DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0128 文章编号 1671-8852(2025)05-0612-07

NGALR过表达对肾小管上皮细胞增殖和凋亡的影响及其可能机制

方 珣 陈文莉 曾星若 陈隆敏 申江曼 董 艳 吕会娟 高 思
华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院风湿免疫科 湖北 武汉 430014

摘要 目的：探究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGALR)过表达对人肾近曲小管上皮细胞HK-2表型、增殖和凋亡的影响及其可能机制。方法：建立高糖诱导和慢病毒过表达载体，将HK-2细胞分为对照组、高糖诱导组、ov-NC转染组、ov-NGALR组、高糖＋ov-NGALR组，光镜下观察细胞形态变化，CCK-8法检测细胞增殖，流式细胞术检测细胞凋亡和周期，Western Blot法检测相关蛋白表达水平。结果：高糖和/或NGALR过表达使细胞呈长梭形改变，细胞活力显著下降($P<0.05$)，凋亡率显著上升($P<0.05$)，处于G_1期的细胞数量显著下降($P<0.05$)，G_2/M期的细胞数量显著上升($P<0.05$)，Caspase-3、NGALR、NGAL、α-SMA、TGF-β1蛋白表达水平上升($P<0.05$)。结论：与高糖诱导相似，NGALR过表达可改变HK-2细胞形态，并且通过改变细胞周期而抑制增殖、促进凋亡，其机制可能与细胞外基质相关因子有关。

关键词 NGALR；细胞增殖；细胞凋亡；肾小管上皮细胞
中图分类号 R593
文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Effect of NGALR overexpression on proliferation and apoptosis of renal tubular epithelial cells and its possible mechanism

FANG Xun, CHEN Wenli, ZENG Xingruo, CHEN Longmin, SHEN Jiangman, DONG Yan, LÜ Huijuan, GAO Si
Dept. of Rheumatology and Immunology, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the effects of neutro-phil gelatinase-associated lipocalin(NGALR) overexpression on phenotype, proliferation and apoptosis in human proximal tubular epithelial (HK-2) cells, and its possible mechanisms. **Methods:** Through high-glucose induction and the establishment of lentivirus overexpression vectors, HK-2 cells were divided into the control group, high glucose induction group, ov-NC transfection group, ov-NGALR group, and high glucose＋ov-NGALR group. Cell morphology changes were observed under light microscope. Cell proliferation was determined by CCK-8 assay. Apoptosis and cell cycle were determined by flow cytometry. Associated protein expression levels were determined by Western Blot. **Results:** High glucose and/or NGALR overexpression caused the cells to change in long spindle shape, the cell viability decreased significantly ($P<0.05$), the apoptosis rate of cells increased significantly ($P<0.05$), while the number of cells in

课题来源：武汉市卫健委医学科研项目(编号：WX19Y17)
作者简介：方珣，男，1982—，医学硕士，副主任医师，主要从事系统性红斑狼疮、干燥综合征的研究，E-mail：6198626@qq.com
通信作者：陈文莉，女，1969—，医学博士，主任医师，主要从事风湿免疫、狼疮性肾炎的研究，E-mail：whwenli@163.com

the G_1 phase decreased significantly ($P<0.05$), the number of cells in G_2/M phase increased significantly ($P<0.05$), and the protein expressions of Caspase-3, NGALR, NGAL and α-SMA increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Similar to high glucose induction, NGALR overexpression can alter HK-2 cell morphology, inhibit proliferation, and promote apoptosis by changing the cell cycle. The mechanism may be related to extracellular matrix-related factors.

Key Words　NGALR; Cell Proliferation; Apoptosis; Renal Tubular Epithelial Cells

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种全身性、系统性的自身免疫病,通过影响细胞免疫、体液免疫干扰机体正常的免疫应答,进而导致疾病发生[1]。狼疮肾炎(lupus nephritis,LN)是SLE常见且严重的并发症,60%～80%的SLE患者会出现肾脏受累,其临床表现为蛋白尿、血尿及肾衰竭[2]。

