

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.008

丹参酮 II-A 对万古霉素所致肾小管上皮细胞 KIM-1 及 TGF- β_1 表达的影响 *

陈晓宇 席加喜 刘晓霞 蒙明瑜 叶冬梅

(广西壮族自治区人民医院药学部 广西南宁 530021)

摘要 目的:研究丹参酮 II-A(TSII-A)对万古霉素(vancomycin, VAN)诱导的人肾近曲小管上皮细胞(HK-2)的存活、氧化应激水平和肾损伤分子 1(KIM-1)及转化生长因子- β (TGF- β_1)表达的影响。**方法:**将体外培养的 HK-2 细胞株接种于 6 孔培养板,分为空白组、模型组、阳性药物组和 TSII-A 高、中、低剂量组。加入终浓度为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 万古霉素建立 VAN 损伤 HK-2 细胞模型,空白组、模型组加入等体积的生理盐水,阳性药物组加入终浓度为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氨磷汀溶液,TSII-A 各剂量组分别予不同浓度的 TSII-A 处理 48 h。进一步通过 MTT 法测定细胞存活率;裂解细胞取上清液,紫外分光光度法监测细胞内谷胱甘肽(GSH-PX)含量,黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性、硫代巴比妥酸(TBA)法测定丙二醛(MDA)含量、硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)活性;ELISA 法测定细胞上清液中 KIM-1、TGF- β_1 的浓度;RT-PCR 监测 KIM-1、TGF- β_1 mRNA 表达。**结果:**与空白组比较,模型组的细胞存活率、细胞悬液中的 SOD 酶活性和 GSH-PX 含量明显减低,细胞悬液中 MDA 含量及 NO 水平明显升高,上清液中 KIM-1 的浓度明显升高,KIM-1 mRNA 的相对表达量明显上调 ($P < 0.05$);TGF- β_1 的浓度及其 mRNA 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,阳性组和 TSII-A 高、中、低剂量组的细胞存活率、细胞悬液中的 SOD 酶活性和 GSH-PX 含量明显升高,细胞悬液中 MDA 含量及 NO 水平明显降低,上清液中 KIM-1 的浓度明显降低,KIM-1 mRNA 的相对表达量明显下调($P < 0.05$),且作用均有浓度依赖性。TGF- β_1 的浓度及其 mRNA 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**本研究结果显示 TSII-A 以剂量依赖性方式减轻 VAN 所致 HK-2 细胞损伤,可能机与其减轻氧化应激有关。

关键词:丹参酮 II-A;万古霉素 VAN;HK-2 细胞;肾损伤分子 1(KIM-1);转化生长因子- β (TGF- β)

中图分类号:R-33;R285.5;R69 **文献标识码:**A **文章编号:**1679-6273(2018)09-1637-05

Effects of Tanshinon on the Expressions of KIM-1, TGF- β_1 in Vancomycin-induced HK-2 Cells*

CHEN Xiao-yu, XI Jia-xi, LIU Xiao-xia, MENG Ming-yu, YE Dong-mei

(Department of medicine, The Guangxi Zhuang autonomous region people's hospital, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of tanshinon on the expression of KIM-1, TGF- β_1 in vancomycin-induced HK-2 cells. **Methods:** HK-2 cells were randomly divided into six groups: normal saline (NS) group, model group, positive control group, high dose group, middle dose group and low dose group of TSII-A. The model were duplicated with addition of VAN ($100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$). The model group, positive control group, high dose group, middle dose group and low dose group of TSII-A were treated by saline solutions, Amifostine, panax notoginsenosides ($100, 50, 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$). The cell viability was detected with MTT method, the content of MDA, NO and the activity of SOD, GSH-PX were measured and cell structure was observed. The concentration of KIM-1, TGF- β_1 were measured by ELISA, the expressions of KIM-1, TGF- β_1 mRNA were measured by RT-PCR. **Results:** Compared with the model group, the cell viability and activity of SOD, GSH-PX of TSII-A groups and positive control group were significantly increased ($P < 0.05$); the content of MDA, NO, KIM-1 were significantly decreased ($P < 0.05$); the expression of KIM-1 mRNA were significantly decreased ($P < 0.05$); the cell structure was significantly improved, there was no statistical difference ($P > 0.05$) in the concentration of TGF- β_1 and the expression of TGF- β_1 mRNA. **Conclusions:** TSII-A can promote the proliferation of HK-2 cells induced by VAN through relieving the oxidation stress.

