

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.004

腺苷 A₁R 在高压氧致中枢神经系统氧中毒发生中的作用研究 *

陈宇亮¹ 张亚楠² 李 靖¹ 张 婷² 李润平^{2△}

(1 北京市海军总医院航海航空医学中心 北京 100048; 2 上海第二军医大学潜水医学教研室 上海 200433)

摘要 目的: 探讨腺苷 A₁ 受体(A₁R)在高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)致中枢神经系统氧中毒(central nervous system oxygen toxicity, CNS-OT)发生中的作用。**方法:** (1)大鼠侧脑室注射 A₁R 选择性激动剂 CCPA 后观察氧惊厥潜伏期。采用随机数字法将大鼠分为对照组和 5 μg、10 μg 以及 20 μg CCPA 给药组。采用侧脑室注射方法分别给予生理盐水和不同剂量 CCPA 后, 进行 0.6 MPa HBO 暴露, 记录大鼠的 CNS-OT 潜伏期。(2)大鼠侧脑室注射 A₁R 选择性抑制剂 DPCPX 后观察氧惊厥潜伏期。采用随机数字法将大鼠分为对照组和 15 μg、30 μg 以及 60 μg DPCPX 给药组。采用侧脑室注射方法分别给予 DMSO 和不同剂量 DPCPX 后, 进行 0.6 MPa HBO 暴露, 记录大鼠的 CNS-OT 潜伏期。**结果:** 脑室注射 5 μg CCPA 组 (32.15 分± 0.8392 分)、10 μg CCPA 组 (60.50 分± 3.150 分)和 20 μg CCPA 组 (70.91 分± 2.975 分)惊厥潜伏期显著延长, 差异有统计学意义(P<0.05)。脑室注射 30 μg DPCPX 组 (14.09 分± 1.363 分)和 60 μg DPCPX 组 (8.564 分± 0.645 分)惊厥潜伏期显著缩短, 差异有统计学意义(P<0.05)。**结论:** 中枢局部给予腺苷 A₁R 选择性激动剂 CCPA 可以有效延长 CNS-OT 的潜伏期; 中枢局部给予腺苷 A₁R 选择性抑制剂 DPCPX 可以有效缩短 CNS-OT 的潜伏期。

关键词: 高压氧; 中枢神经系统氧中毒; 腺苷 A₁ 受体

中图分类号: Q95-3; R595; R338.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)17-3216-04

Effects of Adenosine A₁R in Central Nervous System Oxygen Toxicity Caused by Hyperbaric Oxygen Exposure*

CHEN Yu-liang¹, ZHANG Ya-nan², LI Jing¹, ZHANG Ting², LI Run-ping^{2△}

(1 Nautical and Aviation Medicine Center, Navy General Hospital, Beijing, 100048, China;

2 Department of Diving Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of adenosine A₁R in central nervous system oxygen toxicity (CNS-OT) caused by hyperbaric oxygen (HBO) exposure. **Methods:** (1) To observe the changes of CNS-OT latency when intracerebroventricularly injected with CCPA. 24 sprague-dawley rats were randomly divided into four groups. The rats in the control group were intracerebroventricularly injected with 20 μL saline, the rats in the 5 μg CCPA group were intracerebroventricularly injected with 5 μg CCPA, the rats in the 10 μg CCPA group were intracerebroventricularly injected with 10 μg CCPA, and the rats in the 20 μg CCPA group were intracerebroventricularly injected with 20 μg CCPA. Then the latency of CNS-OT was observed and recorded on the exposure of 0.6 MPa HBO. (2) To observe the changes of CNS-OT latency when intracerebroventricularly injected with DPCPX. 24 sprague-dawley rats were randomly divided into four groups. The rats in the control group were intracerebroventricularly injected with 20 μL DMSO, the rats in the 15 μg DPCPX group were intracerebroventricularly injected with 15 μg DPCPX, the rats in the 30 μg DPCPX group were intracerebroventricularly injected with 30 μg DPCPX, and the rats in the 60 μg DPCPX group were intracerebroventricularly injected with 60 μg DPCPX. Then the latency of CNS-OT was observed and recorded on the exposure of 0.6 MPa HBO. **Results:** The CNS-OT latency of 5 μg CCPA group was (32.15 min ± 0.8392 min), 10 μg CCPA group (60.50 min ± 3.150 min) and 20 μg CCPA group (70.91 min ± 2.975 min) were significantly longer than saline group (21.26 min ± 0.9286 min). The CNS-OT latency of 30 μg DPCPX group (14.09 min ± 1.363 min) and 60 μg DPCPX group (8.564 min ± 0.645 min) were significantly shorter than DMSO group (21 min ± 2.542 min). **Conclusion:** The latency of central nervous system oxygen toxicity could be prolonged after intracerebroventricularly injecting adenosine A₁R agonist CCPA or shortened after intracerebroventricularly injecting adenosine A₁R antagonist DPCPX.

