

# 雷公藤内酯醇抑制肾缺血再灌注大鼠肾小管上皮细胞凋亡的机制研究

包自阳<sup>1</sup>, 廖建<sup>2</sup>, 李先法<sup>1</sup>, 朱彩凤<sup>1</sup>(1.杭州市中医院肾内科, 杭州 310007; 2.浙江中医药大学, 杭州 310053)

**摘要:** 目的 探讨雷公藤内酯醇(triptolide, TP)对肾缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)大鼠的肾保护作用, 及对 JNK 信号通路的影响。方法 90 只 Wistar 大鼠, ♂, 随机分为假手术组, IRI 模型组(IRI 组), TP 高、中、低剂量干预组, 泼尼松对照组(Pred 组)。采用夹闭双侧肾动脉 30 min, 再灌注 18 h 的方法制作肾 IRI 大鼠模型。检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN), 原位末端标记法检测肾小管上皮细胞凋亡, 并观察肾病理改变。Western blot 和 RT-PCR 分别检测 JNK、c-Jun 蛋白和基因表达。结果 IRI 组大鼠血 Scr、BUN 及细胞凋亡指数较假手术组显著升高( $P<0.01$ ); 与 IRI 组比较, TP 各组及 Pred 组以上指标均得到改善( $P<0.01$ ), 其中 TP 各组细胞凋亡指数改善优于 Pred 组。IRI 组大鼠肾组织 JNK、c-Jun 较假手术组高表达( $P<0.01$ ); 与 IRI 组比较, TP 各组二者表达均减弱( $P<0.01$ ), Pred 组二者表达无差异。结论 TP 通过抑制肾 IRI 大鼠肾小管上皮细胞凋亡, 减轻肾小管损伤, 其机制可能与抑制 JNK 信号通路的激活有关。

**关键词:** 雷公藤内酯醇; 再灌注损伤; 肾小管; 细胞凋亡; JNK; c-Jun

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)07-1041-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.021

引用本文: 包自阳, 廖建, 李先法, 等. 雷公藤内酯醇抑制肾缺血再灌注大鼠肾小管上皮细胞凋亡的机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1041-1045.

## Mechanism of Triptolide Inhibits Renal Tubular Epithelial Cell Apoptosis in Renal Ischemia Reperfusion Rat

BAO Ziyang<sup>1</sup>, LIAO Jian<sup>2</sup>, LI Xianfa<sup>1</sup>, ZHU Caifeng<sup>1</sup>(1.Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 2.Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the renal protection of triptolide(TP) on renal ischemia-reperfusion injury(IRI) model, and explore it's effect on JNK signaling pathways. **METHODS** Ninety male Wistar rats were randomly divided into sham operation group, IRI model group(IRI group), TP intervention groups(high, medium and low dose group) and prednisone group (Pred group). Renal IRI model was made by clipping bilateral renal artery for 30 min, then 18 h reperfusion. Serum creatinine (Scr), urea nitrogen(BUN), renal pathological changes were observed. And renal tubular epithelial cell apoptosis was detected by TUNEL method. JNK, c-Jun protein and gene expressions were detected by Western blot and RT-PCR respectively. **RESULTS** Compared with sham operation group, the Scr, BUN, and cell apoptosis index in the IRI group were significantly increased( $P<0.01$ ). Above indexes were improved in each TP group and Pred group as compared with the IRI group( $P<0.01$ ). And the cell apoptosis index in each TP group was better than that in Pred group. The expression of JNK, c-Jun were higher in IRI group than those in the sham operation group( $P<0.01$ ). Compared with the IRI group, the expression of JNK and c-Jun in the TP group was weakened( $P<0.01$ ), and there was no difference in the expression of the Pred group. **CONCLUSION** TP reduces renal tubular injury by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis, which may be related to inhibit the activation of the JNK signaling pathway.