Key words: Tanshinon II-A; Vancomycin; HK-2 cell; KIM-1; TGF- β_1

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R285.5; R69 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)09-1637-05

前言

万古霉素(vancomycin, VAN)是临床常用的抗菌药物,对革兰阳性菌有强大的杀菌作用,是目前临床治疗耐甲氧西林金黄

* 基金项目:广西医药卫生自筹经费计划课题(Z2016579)

作者简介:陈晓宇(1978-),男,副主任药师,药理学博士,主要从事抗感染药物临床应用, E-mail: chenxiaoyu@163.com

(收稿日期:2017-11-01 接受日期:2017-11-23)

色葡萄球菌(MRSA)感染的重要药物^[1-3]。肾毒性是 VAN 的剂量限制性毒性,但其机制尚不完全清楚,目前研究表明主要与直接损伤^[4]、氧化应激^[5]、免疫炎症反应^[6,7]和促肾间质纤维化^[8,9]等有关。丹参酮 II-A(tanshinon II-A, TSII-A)是唇形科植物丹参的脂溶性主要有效成分之一,具有抗炎抑菌^[10]、清除自由基与抗氧化作用、保肝及改善肝功能、抗癌、改善血液循环等广泛的药理作用^[11-14]。近期众多研究表明丹参酮 II-A 对急性损伤大鼠肾小管上皮细胞具有减轻病变和促进再生的作用,可明显改善其肾功能^[15],抑制单侧输尿管梗阻性肾病小鼠和糖尿病大鼠肾间质纤维化^[16]。

本课题组前期研究证实 TSII-A 能有效的减低 VAN 所致大鼠血清 Cys C、Scr、BUN 水平,尿中 24 h 蛋白量和 NAG、KIM-1 水平以及肾组织中 MDA、NO 水平,升高肾组织中 SOD、GSH-PX 水平,并明显减轻肾脏的组织损伤,表明 TSII-A 能有效的改善 VAN 所致大鼠体内氧化应激水平,进而发挥保护作用^[7]。本研究以人肾近曲小管上皮细胞为研究对象,探讨了 TSII-A 对 VAN 所致人体肾小管上皮细胞的增殖、氧化应激状态及 KIM-1、TGF- β_1 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂

丹参酮 II A 注射液(上海第一生化药业有限公司,国药准字 H31022558,2 mL:10 mg);注射用万古霉素(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20084269,按万古霉素计:1.0 g(100 万单位));胎牛血清(Hyclone,USA,DQAO 194)、DMEM 培养基(Hyclone,USA,1177845);丙二醛(MDA)检测试剂盒(自南京建成生物工程研究所)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)检测试剂盒(自南京建成生物工程研究所,20140117)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(自南京建成生物工程研究所,20131202)、一氧化氮(NO)测定试剂盒(自南京建成生物工程研究所,20131231);KIM-1ELISA 检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)、TGF- β ELISA 检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。PCR 扩增引物(上海生工生物工程公司);琼脂糖(Biowest);RT-PCR 试剂盒(Takara,RR014A)。

1.2 仪器

WJ-808-III 型 CO₂ 培养箱;BIO-RAD550 型酶联免疫测定仪(BIO-RAD,USA);721 型分光光度计(上海精密仪器);Synergy2 酶标仪(BioTek),Stepone RT-PCR 仪(ABI 公司),Mini Protean 3 Cell 电泳仪(Bio-Rad,USA),AX-70 型荧光显微镜(Olympus, JAPAN)。

1.3 HK-2 细胞株

本实验中所用人肾近曲小管上皮细胞即 HK-2 冻存细胞株购自中南大学湘雅中心实验室,HK-2 细胞复苏后培养于由 10%胎牛血清(FBS),高糖 DMEM 组成的培养基中置于 5% CO₂,37℃ 细胞培养箱,及时观察细胞生长状态,当细胞生长密度达到 70%时使用 0.25%胰酶将培养皿中细胞消化下来进行传代培养,两天进行一次换液,当细胞进入生长对数期,细胞密度达到 70%时进行实验。