Key words: Hyperbaric oxygen; Central nervous system oxygen toxicity; Adenosine A₁R

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R595; R338.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3216-04

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81272179); 第二军医大学军事医学专项课题(2011JS02)

作者简介: 陈宇亮(1979-), 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: ①航空、潜水特殊环境对人体生理心理健康的影响及其防护; ②航空、潜水特殊疾病的诊疗; ③老年心脑血管疾病的诊疗; ④高压氧临床治疗

△通讯作者: 李润平, E-mail: smartpli@hotmail.com

(收稿日期: 2015-01-19 接受日期: 2015-02-13)

前言

氧是需氧生物维持生命不可缺少的物质,但吸入超过一定压力的氧气达到一定时间,会对机体产生伤害作用。机体吸入超过 0.5 ATA(atmosphere absolute, ATA)的氧一定时间后,可导致机体出现毒性反应,即为氧中毒。当机体吸入相当于 2-3 ATA(相当于 18 米水深)以上的氧时,毒性反应会在较短时间内发生,并以 CNS 功能紊乱为主要表现,称为中枢神经系统氧中毒(脑型、急性氧中毒),常表现出眩晕、恶心、视力障碍、口唇颤动、全身痉挛等临床症状,最剧烈、最典型的表现是惊厥大发作,因此也称之为“氧惊厥”^[1,2]。而由于目前对于氧惊厥发病机制的认识还十分有限,导致所能采取的预防措施也是很被动的,主要是通过限制吸氧的压力(潜水深度)和时程^[3,4]。

近年的研究表明,星形胶质细胞在癫痫的发生发展过程中起到非常重要的作用,它对腺苷(adenosine)与谷氨酸(glutamate)的代谢调节被认为是中枢神经系统中兴奋性产生与传播的一个重要环节^[5-8]。腺苷已被证明是一种效用明确的抑制性胶质递质,在突触间隙,星形胶质细胞释放的 ATP 可经一系列胞外核苷酸酶(Extracellular Nucleotidase, EN, 包括 E-NTPDases, E-NPPs, 碱性磷酸酶和胞外 5'-核苷酸酶)作用快速降解为腺苷。它与突触前膜上 A₁ 受体(A₁R)结合后可抑制兴奋性神经递质谷氨酸的释放;与突触后膜上 A₂R 结合后,则可激活 K⁺ 道使突触后神经元超极化而阻滞兴奋的传播^[9-11]。我们前期的研究探讨了腺苷在 HBO 致 CNS-OT 发生中的作用,结果表明, HBO 暴露可引起大脑皮质中腺苷含量升高,且中枢局部给予腺苷可以有效延长 CNS-OT 的潜伏期。那么,腺苷 A₁R 对 CNS-OT 的发生是否有影响呢?因此,本研究将通过侧脑室注射腺苷 A₁R 选择性激动剂 CCPA 和选择性抑制剂 DPCPX,观察它们对 CNS-OT 潜伏期的影响,探讨腺苷 A₁R 在 CNS-OT 发生中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

SD(Sprague-Dawley)大鼠 24 只,雄性,重量 180~220 g,上海西普尔一必凯实验动物有限公司提供。CCPA 和 DPCPX 由 Tocris 公司提供。

1.2 侧脑室注射不同药物后观察 CNS-OT 潜伏期方法

(1)实验动物分组:1)侧脑室注射 CCPA 组:采用随机数字法将大鼠分为 4 组,每组 6 只,分为生理盐水对照组和 5 μg、10 μg 以及 20 μg CCPA 给药组。2)侧脑室注射 DPCPX 组:采用随机数字法将大鼠分为 4 组,每组 6 只,分为 DMSO 对照组和 15 μg、30 μg 以及 60 μg DPCPX 给药组。

