

·药效与毒理学研究·

表没食子儿茶素没食子酸酯对肝星状细胞 LX-2 中 STAT1 信号的影响

刘逸飞, 胡玲娜, 吴兴新, 孙 洋, 沈 燕, 徐 强 (南京大学生命科学学院医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要:目的 通过考察绿茶提取物中主要活性成分表没食子儿茶素没食子酸酯((-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG)对人源肝星状细胞株 LX-2 中 STAT1 信号的影响, 探讨 EGCG 抗肝纤维化的新作用机制。方法 用不同浓度的 EGCG 处理 LX-2 细胞, 利用蛋白印迹法检测磷酸化 STAT1、总 STAT1 以及 procollagen- α 1, α -SMA 蛋白表达; 利用 RT-PCR 检测干扰素- γ (IFN- γ) 的 mRNA 表达水平。进一步通过蛋白印迹法考察 JAK1/2 抑制剂 AG490 对 EGCG 调控磷酸化 STAT1 以及 procollagen- α 1、 α -SMA 蛋白表达的影响。通过荧光素酶报告基因方法检测 EGCG 对 STAT1 二聚化的影响。结果 EGCG 剂量依赖性和时间依赖性地增加了 LX-2 细胞中磷酸化 STAT1 的表达, 并增强了 IFN- γ mRNA 表达水平。同时 EGCG 剂量依赖性地降低了 LX-2 细胞中 procollagen- α 1 和 α -SMA 蛋白表达。JAK1/2 抑制剂 AG490 阻断 EGCG 诱导的磷酸化 STAT1 上调, 同时逆转了 EGCG 对 procollagen- α 和 α -SMA 表达的抑制。此外, EGCG 增加了 LX-2 细胞核蛋白中 STAT1 的二聚体化程度。结论 EGCG 可以通过促进 LX-2 细胞中 STAT1 磷酸化以及二聚体形成, 并增加 IFN- γ 的表达抑制肝星状细胞功能。

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; 肝星状细胞; 磷酸化 STAT1; 干扰素- γ ; 肝纤维化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2011)04-0355-05

Effects of Epigallocatechin-3-gallate on STAT1 in Hepatic Stellate Cells Line LX-2

LIU Yifei, HU Lingna, WU Xingxin, SUN Yang, SHEN Yan, XU Qiang (State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on STAT1 in hepatic stellate cell line LX-2, and to explore its anti-hepatic fibrosis mechanism. **Methods** LX-2 cells were treated with various concentrations of EGCG. Protein expression of phosphorylated STAT1, total STAT1, procollagen- α 1 and α -SMA were detected by Western blotting method. The expression level of interferon gamma(IFN- γ) mRNA was detected by RT-PCR. The effect of AK1/2 inhibitor AG490 on the regulation of phosphorylated STAT1, procollagen- α 1 and α -SMA by EGCG was also observed. The dimer of STAT1 was measured by luciferase complementation imaging method. **Results** EGCG increased the expression levels of phosphorylated STAT1 protein and IFN- γ mRNA in dose- and time-dependent manner. And EGCG inhibited the expression of procollagen- α 1 and α -SMA in LX-2 cells. JAK1/2 inhibitor AG490 reversed the effects of EGCG on LX-2 cells. The dimer formation of STAT1 in the nucleoprotein of LX-2 cells was increased by EGCG. **Conclusion** EGCG has an anti-fibrosis effect on hepatic stellate cells through the up-regulation of STAT1 phosphorylation, STAT1 dimer formation and IFN- γ expression

Keywords: Epigallocatechin-3-gallate; Hepatic stellate cells; Phosphorylated STAT1; Interferon gamma; Hepatic fibrosis

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是一种绿茶中的主要活性成分, 具有明显的抗肝纤维化作用^[1]。药理研究表明 EGCG 主要通过抗氧化、抑制活化肝

星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的胶原产生、抑制 HSC 活化、增殖以及抑制基质金属蛋白酶 MMP-2 酶原活化等途径起到抑制肝纤维化的作用^[1-4]。转录

收稿日期: 2011-04-08

作者简介: 刘逸飞, 男, 硕士研究生, 研究方向为药理学。Email: lucker463@sina.com。通讯作者: 徐强, 教授。Email: qiangxu@jlonline.com。