1.4 方法

1.4.1 实验分组及处理 HK-2 进入对数期后 0.25%胰酶消化,细胞 600×g 5 min 离心,10%FBS+DMEM 培养基重悬至细胞数约为 1×10⁶ 个 mL⁻¹,接种于 96 孔培养板。实验细胞分为六组,每组设六个复孔:1)空白组:10%FBS+DMEM 培养基培养 48 h;2)模型组:10%FBS+DMEM+VAN(终浓度 100 μ g·L⁻¹)培养 48 h;3)阳性药物组:10%FBS+DMEM+VAN(终浓度 100 μ g·L⁻¹)培养 24 h,加入 25 mg·L⁻¹ 的氨磷汀注射液 20 μ L 培养 24 h;4)TSII-A 低剂量组:10%FBS+DMEM+VAN(终浓度 100 μ g·L⁻¹)培养 24 h 后加入浓度为 25 μ g·mL⁻¹ 的 1TSII-A20 μ L 培养 24 h。5)TSII-A 中剂量组:10%FBS+DMEM+VAN(终浓度 100 μ g·L⁻¹)培养 24 h 后加入浓度为 50 μ g·mL⁻¹ 的 1TSII-A20 μ L 培养 24 h。6)TSII-A 高剂量组:10%FBS+DMEM+VAN(终浓度 100 μ g·L⁻¹)培养 24 h 后加入浓度为 100 μ g·mL⁻¹ 的 1TSII-A20 μ L 培养 24 h。

1.4.2 MTT 法测定细胞存活率 以上各组细胞处理结束后,加入 20 μ L MTT,4 h 后每孔加入二甲亚砜(DMSO)10 μ L 充分摇晃震荡后,置于 Synergy2 酶标仪下进行吸光度检测,设置检测波长 490 nm,参比波长 630 nm,纪录各组吸光度值 A,存活率=(A 实验组吸光度值/A 空白组吸光度值)×100%。MTT 法测定细胞存活率实验每次均进行 2 块板平行检测并进行 3 次实验重复。

1.4.3 细胞悬液中氧化应激指标的测定 在进行 MTT 法测定细胞存活率的同时,取同样数量细胞加细胞裂解液 10 μ L 作用 30 min 后收集细胞并进行 3500 rpm 离心 5 min,离心后取上清液待用。按试剂盒说明书进行 SOD、GSH-PX、MDA、NO 活性及含量检测。同样实验每次平行监测 2 块板,重复 3 次。

1.4.4 ELISA 法测定细胞上清液中 KIM-1、TGF- β_1 的浓度 取 KIM-1 标准品按说明书从 0.1 ng·mL⁻¹ 倍比稀释 8 份,取 50 μ L 严格按照说明书进行 ELISA 反应,反应中止后将酶标仪吸收波长设置为 450 nm 读取各孔的光密度值(D)绘制 D-KIM1 标准曲线。同样,取 TGF- β_1 标准品(浓度依次为:80、40、20、10、5、2.5 ng·L⁻¹)50 μ L 按说明书操作反应,反应终止 15 分钟内,450 nm 波长测量各孔的吸光值(OD 值),结合 D-KIM1 标准曲线计算 KIM-1 浓度。取六组细胞加细胞裂解液 10 μ L 反应 30 min 后离心机 3500 rpm 离心 5 min,取上清液备用。按 KIM-1、TGF- β_1 ELISA 试剂盒说明书进行后续操作,测定每个样本的 OD 值,并根据其直线回归方程计算对应的样品浓度。

