

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.01.0049

论著

扶肾降浊方通过调控自噬与凋亡改善肾纤维化的作用机制研究

徐娜, 帅一尘, 王超坤, 李国霞

(天津医科大学基础医学院药理学系, 天津 300070)

摘要 目的: 建立小鼠单侧输尿管梗阻(UUO)模型, 探讨扶肾降浊方对 UUO 小鼠的疗效及作用机制。方法: 建立 C57BL/6 肾纤维化小鼠模型, 将小鼠 24 只, 随机分为对照组、模型组、中药组、西药组, 每组 6 只, 术后第 2 天开始, 每天给药 1 次, 中药组给予扶肾降浊方灌胃给药, 西药组给予贝那普利灌胃给药, 对照组和模型组给予等体积生理盐水灌胃, 于第 14 天剖杀。HE 和 Masson 染色评价纤维化改变, 采用 Western blotting 技术检测肾纤维化标志蛋白 I 型胶原蛋白(Collagen-I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA), 自噬相关蛋白自噬接头蛋白(P62)、微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 β (LC3B)以及凋亡相关蛋白细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白(Bcl-2)、Bcl-2 关联 X 蛋白(Bax)和切割形式的半胱天冬酶-3 蛋白(Cleaved Caspase-3)的表达水平; 同时通过 RT-qPCR 检测 Collagen-I、 α -SMA、P62、Bcl-2 和 Bax 的 mRNA 表达变化。结果: 与对照组相比, 模型组小鼠肾脏中出现明显肾脏纤维化改变($t=9.97, P<0.0001$)。与模型组相比, 中药组和西药组小鼠肾纤维化程度减轻($t=3.31, 4.09$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组 Collagen-I、 α -SMA 蛋白表达升高($t=7.86, 6.46$, 均 $P<0.001$), 转录水平也升高($t=4.52, 6.20$, 均 $P<0.01$), 与模型组相比, 中药组和西药组 Collagen-I、 α -SMA 蛋白表达降低($t=4.25, 6.15, 3.36, 3.60$, 均 $P<0.05$), 转录水平也降低($t=3.31, 3.72, 4.17, 5.07$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组自噬指标 P62 蛋白表达和转录水平均降低($t=16.11, 8.86$, 均 $P<0.001$), 与模型组相比, 中药组和西药组 P62 蛋白表达和转录水平均升高($t=3.96, 5.80, 6.30, 6.23$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组自噬标志物 LC3B-II 蛋白表达升高($t=4.09, P<0.05$), 与模型组相比, 中药组和西药组 LC3B-II 蛋白表达降低($t=4.15, 3.98$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的蛋白表达比值(Bax/Bcl-2)升高($t=5.83, P<0.01$), 与模型组相比, 中药组和西药组 Bax/Bcl-2 蛋白表达比值降低($t=4.97, 4.67$, 均 $P<0.01$)。与对照组相比, 模型组 Bax 转录水平升高($t=6.87, P<0.001$), Bcl-2 转录水平降低($t=19.15, P<0.0001$), 与模型组相比, 中药组和西药组 Bax 转录水平降低($t=3.31, 4.23$, 均 $P<0.05$), Bcl-2 转录水平升高($t=4.03, 3.27$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组 Cleaved Caspase-3 表达升高($t=7.12, P<0.001$), 与模型组相比, 中药组、西药组 Cleaved Caspase-3 蛋白表达降低($t=3.20, 5.51$, 均 $P<0.05$)。结论: 扶肾降浊方能够显著改善肾功能, 减轻肾纤维化程度。其作用机制可能与抑制自噬及凋亡有关。

关键词 扶肾降浊方; 自噬; 细胞凋亡; 肾纤维化

中图分类号 R692.9

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)01-0049-05

Study on the mechanism of Fushen Jiangzhuo Formula in improving renal fibrosis by regulating autophagy and apoptosis