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK2008022, BK2009238)。

因子 STAT1 分子在纤维化过程中发挥重要作用^[5-6]。STAT1 可以抑制基质金属蛋白酶 MMP-2 及其前体的表达^[7]。而且活化的 STAT1 与 p300 的结合能抑制活化 HSC 中 I 型胶原 $\alpha 2$ 链的表达、HSC 的增殖和 TGF- β 信号,进而改善肝纤维化^[8-9]。作为 STAT1 的上游分子,干扰素- γ (IFN- γ)被用于治疗乙型肝炎所导致的肝纤维化^[10-11]。IFN- γ 主要通过 JAK-STAT 信号通路对 HSC 起到调控作用。可见,STAT1 信号的抗肝纤维化作用可能主要通过抑制肝星状细胞的功能实现。本研究发现 EGCG 可以通过增强 STAT1 的磷酸化、上调 IFN- γ 表达而发挥抑制肝星状细胞功能的作用。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂 EGCG (Sigma, 美国), 纯度大于 95%; anti-pY-STAT1(Tyr 701)和 anti-STAT1 (9H2) (Cell Signaling Technology, 美国); anti-procollagen- $\alpha 1$ 和 anti- α -SMA 和 GAPDH(Santa Cruz biotechnology, 美国); 辣根过氧化物酶标记 anti-mouse IgG (H+L)和 anti-rabbit IgG (H+L)购自 KPL; STAT1-NLuc 和 CLuc-STAT1 质粒由 Luker K.E.惠赠; Luciferase Assay Buffer (Promega), Luciferase 底物购自 PIERCE 公司; BCATM Protein Assay Kit(Thermo 公司, 美国); 核蛋白提取试剂盒(PIERCE); CCL₄、橄榄油、异丙醇(上海凌峰化学试剂有限公司); 氯仿(广东汕头市西陇化工厂); 无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司); DEPC-H₂O (Beyotime); TRIzol(Invitrogen, 美国); ReverTra Ace- α -(TOYOBO), EasyTaq DNA Polymerase、10 \times EasyTaq DNA Polymerase buffer(+Mg²⁺)、dNTP、10 \times Loading Buffer(TransGen Biotech); 所有试剂均为分析纯, 实验用水为 Millipore 纯水机所产纯水。

1.2 仪器 X 光胶片洗片机(虎丘影象科技有限公司); MiniCyclerTM PCR 扩增仪(MJResearch, 美国); UVP 凝胶成像系统(江苏省捷达科技发展有限公司); TY-80R 脱色摇床(江苏省金坛市医疗仪器厂); 核酸检测仪(Effendorf 德国); 酶标仪(Sunrise, TECAN 公司); KQ-250DE 型医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 数显恒温水浴锅 HH-2(国华电器有限公司)。

1.3 动物及细胞 清洁级 BALB/C 小鼠, 雌性, 体重(20 \pm 2) g, 扬州大学比较医学中心提供, 合格证号: 2014328; 人源肝星状细胞株 LX-2, 购自中南大学湘雅中心实验室, 以含 2% NBS 的 DMEM 培养液 37

°C, 5% CO₂ 培养。

1.4 方法

1.4.1 蛋白印迹分析 LX-2 细胞, 用 150 μ L 细胞裂解液(10 mmol/L HEPES, 2 mmol/L EDTA, 0.1% CHAPS, 5 mmol/L DTT 和 1 mmol/L PMSF) 裂解。用 BCATM Protein Assay Kit 进行蛋白定量。制备 12% SDS-PAGE 胶, 每样品 40 μ g 蛋白上样。4 °C 电泳(堆积胶恒压 80 V, 20 min, 分离胶恒压 110 V, 1 h) 结束后, 用湿法转至 PVDF 膜(Millipore, 美国)。膜用封闭液(2% free fat milk, 10 mmol/L Tris-Cl, 50 mmol/L NaCl, 0.1% Tween 20, PH 7.4)4 °C 封闭过夜, 然后用洗涤液(10 mmol/L Tris-Cl, 50 mmol/L NaCl, 0.1% Tween 20, PH 7.4)洗涤 5 min 两次, 10 min 一次。膜与一抗共孵, 4 °C 过夜, 洗涤三次后与二抗共孵 2 h, 洗涤后与辣根过氧化物酶底物共孵, X 胶片感光适当时间后洗片机洗片。

1.4.2 总 RNA 提取, RT-PCR 及 PCR LX-2 细胞离心后用 1 mL TRIzol 重悬, 提取总 RNA, 用逆转录试剂盒合成 cDNA。分别取 cDNA 模板 1 μ L, PCR 扩增 IFN- γ , GAPDH。基因扩增设定反应程序如下: 94 °C, 5 min \rightarrow [94 °C, 30 s \rightarrow 56 °C, 30 s \rightarrow 72 °C, 30 s](循环 30 次) \rightarrow 72 °C, 10 min; PCR 反应结束后取 20 μ L 反应液于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测扩增产物, EB 染色, 紫外拍摄观察电泳条带。

