase(FAK) and proto-oncogene tyrosine-protein kinase(Src) in unilateral ureteral obstruction(UUO)-induced renal interstitial fibrosis of rats. **Methods:** A rat model of UUO was established through ligation of a unilateral ureter. Fifty male Sprague-Dawley(SD) rats were randomly divided into 5 groups: Sham group, Model group, Low, Medium and High-doses of lumbrokinase treatment groups (0.9×10^5 , 1.8×10^5 , 3.6×10^5 U·kg⁻¹) with intragastric administration for 14 d. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), NOX4, FAK, Src. Western blotting and RT-PCR were used to detect the protein and mRNA level of TGF $\beta 1$, NOX4, FAK, Src and alpha-smooth muscle actin(α -SMA). **Results:** Compared with the sham group, the protein and mRNA level of TGF $\beta 1$, NOX4, FAK, Src and α -SMA in the model group were increased significantly (all $P < 0.05$). Compared with the UUO group, the protein level of TGF $\beta 1$, NOX4, FAK, Src in treatment groups by immunohistochemistry were decreased significantly ($F=10.57$, 7.086 , 11.23 , 7.750 , all $P < 0.05$), the protein level of TGF $\beta 1$, NOX4, FAK, Src and α -SMA in treatment groups by Western blotting were decreased significantly ($F=8.873$, 11.18 , 6.902 , 8.679 , 5.672 , all $P < 0.05$), the mRNA level of TGF $\beta 1$, NOX4, FAK, Src and α -SMA in treatment groups by RT-PCR were decreased significantly ($F=5.546$, 4.285 , 6.626 , 3.911 , 5.914 , all $P < 0.05$). **Conclusion:** Lumbrokinase attenuates renal interstitial fibrosis of UUO rats. Its mechanism is related to the regulation of TGF $\beta 1$, FAK, Src, NOX4 and α -SMA expression.

Key words lumbrokinase; unilateral ureteral obstruction; renal interstitial fibrosis; focal adhesion kinase; Src; NADPH oxidase 4

肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是所有慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)进

展至终末期的共同病理表现。肾间质炎症细胞浸润,肾小管上皮细胞在细胞因子和生长因子刺激下发生上皮间质转化(mesenchymal transition, EMT),造成细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)产生过多,降解减少,并最终取代正常肾单位,导致肾纤维化^[1-3]。如何有效防治肾纤维化已成为肾病领域研究的难题。中药在肾纤维化的防治中体现出独特的优势,

基金项目 天津医科大学留学生科技创新项目(2110-2GJ003);国家自然科学基金青年科学基金(81803101);天津市自然科学基金青年项目(19JCCNJC12300)

作者简介 王晓敏(1991-),女,硕士在读,研究方向:中医药防治肾脏纤维化作用机理;通信作者:李国霞, E-mail:liguoxia96@163.com。

具有良好的临床疗效^[4-5]。大量研究证实中药具有抗炎、溶纤抗氧化应激等作用,通过调控转化生长因子 $\beta 1$ (epithial-transforming growth factor $\beta 1$, TGF $\beta 1$),可减轻氧化应激损伤,抑制细胞表型转化,防止ECM过度堆积,延缓肾纤维化发展^[6-8]。蚓激酶是从传统中药地龙中提取的单体成分,现代药理研究表明蚓激酶具有溶栓、抗凝、抗氧化应激等作用,目前多用于心脑血管疾病、癌症和CKD的临床治疗^[9]。本课题组在前期研究中证实蚓激酶能减轻单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)大鼠肾脏病理损害,下调TGF $\beta 1$ 、胶原纤维I(collagen I)、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)的表达水平,减少胶原纤维产生和ECM沉积^[10],初步表明蚓激酶具有治疗肾纤维化作用,但其作用机理尚需进一步探讨。本研究旨在观察蚓激酶对UUO大鼠肾脏NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, Src)蛋白和mRNA表达的影响,进一步观察蚓激酶治疗肾纤维化的作用机理,为肾纤维化的防治提供新的研究思路。