(2)侧脑室注射给药及 HBO 暴露方法:用腹腔注射(30 mg/kg)10%水合氯醛法将大鼠麻醉后,保持头顶部水平,并固定于脑立体定位仪上,脱毛,75%酒精棉球消毒皮肤,沿前正中中线剪开大鼠头顶部皮肤,分离皮下组织,并剥离刮掉骨膜,暴露前囟。取前囟后 2 mm,中线右侧旁开 1.5 mm 为侧脑室注射点,用颅骨钻在该点钻开 1 个直径为 0.5 mm 的小孔,将固定在侧脑室定位仪垂直臂的侧脑室注射外管插入此孔中,深度为 2 mm,用牙科水泥将注射外管固定于颅骨,然后缝合皮肤。手术

全部过程均采用无菌操作。术后将大鼠继续饲养,恢复 3 d 后进行 HBO 暴露。暴露前,用乙醚将大鼠麻醉,用注射内管将事先配制好的不同浓度的药物以及生理盐水 20 μL 沿预置的注射外管缓慢注入侧脑室。10 min 后,将大鼠置于加压舱内,每次 1 只。用纯氧洗舱(1 L/min),待测氧仪显示舱内氧浓度达到 99%以上时,开始以 0.1 MPa/min 的速度匀速加压至 0.6 MPa,保持压力稳定,持续暴露直至大鼠发生惊厥,且舱内温度维持在 22~24℃。暴露结束后,以 0.1 MPa/min 的速率匀速减压至常压后,出舱。当舱内压力达到 0.6 MPa 时开始记录时间,出现惊厥大发作时停止记录时间,该段时间记为氧惊厥潜伏期。

1.3 统计学处理

实验结果采用 SPSS17.0 统计软件分析,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异用非配对 t 检验、方差分析 F 检验及 SNK-q 检验判断 CNS-OT 潜伏期的变化。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 侧脑室注射腺苷 A₁R 选择性激动剂 CCPA 对 CNS-OT 潜伏期的影响

侧脑室注射 5 μg 的 CCPA 组(32 分 9 秒 ± 50.352 秒),10 μg CCPA 组(60 分 30 秒 ± 3 分 9 秒)和 20 μg CCPA 组(70 分 54.6 秒 ± 2 分 58.5 秒)惊厥潜伏期随着药物剂量的增加显著延长,差异有统计学意义(P<0.05)(见图 1)。

2.2 侧脑室注射腺苷 A₁R 选择性抑制剂 DPCPX 对 CNS-OT 潜伏期的影响

侧脑室注射 15 μg 的 DPCPX 组(18 分 28.8 秒 ± 1 分 21.42 秒),CNS-OT 潜伏期与对照组相比未见显著性差异(P>0.05),侧脑室注射 30 μg DPCPX 组(14 分 5.4 秒 ± 1 分 21.78 秒)和 60 μg DPCPX 组(8 分 33.84 秒 ± 38.7 秒)惊厥潜伏期随着药物剂量的增加显著缩短,差异有统计学意义(P<0.05)(见图 2)。

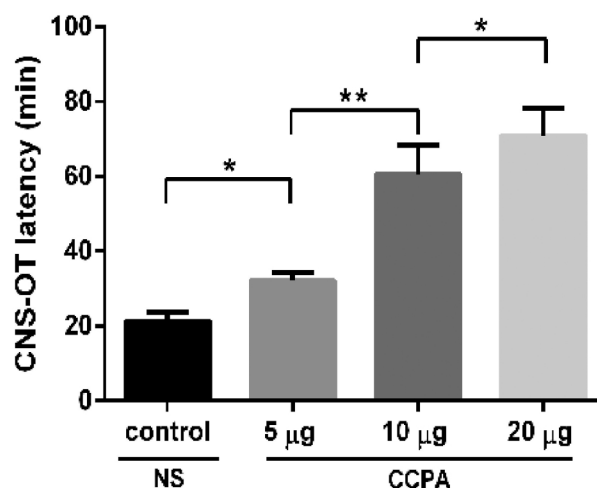


图 1 腺苷 A₁R 选择性激动剂 CCPA 对 CNS-OT 潜伏期的影响

Fig. 1 The effects of adenosine A₁R selective agonist CCPA on CNS-OT latency

注: n=6, * 两组间比较, P<0.05; ** 两组间比较, P<0.01。

Note: n=6, * P<0.05 in comparison with two groups; ** P<0.01 in comparison with two groups.