引物合成: 根据 GenBank 登录的小鼠基因的全长 cDNA 序列, 通过 Primer Premier 5.0 软件设计, 并经 GenBank BLAST 进行同源性检索后, 由上海英骏生物技术有限公司上海合成部合成。序列如下: GAPDH: 5'-AACGACCCCTTCATTGAC-3', 3'-CAC GACTCATACAGCACCT-5'; IFN- γ : 5'-CTTCTTCA GCAACAGCAAGGCCGAAAA-3', 3'-ACTAACGCCC-CCAACATAGACCCCG-5'。

1.4.3 LX-2 细胞转染及荧光素酶互补实验^[12] 首先将 LX-2 细胞接种于 6 孔板, 使用 Lipofectamine 2000 按照说明在 LX-2 细胞中共转入 STAT1-NLuc 和 CLuc-STAT1 两种质粒, 转染报告基因质粒约 24 h 后, 转染培养基由 2% FBS DMEM 或含有 EGCG 的 DMEM 取代。24 h 后离心去上清, 加入 30 μ L 细胞裂解液, 冰上裂解 30 min, 12000 g 离心 5 min, 将上清蛋白分为两部分: 取 12 μ L 上清蛋白+8 μ L 裂解液(PIERCE)+20 μ L 分析液(PIERCE), 37 °C 放置 30 min, 加入 60 μ L 终止液, 于 430 nm 读取 OD 值。在转染过程中, 以转入无启动子的空载体作为阴性

对照，最终的荧光强度经扣除阴性对照得出。最后将所用蛋白通过 BCA 蛋白定量，所有吸光度按照蛋白含量标准化。在 430 nm 处读取 OD 值，所有组扣除空载体组修正后，以 OD 值/蛋白含量作为标准化后的荧光强度 (RLU) 代表了 STAT1 二聚化的程度。以标准化后的荧光强度为 Y 轴作图。

1.5 统计学方法 数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。先用单因素方差进行分析，再用 Dunnett's test 检验组间差异。

2 结果

2.1 EGCG 对 LX-2 细胞中 STAT1 和 IFN- γ 表达水平的影响 将 LX-2 细胞接种于 6 孔板内，细胞贴壁后分别加入不同浓度的 EGCG 继续培养 24 h。结果表明 EGCG 剂量依赖性地增强磷酸化 STAT1(pY-STAT1)表达，但是对 STAT1 的总蛋白表达无明显影响 (图 1A)。并且 EGCG 剂量依赖性地增加 IFN- γ mRNA 的表达水平 (图 1B)。以 50 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 处理 LX-2 细胞不同时间，发现 EGCG 时间依赖性地增加 pY-STAT1 蛋白和 IFN- γ mRNA 的表达水平 (图 1C 和 1D)。

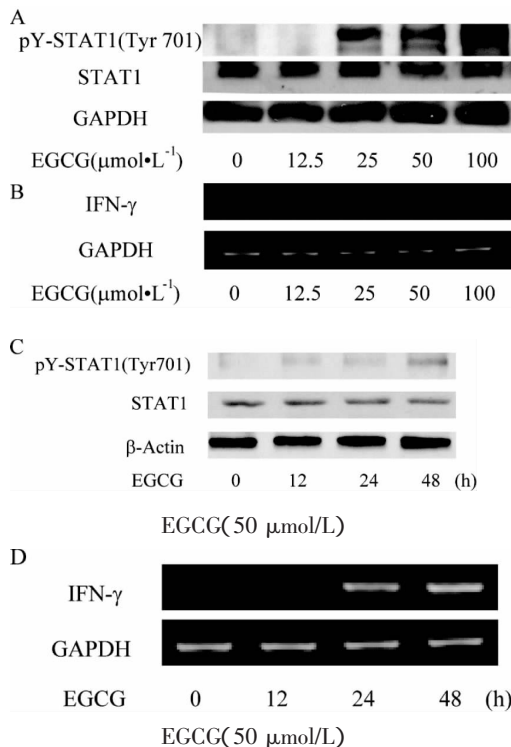


图 1 EGCG 剂量依赖性和时间依赖性地增加 LX-2 细胞中 STAT1 磷酸化和 IFN- γ mRNA 表达水平

Figure 1 The expression levels of phosphorylated STAT1 and IFN- γ mRNA was increased by EGCG in dose-and time-dependent manner in LX-2 cells