1 材料和方法

1.1 动物 清结级雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠(北京华阜康生物科技股份有限公司),50只,8周龄,体重180~200g,许可证号:SCXK(京)2014-0004。常规饲养,动物房温度(21±1)℃,相对湿度(55±1)%,12h明暗交替,自由饮水。经适应性喂养1周后开始试验。

1.2 药物与试剂 蚓激酶(北京百奥蚓激酶药业有限责任公司)。抗体TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA、GAPDH、羊抗鼠IgG、羊抗兔IgG(Proteintech),BCA试剂盒(碧云天生物技术有限公司),ECL化学发光试剂盒(碧云天生物技术有限公司),免疫组化试剂盒(中杉金桥公司),DAB显色液、TRIPure Reagent试剂盒(Solarbio),Power Up TMSYBERTM Green Master Mix(ThermoFisher),Fast Quant RTKit(TIANGEN)。

1.3 主要仪器 石蜡切片机、烘片机(德国LEICA公司),光学显微镜(日本OLYMPUS公司);电泳仪,转膜仪,化学发光分析仪(美国BIO-RAD公司)。

1.4 动物分组及UUO模型制备 与给药大鼠适应性喂养7d后,按随机表法分为5组,除假手术组外,其余组大鼠均按UUO模型制备^[11]。大鼠全麻诱导后,沿下腹中线纵行切口,并用4-0号缝合线结扎左输尿管上1/3部,进行UUO手术。假手术组大鼠采用相同的手术方式但不结扎输尿管。术后第2天开始

给药,蚓激酶组按 0.9×10^5 、 1.8×10^5 、 3.6×10^5 U·kg⁻¹剂量灌胃给药,假手术组及模型组大鼠等量生理盐水灌胃,每日1次,连续14d。术后第14天处死各组大鼠。腹腔打开后在距肾门1mm处切取左侧梗阻肾脏,部分肾组织4%多聚甲醛液固定24h,常规脱水石蜡包埋,用于免疫组织化学检测,部分肾组织冻存管分装,冻存于-80℃冰箱,用于Western印迹和RT-PCR实验。

1.5 免疫组化法检测大鼠肾组织TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src表达变化 石蜡切片,恒温干燥箱65℃,40min后经二甲苯脱蜡及梯度酒精水化,微波加热进行抗原修复,3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶,10%山羊血清封闭后,分别滴加一抗[TGF $\beta 1$ (1:100)、FAK(1:100)、Src(1:100)、NOX4(1:100)],4℃孵育过夜,PBS冲洗后,滴加辣根标记酶工作液标记,室温孵育10min,PBS冲洗后滴加DAB显色液孵育5min,自来水冲洗,苏木素复染20s,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每张切片选取3个非重叠视野采图。采用Image-Pro Plus6.0软件测定单位面积阳性染色区域平均光密度值(IOD/area)并做统计分析。

1.6 Western印迹法检测大鼠肾组织TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA表达变化 取肾组织标本30mg,加入预冷RIPA裂解缓冲液,研磨后静置于冰上裂解60min,4℃,12000 $\times g$ 离心,取上清。BCA法测定蛋白浓度。10%SDS-PAGE胶进行电泳蛋白分离,并将目的蛋白转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭2h后,将膜与一抗[TGF $\beta 1$ (1:500)、FAK(1:1000)、Src(1:1000)、NOX4(1:1000)、 α -SMA(1:1000)、GAPDH(1:10000)]4℃孵育过夜。加入二抗[羊抗兔IgG(1:10000),羊抗鼠IgG(1:10000)]室温孵育2h。使用电化学发光溶液(ECL)进行曝光显影,并用凝胶成像系统进行扫描拍照。以GAPDH为内参进行条带灰度分析。将目标条带与参考条带的灰度比值作为蛋白的相对表达,采用Image J 14.1软件进行图片处理。