XU Na, SHUAI Yichen, WANG Chaokun, LI Guoxia

(Department of Pharmacology, Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To establish a mouse model of unilateral ureteral obstruction (UUO) and investigate the therapeutic effect of the Fushen Jiangzhuo Formula (FJF) on UUO mice and its underlying mechanism. **Methods:** A renal fibrosis model was established in 24 C57BL/6 mice, which were randomly divided into four groups ($n=6$ per group): control group, model group, traditional Chinese medicine (TCM) group (administered FJF by gavage), and Western medicine group (administered benazepril by gavage). Daily administration started on the second day after surgery. The control and model groups received an equal volume of normal saline. All mice were sacrificed on day 14. Fibrosis was assessed using HE and Masson staining. Western blotting was used to detect the protein expression levels of fibrosis markers [type I collagen (Collagen-I), α -smooth muscle actin (α -SMA)], autophagy-related proteins [autophagy adaptor protein (P62), microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3B (LC3B)], and apoptosis-related proteins [lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), and cleaved form of caspase-3 protein (Cleaved Caspase-3)]. RT-qPCR was used to measure the mRNA expression changes of Collagen-I, α -SMA, P62, Bcl-2, and Bax. **Results:** Compared with the control group, the model group showed significant renal fibrosis ($t=9.97, P<0.0001$). Compared with the model group,

基金项目 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研项目(2021032)

作者简介 徐娜(1997-), 女, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合治疗肾纤维化; 通信作者: 李国霞, E-mail: liguoxia96@163.com。

both the TCM and Western medicine groups exhibited reduced renal fibrosis ($t=3.31, 4.09$, both $P<0.05$). Protein expression of Collagen-I and α -SMA was increased in the model group versus controls ($t=7.86, 6.46$, both $P<0.001$), as were their mRNA levels ($t=4.52, 6.20$, both $P<0.01$). Compared with the model group, both treatment groups showed decreased Collagen-I and α -SMA protein expression ($t=4.25, 6.15, 3.36, 3.60$, all $P<0.05$) and mRNA levels ($t=3.31, 3.72, 4.17, 5.07$, all $P<0.05$). The autophagy indicator P62 was decreased in the model group at both protein ($t=16.11, P<0.001$) and mRNA ($t=8.86, P<0.001$) levels compared to controls. Both treatment groups showed increased P62 protein ($t=3.96, 5.80$, both $P<0.05$) and mRNA ($t=6.30, 6.23$, both $P<0.05$) expression versus the model group. The autophagy marker LC3B-II protein expression was higher in the model group ($t=4.09, P<0.05$) and was reduced in both treatment groups ($t=4.15, 3.98$, both $P<0.05$). The Bax/Bcl-2 protein ratio was increased in the model group ($t=5.83, P<0.01$) and decreased in both treatment groups ($t=4.97, 4.67$, both $P<0.01$). Compared with control groups, Bax mRNA was elevated ($t=6.87, P<0.001$) while Bcl-2 mRNA was reduced ($t=19.15, P<0.0001$) in model group. Both treatments reversed these changes, lowering Bax mRNA ($t=3.31, 4.23$, both $P<0.05$) and raising Bcl-2 mRNA ($t=4.03, 3.27$, both $P<0.05$). Cleaved Caspase-3 protein was upregulated in model group ($t=7.12, P<0.001$) and downregulated in both treatment groups ($t=3.20, 5.51$, both $P<0.05$). **Conclusion:** The FJF can significantly improve renal function and alleviate the degree of renal fibrosis. Its mechanism may be related to the inhibition of autophagy and apoptosis.

Key words Fushen Jiangzhuo Formula; autophagy; apoptosis; renal fibrosis

肾纤维化(RF)是慢性肾病的最终共同结果,并最终导致终末期肾衰竭。RIF的组织病理学特征是细胞外基质(ECM)成分沉积、肾小管细胞丢失、成纤维细胞积累和肾小管周围微血管系统稀疏^[1]。然而目前,RF的分子机制尚未完全阐明^[2],并且针对RIF的特异性药物非常紧缺^[3]。

自噬是细胞降解、回收蛋白质和细胞器以维持细胞内稳态的过程。通常,自噬在细胞中起保护作用,但自噬机制的破坏或过度的自噬通量通常会导致细胞死亡^[4]。有研究发现,在严重损伤后,自噬的持续激活对肾脏有害,导致肾细胞衰老,并通过分泌促纤维化细胞因子促进肾纤维化^[5]。

细胞凋亡(程序性细胞死亡)是一种在基因水平上受到精密调控的细胞死亡过程,能够有序高效地清除受损细胞^[6]。研究表明,Bax/Bcl-2/Caspase 3信号通路介导的细胞凋亡与慢性肾功能衰竭等关系密切,抑制细胞凋亡可明显改善肾脏损伤及RF^[7]。