1.4.5 RT-PCR 测定细胞 KIM-1、TGF- β_1 mRNA 表达 取细胞悬液 20 mL 离心(浓度尽可能大)倒掉培养基加入 Trizol(1 mL)后低温匀浆后加入 200 μ L 氯仿充分震荡,室温静置 5 min 后 12000 rpm 离心 15 min 后将上层无色水相吸至新 RNA Free EP 管。每管加入 0.5 mL 异丙醇充分混匀静置 30 min 后 4℃ 12000 rpm 离心 10 min 吸弃上清保留沉淀加入 1 mL 预冷的 75%的乙醇,4℃ 7500 rpm 离心 5 min,尽量将上清吸除干净倒置自然风干。EP 管底风干后加入 30 μ L DEPC 水溶解 RNA 置于-80℃ 保存。采用 RT-PCR 定量分析技术测定 KIM-1、TGF- β_1 mRNA 表达。上面得到的 RNA 样品进行反转录后加板,内参对照均为 GAPDH。

表 1 RT-PCR 引物序列

Table 1 Sequences of primers for RT-PCR

KIM-1 FORWARD	5'-CCCCGAGCTGAAGACAACAT-3'
KIM-1 REVERSE	5'-AGGCCTCTGGGACTCATTCT-3'
The KIM-1 PCR amplification parameters: 5 cycles at 95 s, 34 s at 60, and 40 cycles	
TGF- β_1 FORWARD	5'-GGGGCAGTCAAGAGCAA-3'
TGF- β_1 REVERSE	5'-GAACCTTTCATATTTAGGTGGT-3'
The TGF- β_1 PCR amplification parameters: 94℃ 5 min, 94℃ 50s, 72℃ 30s, 35cycles	

1.5 统计学处理

本实验中所有数据采用 SPSS 15.0 软件进行数据处理,其中计量数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间分析比较采用方差分析,进一步两组间比较采用 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞存活率的影响

如表 2 所示,模型组不同时点细胞存活率均显著低于空白对照组,且细胞存活率随着 VAN 作用时间的延长而显著降低具($P < 0.05$)。此外,不同剂量 TSII-A 处理的细胞存活率较模型组均显著升高,且随着 TSII-A 剂量的增加和时间的而延长而升高($P < 0.05$)。

表 2 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s$, n=6)Table 2 Effect of TSII-A on the survival rate of HK-2 cells induced by VAN($\bar{x} \pm s$, n=6)

Group	Survival rate(%)		
	24 h	48 h	72 h
Control	100	100	100
Model	66.24 $\pm$ 7.33 ^a	61.97 $\pm$ 8.47 ^a	55.31 $\pm$ 11.09 ^a
Amifostine	78.31 $\pm$ 11.65 ^{ab}	81.28 $\pm$ 9.75 ^{ab}	83.68 $\pm$ 11.84 ^{ab}
TSII-A(25)	74.21 $\pm$ 12.97 ^{ab}	78.05 $\pm$ 13.66 ^{ab}	80.16 $\pm$ 16.22 ^{ab}
TSII-A (50)	79.95 $\pm$ 14.79 ^{ab}	81.74 $\pm$ 8.54 ^{ab}	83.98 $\pm$ 10.71 ^{ab}
TSII-A (100)	82.86 $\pm$ 14.51 ^{ab}	84.29 $\pm$ 11.05 ^{ab}	85.59 $\pm$ 7.83 ^{ab}

注:与空白组比较, ^a $P < 0.05$;与模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the blank group, ^a $P < 0.05$; compared with the model group, ^b $P < 0.05$.

2.2 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞氧化应激水平的影响

模型组 HK-2 细胞 SOD、GSH 水平明显低于空白对照组,而 MAD、NO 含量显著低于空白对照组 ($P < 0.05$)。不同剂量 TSII-A 处理组 SOD、GSH-Px 水平较模型组显著升高同时

MAD、NO 含量明显降低,且随着 TSII-A 剂量的增加,SOD、GSH-Px 显著升高,MAD、NO 变化模型降低($P < 0.05$);TSII-A 各剂量组与阳性组之间及 TSII-A 各剂量组之间以上指标差异均无统计学意义,见表 3。

表 3 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞 SOD、GSH-PX、MAD、NO 含量的影响($\bar{x} \pm s$, n=6)Table 3 Effects of TSII-A on the SOD, GSH-PX, MAD and NO content in HK-2 cells induced by VAN($\bar{x} \pm s$, n=6)

