

六味地黄丸对顺铂诱导大鼠急性肾损伤的保护作用

李彩虹^{1,2}, 崔亚萌¹, 曾超², 陈万里¹, 齐新^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市人民医院, 天津 300000

摘要: **目的** 评价六味地黄丸对顺铂诱导的大鼠肾脏损伤模型的保护作用及其作用机制。**方法** 雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组、模型组、六味地黄丸 (0.54、1.08 g/kg) 组。注射用顺铂 7.5 mg/kg 单次腹腔注射建立模型, 六味地黄丸 ig 10 d。采用肌氨酸氧化酶法检测各组血清中肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 含量, 采用 WST-1 法检测肾组织中超氧化物歧化酶 (SOD), 采用化学比色法检测丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 采用 ELISA 方法检测肾损伤因子-1 (Kim-1) 浓度。检测肾组织中核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、醌氧化还原酶 1 (NQO1)、血氧合酶 1 (HO-1)、Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 (Keap1) 的 mRNA 相对表达量。**结果** 六味地黄丸可减轻顺铂诱导的急性肾损伤大鼠肾小管损伤。六味地黄丸 (0.54、1.08 g/kg) 组肾脏系数显著低于模型组 ($P < 0.05$)。予六味地黄丸后, Cr、BUN 明显低于模型组 ($P < 0.05$)。Kim-1 值明显降低 ($P < 0.05$); SOD、GSH-Px 活力显著升高, MDA 含量明显下降 ($P < 0.05$); Nrf2、NQO1、HO-1 的 mRNA 相对表达量高于模型组, Keap-1 的 mRNA 表达受到抑制, 表达量低于模型组 ($P < 0.05$), 且 1.08 g/kg 较 0.54 g/kg 差异更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 六味地黄丸对顺铂诱导的大鼠急性肾损伤有显著的保护作用, 其机制与激活 Nrf2 通路有关。

关键词: 六味地黄丸; 顺铂; 肾损伤; 核转录因子 E2 相关因子 2; 保护作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0015-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.004

Protection of Liuwei Dihuang Pills on cisplatin-induced acute kidney injury in rats

LI Cai-hong^{1,2}, CUI Ya-meng¹, ZENG Chao², CHEN Wan-li¹, QI Xin²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To evaluate the protective effect of Liuwei Dihuang Pills on cisplatin-induced acute kidney injury in rats. **Methods** Male Wistar rats were randomly divided into control group, model group, and Liuwei Dihuang Pills (0.54 and 1.08 g/kg) groups. Rats were ip administered with Cisplatin for Injection 7.5 mg/kg to establish model, and ig administered with Liuwei Dihuang Pills for 10 d. Cr and BUN was determined by sarcosine oxidase method. The levels of SOD were detected by WST-1 method. MDA and GSH-Px were detected by chemical colorimetry. The concentrations were detected by ELISA. And the relative expressions of mRNA of Nrf2, NQO1, HO-1, and Keap1 in renal tissue were detected. **Results** Liuwei Dihuang Pills could significantly decrease the renal tubule injury induced by cisplatin in rats with acute renal injury. The kidney coefficient in the Liuwei Dihuang Pills groups (0.54 and 1.08 g/kg) were significantly lower than that in the model group ($P < 0.05$). After treated by Liuwei Dihuang Pills, Cr and BUN were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$). After Liuwei Dihuang Pills was given, Kim-1 were significantly decreased, but SOD and GSH-Px activity were significantly increased, and the MDA content was significantly decreased ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of Nrf2, NQO1 and ho-1 were higher than those in the model group, but the mRNA expression levels of keap-1 were inhibited, and the mRNA expression levels were lower than those in the model group ($P < 0.05$), and the difference between high dose and low dose was more obvious. **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills has a significant protective effect on cisplatin-induced acute kidney injury in rats, and its mechanism is related to activation of Nrf2 pathway.