SLE会引起机体葡萄糖代谢增加,可用糖酵解抑制剂2-脱氧-d-葡萄糖治疗狼疮易感小鼠[3]。LEE等[4]研究发现,高浓度葡萄糖会诱导肾小管上皮细胞中中性粒细胞明胶酶相关脂质沉积蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)的表达上调,加重肾小管细胞损伤和氧化应激反应。NGAL又称为LCN-2,在1993年被KJELDSEN等[5]研究中性粒细胞时发现,是一种分泌型糖蛋白,属于lipocalin超家族。研究[6]发现,NGAL在急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)早期表达水平显著上升,可作为早期AKI的检测标志物。NGAL与细胞分化、凋亡、炎症反应、免疫调节以及肿瘤发生发展有着密切关联[7]。同时,NGALR是NGAL受体,负责转运NGAL进入肾小球系膜细胞[8]。本研究组前期通过检测SLE患者血液、尿液及肾组织中NGAL/NGALR的表达,发现LN患者血液、尿液及肾组织中NGALR的表达显著高于非LN患者,其尿液中NGALR的表达与狼疮活动指标(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI)呈正相关,NGALR可能成为一种新的反映狼疮性肾炎活动性的可靠标志物。然而NGALR的具体作用尚不清楚,本研究基于高糖诱导人肾近曲小管上皮细胞HK-2细胞损伤,通过构建NGALR干扰表达载体,探究NGALR和NGAL对细胞表型、增殖和凋亡的影响及其可能机制。

1　材料与方法

1.1　细胞　人肾近曲小管上皮细胞HK-2细胞来源上海赛百慷,于Defined K-SFM培养基中培养,1∶2传代;包装细胞为人胚肾细胞系293T细胞株,来源Bioswamp。

1.2　主要试剂与仪器　Defined K-SFM(货号:iCell-h096-001b)购自iCell;0.25%胰蛋白酶(货号:T1350)、PBS(货号:P1010)、CCK-8试剂(货号:CA1210)、D-无水葡萄糖(货号:G8150)、D-甘露醇(货号:M8140)、RIPA(强)组织细胞快速裂解液(货号:R0010)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号:PC0020)购自Solarbio;质粒提取试剂盒(货号:D6950-02)购自OMEG;RNAi-Mate转染试剂(货号:G04001)购自吉玛基因;DMEM(货号:SH30022.01B)购自Hyclone;Hepes(货号:7365-45-9)购自AMRESCO;SYBR FAST qPCR Master Mix(货号:KM4101)购自KAPA Biosystems;AnnexinV-PE/7 AAD凋亡检测试剂盒(货号:559763)、PI/Rnase Staining Buffer Solution(货号:550825)购自BD;兔抗Caspase-3(货号:PAB33236)、NGALR(货号:PAB124506)、NGAL(货号:PAB33190)、α-SMA(货号:PAB35136)、TGF-β1(货号:PAB39276)、GAPDH抗体(货号:PAB36269),羊抗兔IgG抗体(货号:SAB43714)购自Bioswamp,PCR引物由武汉天一华煜基因科技有限公司合成。AMR-100酶标仪、Nano-300超微量分光光度计、Icen-24R高速冷冻离心机购自杭州奥盛仪器有限公司;DMIL LED倒置荧光显微镜购自Leica公司;GE48527PCR仪购自杭州柏恒科技有限公司;CFX-Connect 96荧光定量PCR仪购自Bio-Rad;NovoCyte流式细胞仪购自艾森;Tanon-5200全自动化学发光分析仪购自上海天能科技有限公司。

1.3　实验方法

1.3.1　葡萄糖诱导时间筛选　将HK-2细胞分为正常组(5.5 mmol·L^{-1}葡萄糖)、高渗组(5.5 mmol·L^{-1}葡萄糖+24.5 mmol·L^{-1}甘露醇)、葡萄糖诱导组(分别使用30 mmol·L^{-1}葡萄糖[9-10]诱导12,24,36,48 h,即Glu 12,Glu 24,Glu 36,Glu 48组),筛选出葡萄糖诱导HK-2细胞的最适时间。

1.3.2 慢病毒NGALR过表达处理 包装细胞为人胚肾细胞系293T细胞株,使用RNAi-Mate将含目的序列的穿梭质粒和包装质粒转染进细胞,培养72 h后收集浓缩病毒液。测定病毒滴度为NGALR过表达6×10^8 TU·mL^{-1},慢病毒空载对照9×10^8 TU·mL^{-1}。细胞分为对照组、阴性对照组、NGALR过表达组,将慢病毒感染进细胞。