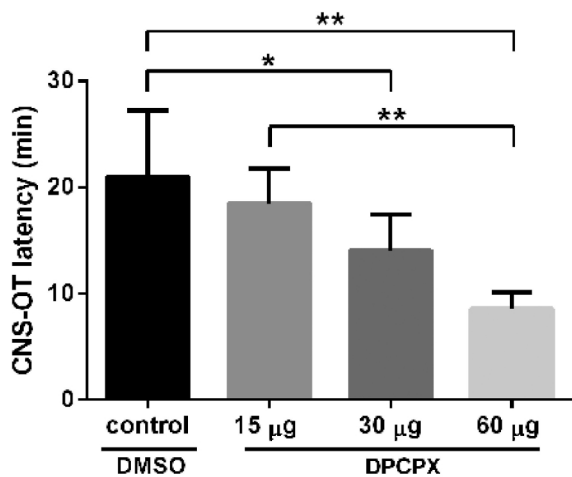


图2 腺苷 A₁R 选择性抑制剂 DPCPX 对 CNS-OT 潜伏期的影响

Fig. 2 The effects of adenosine A₁R selective antagonist DPCPX on CNS-OT latency

注: n=6, * 两组间比较, P<0.05; ** 两组间比较, P<0.01

Note: n=6, * P<0.05 in comparison with two groups; ** P<0.01 in comparison with two groups.

3 讨论

癫痫是一种慢性反复发作的短暂性大脑功能失调综合征。以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征,常见临床表现为全面强直-阵挛发作(大发作),即全身肌肉抽动及意识丧失的发作,发作期间脑电图呈现典型的爆发性多棘波和棘-慢波综合,每次棘-慢波综合可伴有肌肉跳动。CNS-OT 的本质其实就是由高压氧诱导机体产生一系列的病理生理变化,最终导致的癫痫大发作^[12]。但自首例 CNS-OT 以来,其致病机理方面的研究始终是高压氧发展中的难题。近年的研究表明,星形胶质细胞在癫痫的形成和发展中具有非常重要的作用。通过对星形胶质细胞内各信号通路上的靶点进行干预,有望找到能够有效防治各种原因诱发的癫痫,特别是难治性癫痫的措施。其中,星形胶质细胞对腺苷与谷氨酸的代谢被认为是中枢神经系统中兴奋性产生与传播的一个重要环节^[13]。

腺苷全称为腺嘌呤核苷,由腺嘌呤和戊糖结合形成,它广泛存在于中枢神经系统,并可作为能整合中枢兴奋性和抑制性神经递质的调节因子^[14]。腺苷的许多生理功能都是通过其受体介导所实现,这些受体属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族,主要有 A₁R、A_{2A}R、A_{2B}R、A₃R 四种。A₁R 是一种糖蛋白,它与腺苷的亲合力最高,且在中枢神经系统中表达最高,其中分布密度较高的部位有大脑皮层、丘脑、海马、脊髓等。另外研究发现,在亚细胞定位上 A₁R 主要分布在神经元的突触部位^[15]。

腺苷抑制神经传导的作用多数是由其 A₁R 介导的。在突触前膜,当腺苷与 A₁R 结合后,抑制腺苷酸环化酶,从而使环磷酸腺苷含量降低,调节 cAMP 依赖的蛋白激酶活性。而激活的 A₁R 还能激活磷脂酶 C,后者通过调节细胞膜上的磷酸肌醇代谢,促进三磷酸肌醇和甘油二酯的生成。其中,三磷酸肌醇可以刺激胞内钙库内 Ca²⁺ 的释放,抑制 N 型钙通道,导致 Ca²⁺ 内流减少,抑制兴奋性神经递质谷氨酸释放,降低神经传导兴奋性。

在突触后膜,腺苷与 A₁R 结合,可开放钾通道,增加 K⁺ 的外流,导致细胞膜超极化,兴奋性降低,从而保护神经元^[16,17]。此外,研究还表明,激活的 A₁R 能够通过开放脑黑质神经元的 ATP 敏感钾通道,增加外向电流,最终降低细胞膜兴奋性^[18,19]。作为发挥抑制作用的腺苷受体,A₁R 还能够影响另一种中枢抑制型受体—GABAA 受体。同时,GABAA 可以通过 NO 来促进 A₁R 抑制神经传导的作用^[20]。