Key words: Liuwei Dihuang Pills; cisplatin; kidney injury; Nrf2; protection

收稿日期: 2018-10-22

基金项目: 天津中医药大学中西医结合创新基金课题 (CXJLX201718)

作者简介: 李彩虹, 女, 天津中医药大学中西医结合临床硕士研究生, 研究方向为顺铂心肾毒性。E-mail: 1551573854@qq.com

*通信作者 齐新, 主任医师、教授, 博士生导师。E-mail: qixinx2011@126.com

顺铂是一种重金属复合物,是广泛用于治疗实体器官癌患者最有效和常见的抗肿瘤药物之一^[1]。然而,顺铂诱导的肾脏毒性严重限制了其临床应用。文献报道 25%~30% 的患者单剂量注射顺铂后会出现明显肾功能降低^[2]。有研究证实,顺铂进入机体后,肾脏中肾小管上皮细胞的顺铂浓度比血液中的高 5 倍,并且肾小管损伤的程度随顺铂浓度的升高而增加^[3]。因此在顺铂化疗过程中,预防和减轻肾脏尤其是肾小管的损伤成为当前亟待解决的问题。从中医来讲,药物化疗后的患者多存在正气耗伤,阴液亏损。《景岳全书》云:“五脏之伤,穷必及肾。”肾为五脏六腑之根本,因此对化疗后患者的治疗多以滋阴补肾为主。《小儿药证直诀》中记载:“肾水,阴也,肾虚则畏明,皆宜补肾,地黄丸主之”。六味地黄丸的主要功效为滋阴补肾。研究发现,六味地黄丸能够增加缺血组织中超氧化物歧化酶(SOD)活力,改善组织线粒体功能,抑制氧自由基形成^[4]。因此,本研究考察六味地黄丸对顺铂造成的大鼠急性肾损伤尤其是肾小管损伤的保护作用,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

756 MC 紫外可见光分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);低温高速离心机(美国 Beckman 公司);Veriti PCR 热循环仪(美国 ABI 公司);荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。

注射用顺铂(冻干型),齐鲁制药有限公司生产,规格 20 mg/支,批号 H20073653;六味地黄丸,水丸,天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂生产,规格 300 粒/瓶,批号 Z12020592。肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)测定试剂盒及 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)检测试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所。TIANscript RT Kit(cDNA 第一链合成试剂盒)和 SuperReal PreMix Plus(SYBR Green)均购自天根生化科技有限公司。引物应用 Primer Premier 软件设计,由上海 Sangon 公司合成,引物序列见表 1。

1.2 实验动物

清洁级雄性 Wistar 大鼠 40 只,体质量(260±20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号 SCXK(京)2016-0006。在室温 20~25℃,相对湿度 50%~65% 条件下喂养。

表 1 内参和目的基因的引物序列

Table 1 Primer sequences involved in the gene of interest

基因	引物	引物序列(5'—3')
GAPDH	上游	GCAAGAGAGAGGCCCTCAG
	下游	TGTGAGGGGAGATGCTCAGTG
Nrf2	上游	TGAAGCTCAGCTCGCATTGA
	下游	TGCTCCAGCTCGACAATGTT
Keap1	上游	TCAGCTAGAGGCGTACTGGA
	下游	TTCGGTTACCATCTGCGAG
NQO1	上游	CATTCTGAAAGGCTGGTTTGA
	下游	CTAGCTTTGATCTGGTTGTCAG
HO-1	上游	ATCGTGCTCGCATGAACACT
	下游	CCAACACTGCATTTACATGGC

1.3 药物的配制

六味地黄丸剂量根据实验动物用药剂量换算表以成人临床剂量换算出大鼠用药剂量为 1.08 g/kg,此剂量作为高剂量,1/2 倍为低剂量。用蒸馏水将六味地黄丸溶解,现配现用。顺铂给药浓度为 7.5 mg/kg^[5],用生理盐水稀释。