扶肾降浊方为临床经验方,课题组前期已探讨了扶肾降浊方对RF的治疗效果,结果显示扶肾降浊方能显著改善RF^[8]。本研究在以往研究的基础上,将继续探讨扶肾降浊方改善肾纤维化的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物 野生型 C57BL/6 雄性小鼠(8周龄)购自北京斯贝福实验动物科技有限公司。所有小鼠均饲养于天津医科大学动物实验中心的 SPF 级动物房,环境条件为温度 23℃、湿度 40%,光照周期为 12 h 明暗交替,自由摄食饮水[许可证号:SYXK(津)2019—0004,批号:110324231104239186]。小鼠经过 1 周的适应性饲养后开始实验。本研究的动物实验方案已获得天津医科大学动物伦理委员会批准(批准号:

TMUaMEC 2022005)。

1.2 药物与试剂 扶肾降浊方的组成:山茱萸 12 g、生黄芪 30 g、白花蛇舌草 30 g、丹参 30 g、鬼箭羽 30 g、益母草 30 g。该方剂由天津药物研究院中药现代研究部按照特定工艺制备成浓缩剂,每克浓缩剂相当于 3.32 g 生药。贝那普利由北京诺华制药有限公司提供(批号:H20030514)。小鼠的给药剂量是依据人体表面积换算方法确定,以 70 kg 成人为参照标准^[9]。抗体 GAPDH,美国 Boster 公司(批号:A00227-1);抗体胶原蛋白(Collagen)-I,中国 Abclonal 公司(批号:A1352);抗体 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),美国 Proteintech 公司(批号:14395-1-AP);抗体微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 β (LC3B),中国 Abmart 公司(批号:T55992F);抗体 P62、Bax、cleaved-Caspase3、Bcl-2 抗体,美国 Immunoway 公司(批号:YT7058、YT0455、YC0006、YT0470)。

1.3 仪器 高通量组织研磨仪(中国卡迪尤生物科技)、微量分光光度计(德国 Implen 公司)、恒温金属浴(美国 Boekel 公司)、小型台式冷冻离心机(美国 Thermo Fisher 公司)、电泳仪及 PCR 仪(美国 Bio Rad 公司)、实时荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche 公司)。

1.4 动物单侧输尿管梗阻(UUO)模型制备 在小鼠经过 1 周的适应性饲养后,采用以下方法进行 RF 造模:首先使用异氟烷麻醉,随后在小鼠的腹部正中切开,暴露左肾。在左输尿管的上 1/3 和下 1/3 处分别进行结扎,并在两次结扎点之间切断输尿管。

1.5 分组与干预 将小鼠随机分为 4 组:对照组、模型组、中药组和西药组,每组 6 只。对照组仅进行输尿管游离手术,其余组则进行 RF 造模。造模后第 2 天开始给药,中药组接受扶肾降浊方灌胃给药,剂量为 21.06 g/kg;西药组给予贝那普利灌胃治疗,给

药剂量为 1.3 mg/kg;对照组和模型组则给予等体积的生理盐水。每日给药 1 次。术后第 14 天,每组分别处死 6 只小鼠。

1.6 肾组织病理学评估 肾脏标本在 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h 后,进行常规修块、脱水、浸蜡和包埋处理,随后将样品切成 4 μm 厚的切片。采用 HE 染色观察肾脏皮质、髓质及肾小管等结构;通过 Masson 染色分析胶原纤维的分布情况。

1.7 Western 印迹 取肾组织标本加入预冷的 RIPA 裂解液,研磨后静置于冰上裂解。12%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 2 h。一抗 GAPDH(1:10 000)、Collagen-I(1:2 000)、α-SMA(1:2 000)、

P62(1:2 000)、LC3B(1:1 000)、Bax(1:2 000)、Bcl-2(1:2 000)、Cleaved Caspase 3(1:2 000),4℃孵育过夜。用 TBST 洗膜 4 次每次 5 min。将印记与耦联于辣根过氧化物酶的二抗[羊抗兔 IgG(1:10 000)]室温孵育 1 h。用 TBST 洗膜 4 次,每次 5 min。化学发光液显色曝光后,用 Image J Win64 软件分析。以 GAPDH 为内参,将目标条带与内参条带的灰度比值作为蛋白的相对表达。