1.3.3 细胞培养及分组 将HK-2细胞分成以下5组,分别为①对照组:正常培养的HK-2细胞;②高糖诱导组:30 mmol·L^{-1}葡萄糖诱导HK-2细胞24 h;③ov-NC转染组:转染ov-NC至HK-2细胞;④ov-NGALR组:转染ov-NGALR至HK-2细胞;⑤高糖+ov-NGALR组:转染ov-NGALR至HK-2细胞后,加入30 mmol·L^{-1}葡萄糖处理24 h。

1.3.4 CCK-8检测细胞活力 在96孔板中处理细胞,向每孔中加入10 μL CCK-8溶液,继续培养4 h后,使用酶标仪于450 nm处检测各孔吸光度。

1.3.5 显微镜观察细胞形态 在显微镜下白光观察并拍照记录细胞形态。

1.3.6 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测基因表达水平 使用qRT-PCR法检测*NGALR*基因表达水平,内参基因为*GAPDH*,引物见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

引物名称	序列(5′—3′)	扩增片段大小(bp)
NGALR-F	GTGAAGCGGCAGATTGAG	250
NGALR-R	CAGGCTGGTAGCAGTGGC	
GAPDH-F	GGGAAACTGTGGCGTGAT	299
GAPDH-R	GAGTGGGTGTCGCTGTTGA	

1.3.7 流式细胞术检测细胞凋亡及周期 按照Annexin Ⅴ-PE/7 AAD凋亡检测试剂盒及PI/Rnase Staining Buffer Solution说明书处理细胞后进行流式检测,使用NovoExpress软件分析。

1.3.8 Western Blot检测细胞中蛋白表达水平 使用Western Blot法检测细胞中NGALR、NGAL、α-SMA、Caspase-3、TGF-β1的蛋白表达水平。参考文献[11],采用GAPDH作为内参蛋白。

1.4 统计学处理 本实验中数据均由均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,生物学重复为3,使用SPSS 23.0软件进行单因素方差分析以及Duncan多重比较,以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 葡萄糖诱导时间筛选 使用30 mmol·L^{-1}葡萄糖分别诱导HK-2细胞12,24,36,48 h后,CCK-8检测细胞活力,qRT-PCR检测细胞中*NGALR*基因表达水平。结果显示,葡萄糖诱导24,36,48 h时细胞增殖抑制率相差较小,但24 h时*NGALR*基因表达水平最高(图1)。故后续选用葡萄糖诱导细胞24 h。

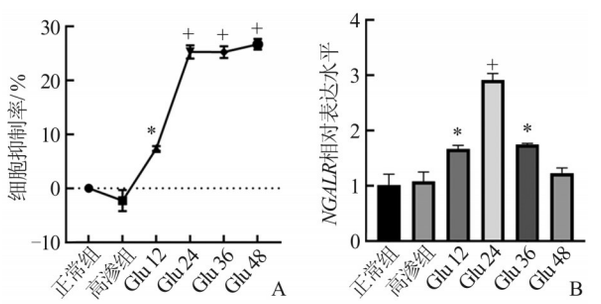


图1 葡萄糖诱导细胞后的细胞增殖抑制率和*NGALR*基因表达水平

A.细胞增殖抑制率;B.*NGALR*基因表达水平。与正常组/高渗组相比,$^*P<0.05$;与Glu 12相比,$^+P<0.05$

2.2 慢病毒NGALR过表达处理细胞 将慢病毒感染进细胞后检测细胞活力和*NGALR*基因表达水平,结果如图2所示。NGALR过表达后,细胞增殖抑制率提高,*NGALR*基因表达水平显著升高($P<0.05$)。