1.4 分组和给药

雄性 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为对照组、模型组和六味地黄丸 0.54、1.08 g/kg 组,每组各 10 只。对照组 ig 生理盐水 10 d,第 4 天 ip 生理盐水。模型组 ig 生理盐水 10 d,第 4 天 ip 注射用顺铂(冻干型)7.5 mg/kg。六味地黄丸组 ig 相应浓度六味地黄丸 10 d,第 4 天 ip 顺铂 7.5 mg/kg。过程中记录大鼠的一般状况和体质量变化。最终存活 26 只大鼠,第 11 天处死取材。

1.5 肾组织形态结构观察

左肾去包膜后多聚甲醛固定,正中切开,脱水包埋组织,行石蜡块 4 μm 厚连续切片,后进行 HE 染色(先在二甲苯、浓度梯度酒精中脱蜡,然后经苏木素-伊红染色,再在浓度梯度酒精、二甲苯中脱水透明),高倍显微镜下观察肾组织的病理变化。

1.6 肾功能和氧化应激指标的检测

第 10 天治疗结束后,禁食 12 h,予 5%水合氯醛 0.5 mL/kg 麻醉后,腹主动脉取血,静置 30 min 离心取上清,-80℃保存用于 Cr、BUN、肾损伤分子 1(Kim-1)的检测。右肾分装冻存用于 SOD、MDA、GSH-Px 的检测。采用肌氨酸氧化酶法检测血清中 Cr 含量,脲酶法检测血清中 BUN 水平。WST-1 法检测肾组织匀浆中 SOD 活性,化学比色法检测肾组织匀浆的 MDA 含量和 GSH-Px 活力。

1.7 Nrf2 及其下游抗氧化基因的相对表达分析

在无酶条件下提取 RNA，将各样本的 RNA 浓度定容后，采用 TIANscript RT Kit 试剂盒反转录为 cDNA，条件为 42 °C 孵育 15 min，95 °C 孵育 3 min。用 SYBR Green 试剂盒在 Fast 7000 进行荧光实时定量 PCR，扩增条件为 95 °C，15 min；95 °C 变性，10 s；60 °C 退火，32 s；60 °C 延伸，1 min；40 个循环。用 2^{-ΔΔCt} 法分析组间基因相对表达差异。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析，组间比较用单因素方差分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 实验结果

2.1 一般情况

对照组大鼠毛色光泽，活动灵便，饮食正常。模型组给予顺铂后，大鼠毛色暗淡、弓背蜷缩，伴饮食减少和腹泻症状，体质量明显下降。六味地黄丸组大鼠虽体质量下降明显，但毛色稍有光泽，活动可，整体情况要好于模型组，而 0.54、1.08 g/kg 剂量组相比没有明显差别。大鼠体质量变化见图 1。

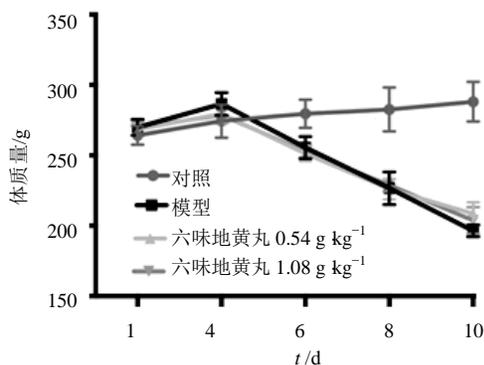


图 1 各组大鼠体质量变化

Fig. 1 Rat body weight changes in each group

2.2 六味地黄丸对急性肾损伤大鼠肾脏系数的影响

模型组大鼠肾脏系数明显高于对照组 ($P < 0.05$)，而六味地黄丸 0.54、1.08 g/kg 组肾脏系数低于模型组 ($P < 0.05$)，见表 1。提示六味地黄丸抑制急性肾损伤大鼠肾脏系数的增加。

表 1 各组大鼠肾脏系数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on renal coefficient ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/(g kg ⁻¹)	肾脏系数/%
对照	8	—	0.740 ± 0.028
模型	6	—	1.450 ± 0.091*
六味地黄丸	6	0.54	1.290 ± 0.044##
	6	1.08	1.260 ± 0.018##