1.8 实时荧光定量 PCR(RT-PCR) 用 Trizol 提取组织总 RNA,并转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行 qPCR 反应。扩增反应后读取 Ct 值,以 β-actin 为内参,用 2^{-ΔΔCt} 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 sequences

| 引物名称 | 引物序列(5'→3') | | 产物长度(bp) |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Collagen-I | F:AAAGGCAATGCTCAAACACC | R:CTTTGGCAGTCTGAGAACCC | 103 |
| α-SMA | F:GTCCAGACATCAGGGAGTAA | R:TCGGATACTTCAGCGTCAGGA | 102 |
| P62 | F:CCAGTATTCAAAGCATCCCC | R:TGACCCCTAACCCCTGAT | 159 |
| Bax | F:ACCAAGGTGCCGGAAGTATGAT | R:AAGATGGTCACGGTCCAACC | 110 |
| Bcl-2 | F:AGGATAACGGAGGCTGGGTA | R:TTTTATTTCGCCGGTCCAC | 131 |
| β-actin | F:GCAAGCAGGACTACGATGAGT | R:AAAACGCAGCTCAGTAACAGTC | 81 |

注:Collagen-I:胶原蛋白-I;α-SMA:α-平滑肌肌动蛋白

1.9 统计学处理 采用 Graph Pad Prism 9.0 软件进行统计学分析。实验数据符合正态分布,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行统计检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

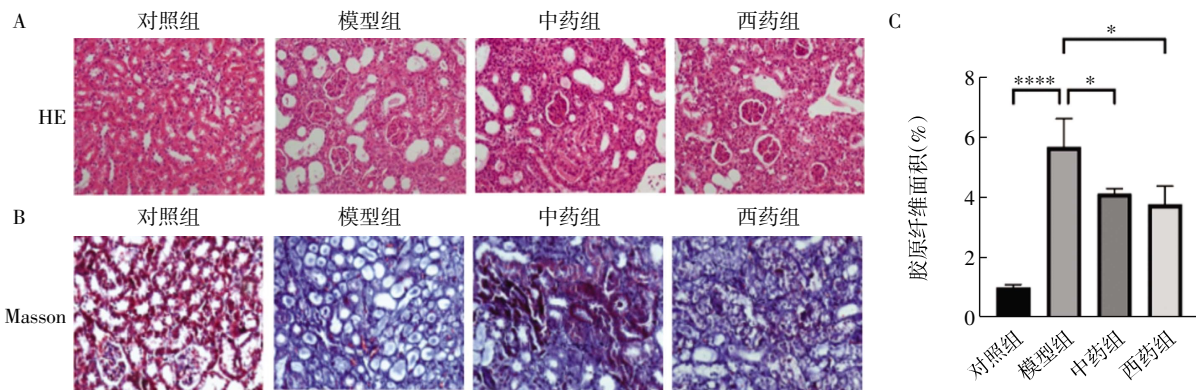
2 结果

2.1 小鼠肾组织的纤维化情况 HE 染色显示:对照组肾组织中,肾小管结构完整,排列紧密有序,未见明显扩张或萎缩,间质区域亦无炎症细胞浸润。模型组则出现明显的肾小管上皮细胞肿胀、脱落及变性坏死,导致肾小管结构破坏,并伴有炎症细胞

浸润。经扶肾降浊方与贝那普利治疗后,两组均能不同程度地减轻 RF 程度(图 1A)。

Masson 染色显示:对照组肾小管周围间质未观察到蓝色胶原纤维沉积;而模型组间质中可见大量蓝色胶原纤维染色($t=9.97, P < 0.000 1$)。与模型组相比,中药组和西药组的纤维化的蓝染面积均有不同程度的减少($t=3.31, 4.09, 均 P < 0.05$,图 1B、C)。

2.2 小鼠纤维化标志物的相关蛋白和 mRNA 表达与对照组相比,模型组 Collagen-I 和 α-SMA 的表达量明显增加($t=7.86, 6.46, 均 P < 0.001$)。与模型组相比,中药组和西药组 Collagen-I 和 α-SMA 的表达