1.7 实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测大鼠肾组织TGF $\beta 1$ 、NOX4、FAK、Src、 α -SMA在mRNA水平上的表达变化 Trizol试剂盒提取组织总RNA,并转录为cDNA,以cDNA为模板进行PCR反应。反应体系为10 μ L[Mix 5 μ L,无RNA酶水3 μ L,上、下游引物各0.5 μ L,cDNA 1 μ L],反应条件为:95℃预变性5min;95℃变性15s,60℃退火1min,重复40个循环后,65℃延伸10min。扩增反应后读取Ct值,以GAPDH为内参,用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算基因的相对表达量。引物序列见表1。

表 1 PCR 引物序列

Tab 1 Primer sequence

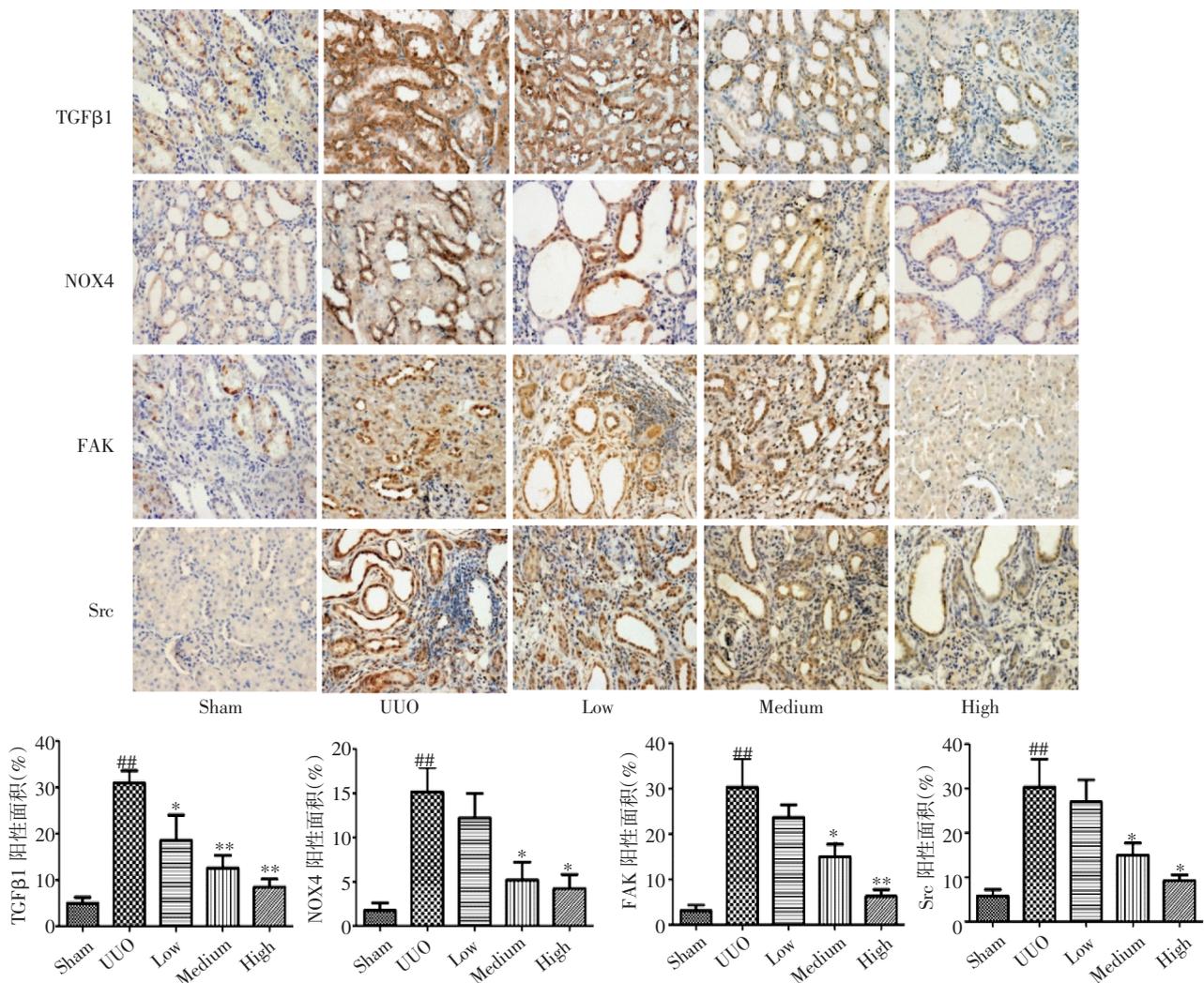
基因	引物序列(5'→3')
TGFβ1	F:CTCAACACCTGCACAGCTCC R:AGTTGGCATGGTAGCCCTTG
NOX4	F:TGTTGGCCTAGGATTGTGT R:CACTGAGAAGTTCAGGGCGT
Src	F:GTGTCACCGTCTCACTACCG R:TGGGTTCTTCTGACACCAGC
FAK	F:AGGACCATCCCTGTTCTCCA R:GGGAAGACAGACGCATGAGAT
α-SMA	F:CCCCTGAAGAGCATCCCACCCTG R:GCCAGCCAGATCCAGACGCAT
GAPDH	F:AGATGGTGAAGGTCGGTGTG R:CTGGAAGATGGTGATGGGTT