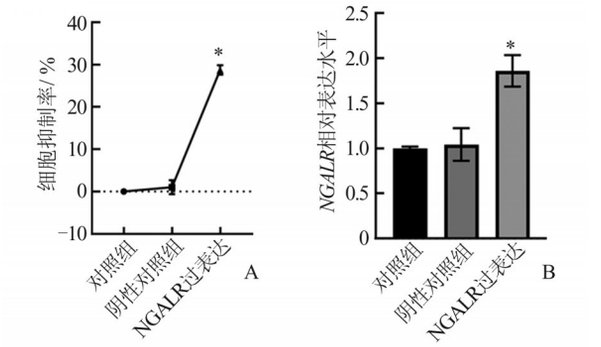


图2 慢病毒NGALR过表达处理细胞后的细胞增殖抑制率和*NGALR*基因表达水平

A.细胞增殖抑制率;B.*NGALR*基因表达水平。与对照组/阴性对照组相比,$^*P<0.05$

2.3 高糖和NGALR过表达对细胞形态的影响 如图3所示,高糖或ov-NGALR诱导细胞后,细胞呈长梭形改变;在同时使用高糖和ov-NGALR诱导后,细胞长梭形改变更为明显。

2.4 高糖和NGALR过表达对细胞活力的影响 高糖和NGALR过表达处理细胞后检测细胞活力,

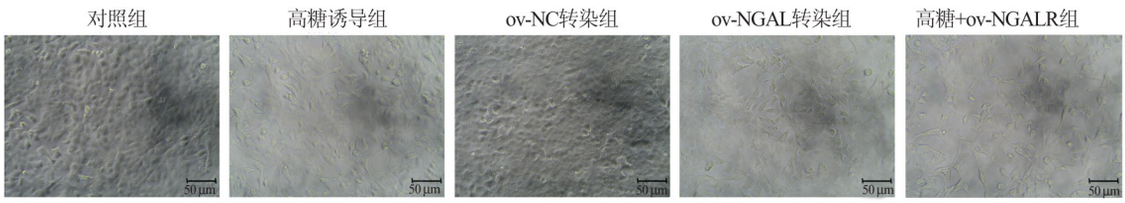


图 3　高糖和 NGALR 过表达后的细胞形态（×200）

如图 4 所示。与对照组/ov-NC 转染组相比，高糖诱导组和 ov-NGALR 组的细胞活力显著下降（$P<0.05$）；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，高糖＋ov-NGALR 组的细胞活力显著下降（$P<0.05$）。

2.5　高糖和 NGALR 过表达对细胞凋亡的影响　如图 5 所示，与对照组/ov-NC 转染组相比，高糖诱导组和 ov-NGALR 组的细胞凋亡率显著上升（$P<0.05$）；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，高糖＋ov-NGALR 组的细胞凋亡率显著上升（$P<0.05$）。

2.6　高糖和 NGALR 过表达对细胞周期的影响　如图 6 所示，与对照组/ov-NC 转染组相比，高糖诱导组和 ov-NGALR 组的 G_1 期细胞占比显著下降，G_2 期细胞占比显著上升（$P<0.05$）；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，高糖＋ov-NGALR 组的 G_1 期细胞显著下降，G_2 期细胞显著上升（$P<0.05$）。

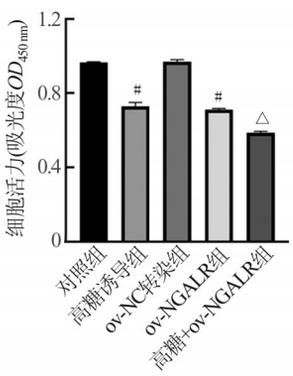


图 4　高糖和 NGALR 过表达后细胞活力

与对照组/ov-NC 转染组相比，$^{\#}P<0.05$；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，$^{\triangle}P<0.05$