**KEY WORDS:** triptolide; ischemia reperfusion injury; renal tubule; apoptosis; JNK; c-Jun

肾脏缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)不仅是急性肾损伤的常见原因,也是导致肾移植患者移植肾功能障碍的重要因素。肾脏为血液高灌注器官,对缺血及缺血再灌注均敏感<sup>[1-2]</sup>。IRI 发生机制复杂,其中肾小管上皮细胞凋

亡在肾脏 IRI 诱导的细胞死亡中起重要作用,是导致肾功能衰竭的重要原因<sup>[3]</sup>。研究表明 IRI 与丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族特别是 JNK 激酶(c-Jun NH2-terminal kinase)的激活有关, JNK 信号通路在细胞凋亡中发挥重要作用,抑制 JNK 信号

**基金项目:** 浙江省中医药科学研究基金项目(2018ZB092); 浙江省朱彩凤名老中医专家传承工作室建设项目(GZS2017013); 杭州市医药卫生科技计划项目(2008A022)

**作者简介:** 包自阳, 男, 硕士, 副主任医师

Tel: 13758230417

E-mail: baozycn@sina.com

传导可抑制 IRI 损伤<sup>[4-5]</sup>。笔者前期研究<sup>[6]</sup>表明雷公藤内酯醇(triptolide, TP)通过抑制肾小管上皮细胞凋亡保护 IRI 肾脏,但具体机制仍未阐明。本研究通过建立肾 IRI 模型,观察 TP 对细胞凋亡时 JNK 信号通路的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

清洁级 Wistar 大鼠,♂,体质量(200±20)g,由浙江中医药大学动物实验中心提供,实验动物许可证号:SYXK(浙)2013-0184;大鼠合格证号:0016082。

雷公藤内酯醇(中国药品生物制品检验所,批号:111567-200502);泼尼松片(浙江仙居药业有限公司,批号:142536;规格:每片 5 mg);TUNEL 凋亡检测试剂盒(美国 Promega);PCR 试剂(上海皓嘉科技有限公司);兔抗大鼠 JNK 单克隆抗体(批号:SC37625)、兔抗大鼠 c-Jun 单克隆抗体(批号:SC33476)均购自美国 Santa Cruz;山羊抗兔 IgG 二抗(杭州联科生物技术公司)。

光学显微镜(日本 Olympus);GELDOC 型凝胶成像分析系统、MYCYXLER 型 PCR 循环仪均购自美国 Bio-Rad;SYSMEX CHEMIX-180 自动生化分析仪(日本 Sysmex 公司)。

### 1.2 肾 IRI 大鼠模型建立和分组

90 只 Wistar 大鼠,根据随机数字表,分为 6 组( $n=15$ ):假手术组、IRI 模型组(IRI 组)、IRI+低剂量 TP 干预组(低 TP 组)、IRI+中剂量 TP 干预组(中 TP 组)、IRI+高剂量 TP 干预组(高 TP 组)、IRI+泼尼松(prednisonone, Pred)对照组(Pred 组)。按照笔者既往造模方法<sup>[6]</sup>进行造模:以 3%戊巴比妥钠( $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )腹腔注射麻醉大鼠,腹正中切口,钝性分离肾包膜,暴露双侧肾动脉,用无创动脉夹夹闭双侧肾动脉造成肾缺血,30 min 后松开动脉夹,恢复灌注。缝合腹部切口,再灌注 18 h 后处死大鼠,取肾、取血。假手术组大鼠麻醉后,暴露肾脏 30 min 后关闭腹腔。手术前 3 d,低、中、高 TP 组分别以 TP  $0.1, 0.2, 0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃, Pred 组以 Pred  $10.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃。假手术组及 IRI 组灌服等量的蒸馏水。

### 1.3 样本留取及检测

缺血再灌注 18 h 后处死大鼠,取血离心,自动生化分析仪上检测血清肌酐(Scr)、尿素氮

(BUN)。

### 1.4 肾组织病理学检查

肾脏组织标本经 4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,制成  $4\ \mu\text{m}$  切片,按 HE 染色步骤进行染色后,光镜下观察肾小管间质的病理改变。

### 1.5 原位末端标记法(TUNEL)检测肾小管上皮细胞凋亡

将 4%多聚甲醛溶液固定的肾组织细胞石蜡切片脱蜡至水,蛋白酶 K 消化,于  $37\text{ }^\circ\text{C}$  湿盒中孵育 30 min,将 Equilibration Buffer  $98\ \mu\text{L}$ 、rTdT Enzyme  $1\ \mu\text{L}$  和 Biotinylated Nucleotide Mix  $1\ \mu\text{L}$  混合液覆盖于样本反应区域,于  $37\text{ }^\circ\text{C}$  湿盒中孵育 60 min。玻片放入  $20\times$  SSC 溶液的染色缸中终止反应,室温放置 15 min,3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温处理 30 min,加稀释的抗生物蛋白链球菌素辣根过氧化物酶溶液,室温反应 30 min, DAB 显色,封片。显微镜下观察小管上皮细胞凋亡(细胞核染成棕褐色者为凋亡细胞),每张切片随机取 10 个  $400$  倍放大视野,各计数 100 个肾小管上皮细胞,计数凋亡阳性表达细胞个数,计算凋亡指数(AI)。AI=阳性表达细胞/计数细胞 $\times 100\%$ 。