Group	SOD(U/mL)	GSH-PX(U/mL)	MAD(nmol/mL)	NO(nmol/mL)
Control	66.34 $\pm$ 14.86	46.76 $\pm$ 10.69	8.47 $\pm$ 0.93	0.142 $\pm$ 0.032
Model	42.11 $\pm$ 16.37 ^a	24.39 $\pm$ 7.46 ^a	11.45 $\pm$ 3.82 ^a	0.329 $\pm$ 0.156 ^a
Amifostine	60.41 $\pm$ 12.78 ^{ab}	39.58 $\pm$ 16.31 ^{ab}	9.07 $\pm$ 3.51 ^{ab}	0.194 $\pm$ 0.063 ^{ab}
TSII-A(25)	53.47 $\pm$ 17.32 ^{ab}	34.87 $\pm$ 7.39 ^{ab}	9.88 $\pm$ 2.16 ^{ab}	0.233 $\pm$ 0.082 ^{ab}
TSII-A(50)	54.23 $\pm$ 14.39 ^{ab}	36.85 $\pm$ 11.73 ^{ab}	9.75 $\pm$ 4.066 ^{ab}	0.217 $\pm$ 0.046 ^{ab}
TSII-A(100)	56.43 $\pm$ 11.08 ^{ab}	37.44 $\pm$ 5.98 ^{ab}	9.31 $\pm$ 5.11 ^{ab}	0.204 $\pm$ 0.102 ^{ab}

注:与空白组比较, ^a $P < 0.05$;与模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the blank group, ^a $P < 0.05$; compared with the model group, ^b $P < 0.05$.

2.3 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞细胞上清液中 KIM-1、TGF- β_1 含量的影响

模型组 HK-2 细胞上清液 KIM-1 含量显著高于空白对照组($P < 0.05$);不同剂量 TSII-A 处理组细胞上清液 KIM-1 含量均

较模型组显著降低,且随着 TSII-A 浓度的增加而逐渐降低,即 TSII-A 的作用具有明显的浓度效应($P < 0.05$);而各组细胞上清液 TGF- β_1 含量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞上清液 KIM-1、TGF-β₁ 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effects of TSII-A on the KIM-1 and TGF-β₁ content in HK-2 cells induced by VAN ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	KIM-1($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF-β ₁ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Control	0.16± 0.042	13.54± 3.45
Model	0.58± 0.016 ^a	14.56± 7.37
Amifostine	0.36± 0.024 ^{ab}	13.47± 6.01
TSII-A(25)	0.37± 0.033 ^{ab}	13.66± 4.74
TSII-A (50)	0.31± 0.028 ^{ab}	13.84± 6.25
TSII-A (100)	0.25± 0.052 ^{ab}	13.79± 6.93

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05。

Note: Compared with the blank group, ^aP<0.05; compared with the model group, ^bP<0.05.

2.4 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞 KIM-1、TGF-β₁ mRNA 表达的影响

模型组 HK-2 细胞 KIM-1 mRNA 的表达显著高于空白对照(P<0.05);不同剂量 TSII-A 处理组细胞 KIM-1 mRNA 的表

达均较模型组显著降低,且随着 TSII-A 浓度的增加而逐渐降低,即 TSII-A 的作用具有明显的浓度效应(P<0.05);而各组细胞 KIM-1 mRNA 的表达比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 TSII-A 对 VAN 诱导的 HK-2 细胞 KIM-1、TGF-β₁ mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Effect of TSII-A on the KIM-1, TGF-β₁ mRNA expressions in HK-2 cells induced by VAN ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	KIM-1	TGF-β ₁
Control	0.77± 0.038	0.88± 0.054
Model	1.43± 0.93 ^a	0.92± 0.144
Amifostine	1.04± 0.086 ^{ab}	0.96± 0.178
TSII-A(25)	1.12± 0.034 ^{ab}	0.81± 0.135
TSII-A(50)	0.98± 0.066 ^{ab}	0.95± 0.201
TSII-A(100)	0.87± 0.071 ^{abc}	0.87± 0.218

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05。

Note: Compared with the blank group, ^aP<0.05; compared with the model group, ^bP<0.05.