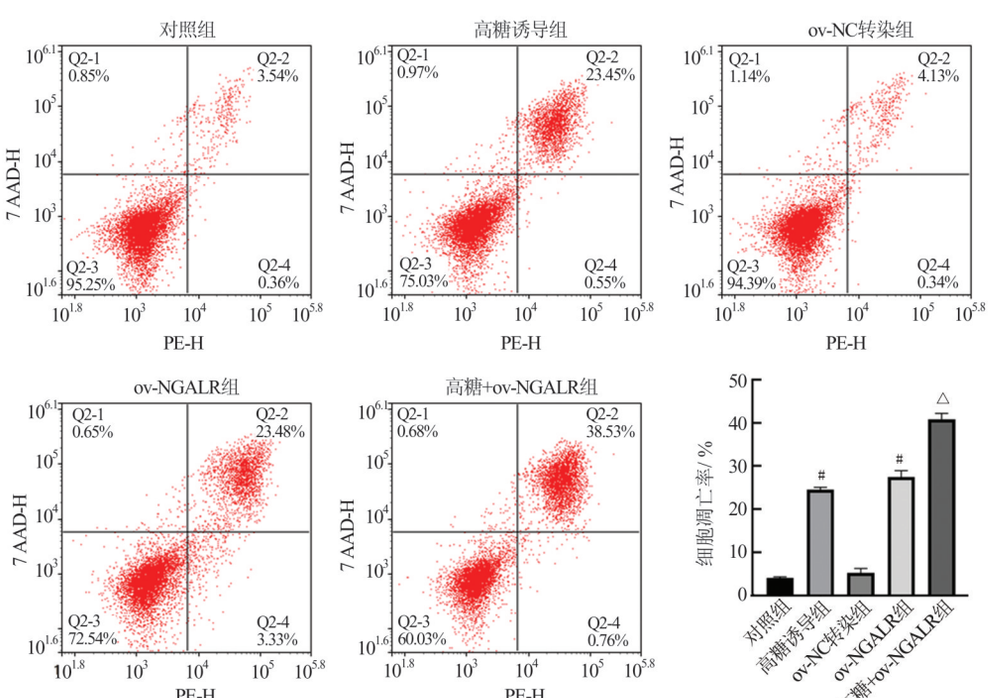


图 5　高糖和 NGALR 过表达后细胞凋亡率及其统计分析

与对照组/ov-NC 转染组相比，$^{\#}P<0.05$；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，$^{\triangle}P<0.05$

2.7　高糖和 NGALR 过表达对细胞蛋白表达水平的影响　如图 7 所示，与对照组/ov-NC 转染组相比，高糖诱导组和 ov-NGALR 组的 Caspase-3、NGALR、NGAL 蛋白表达显著上升（$P<0.05$）；与高糖诱导组/ov-NGALR 组相比，高糖＋ov-NGALR 组 Caspase-3、NGALR、TGF-β1 蛋白表达显著上升（$P<0.05$）。