### 1.6 Western blot 检测肾组织 JNK、c-Jun 蛋白表达

匀浆器充分研磨、匀浆肾组织, RIRA 细胞裂解液裂解细胞,并提取肾组织细胞细胞浆蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。在 12%的聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶上电泳分离蛋白,转移至尼龙膜,5%脱脂奶粉封闭 1 h,加入第一抗体,  $4\text{ }^\circ\text{C}$  过夜,去一抗, PBST 缓冲液洗 3 次,每次 10 min,再加入相应辣根过氧化物酶标记的第二抗体,室温孵育 1.5 h, ECL 试剂显色并曝光成像,凝胶成像系统成像, BIO-RAD 凝胶成像系统成像, Bio Rad quantity one 软件对条带进行半定量分析, JNK 和 c-Jun 蛋白相对含量分别用其与  $\beta$ -actin 特异性条带的积分光密度比值表示。

### 1.7 RT-PCR 法检测肾组织 JNK、c-Jun mRNA 的表达

取 100 mg 肾组织,按 TRIZOL 法提取细胞总 RNA。两步法进行逆转录和聚合酶链扩增反应, GAPDH 作为内参照,引物序列为 JNK(420 bp):上游  $5\text{'-ACAGTGAGCAGAGCAGGCATAGTG-3'}$ ,下游  $5\text{'-TCCTCCCCAAACAAAATAGAAACCA-3'}$ ; c-Jun(367 bp):上游  $5\text{'-AACGACCTTCTACGACGA}$

TG-3', 下游 5'-GCAGCGTATTCTGGCTAAGC-3'; GAPDH (453 bp): 上游 5'-ACCACAGTCCATGCCA TCAC-3', 下游 5'-TCCACCACCACCCTGTTGCTG TA-3'。PCR 反应条件为 JNK: 95 °C 预变性 5 min 后, 95 °C 30 s, 56 °C 30 s, 72 °C 30 s, 35 个循环; 延伸 10 min; c-Jun: 95 °C 预变性 5 min 后, 94 °C 30 s, 62 °C 30 s, 72 °C 45 s, 35 个循环, 延伸 7 min; GAPDH: 95 °C 预变性 5 min 后, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 33 个循环, 延伸 10 min。扩增产物琼脂糖凝胶电泳后, 凝胶成像系统成像。以 JNK 及 c-Jun 吸光值与 GAPDH 吸光值的比值作为结果进行比较。

### 1.8 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 各组间两两比较采用 LSD 法。统计分析由 SPSS 19.0 统计软件完成,  $P < 0.05$  表示有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 肾损伤指标的检测

假手术组血 Scr、BUN 未见异常。与假手术组比较, IRI 组血 Scr、BUN 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与 IRI 组比较, TP 各组及 Pred 组均显著下降, 其中中、高 TP 组优于低 TP 组及 Pred 组 (均  $P < 0.01$ ), 见表 1。

### 2.2 肾脏病理损伤

HE 染色光镜显示, 假手术组肾组织细胞结构无破坏, 肾组织细胞基本正常; IRI 组可见肾小管扩张, 轮廓结构欠清, 上皮细胞部分坏死, 脱落至管腔, 伴空泡样变、基底膜断裂, 以近曲小管损伤为重。TP 各组及 Pred 组表现为近曲小管上皮细胞轻度肿胀, 部分空泡变性, 但未见断裂, 见图 1。

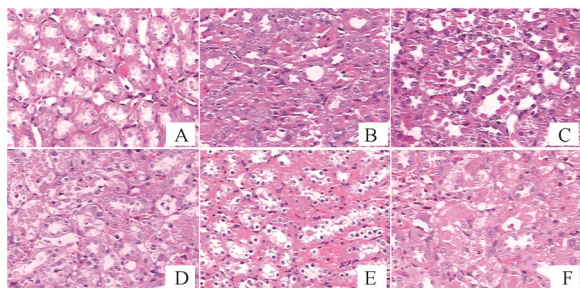


图 1 各组大鼠肾脏病理损伤(HE 染色, 200×)  
A-假手术组; B-IRI 组; C-低 TP 组; D-中 TP 组; E-高 TP 组; F-Pred 组。  
Fig. 1 Renal pathological injury in each group (HE, 200×)  
A-sham operation group; B-IRI group; C-low TP group; D-medium TP group; E-high TP group; F-Pred group.