与对照组比较：* $P < 0.05$ ；与模型组比较：## $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; ## $P < 0.05$ vs model group

2.3 六味地黄丸对急性肾损伤大鼠肾小管损伤的影响

对照组细胞排列整齐，肾小管未见异常变化。模型组肾小管水肿变性，肾小管重度颗粒空泡变性，管内有红染的蛋白，部分肾小管刷毛缘脱落，局部胞浆崩解，小管内可见细胞碎片。六味地黄丸 0.54 g/kg 组中出现肾小管水肿变性、轻度肾小管空泡变性，明显轻于模型组。六味地黄丸 1.08 g/kg 组未出现肾小管空泡变性和胞浆崩解损伤，且肾小管水肿变性也明显轻于 0.54 g/kg 组，见图 2。提示六味地黄丸可减轻顺铂诱导的急性肾损伤大鼠肾小管损伤。

2.4 六味地黄丸对急性肾损伤大鼠肾功能的影响

通过检测血清中的 Cr、BUN 显示，模型组显著高于对照组 ($P < 0.05$)，六味地黄丸组 Cr、BUN 明显低于模型组 ($P < 0.05$)。血检测清中 Kim-1 显示，模型组 Kim-1 值显著高于对照组 ($P < 0.05$)，予六味地黄丸后 Kim-1 值明显降低 ($P < 0.05$)，见表 2。提示六味地黄丸可减轻急性肾损伤大鼠肾功能的降低。

2.5 六味地黄丸对急性肾损伤大鼠抗氧化酶活性的影响

与对照组比较，模型组 SOD、GSH-Px 活力明显降低，MDA 含量显著升高 ($P < 0.05$)。给予六味地黄丸治疗后，SOD、GSH-Px 活力显著升高，MDA 含量明显下降 ($P < 0.05$)，见表 3。提示六味地黄丸可增强急性肾损伤大鼠抗氧化酶的活性。

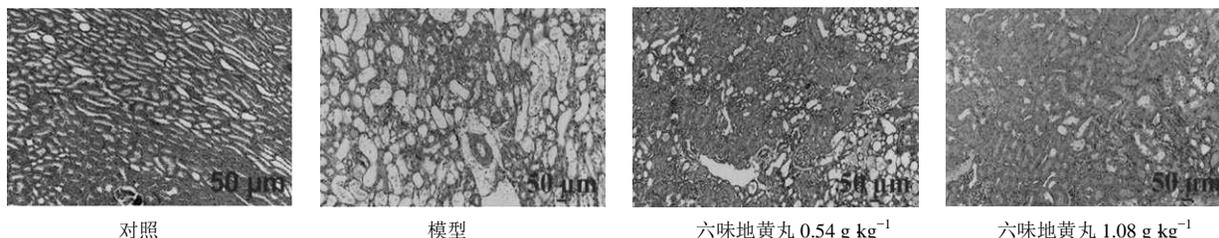


图 2 六味地黄丸对肾小管损伤的影响

Fig. 2 Effect of Liuwei Dihuang Pills on renal tubule injury

2.6 六味地黄丸对急性肾损伤大鼠 Nrf2 及其下游抗氧化基因转录的影响

给予六味地黄丸后, Nrf2、HO-1、NQO1 的 mRNA 相对表达量高于模型组, 但 Keap-1 的 mRNA

表达受到抑制, 表达量低于模型组 ($P < 0.05$), 且 1.08 g/kg 组较 0.54 g/kg 组差异更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。提示六味地黄丸可以促进 Nrf2 及其下游抗氧化基因的转录。