2.2 EGCG 对 LX-2 细胞中 procollagen- α 1 和 α -

SMA 蛋白表达的影响 将 LX-2 细胞接种于 6 孔板内，细胞贴壁后分别加入不同浓度的 EGCG 继续培养 24 h 后。结果表明 EGCG 剂量依赖性地下调 pro-collagen- α 1 和 α -SMA 蛋白表达(图 2)。

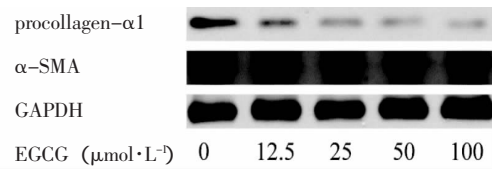


图 2 EGCG 剂量依赖性地降低 LX-2 细胞中 procollagen- α 1 和 α -SMA 蛋白表达水平

Figure 2 The expression of procollagen- α 1 and α -SMA was decreased by EGCG in dose-dependent manner in LX-2 cells

2.3 AG490 逆转 EGCG 对 LX-2 细胞的作用 由于 IFN- γ 主要通过 JAK-STAT1 信号通路对 HSC 起到调控作用，我们尝试使用 JAK1/2 抑制剂 AG490 来逆转 EGCG 的作用。结果表明 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 AG490 能阻断 EGCG 诱导的 pY-STAT1 上调，同时逆转了 EGCG 对 LX-2 细胞表达 procollagen- α 1 和 α -SMA 的抑制 (图 3)。

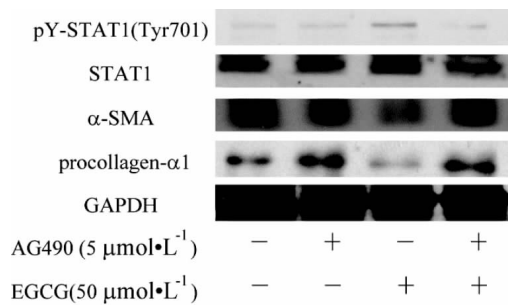


图 3 JAK1/2 抑制剂 AG490 阻断 EGCG 对 STAT1 磷酸化的促进作用以及对 procollagen- α 1 和 α -SMA 表达的抑制作用

2.4 EGCG 对 LX-2 细胞中 STAT1 二聚化的影响 在 LX-2 细胞中共转入 STAT1-NLuc 和 CLuc-STAT1 两种质粒，转染后 LX-2 细胞培养于 6 孔板内，贴壁后分别设置 25 ng/mL IFN- γ 处理组，50 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 处理组，25 ng/mL IFN- γ 和 50 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 共同作用组，刺激 1 h 后，提取核蛋白进行 STAT1 荧光素酶互补实验。标准化后的荧光强度(RLU)代表了 STAT1 二聚化的程度。结果显示 EGCG 可以提高细胞核蛋白中 STAT1 二聚化的水平，并且可以增强 IFN- γ 诱导的 STAT1 二聚化(图 4)。

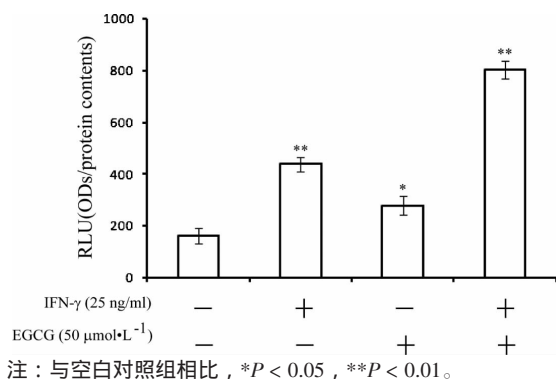


图4 EGCG增加LX-2细胞核蛋白中STAT1二聚化水平

Figure 4 The dimer formation of STAT1 was increased by EGCG in LX-2 cells

3 讨论

肝纤维化以大量的胞外基质沉积为显著特点，其中以I型胶原为主^[13]。由于I型胶原主要由活化的肝星状细胞分泌，过度活化的肝星状细胞在肝纤维化进程中发挥了关键作用，因此消除肝星状细胞的作用被认为是逆转肝纤维化的理想策略。消除肝星状细胞的促纤维化作用可通过诱导肝星状细胞的凋亡，抑制肝星状细胞的活化及抑制I型胶原的分泌等实现。然而在生理状态下肝星状细胞在调节类维生素A的平衡和胞外基质更新发挥了重要的作用，所以诱导肝星状细胞的凋亡可能会导致肝结构的损坏和阻碍肝纤维化的恢复^[14]。肝纤维化的治疗一般需要很长时间，抗肝纤维化的药物必须具备低毒，副作用较少等特点。EGCG是一种从绿茶中提取的小分子化合物，毒副作用低，明显抑制人源肝星状细胞LX-2产生胶原前体procollagen- α 1和表达活化标记分子 α -SMA。