### 2.3 肾小管上皮细胞凋亡

假手术组肾小管上皮细胞未见凋亡, IRI 组肾小管上皮细胞 AI 较假手术组显著升高 ( $P < 0.01$ ), 主要在近曲小管; TP 各组及 Pred 细胞 AI 较 IRI 组降低, 其中, 各 TP 组均优于 Pred 组 (均  $P < 0.01$ ); 中、高 TP 组优于低 TP 组 (均  $P < 0.05$ ) 见表 1, 图 2。

表 1 各组大鼠生化指标及 AI ( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Biochemical indexes and AI in each group ( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

组别	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	AI/%
假手术组	14.19±2.11	3.51±1.47	1.48±0.62
IRI 组	102.07±11.53 <sup>1)</sup>	29.16±4.28 <sup>1)</sup>	42.18±5.25 <sup>1)</sup>
低 TP 组	69.72±8.63 <sup>1)2)</sup>	16.49±3.62 <sup>1)2)</sup>	23.62±2.68 <sup>1)2)5)</sup>
中 TP 组	40.62±7.42 <sup>1)2)4)5)</sup>	11.08±2.55 <sup>1)2)4)5)</sup>	16.75±1.97 <sup>1)2)3)5)</sup>
高 TP 组	39.18±6.74 <sup>1)2)4)5)</sup>	10.56±1.37 <sup>1)2)4)5)</sup>	17.07±1.87 <sup>1)2)3)5)</sup>
Pred 组	64.17±10.4 <sup>1)2)</sup>	17.28±3.09 <sup>1)2)</sup>	31.08±3.83 <sup>1)2)</sup>

注: 与假手术组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与 IRI 组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; 与低 TP 组, <sup>3)</sup> $P < 0.05$ , <sup>4)</sup> $P < 0.01$ ; 与 Pred 组比较, <sup>5)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with IRI group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; compared with low TP group, <sup>3)</sup> $P < 0.05$ , <sup>4)</sup> $P < 0.01$ ; compared with Pred group, <sup>5)</sup> $P < 0.01$ .

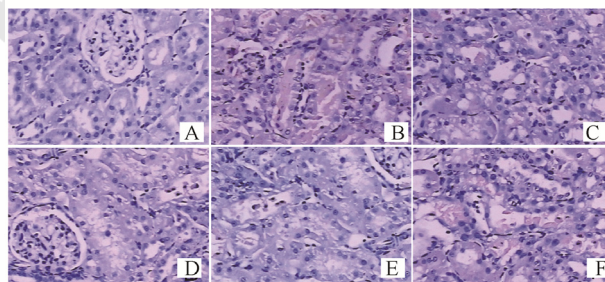


图 2 各组大鼠肾小管上皮细胞凋亡(免疫组化, 200×)  
A-假手术组; B-IRI 组; C-低 TP 组; D-中 TP 组; E-高 TP 组; F-Pred 组

Fig. 2 Apoptosis of renal tubular epithelial cells in each group(IHC, 200×)

A-sham operation group; B-IRI group; C-low TP group; D-medium TP group; E-high TP group; F-Pred group.

### 2.4 TP 对 JNK 信号通路的影响

Western blot 及 RT-PCR 结果显示, JNK、c-Jun 蛋白及基因在假手术组大鼠肾组织微量表达。与假手术组比较, IRI 组 JNK、c-Jun 表达显著增强 ( $P < 0.01$ ), 与 IRI 组比较, TP 各组均显著下降 ( $P < 0.01$ ), 且中、高 TP 组优于低 TP 组 (均  $P < 0.05$ )。与 IRI 组比较, Pred 组 JNK、c-Jun 表达差异无显著性。结果见表 2, 图 3~4。

表 2 各组大鼠 JNK、c-Jun 基因及蛋白相对表达量( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Relative expression of JNK/c-Jun mRNA and proteins in rats of each group( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