3 讨论

目前研究表明氧化应激是导致肾损伤的重要因素,细胞内氧自由基超载引起 DNA 损伤蛋白质合成及功能障碍,最终引起严重炎症反应导致肾细胞损伤出现肾脏临床症状^[18]。临床研究显示剂量与疗程是影响 VAN 肾损伤的关键因素,采取调整给药剂量和检测血药浓度的方法可减少 VAN 肾毒性^[19,20],但患者个体差异较大,即便严格根据患者肌酐清除率控制药物剂量和连续药物浓度检测也不能使所有患者获得收益^[21]。安磷汀是一种有机硫化磷酸化合物,其代谢过程中可产生带有巯基化学产物具有极强抗氧化作用是临床上常用的肾损伤保护剂^[22]。丹参酮 II-A 是中药丹参中提取的有效成分具有极强的清除氧自由基的功能,有研究表明丹参酮 II-A 在大鼠肾间质纤维化等疾病模型中均有良好的治疗作用,但其中机制并未完全阐明。

本研究以人肾近曲小管上皮细胞为研究对象,探讨 TSII-A 对 VAN 损伤人体肾小管上皮细胞的增殖、氧化应激及 KIM-1、TGF-β₁ 表达的影响,进一步确定 TSII-A 对 VAN 所致肾损伤的保护作用。KIM-1 是目前临床急性肾小管损伤早期标志之一,KIM-1 是存在于肾脏近端小管上皮细胞的 I 型跨膜糖蛋白,在 AKI 的肾小管上皮细胞中高表达,并呈时间依赖性,且具有很高的敏感性和特异性。本研究结果显示不同剂量 TSII-A

可显著提高 VAN 诱导的 HK-2 细胞的存活率、降低其 KIM-1 表达,表明 TSII-A 对 VAN 所致 HK-2 细胞损伤具有明显的保护作用。转化生长因子-β(TGF-β)为一种极强促肾间质纤维化物质,临床常可反映细胞外基质代谢、胞内炎症反应程度即可间接表明肾间质纤维化情况。而本研究结果提示不同剂量 TSII-A 对 TGF-β 的表达并无明显影响,提示其对 VAN 所致 HK-2 细胞损伤与肾纤维化无关。目前大多数研究认为氧化应激损伤是 VAN 导致肾损伤的重要机制^[23]。本研究结果显示 TSII-A 以剂量依赖性方式减轻 VAN 所致 HK-2 细胞的氧化应激水平,这可能是其减轻 VAN 所致肾损伤的重要原因之一。

综上所述,本研究结果显示 TSII-A 以剂量依赖性方式减轻 VAN 所致 HK-2 细胞损伤,可能与其减轻氧化应激有关。

参考文献(References)

- [1] Cotner SE, Rutter WC. Influence of β-Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 22, 61 (10)
- [2] Takigawa M, Masutomi H. Time-Dependent Alterations of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Mice [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(7): 975-983
- [3] Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review [J]. J Pharm Pract, 2014, 27(6): 545-553
- [4] Meyer-SchwesingerC, DehdeS, KlugP, et al. Nephrotic syndrome and