IFN- γ 目前被用于肝纤维化的临床治疗，其下游信号主要通过STAT1，活化的STAT1形成二聚体入核又进一步促进IFN- γ 基因的表达。研究表明活化的STAT1能抑制肝星状细胞的增殖和TGF- β 信号，进而改善肝纤维化。因此靶向STAT1信号通路可能实现选择性调控HSC功能而不影响其正常功能的效果。我们的研究表明，EGCG可以剂量依赖性和时间依赖性地增加LX-2细胞中pY-STAT1的表达，并增强IFN- γ mRNA水平表达，但是对STAT1的总蛋白水平表达无影响。这些结果表明EGCG的抗肝纤维化效果可能和增强STAT1磷酸化有关。为了进一步确定EGCG抑制LX-2细胞功能和促进STAT1磷酸化这两者之间的关系，我们使用AG490阻断JAK/STAT1信号通路以观察对EGCG作用的影响，结果

显示EGCG增强STAT1磷酸化的作用可以被AG490逆转，同时其抑制procollagen- α 1和 α -SMA的表达也被逆转，这说明EGCG抑制胶原分泌的效果可能是通过增强pY-STAT1的表达实现的。另外，我们利用荧光素酶互补技术来检测了EGCG对于STAT1二聚化的影响，发现EGCG可以增强STAT1的二聚化。

综上所述，EGCG可以通过促进STAT1磷酸化，增强STAT1二聚化，并增加IFN- γ 表达抑制肝星状细胞的功能，揭示了一种新的EGCG抗纤维化作用机制。

参考文献：

- [1] Zhen MC, Wang Q, Huang XH, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits oxidative damage and preventive effects on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(12): 795-805.
- [2] Kagaya N, Kawase M, Maeda H, et al. Enhancing effect of zinc on hepatoprotectivity of epigallocatechin gallate in isolated rat hepatocytes[J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(9): 1156-1160.
- [3] Nakamura M, Higashi N, Kohjima M, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea, suppresses both collagen production and collagenase activity in hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Med, 2005, 16(4): 677-681.
- [4] Chen A, Zhang L. The antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits rat hepatic stellate cell proliferation in vitro by blocking the tyrosine phosphorylation and reducing the gene expression of platelet-derived growth factor-beta receptor[J]. J Biol Chem, 2003, 278(26): 23381-23389.
- [5] Gao B. Cytokines, STATs and liver disease[J]. Cell Mol Immunol, 2005, 2(2): 92-100.
- [6] Jeong WI, Park O, Radaeva S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity[J]. Hepatology, 2006, 44(6): 1441-1451.
- [7] Weng H, Mertens PR, Gressner AM, et al. IFN-gamma abrogates profibrogenic TGF-beta signaling in liver by targeting expression of inhibitory and receptor Smads[J]. J Hepatol, 2007, 46(2): 295-303.
- [8] Block ET, Cronstein BN. Interferon-gamma inhibits adenosine A2A receptor function in hepatic stellate cells by STAT1-mediated repression of adenylyl cyclase[J]. Int J Interferon Cytokine Mediator Res, 2010, (2): 113-126.
- [9] Park SR, Jung MH, Jeon SH, et al. IFN-gamma down-regulates TGF-beta1-induced IgA expression through Stat1 and p300 signaling[J]. Mol Cells, 29(1): 57-62.
- [10] Weng HL, Wang BE, Jia JD, et al. Effect of interferon-gamma on hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus infection: a randomized controlled study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(8): 819-828.
- [11] Rockey DC, Chung JJ. Interferon gamma inhibits lipocyte activation and extracellular matrix mRNA expression during experimental liver

- injury : implications for treatment of hepatic fibrosis[J]. J Investig Med , 1994 , 42 (4) : 660-70.
- [12] Luker KE , Smith MC , Luker GD , et al. Kinetics of regulated protein-protein interactions revealed with firefly luciferase complementation imaging in cells and living animals[J]. Proc Natl Acad Sci USA , 2004 , 101(33) : 12288-12293.
- [13] Fontana RJ , Bonkovsky HL , Naishadham D , et al. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol , 2009 , 7(2) : 219-226.
- [14] Sarem M , Znaidak R , Macias M , et al. Hepatic stellate cells : it's role in normal and pathological conditions[J]. Gastroenterol Hepatol , 2006. 29(2) : 93-101.