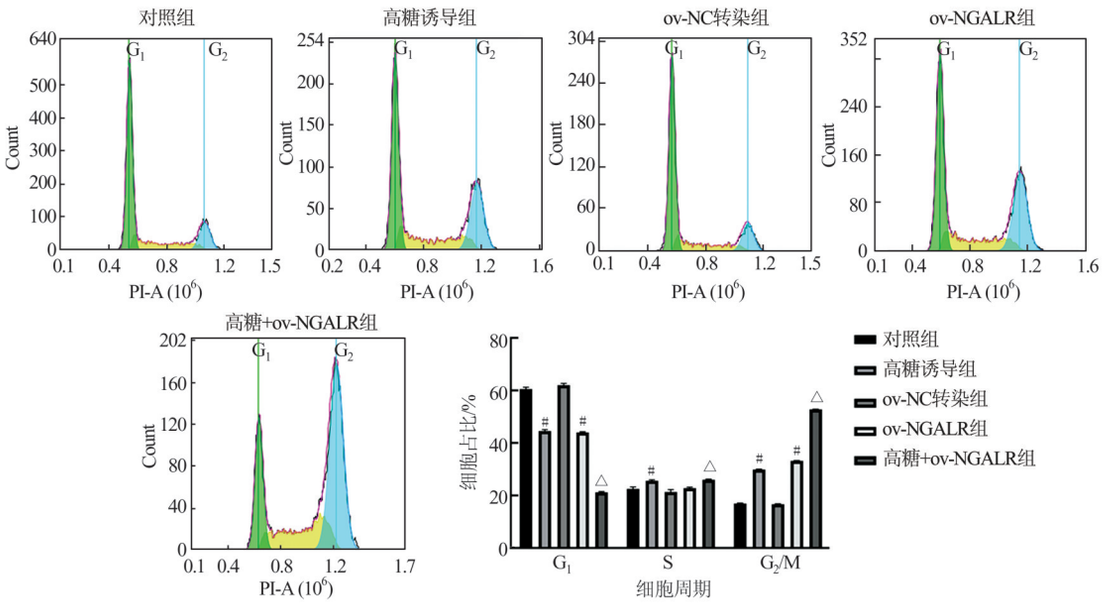


图6 高糖和NGALR过表达后细胞周期及其统计分析

与对照组/ov-NC转染组相比，$^{\#}P<0.05$；与高糖诱导组/ov-NGALR组相比，$^{\triangle}P<0.05$

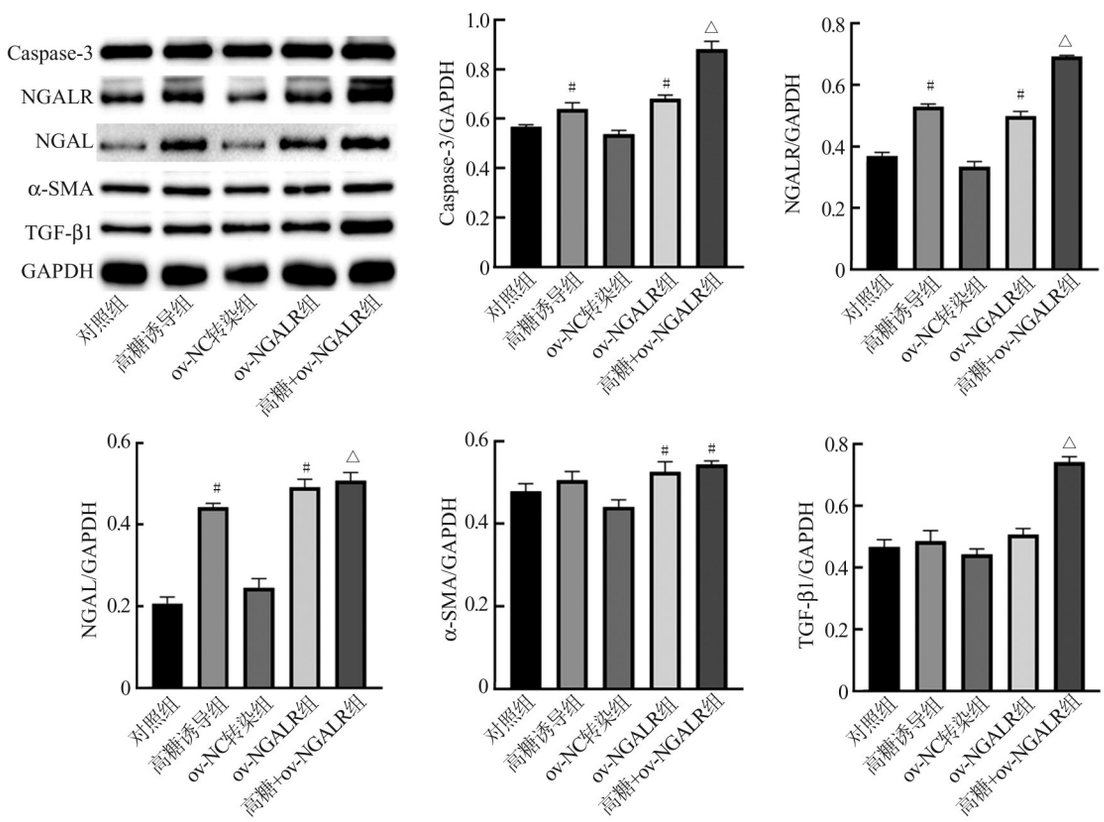


图7 高糖和NGALR过表达后细胞的蛋白表达水平

与对照组/ov-NC转染组相比，$^{\#}P<0.05$；与高糖诱导组/ov-NGALR组相比，$^{\triangle}P<0.05$

3 讨论

SLE具有多种自身抗体且损害全身多系统，其病因不明，多认为由遗传、环境和性激素等多重因素协同导致免疫系统紊乱所致[1]。LN是SLE相关并发症中病死率最高、危及患者健康和生命最严重的类型[12]。LN会导致自身过度免疫以及并发炎症，所以基于抗炎和免疫抑制的手段是治疗LN的

主要方向。尽管对于LN的预后研究表明，近些年情况有所改善，但仍存在许多问题，例如治疗反应慢、缓解率不理想、不良反应较多等。为此，寻找治疗LN的有效靶点成为SLE的研究热点之一。