既然腺苷可以通过激活 A₁R 实现对神经传导的抑制作用,那么是不是应用腺苷 A₁R 的激动剂或抑制剂就可以增强或减弱这种作用呢?基于此目的,我们首先选用了腺苷 A₁R 的激动剂—CCPA^[21]进行侧脑室注射并观察其对 CNS-OT 潜伏期的影响。研究结果表明,侧脑室注射 5、10、20 μg 的 CCPA 均可使 CNS-OT 潜伏期显著地延长。由此可见,在应用腺苷受体 A₁R 激动剂 CCPA 后,可明显增加腺苷 A₁R 的活性,从而增加腺苷对神经传导的抑制作用,使 CNS-OT 潜伏期明显延长。同时我们还选取了一种腺苷 A₁R 的抑制剂—DPCPX 进行侧脑室注射,与 CCPA 一样,DPCPX 也同样对腺苷 A₁R 有高度选择性^[22]。研究结果表明,侧脑室注射 15 μg 的 DPCPX 后,CNS-OT 潜伏期虽然有下降趋势,但与对照组相比无明显统计学意义,可能是剂量不足导致。侧脑室注射 30、60 μg 的 DPCPX 均可使 CNS-OT 潜伏期显著地缩短。我们还发现,注射 60 μg 的实验动物自主活动明显增多,表现出轻度狂躁状态。因此我们认为,应用脑室注射腺苷 A₁R 的抑制剂—DPCPX 可以拮抗腺苷 A₁R,减弱腺苷对神经的抑制作用,明显缩短 CNS-OT 潜伏期。

本研究表明,中枢局部给予腺苷 A₁R 选择性激动剂 CCPA 可以有效延长 CNS-OT 的潜伏期;中枢局部给予腺苷 A₁R 选择性抑制剂 DPCPX 可以有效缩短 CNS-OT 的潜伏期。因此笔者认为,以星形胶质细胞为核心的对 CNS 中腺苷的调节与 CNS-OT 的发作有着密切联系,其对 CNS-OT 发作有非常重要的调控作用。以此为靶点进行适当的干预,将有望找到防治 CNS-OT 的新措施。

参考文献(References)

- [1] 郁军超,薛连璧. 氧气对中枢神经系统的毒性及氦气对其的拮抗作用研究进展 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2012, 19(4): 255-256
Yu Jun-chao, Xue Lian-bi. The research development of the toxicity of oxygen on the central nervous system and antagonism of hydrogen [J]. Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine, 2012, 19(4): 255-256
- [2] Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity [J]. Am J Med, 1980, 69(1): 117-126
- [3] 肖翔,李润平. 间歇性吸氧延缓氧中毒发生的相关问题研究进展[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2007, 14(4): F3-F4
Xiao Xiang, Li Run-ping. The research development of intermittent oxygen delay oxygen toxicity [J]. Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine, 2007, 14(4): F3-F4
- [4] Seckin M, Gurgor N, Beckmann YY, et al. Focal status epilepticus induced by hyperbaric oxygen therapy [J]. Neurologist, 2011, 17(1): 31-33
- [5] Seifert G, Carmignoto G, Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy[J]. Brain Res Rev, 2010, 63(1-2): 212-221