(编辑 : 梁进权)

马兜铃酸 I 和马兜铃内酰胺 I 对大鼠肾小管损伤机制及其对肾脏水通道蛋白 1 表达的影响

张 良^{1,2}, 李 霁², 江振洲², 卞 勇¹, 袁冬平¹, 龙 军¹, 张陆勇² (1. 南京中医药大学药理教研室, 南京 210046; 2. 中国药科大学新药筛选中心, 南京 210009)

摘要 : 目的 研究马兜铃酸 I(AA-I)和马兜铃内酰胺 I(AL-I)在亚急性毒性条件下对大鼠肾小管损伤的毒性机制及其对肾脏水通道蛋白 1(AQP1)表达的影响。方法 AA-I 及 AL-I 以高、中、低剂量(9.0, 4.5, 2.25 mg/kg)连续腹腔注射给药 7 d, 在给药第 5 天后, 收集 24 h 尿液, 对各组总尿量进行比较, 并用 ELISA 方法检测尿液中 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG) 含量。给药 7 d 后, 取全血检测血生化, 并用 HE 法染色观察肾脏病理组织学变化; 用 ELISA 和免疫组织化学方法分析 AA-I 及 AL-I 在高、中、低剂量时肾脏组织 AQP1 的表达变化。结果 AA-I 及 AL-I 在给药第 5 天即出现 β_2 -MG 排泄量增加, 血生化中血浆离子浓度出现异常。AA-I 及 AL-I 在 9.0、4.5、2.25 mg/kg 的剂量下均能明显抑制 AQP1 的表达, 且存在一定的剂量依赖关系。结论 AA-I 及 AL-I 均能导致肾脏毒性, 且 AL-I 的肾毒性作用强于 AA-I。AA-I 及 AL-I 在肾小管损伤早期均可抑制 AQP1 表达, 这与其早期导致大鼠尿量增加的利尿作用有关。

关键词 : 马兜铃酸 I; 马兜铃内酰胺 I; β_2 -微球蛋白; 肾小管损伤; 水通道蛋白 1

中图分类号 : R285.5 文献标志码 : A 文章编号 : 1003-9783(2011)04-0359-06

Tubular Injury Mechanism of Aristolochic Acid I and Aristolactam I in Rats and Their Effect on Renal Aquaporin 1 Expression

ZHANG Liang^{1,2}, LI Ji², JIANG Zhenzhou², BIAN Yong¹, YUAN Dongping¹, LONG Jun¹, ZHANG Luyong²(1. Department of Pharmacology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. New Drug Screening Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract : Objective To investigate the role of aquaporin 1(AQP1) in toxicity of aristolochic acid I(AA-I) and aristolactam I(AL-I) on renal tubules. **Methods** Rats were intraperitoneally injected with AA-I and AL-I at the dose of 2.25, 4.5 and 9.0 mg/kg once daily for 7 days. On day 5, total urine volume in all of the groups was counted, and the content of β_2 -microglobulin in the urine was detected with enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). On day 7, blood biochemical parameters were analyzed, renal pathological changes were examined, and AQP1 expression was detected by ELISA and immunohistochemical assay. **Results** From day 5 of the medication, β_2 -microglobulin was increased dose-dependently, plasma K^+ , Na^+ and Cl^- became abnormal, and the expression of AQP1 was inhibited in dose-dependent manner. **Conclusion** It is indicated that both AA-I and AL-I could induce the injury of kidney, and the nephrotoxicity of AL-I is stronger than that of AA-I. The nephrotoxicity mechanism of AA-I and AL-I may be related with the inhibition of expression of AQP1, which results in the early increase of urine volume in rats.

Keywords : Aristolochic acid I; Aristolactam I; β_2 -microglobulin; Tubular injury; Aquaporin 1

收稿日期 : 2011-02-14

作者简介 : 张良, 男, 副教授, 研究方向 : 中药药理学。Email : zhangl_1999@163.com。

基金项目 : 国家自然科学基金(30701106)。