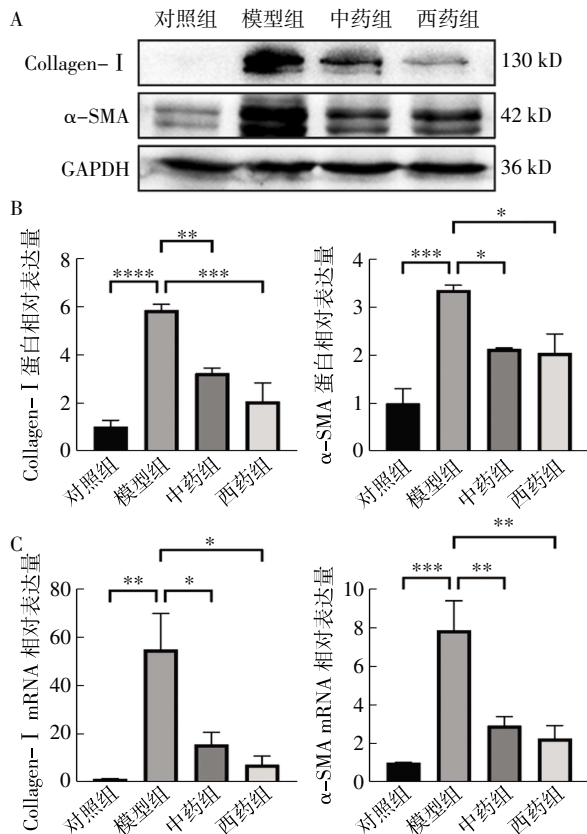


注:A:各组肾组织 HE 染色;B:各组肾组织 Masson 染色;C:各组肾组织 Masson 染色纤维化面积统计; * $P < 0.05$, **** $P < 0.000 1$

图 1 肾脏病理改变(200×)

Fig.1 Pathological changes in the kidney (200×)

减少($t=4.25, 6.15, 3.36, 3.60$, 均 $P<0.05$, 图 2A、2B)。与对照组相比, 模型组 Collagen-I、 α -SMA mRNA 的表达均增加($t=4.52, 6.20$, 均 $P<0.01$), 与模型组相比, 中药和西药组 Collagen-I、 α -SMA mRNA 表达减少($t=3.31, 3.72, 4.17, 5.07$, 均 $P<0.05$, 图 2C)。