1.8 统计学处理 使用 Graph Pad Prism5.0 软件进行统计学分析。数据服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多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 蚓激酶对 UUO 大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src 蛋白表达的影响 假手术组 TGFβ1、NOX4、FAK、Src 均仅有少量表达。TGFβ1 在肾小管上皮细胞中呈棕褐色颗粒,与假手术组比较,模型组 TGFβ1 表达明显上升($F=10.57, P < 0.01$),与模型组比较,蚓激酶组 TGFβ1 阳性区域均有不同程度减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);NOX4 主要在肾小管细胞中表达,与假手术组比较,模型组 NOX4 蛋白表达量明显上升($F=7.086, P < 0.01$),与模型组相比,蚓激酶低中高剂量组 NOX4 蛋白表达水平均有不同程度下降($P < 0.05$);FAK、Src 主要在细胞核表达,与假手术组相比,模型组 FAK、Src 表达量明显升高($F=11.23, 7.750, P < 0.01$),与模型组相比,蚓激酶剂量组 FAK、Src 蛋白表达均有不同程度降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见图 1。



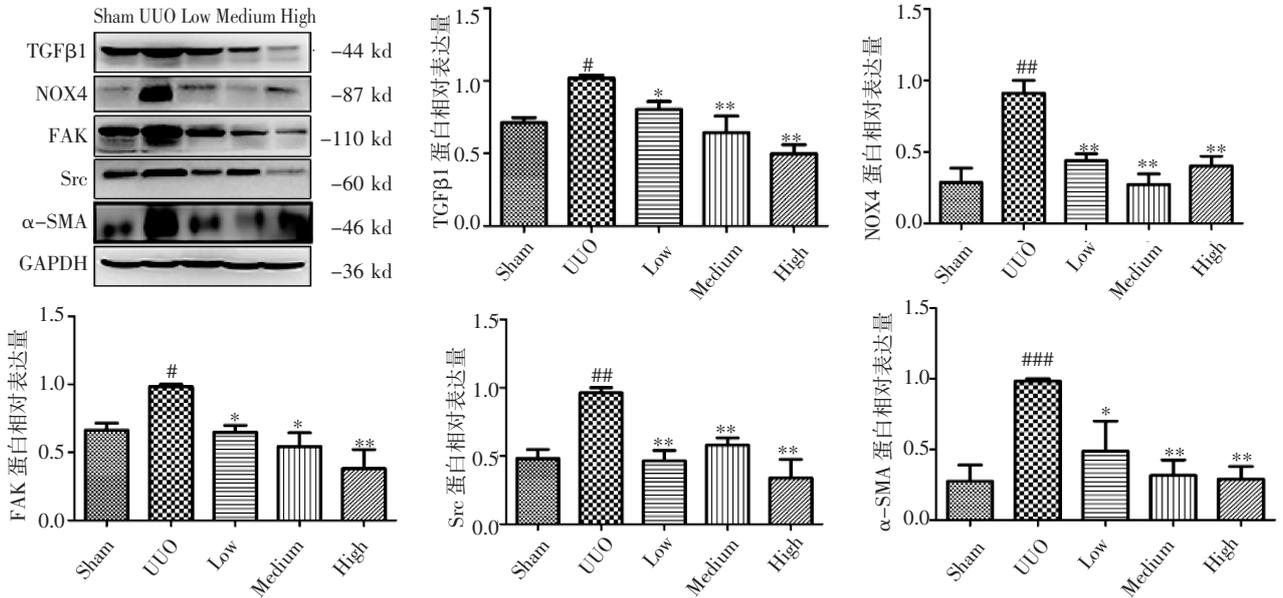
注:Sham:假手术组;UUO:模型组;Low:蚓激酶低剂量组;Medium:蚓激酶中剂量组;High:蚓激酶高剂量组;与假手术组比较,* $P < 0.05$,
$P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图 1 免疫组化法检测大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src 表达变化(200×)