组别	JNK mRNA	JNK 蛋白	c-Jun mRNA	c-Jun 蛋白
假手术组	0.25±0.11	0.10±0.05	0.20±0.13	0.25±0.14
IRI 组	0.82±0.15 <sup>1)</sup>	0.66±0.10 <sup>1)</sup>	0.85±0.20 <sup>1)</sup>	0.78±0.18 <sup>1)</sup>
低 TP 组	0.62±0.13 <sup>1)2)4)</sup>	0.49±0.12 <sup>1)2)4)</sup>	0.59±0.18 <sup>1)2)4)</sup>	0.52±0.12 <sup>1)2)4)</sup>
中 TP 组	0.38±0.18 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.30±0.09 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.47±0.16 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.38±0.10 <sup>1)2)3)4)</sup>
高 TP 组	0.40±0.14 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.28±0.12 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.42±0.14 <sup>1)2)3)4)</sup>	0.30±0.08 <sup>1)2)3)4)</sup>
Pred 组	0.77±0.14 <sup>1)</sup>	0.6±0.19 <sup>1)</sup>	0.71±0.21 <sup>1)</sup>	0.71±0.16 <sup>1)</sup>

注: 与假手术组比较, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; 与 IRI 组比较, <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; 与低 TP 组比较, <sup>3)</sup> $P<0.05$ ; 与 Pred 组比较, <sup>4)</sup> $P<0.01$ 。

Note: Compared with sham operation group, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with IRI group, <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; compared with low TP group, <sup>3)</sup> $P<0.05$ ; compared with Pred group, <sup>4)</sup> $P<0.01$ .

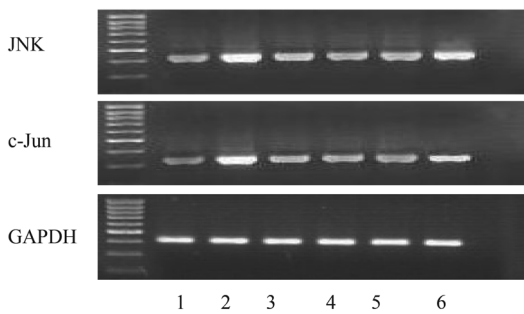


图 3 各组大鼠 JNK 及 c-Jun mRNA 的表达(RT-PCR)

1-假手术组; 2-IRI 组; 3-低 TP 组; 4-中 TP 组; 5-高 TP 组; 6-Pred 组。

Fig. 3 Expression of JNK/c-Jun mRNA in each group (RT-PCR)

1-sham operation group; 2-IRI group; 3-low TP group; 4-medium TP group; 5-high TP group; 6-Pred group.

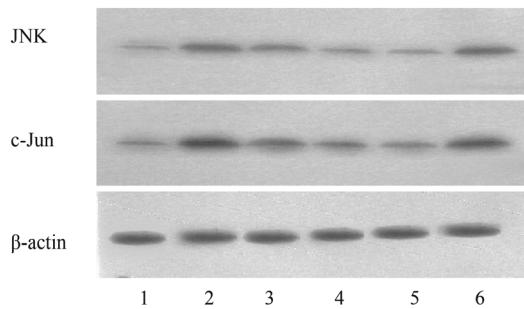


图 4 各组大鼠 JNK 及 c-Jun 蛋白的表达(Western blot)

1-假手术组; 2-IRI 组; 3-低 TP 组; 4-中 TP 组; 5-高 TP 组; 6-Pred 组。

Fig. 4 Expression of JNK/c-Jun proteins in each group (Western blot)

1-sham operation group; 2-IRI group; 3-low TP group; 4-medium TP group; 5-high TP group; 6-Pred group.

### 3 讨论

肾 IRI 是临床上急性肾损伤及移植后肾损伤的主要原因之一, 病死率高, 且存活的患者亦有不同程度的慢性肾功能不全<sup>[1]</sup>。研究发现, 细胞凋

亡参与了肾 IRI, 抑制细胞凋亡能有效地减轻肾 IRI。本研究提示, 肾 IRI 大鼠存在明确的肾小管损伤, 以近曲小管损伤为重, 且伴血 Scr、BUN 显著升高; 肾小管上皮细胞凋亡显著, 可见大量细胞核被染成棕褐色的凋亡细胞。