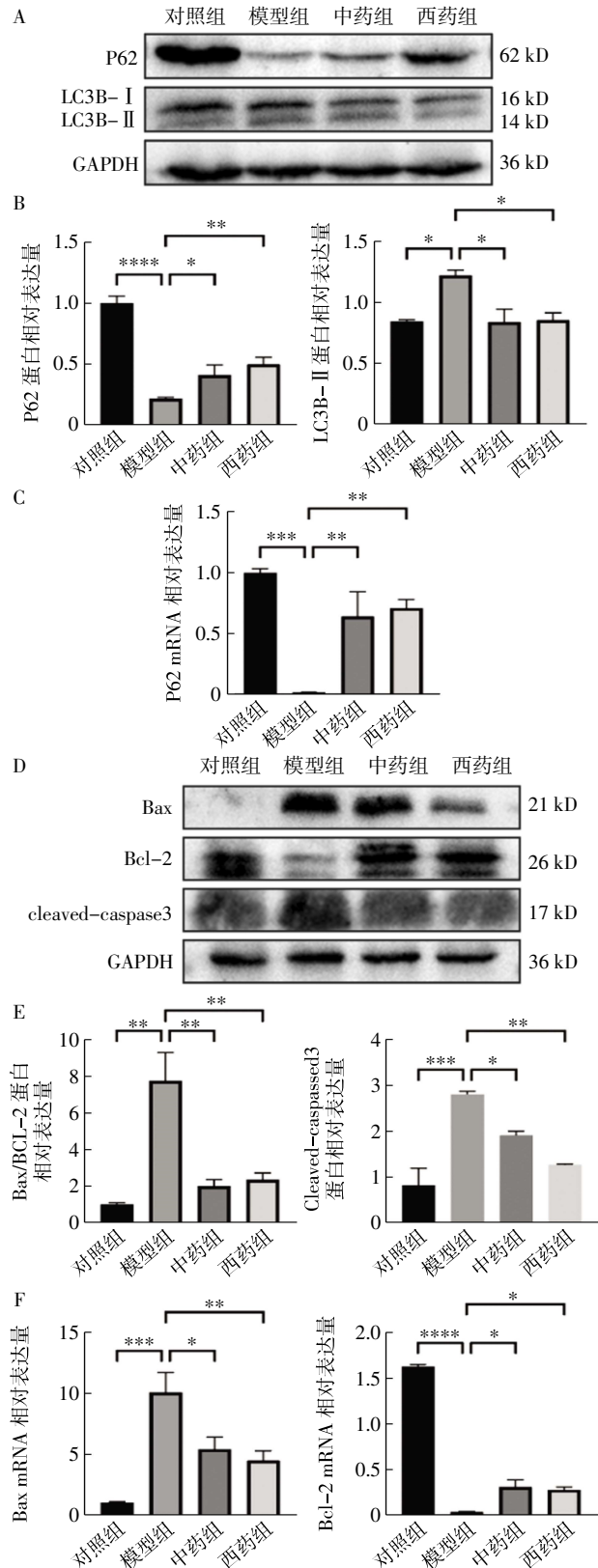


注: Collagen-I: 胶原蛋白-I; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; A: 各组肾组织 Collagen-I、 α -SMA 蛋白表达; B: 各组肾组织 Collagen-I、 α -SMA 蛋白表达统计; C: 各组肾组织 Collagen-I、 α -SMA mRNA 表达情况; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$

图 2 4组肾组织的纤维化比较

Fig.2 Comparison of fibrosis in renal tissues in four groups

2.3 小鼠自噬及凋亡标志物的相关蛋白和 mRNA 表达 与对照组相比, 模型组 P62 表达减少、LC3B-II 的表达量增加($t=16.11, 4.09$, 均 $P<0.05$)。与模型组相比, 中药组和西药组 P62 的表达增加($t=3.96, 5.80$, 均 $P<0.05$), LC3B-II 的表达减少($t=4.15, 3.98$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, 模型组小鼠肾脏 P62 mRNA 表达水平明显减少($t=8.86, P<0.001$), 与模型组相比, 中药组、西药组 P62 mRNA 表达水平增加($t=6.30, 6.23, P<0.01$, 图 3A~3C)。与对照组相比, 模型组 Bax/Bcl-2 蛋白表达比值增加($t=5.83, P<0.01$), Cleaved-caspase 3 表达量增加($t=7.12, P<0.001$)。与模型组相比, 中药组、西药组 Bax/Bcl-2 蛋白表达比值减少($t=4.97, 4.67$, 均 $P<0.01$), Cleaved-caspase 3 表达量减少($t=3.20, 5.51$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比,



注: A: 各组肾组织中 P62、LC3B 蛋白表达; B: 各组肾组织中 P62 和 LC3B-II 蛋白表达统计; C: 各组肾组织中 P62 mRNA 表达情况; D: 各组肾组织中 Bax、Bcl-2、Cleaved-caspase 3 蛋白表达; E: 各组肾组织中 Bax、Bcl-2、Cleaved-caspase 3 蛋白表达统计; F: 各组肾组织中 Bax、Bcl-2 mRNA 表达情况; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$

图 3 4组肾组织的自噬和凋亡相关蛋白比较

Fig.3 Comparison of autophagy and apoptosis associated protein in renal tissues in four groups

模型组 Bax mRNA 的表达量上升($t=6.87, P<0.001$), Bcl-2 mRNA 表达量下降($t=19.15, P<0.0001$)。与模型组相比,中药组和西药组 Bax mRNA 的表达量下降($t=3.31, 4.23$, 均 $P<0.05$), Bcl-2 mRNA 表达量上升($t=4.03, 3.27$, 均 $P<0.05$, 图3D~3F)。

3 讨论

RF 是 CKD 的最终常见结局, 最终是终末期肾衰竭^[9]。肾间质纤维化的组织病理学特征是 ECM 成分沉积、肾小管细胞丢失、成纤维细胞积累和肾小管周围微血管系统稀疏^[10]。ECM 成分包括 Collagen-I 和 Collagen-III。上皮-间充质转化(EMT)是肾间质纤维化的最重要原因, 其特征是肾小管上皮细胞获得间充质表型和肌成纤维细胞功能^[11]。EMT 的转变诱导肾上皮细胞降低黏附连接蛋白(如 E-钙黏蛋白)的表达, 并强烈诱导成纤维细胞标志物的表达, 包括波形蛋白和 α -SMA^[12]。