Fig 1 Immunohistochemistry was used to detect the expression of TGFβ1, NOX4, FAK, Src on renal interstitial fibrosis in UUO rats(200×)

2.2 蚓激酶对 UUO 大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA 蛋白表达的影响 与假手术组相比,模型组 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA 蛋白表达水平均显著升高($F=8.873, 11.18, 6.902, 8.679, 5.672, P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$);与模型组相比,蚓激酶低、中、高剂量组 TGFβ1、NOX4、FAK、Src 和 α-SMA 蛋白表达水平均有不同程度下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见图 2。

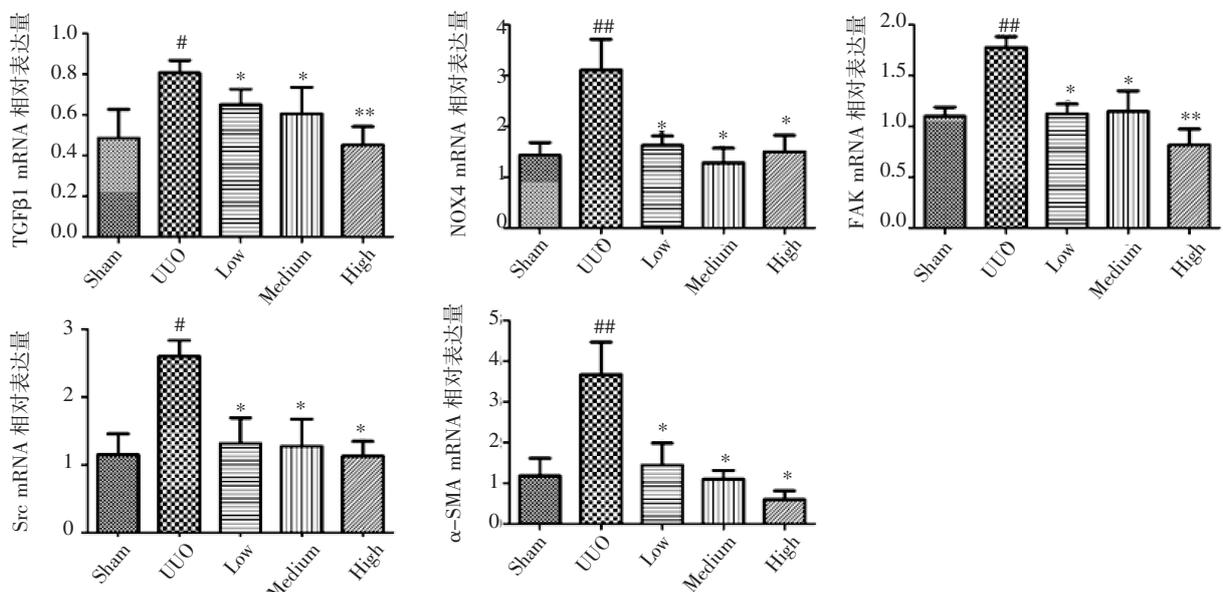
2.3 蚓激酶对 UUO 大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA 在 mRNA 水平上表达的影响 RT-PCR 结果显示:模型组大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA 在 mRNA 表达上的水平均较假手术组上升($F=5.546, 4.285, 6.626, 3.911, 5.914, P<0.05$ 或 $P<0.01$),与模型组相比,蚓激酶剂量组上述 mRNA 表达水平均有不同程度下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见图 3。