研究表明, MAPKs 信号通路与 IRI 的发生和发展密切相关<sup>[4]</sup>。MAPK 信号通路介导了细胞外刺激信号的传递, 相关基因的激活, 炎症介质的释放和细胞凋亡过程, 在 MAPK 家族中, JNK 信号级联反应在 IRI 诱导的细胞凋亡中发挥重要作用。JNK 被上游激酶激活后, 可活化转录因子 c-Jun, 大大增加 c-Jun 磷酸化水平, 促进 Fas 受体介导的凋亡途径启动下游级联反应导致细胞凋亡<sup>[7]</sup>。本研究发现, 肾脏 IRI 诱导了 JNK、c-Jun 的激活, 且 JNK、c-Jun 的表达与肾小管上皮细胞凋亡呈正相关。结果提示, 可能是肾缺血再灌注时 JNK 信号通路的激活促进了细胞凋亡, 加剧了缺血再灌注所致的肾小管上皮细胞损伤。

TP 是雷公藤发挥抗炎及免疫抑制作用的主要成分之一, 已证实具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、保护肾小球足细胞等作用<sup>[8-9]</sup>。笔者既往研究<sup>[6]</sup>表明, TP 对肾 IRI 大鼠具有肾保护作用, 其保护机制可能与抑制肾小管上皮细胞过度凋亡及凋亡诱导因子(AIF)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达有关。但其抑制凋亡的途径仍未阐明。为此, 本实验再次通过建立肾 IRI 大鼠模型, 希望能从 JNK 信号通路阐明 TP 抑制肾小管上皮细胞凋亡可能的机制。研究显示, 肾 IRI 前给予 TP 处理后, 肾脏病理学损伤、肾小管上皮细胞凋亡程度减轻, 肾小管损伤评分较 IRI 组明显改善, 且血 Scr、BUN 水平降低。表明 TP 可通过抑制肾小管上皮细胞凋

亡,减轻肾脏 IRI 损伤,保护肾功能,且 TP 的肾保护作用与剂量相关,中高剂量疗效佳,与既往的研究结果一致。既往研究提示 Pred 对肾 IRI 大鼠具有保护作用,但对肾小管上皮细胞凋亡及 AIF 无抑制作用,本研究增加了 Pred 剂量,发现大剂量的 Pred 对凋亡也有一定的抑制作用,但弱于 TP。本研究结果表明,肾 IRI 大鼠肾组织 JNK、c-Jun 表达上调,给予 TP 处理后,JNK、c-Jun 表达下调,提示 TP 减轻肾 IRI 大鼠肾小管上皮细胞凋亡的机制可能与抑制 JNK 信号通路的激活有关。Pred 对肾 IRI 大鼠肾组织 JNK、c-Jun 表达无显著抑制作用,提示 Pred 不是通过抑制 JNK 信号通路抑制肾小管上皮细胞凋亡。然而,大剂量的 Pred 通过何种途径对肾 IRI 大鼠肾小管上皮细胞凋亡产生抑制作用,仍需进一步研究来证实。

综上所述,TP 通过抑制肾小管上皮细胞凋亡,以保护缺血再灌注大鼠肾损伤,并与剂量相关。TP 抑制肾 IRI 大鼠肾小管上皮细胞凋亡的机制可能与抑制 JNK 信号通路的激活有关。

## REFERENCES

[1] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on

ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment [J]. *World J Transplant*, 2015, 5(2): 52-67.

- [2] KASIMSETTY S G, MCKAY D B. Ischemia as a factor affecting innate immune responses in kidney transplantation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(1): 3-11.
- [3] AKBAS A, SILAN C, GULPINAR M T, et al. Renoprotective effect of humic acid on renal ischemia-reperfusion injury: An experimental study in rats [J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2042-2048.
- [4] DOI A, KITADA H, OTA M, et al. Effect of cell permeable peptide of c-Jun NH2-terminal kinase inhibitor on the attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in pigs [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6): 2469-2475.
- [5] CHEN L, XU D F, GAO Y, et al. Effect of donor JNK signal transduction inhibition on transplant outcome in brain dead rat model [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 122-129.
- [6] BAO Z Y, ZHU C F, LI B F, et al. Effects of triptolide on expression of AIF and ICAM-1 in rat's kidney tissue with renal ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合肾病杂志)*, 2012, 13(4): 306-309.
- [7] LIU J, LIN A. Role of JNK activation in apoptosis: a double-edged sword [J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 36-42.
- [8] WANG Z H. Effects and mechanisms of triptolide on reverse the multi-drug resistance of A549/DDP lung cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2014, 31(1): 26-31.
- [9] HE L, PENG X, LIU G, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide on IgA nephropathy in rats [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5): 421-427.

收稿日期: 2017-10-05

(本文责编: 李艳芳)