LC3 是自噬体膜上的标志性蛋白^[13]。LC3B-II 的数量与自噬活性呈正相关。P62 的降解也是监测自噬活性的常用指标, 因为它能直接结合 LC3 并通过自噬途径被选择性降解^[14]。随着自噬的进行, P62 会不断被消耗, 其水平逐渐下降。研究表明, 肾脏受到刺激时, 内源性线粒体途径的细胞凋亡会被过度激活。在这一过程中, 线粒体上的促凋亡蛋白 Bax 表达增加, 而抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达受到抑制, 进而激活 caspase 3, 使其转化为 Cleaved-caspase 3, 最终执行细胞凋亡程序^[7]。研究表明, 在接受 UUO 的小鼠中, 肾小管中的自噬与肾小管凋亡一起被激活^[15-17]。在这种情况下, 自噬和细胞凋亡协同作用, 诱导肾小管萎缩和肾单位丢失^[15]。

本研究通过动物实验, 对野生型小鼠进行 UUO 造模处理后, 分别灌胃给予扶肾降浊方或贝那普利进行干预, 随后检测各组小鼠的 RF 程度及自噬与凋亡相关蛋白和 mRNA 的表达水平。结果显示野生型小鼠的模型组和对照组相比, Collagen-I、 α -SMA 表达增多, 中药组和西药组表达较模型组减少。说明 UUO 造模 14 d 后使小鼠明显发生 RF, 而中药和西药 14 d 的干预治疗, 能够明显减轻小鼠的 RF。而且, 模型组和对照组相比, P62 表达减少, LC3B-II 表达增加; Bax、Cleaved-caspase 3 表达增加, Bcl-2 表达减少; 经中药和西药干预治疗后, 中药组、西药组与模型组比, LC3B-II 表达减少, P62 表达增加; Bax、Cleaved-caspase 3 表达减少, Bcl-2 表达增加。说明野生型小鼠经 UUO 造模 14 d 后, 自噬、凋亡被激活, 而中药和西药可以减轻肾组织中的自噬和凋亡。因此扶肾降浊方及贝那普利可能在

RF 过程中通过调节自噬和凋亡活性, 使得肾组织的自噬和凋亡水平得到改善, 达到减缓疾病进展的目的。因此扶肾降浊方改善 RF 的机制可能与其抑制自噬和细胞凋亡相关。

参考文献:

- [1] LI R, GUO Y, ZHANG Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1103.
- [2] LIU Y, BI X J, XIONG J, et al. MicroRNA-34a promotes renal fibrosis by downregulation of klotho in tubular epithelial cells[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(5):1051-1065.
- [3] FENG Y L, WANG W B, NING Y, et al. Small molecules against the origin and activation of myofibroblast for renal interstitial fibrosis therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111386.
- [4] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):648.
- [5] LIANG S, WU Y S, LI D Y, et al. Autophagy and renal fibrosis[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3):712-731.
- [6] PISTRITTO G, TRISCIUOGGIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4):603-619.
- [7] 芮翊馨, 谢红潇, 李丹, 等. 中乌宁通过 BAX/BCL-2/Caspase 3 信号通路抑制细胞凋亡改善慢性肾衰竭大鼠肾纤维化[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(5):42-48.
- [8] 王超坤, 刘婷婷, 帅一尘, 等. 基于 RNA-seq 探讨扶肾降浊方及蚓激酶对肾间质纤维化的作用机制[J]. *天津医科大学学报*, 2023, 29(2):153-160.
- [9] KLAHR S, MORRISSEY J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(5):861-875.
- [10] BOHLE A, CHRIST H, GRUND K E, et al. The role of the interstitium of the renal cortex in renal disease[J]. *Contrib Nephrol*, 1979, 16:109-114.
- [11] LIU Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2):212-222.
- [12] KRIZ W, KAISLING B, HIR M L. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy?[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2):468-474.
- [13] GALLUZZI L, GREEN D R. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. *Cell*, 2019, 177(7):1682-1699.
- [14] YOSHII S R, MIZUSHIMA N. Monitoring and measuring autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1865.
- [15] LI L, ZEPEDA-OROZCO D, BLACK R. Autophagy is a component of epithelial cell fate in obstructive uropathy[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4):1767-1778.
- [16] FORBES M S, THORNHILL B A, CHEVALIER R L. Proximal tubular injury and rapid formation of atubular glomeruli in mice with unilateral ureteral obstruction: a new look at an old model[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(1):110-117.
- [17] XU Y, RUAN S, WU X, et al. Autophagy and apoptosis in tubular cells following unilateral ureteral obstruction are associated with mitochondrial oxidative stress[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3):628-636.