NGAL可通过诱导趋化因子、白细胞介素等白细胞内颗粒的释放，在免疫和炎症反应中发挥重要作用[13]。NGAL在人体多种组织中广泛表达，在脂肪细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中大量表达，在胃、肝脏、结肠、乳腺、前列腺等组织中少量表达[14]。研究[7]表明，正常情况下NGAL在肾脏中以低水平表达，且主要在近端小管表达。ROMEJKO等[15]发现NGAL与胚胎发育、脂质代谢、氧化应激、炎症反应、细胞分化及凋亡等重要生理过程有密切联系。NGAL还可以与MMP9结合形成复合物，可以抑制MMP9的降解、增强其活性，更大程度发挥MMP9的降解细胞外基质、调节细胞黏附力以及促释放血管内皮细胞生长因子等功能，从而参与机体脂质代谢、免疫反应、修复肾脏损伤等过程[16]。NGALR是其细胞表面受体，在肾脏的近曲小管上皮高水平表达，在肾脏其他部位中等水平表达，有助于尿中NGAL的内吞作用[17]。NGALR参与NGAL的内化和细胞转运，与NGAL结合后可激活细胞信号转导机制，使细胞增殖异常或表型转化[18]。有研究[19]表明，LN中NGAL和NGALR的表达量异常上升，且通过促进机体炎症反应而加重肾脏损伤。本研究发现，与高糖诱导类似，在HK-2细胞中过表达NGALR后，NGAL的蛋白表达上升，细胞形态异常改变为长梭形，且细胞增殖抑制率上升，细胞凋亡及其关键因子Caspase-3蛋白表达增加。对细胞周期的检测发现，处于G_1期的细胞数量下降，G_2/M期的细胞数量上升。因此，本研究推测NGAL与NGALR表达之间存在相互作用，NGALR表达能够调节NGAL水平，进而影响细胞周期，导致细胞形态异常，促进细胞凋亡，并且通过调控细胞周期抑制细胞增殖。

各种慢性肾脏病最终都会导致肾脏纤维化，包括肾小球硬化和肾间质纤维化（renal interstitial fibrosis，RIF），主要表现为细胞外基质（extracellular matrix，ECM）在肾间质中过度积聚和肾间质成纤维细胞增生。RIF发生的关键病理过程是肾小管上皮细胞通过肾小管上皮细胞-间充质细胞转分化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）过程转分化为肌成纤维细胞后进入间质合成ECM，其中平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）可作为EMT的特异性标志蛋白[20]。近年来大量研究[7]表明，NGAL及NGALR可通过不同的信号通路或途径如基质金属蛋白酶家族、转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）、MAPK/ERK等调节纤维化相关因子的表达水平，从而参与RIF。TGF-β1活化后，与其受体结合形成的复合物可以调节胶原和纤维蛋白的表达，引发RIF[21]。本研究发现，过表达NGALR后，α-SMA的蛋白表达显著上升；而在高糖和过表达NGALR同时诱导时，细胞内α-SMA和TGF-β1的蛋白表达均显著上升。这些发现表明，过表达NGALR可以通过促进EMT而导致RIF的发生。

综上所述，NGAL通过与其受体NGALR结合在LN进程中发挥重要作用，过表达的NGALR可以使HK-2细胞形态异常，促进细胞凋亡，通过调节细胞周期调控细胞增殖，进而促进EMT造成RIF的发生。因此，这一结论有望为LN的靶向治疗提供新策略。但在LN形成过程中，NGAL和NGALR的结合模式及是否通过特定信号通路发挥作用均还需进一步研究。

参考文献

[1] ARAKI Y, MIMURA T. Epigenetic dysregulation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1019.

[2] 李宛星，周晓霜，李荣山. 狼疮肾炎治疗新进展[J]. 临床肾脏病杂志，2022，22(8)：696-700.
LI W X, ZHOU X S, LI R S. Recent advances in the treatment of lupus nephritis[J]. J Clin Nephrol, 2022, 22(8): 696-700.

[3] ELSHIKHA A S, GE Y, BROWN J, et al. Pharmacologic inhibition of glycolysis prevents the development of lupus by altering the gut microbiome in mice [J]. iScience, 2023, 26(7): 107122.