表 2 各组大鼠间肌酐、尿素氮、肾损伤因子-1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on Cr, BUN, and Kim-1 levels in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/(g kg ⁻¹)	Cr/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	BUN/(mmol L ⁻¹)	Kim-1/(pg μL^{-1})
对照	8	—	32.9 ± 4.93	7.24 ± 2.34	61.86 ± 16.75
模型	6	—	522.94 ± 125.81*	29.14 ± 4.25*	1 271.39 ± 203.98*
六味地黄丸	6	0.54	306.12 ± 95.67 [#]	25.08 ± 4.12	849.44 ± 63.12 [#]
	6	1.08	309.68 ± 101.16 [#]	21.97 ± 2.19 [#]	777.04 ± 191.97 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

表 3 各组间肾组织匀浆中 SOD、MDA 和 GSH-Px 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on SOD, MDA, and GSH-Px levels in renal tissue homogenates in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/(g kg ⁻¹)	SOD/(U mg ⁻¹)	MDA/(nmol mg ⁻¹)	GSH-Px/($\mu\text{mol mg}^{-1}$)
对照	8	—	93.77 ± 9.89	2.37 ± 0.9	0.62 ± 0.06
模型	6	—	58.49 ± 12.69*	15.12 ± 1.88*	0.40 ± 0.09*
六味地黄丸	6	0.54	89.34 ± 6.59 [#]	10.21 ± 0.95 [#]	0.57 ± 0.02 [#]
	6	1.08	90.26 ± 4.12 [#]	9.53 ± 0.84 [#]	0.58 ± 0.10 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

表 4 六味地黄丸对 Nrf2、Keap-1、NQO1 和 HO-1 mRNA 相对表达量的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Effect of Liuwei Dihuang Pills on the relative expression of Nrf2, Keap-1, NQO1, and HO-1 mRNA ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	剂量/(g kg ⁻¹)	Nrf2	Keap-1	HO-1	NQO1
对照	8	—	1.03 ± 0.25	1.05 ± 0.23	1.09 ± 0.45	1.05 ± 0.39
模型	6	—	1.93 ± 0.36*	0.54 ± 0.06*	1.80 ± 0.26*	1.90 ± 0.36*
六味地黄丸	6	0.54	2.65 ± 0.74 [#]	0.24 ± 0.04 [#]	2.64 ± 0.71 [#]	4.22 ± 0.39 [#]
	6	1.08	4.58 ± 0.62 ^{#▲}	0.19 ± 0.06 ^{#▲}	4.68 ± 1.05 ^{#▲}	5.40 ± 0.67 ^{#▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与 0.54 g/kg 组比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [▲] $P < 0.05$ vs 0.54 g/kg group

3 讨论

顺铂在临床中应用广泛, 对于肿瘤治疗成效显著, 在肿瘤治疗药物中占有较高比重。但目前由于其诱导的肾毒性病例屡见不鲜, 阻碍了顺铂的临床应用。据相关报道, 超过 1/4 接受顺铂治疗的患者会出现急性肾损伤^[6]。顺铂经静脉给药后与血浆蛋白结合, 通过血液循环分布到全身各组织器官, 最终通过肾小球滤过、肾小管分泌而被缓慢清除^[7]。因此顺铂极易在肾脏尤其是肾小管内蓄积, 这也是顺铂造成肾小管损伤的重要基础。六味地黄丸是“滋阴补肾”的经典古方, 具有补肾抗衰、抗氧化之功。

相关研究发现, 六味地黄丸含药血清可以维持细胞膜结构的完整, 减轻细胞形态的改变, 增加细胞 SOD 活性, 从而增强细胞抗氧化能力, 抑制细胞氧化损伤^[8]。

已有研究证实中草药具有减轻顺铂诱导的肾脏损伤作用, 但尚无研究评估六味地黄丸对顺铂诱导的肾损伤的影响。Cr 和 BUN 是反映肾功能两个重要指标, 而 Kim-1 是反映肾小管损伤的一个重要指标。本研究中, 模型组较对照组大鼠血清内的 Cr、BUN、Kim-1 水平显著升高, 表明顺铂诱导的肾毒性严重影响了大鼠的肾功能, 并造成了严重的肾小