- [6] Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions [J]. *Glia*, 2000, 32(1): 11-14
- [7] Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(1): 43-50
- [8] Seifert G, Steinhauser C. Neuron-astrocyte signaling and epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2013, 244: 4-10
- [9] Boison D. Adenosine augmentation therapies (AATs) for epilepsy: prospect of cell and gene therapies [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3): 131-141
- [10] Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy [J]. *Glia*, 2012, 60(8): 1234-1243
- [11] Lusardi TA. Adenosine neuromodulation and traumatic brain injury [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2009, 7(3): 228-237
- [12] Kumaria A, Tolias CM, Burnstock G. ATP signalling in epilepsy[J]. *Purinergic Signal*, 2008, 4(4): 339-346
- [13] de Lanerolle NC, Lee TS, Spencer DD. Astrocytes and epilepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 424-438
- [14] Gomes CV, Kaster MP, Tome AR, et al. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1808(5): 1380-1399
- [15] Sheth S, Brito R, Mukherjee D, et al. Adenosine receptors: expression, function and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2): 2024-2052
- [16] Muzzi M, Coppi E, Pugliese AM, et al. Anticonvulsant effect of AMP by direct activation of adenosine A1 receptor [J]. *Exp Neurol*, 2013, 250: 189-193
- [17] Beraudi A, Traversa U, Villani L, et al. Distribution and expression of A1 adenosine receptors, adenosine deaminase and adenosine deaminase-binding protein (CD26) in goldfish brain [J]. *Neurochem Int*, 2003, 42(6): 455-464
- [18] Dixon AK, Gubitz AK, Sirinathsinghji DJ, et al. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 118(6): 1461-1468
- [19] Cunha RA. Different cellular sources and different roles of adenosine: A1 receptor-mediated inhibition through astrocytic-driven volume transmission and synapse-restricted A2A receptor-mediated facilitation of plasticity[J]. *Neurochem Int*, 2008, 52(1-2): 65-72
- [20] Fragata IR, Ribeiro JA, Sebastiao AM. Nitric oxide mediates interactions between GABAA receptors and adenosine A1 receptors in the rat hippocampus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 543(1-3): 32-39
- [21] Lohse MJ, Klotz KN, Schwabe U, et al. 2-Chloro-N6-cyclopentyladenosine: a highly selective agonist at A1 adenosine receptors [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1988, 337(6): 687-689
- [22] Kitta T, Chancellor MB, de Groat WC, et al. Roles of adenosine A1 and A2A receptors in the control of micturition in rats [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2014, 33(8): 1259-1265

(上接第 3215 页)

- [8] Martinez G, de longh RU. The lens epithelial in ocular health and disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(12): 1945-1963
- [9] Lu Q, Yang T, Zhang M, et al. Preventative effect of Ginkgo biloba extract (EGb671) on high glucose-cultured opacity of rat lens[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(5): 767-773
- [10] Their JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal-transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890
- [11] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clinical Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428
- [12] Hills CE, Squires PE. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in Diabetic nephropathy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(3): 131-139
- [13] Xiao Y, Zhou Y, Chen Y, et al. The expression of epithelial-mesenchymal transition-related protein in biliary epithelial cells is associated with liver fibrosis in biliary atresia [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(2): 310-315
- [14] Bi WR, Xu GT, Lv LX, et al. The ratio of transforming growth factor- β 1/bone morphogenetic protein-7 in the progression of the epithelial-mesenchymal transition contributes to rat liver fibrosis[J]. *Genet Res*, 2014, 13(1): 1005-1014
- [15] Yang Z, Sun L, Nie H, et al. Connective tissue growth factor induce tubular epithelial to mesenchymal transition through the activation of canonical Wnt signaling in vitro[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(1): 129-135
- [16] Hong F, Hong J, Wang L, et al. Chronic Exposure to Nanoparticulate TiO₂ Causes Renal Fibrosis Involving Activation of the Wnt pathway in Mouse Kidney[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, [Epub ahead of print]
- [17] Song P, Zheng JX, Xu J, et al. β -catenin induces A549 alveolar epithelial cell mesenchymal transition during pulmonary fibrosis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2703-2710
- [18] Zhang L, Ji Y, Kang Z, et al. Protocatechuic aldehyde ameliorates experimental pulmonary fibrosis by modulating HMGB1/RAGE pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283(1): 50-56
- [19] Cannito S, Novo E, di Bonzo LV, et al. Epithelial-mesenchymal transition: from molecular mechanisms, dedox regulations in human health and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(12): 1383-1430
- [20] Xu Y, Huang J, Xin W, et al. Liquid accumulation is ahead of epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention by acetyl-CoA carboxylase 2 silence in Diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2014, 63(5): 716-726
- [21] Tang L, Li H, Guo R, et al. Endothelin-1 mediated high glucose-induce epithelial-to mesenchymal transition in renal tubular cells[J]. *Diabetic Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 176-182
- [22] Yu MA, Shin KS, Kim JH, et al. HGF and BMP-7 Ameliorate High Glucose-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Peritoneal Mesothelium[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 567-581