[4] LEE S H, KIM J R, SHIN J K, et al. Dendropanoxide attenuates high glucose-induced oxidative damage in NRK-52E cells via AKT/mTOR signaling pathway[J]. Planta Med, 2024, 90(4): 256-266.

[5] KJELDSEN L, JOHNSEN A H, SENGELØV H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase[J]. J Biol Chem, 1993, 268(14): 10425-10432.

[6] ZAITOUN T, MEGAHED M, ELGHONEIMY H, et al. Renal arterial resistive index versus novel biomarkers for the early prediction of sepsis-associated acute kidney injury[J]. Intern Emerg Med, 2024, 19(4): 971-981.

[7] 王瑞芳，尹敏，范卉，等. NGAL及NGALR在肾脏纤维化进程中的作用[J]. 中国实验诊断学，2018，22(2)：347-350.
WANG R F，YIN M，FAN H，et al. The role of NGAL and NGALR in renal fibrosis[J]. Chin J Lab Diagn，2018，22(2)：347-350.

[8] MAO S S，JIANG T，SHANG G G，et al. Increased expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin receptor by interleukin-1β in human mesangial cells via MAPK/ERK activation[J]. Int J Mol Med，2011，27(4)：555-560.

[9] ZHANG J，JIANG T T，LIANG X J，et al. lncRNA MALAT1 mediated high glucose-induced HK-2 cell epithelial-to-mesenchymal transition and injury[J]. J Physiol Biochem，2019，75(4)：443-452.

[10] 依超，温海滨，覃勋，等. 三七皂苷R1对高糖诱导HK-2细胞转分化的作用及其机制研究[J]. 广西医科大学学报，2018，35(3)：311-314.
YI C，WEN H B，QIN X，et al. Effect and mechanisms of Notoginsenoside R1 on high glucose induced epithelial-mesenchymal transition in HK-2 cells[J]. J Guangxi Med Univ，2018，35(3)：311-314.

[11] LIU X D，LI Y G，WANG G Y，et al. Metformin protects high glucose-cultured cardiomyocytes from oxidative stress by promoting NDUFA13 expression and mitochondrial biogenesis via the AMPK signaling pathway[J]. Mol Med Rep，2020，22(6)：5262-5270.

[12] WANG X Y，FU S J，YU J Y，et al. Renal interferon-inducible protein 16 expression is associated with disease activity and prognosis in lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther，2023，25(1)：112.

[13] AQRAWI L A，JENSEN J L，FROMREIDE S，et al. Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland，and its overexpression in the saliva，of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Autoimmunity，2020，53(6)：333-343.

[14] JABERI S A，COHEN A，D'SOUZA C，et al. Lipocalin-2：Structure，function，distribution and role in metabolic disorders[J]. Biomed Pharmacother，2021，142：112002.

[15] ROMEJKO K，MARKOWSKA M，NIEMCZYK S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)[J]. Int J Mol Sci，2023，24(13)：10470.

[16] CHE K，HAN W K，ZHANG M X，et al. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett，2021，21(2)：148.

[17] ARAKAWA Y，USHIJIMA K，TSUCHIYA H，et al. Influence of renal ischaemia-reperfusion injury on renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin receptor (24p3R) in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol，2019，46(12)：1166-1173.

[18] GUARDADO S，OJEDA-JUÁREZ D，KAUL M，et al. Comprehensive review of lipocalin 2-mediated effects in lung inflammation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2021，321(4)：L726-L733.

[19] 龚淑文，沈水娟，王时敏，等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与狼疮性肾炎活动性的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志，2022，32(4)：389-393.
GONG S W，SHEN S J，WANG S M，et al. Study on relationship between urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and disease activity in lupus nephritis[J]. Chin J Health Lab Technol，2022，32(4)：389-393.

[20] HADPECH S，THONGBOONKERD V. Epithelial-mesenchymal plasticity in kidney fibrosis[J]. Genesis，2024，62(1)：e23529.

[21] HITAKA Y，ISOYAMA N，TSUJI S，et al. Renoprotective effects of laxative linaclotide：Inhibition of acute kidney injury and fibrosis in a rat model of renal ischemia-reperfusion[J]. Biochem Biophys Res Commun，2024，709：149709.

(2024-02-25收稿)
编辑 袁 靓