管损伤,同时表明模型成功建立。而给予六味地黄丸后 0.54、1.08 g/kg 组 Cr、BUN、Kim-1 水平均降低,且 1.08 g/kg 组明显低于 0.54 g/kg 组,表明六味地黄丸对顺铂诱导的急性肾损伤有保护作用,并可能成剂量相关性。氧化应激在顺铂诱导的肾毒性中起重要作用。顺铂进入细胞后可导致线粒体功能障碍,抑制氧化呼吸链的正常传递,使活性氧自由基(ROS)生成迅速增加^[9]。大量的 ROS 会导致脂质过氧化,而引起细胞的坏死和凋亡。SOD 是体内清除自由基的首要物质,可保护细胞不受氧自由基的损伤;MDA 既是脂质过氧化的主要产物,又是继发损害的毒性产物,这两项指标的测定可以反映氧化应激损伤的程度^[10]。本研究中,六味地黄丸的治疗减少了顺铂诱导的 MDA 的产生,提高了 SOD、GSH-PX 活力。这些结果表明六味地黄丸能够清除氧自由基,平衡机体氧化和抗氧化系统。

Nrf2 是细胞抗氧化应激的一个重要转录因子。主要与其抑制剂 Keap1 结合,以其非活性状态存在于胞浆中,在泛素蛋白酶体途径作用下迅速降解,以保持生理状态下 Nrf2 的低转录活性。当细胞受到活性氧或其他亲核剂刺激后,Nrf2 与 Keap1 解偶联,活化的 Nrf2 转运进入细胞核与 ARE 结合,激活靶基因表达,调控 II 相代谢酶、抗氧化酶或药物转运体的转录活性,从而发挥抗氧化损伤作用^[11]。在本研究中,给予六味地黄丸后 Keap-1 表达受到抑制,Nrf2 表达上调,其下游 NQO1、HO-1 等抗氧化基因的相对表量增加,从而起到了抗氧化应激的作用。上述结果表明六味地黄丸通过抗氧化应激保护顺铂诱导的肾脏损伤与 Nrf2/ARE 信号通路有关。

综上所述,六味地黄丸有减轻顺铂诱导的肾毒性作用,并且这种保护作用可能与激活肾脏中 Nrf2/ARE 途径,从而增强其下游抗氧化基因的表达有关。本研究证实了六味地黄丸在顺铂诱导的肾毒性中具有显著的治疗干预潜力,为临床化疗患者提

供了一种保护措施。

参考文献

- [1] Wang S W, Xu Y, Weng Y Y, *et al.* Astilbin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity through reducing oxidative stress and inflammation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 114: 227-236.
- [2] Jin J, Li M, Zhao Z, *et al.* Protective effect of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) against cisplatin-induced nephrotoxicity via Nrf2-mediated defense response [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(5): 528-535.
- [3] 杨林,孙静,郝璐.六味地黄丸组方的临床应用及研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2010, 34(5): 796-798.
- [4] 汤依群,何小健,黄宝,等.六味地黄丸抗氧化作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2001, 17(5): 2-3.
- [5] Sahu B D, Rentam K K, Putcha U K, *et al.* Carnosic acid attenuates renal injury in an experimental model of rat cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(12): 3090-3097.
- [6] Busari A A, Adejare A A, Shodipe A F, *et al.* Protective but non-synergistic effects of *Nigella Sativa* and vitamin E against cisplatin-induced renal toxicity and oxidative stress in Wistar rats [J]. *Drug Res*, 2018, 68(12): 696-703.
- [7] Oh G S, Kim H J, Shen A, *et al.* New therapeutic concept of NAD Redox balance for cisplatin nephrotoxicity [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4048390.
- [8] 高海宁.六味地黄丸对 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞凋亡影响的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [9] Li W, Yan M H, Liu Y, *et al.* Ginsenoside Rg5 ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice through inhibition of inflammation, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 566-566.
- [10] 丁斗,董小君,敖春.济生肾气丸加味对顺铂所致大鼠急性肾损伤的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(1): 48-52.
- [11] 胡流芳,王迎,任汝静,等.Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(1): 146-152.