注:Sham:假手术组;UUO:模型组;Low:蚓激酶低剂量组;Medium:蚓激酶中剂量组;High:蚓激酶高剂量组;与假手术组比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$,^{##} $P<0.001$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

图 2 Western 印迹法检测大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA 蛋白表达变化

Fig 2 Western blotting was used to detect the protein expression of TGFβ1, NOX4, FAK, Src, α-SMA on renal interstitial fibrosis in UUO rats



注:Sham:假手术组;UUO:模型组;Low:蚓激酶低剂量组;Medium:蚓激酶中剂量组;High:蚓激酶高剂量组;与假手术组比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

图 3 RT-PCR 检测大鼠肾脏 TGFβ1、NOX4、FAK、Src、α-SMA mRNA 表达变化

Fig 3 RT-PCR was used to detect the mRNA of TGFβ1, NOX4, FAK, Src, α-SMA on renal interstitial fibrosis in UUO rats

3 讨论

CKD 患病率和死亡率逐年攀升,如何有效预防并延缓 CKD 进展为终末期肾病是当前研究的热点。RIF 是所有进展至终末期 CKD 的共同途径和结果,肾小球硬化和肾小管间质纤维化征是其主要特征。UUO 是经典的肾间质纤维化模型,建模后第 2 天,梗阻侧肾脏即可见部分肾小管上皮细胞空泡变性,部分管腔扩张,少量视野中可见肾间质水肿和少量炎症细胞浸润,随着梗阻时间的延长,肾小管损伤及间质纤维化逐渐加重^[12]。TGF β 1 是诱导肾纤维化最关键的细胞因子,在直接刺激细胞发生 EMT 的同时,还可抑制胶原纤维降解,致使 ECM 过度堆积,参与肾纤维化全过程^[13]。在本研究中,UUO 大鼠肾组织 TGF β 1 水平显著增加,提示输尿管梗阻损伤后 TGF β 1 信号被激活,并参与了 RIF 过程。蚓激酶组 TGF β 1 基因和蛋白表达水平均明显降低,说明蚓激酶抑制 TGF β 1 表达,从而减轻肾纤维化。

氧化应激在肾间质纤维化中具有重要作用,NOX4 主要表达在肾小管上皮细胞,是细胞内氧化活性蛋白,在缺血缺氧状态下,NOX4 迅速磷酸化,并诱导 ROS 产生^[14]。Zhou 等^[15]发现阻断 TGF β 1 诱导的纤维基因和蛋白表达,可抑制 NOX4 介导的 ROS 生成。本实验结果显示,UUO 大鼠肾组织中 NOX4 蛋白和 mRNA 水平均显著上升,这可能是 UUO 大鼠梗阻侧在缺血缺氧状态下刺激了 NOX4 的活化。蚓激酶各治疗组 NOX4 表达均明显降低,说明蚓激酶通过抗氧化应激而起到治疗作用。

FAK 是一种细胞质酪氨酸激酶,可调节细胞黏附和增殖,Src 属于非受体酪氨酸激酶,影响细胞增殖、分化和转移运动。作为生长因子和整合素下游介导信号的重要调节因子,二者在癌症、纤维化等疾病的发病机制中起着关键作用^[16-17]。Zhang 等^[18]研究发现整合素 β 1、FAK、Src 激酶和适配蛋白 Grb2 在 TGF β 1 刺激后迅速激活,并增强整合素与 FAK 或 Src 激酶的相互作用,促进整合素 β 1、FAK 和 Src 激酶,复合物的形成,FAK 抑制剂 TAE226 和 Src 激酶抑制剂 PP2 处理后,TGF β 1 诱导的足细胞凋亡显著降低。本研究结果显示 UUO 大鼠肾脏 FAK、Src 表达水平均显著上调,表明 FAK、Src 在肾间质纤维化过程中起重要作用,蚓激酶可通过降低 FAK、Src 的表达而起到抗肾间质纤维化作用。