- subepithelial deposits in a mouse model of immune-mediated anti-podocyte glomerulonephritis [J]. Journal of Immunol, 2011, 187(6): 3218-3229
- [5] Han Z, Pettit NN, Landon EM, Briemaier BD. Impact of Pharmacy Practice Model Expansion on Pharmacokinetic Services: Optimization of Vancomycin Dosing and Improved Patient Safety [J]. Hosp Pharm, 2017, 52(4): 273-279
- [6] 陈少秀, 张秋芳, 何华琼. 丹参酮 II A 保护大鼠肾移植术后缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 35(4): 21-24
- Chen Shao-xiu, Zhang Qiu-fang, He Hua-qiong. Tanshinone II A protects rat renal transplantation to study the mechanism of [J]. After ischemia reperfusion injury [J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(4): 21-24
- [7] Xu Yan, Feng De-chun, Wang Ying, et al Sodium Tanshinone IIA sulfonate protects mice from ConA - induced hepatitis via inhibiting NF-kappaB and IFN- γ /STAT1 pathway[J]. Journal of Clinical Immunology, 2008, 28(5): 512-519
- [8] 李凯. 丹参酮 I 调控 Nrf2/ARE 通路在小鼠肾脏缺血再灌注损伤中的保护作用[J]. 南京大学, 2016, 23(12): 53
- Li Kai. Tanshinone I regulation of Nrf2/ARE pathway in renal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Nanjing University, 2016, 23(12): 53
- [9] Konishi H, Morita Y, Mizumura M, et al. Difference in nephrotoxicity of vancomycin administered once daily and twice daily in rats [J]. Journal of Chemotherapy, 2013, 25(5): 273-278
- [10] Bosch K, McLaughlin MM, Esterly JS, et al. Impact of vancomycin treatment duration and dose on kidney injury [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2014, 43(3): 297-298
- [11] Loo AS, Neely M, Anderson EJ, et al. Pharmacodynamic target attainment for various ceftazidime dosing schemes in high-flux hemodialysis [J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2013, 57(12): 5854-5859
- [12] You SP, Ma L, Zhao J, et al. Phenylethanol glycosides from *Cistanche tubulosa* suppress hepatic stellate cell activation and block the conduction of signaling pathways in TGF-beta1/smads as potential anti-hepatic fibrosis agents [J]. Molecules, 2016, 21(102): 1-15
- [13] 曹译心, 张旭, 张翠薇, 等. 丹参酮 IIA 对急性肾功能衰竭大鼠肾脏的保护作用[J]. 四川解剖学杂志, 2011, 2(19): 10-13
- Cao Yi-Xin, Zhang Xu, Zhang Cui-wei, et al. Tanshinone IIA on acute renal failure renal protective effect of rat [J]. Sichuan Journal of Anatomy, 2011, 2(19): 10-13
- [14] Basarslan F, Yilmaz N, Ates S, et al. Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Human & Experimental Toxicology, 2012, 31(7): 726-733
- [15] 席加喜, 张华君, 陈晓宇. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对万古霉素致肾损伤模型大鼠的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3081-3084
- Xi Jia-xu, Zhang Hua-jun, Chen Xiao-yu. Protective effect and mechanism of tanshinone IIA A sulfonate injection on vancomycin induced renal injury in rats [J]. China Pharmacy, 2016, 27(22): 3081-3084
- [16] Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Free Radical Research, 2003, 37(4): 373
- [17] 门鹏, 李慧博, 翟所迪, 等. 万古霉素血药谷浓度与肾毒性相关性的验证: 基于双变量模型的 Meta 分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 20(31): 2058
- Men Peng, Li Hui-bo, Zhai Suo-di, et al. Verify the vancomycin trough concentration of blood and renal toxicity correlation: bivariate model Meta analysis [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 20(31): 2058
- [18] 李刚, 朱翠, 黎庆萍, 等. 万古霉素相关肾毒性的观察及血药浓度监测的意义[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 85-88
- Li Gang, Zhu Cui, Li Qing-ping, et al. The observation of vancomycin related nephrotoxicity and the significance of blood concentration monitoring [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2015, 35(3): 85-88
- [19] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. Nature Reviews Nephrology, 2016, 12(6): 325-338
- [20] Sun GD, Li CY, Cui WP, et al. Review of herbal traditional Chinese medicine for the treatment of diabetic nephropathy [J]. Journal of Diabetes Research, 2015, 2016(15): 1-18
- [21] 马莹, 魏润新, 钱南萍, 等. 我院万古霉素血药浓度监测与临床应用评价[J]. 中国药房, 2015, 25(26): 622
- Ma Ying, Wei Run-xin, Qian Nan-ping, et al. Surveillance and clinical evaluation of vancomycin concentration in our hospital [J]. China Pharmacy, 2015, 25(26): 622
- [22] Ka SM, Yeh YC, Huang XR, et al. Kidney-targeting Smad7 gene transfer inhibits renal TGF-beta/MAD homologue (SMAD) and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signalling pathways, and improves diabetic nephropathy in mice [J]. Diabetologia, 2012, 55(2): 509-519
- [23] Hu Q, Gao L, Peng B, Liu X. Baicalin and baicalein attenuate renal fibrosis in vitro via inhibition of the TGF- β 1 signaling pathway [J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2017, 14(4): 3074-3080