UUO 大鼠肾脏梗阻侧在缺血缺氧环境下,组织中 TGF β 1 水平明显上调,NOX4 表达显著上升,FAK 和 Src 磷酸化,导致细胞发生 EMT,由此肌成纤维细胞标志物 α -SMA 表达水平显著增加,提示 TGF β 1、NOX4、FAK、Src 与肾间质纤维化发展联系密切。蚓激酶干预后,UUO 大鼠 TGF β 1、NOX4、FAK、

Src 蛋白和基因表达水平均显著下调。综上,蚓激酶可能通过抑制 TGF β 1 信号通路,降低 NOX4 活性,减轻氧化应激损伤,阻抑 FAK 和 Src 激酶磷酸化,抑制细胞表型转化,多靶点作用,减轻 UUO 大鼠肾脏损害,延缓肾纤维化进程。本研究尚不足以完全阐明蚓激酶治疗肾纤维化的作用机制,其具体机制仍需进一步探讨。

参考文献:

- [1] Nogueira A, Pires M J, Oliveira P A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies[J]. *In Vivo*, 2017, 31(1): 1
- [2] Humphreys B D. Mechanisms of renal fibrosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80(1): 309
- [3] Chan S C, Zhang Y, Shao A, et al. Mechanism of fibrosis in HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(10): 2493
- [4] 郑亚威, 吴力菲, 赵宇浩, 等. 活血化瘀类中药注射剂治疗高血压肾病的网状 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 4997
- [5] 魏晓露, 李春雨, 苏玮莲, 等. 扶肾降浊方对肾间质纤维化大鼠的治疗作用及 TGF- β 1, HGF, Col I 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(6): 114
- [6] Li Z, Hong Z, Peng Z, et al. Acetylshikonin from *Zicao* ameliorates renal dysfunction and fibrosis in diabetic mice by inhibiting TGF- β 1/Smad pathway[J]. *Hum Cell*, 2018, 31(3): 199
- [7] Wang Y, Zhao H, Wang Q, et al. Chinese herbal medicine in ameliorating diabetic kidney disease via activating autophagy[J]. *J Diabetes Res*, 2019: 9030893
- [8] Zhou X, Bai C, Sun X, et al. Puerarin attenuates renal fibrosis by reducing oxidative stress induced-epithelial cell apoptosis via MAPK signal pathways *in vivo* and *in vitro*[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 423
- [9] 黄庆, 李志武, 马志国, 等. 地龙的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13): 220
- [10] 申坤, 李春雨, 苏玮莲, 等. 蚓激酶对 UUO 模型大鼠肾间质纤维化的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4): 404
- [11] 陈香美. 肾脏病学实验技术操作规程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011
- [12] 谢盛彬, 王伟铭, 陈楠. UUO 模型大鼠肾间质纤维化动态进展及 α -SMA、TGF- β 1 和 VDR 表达变化[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2010, 30(7): 752
- [13] Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, et al. TGF- β 1/smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016(7): 8319283
- [14] Wermuth P J, Mendoza F, Jimenez S A. Abrogation of transforming growth factor- β -induced tissue fibrosis in mice with a global genetic deletion of Nox4[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(4): 470
- [15] Zhou B, Mu J, Gong Y, et al. Brd4 inhibition attenuates unilateral ureteral obstruction-induced fibrosis by blocking TGF- β -mediated Nox4 expression[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 390
- [16] Lv P C, Jiang A Q, Zhang W M, et al. FAK inhibitors in cancer, a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(2): 139
- [17] Wang J, Zhuang S. Src family kinases in chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): F721
- [18] Zhang Y J, Tian Z L, Yu X Y, et al. Activation of integrin β 1-focal adhesion kinase-RasGTP pathway plays a critical role in TGF β 1-induced podocyte injury[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12): 2769

(2020-11-04 收稿)