

蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录活化因子 3 信号通路 在局灶节段性肾小球硬化小鼠模型中的机制研究

顾凤娟¹, 徐子斌², 许云鹏², 张燕子², 李丽香², 隋晓露²,
邹杰锋², 曾启城², 谢婷妃², 陈继红²

(1. 广东省深圳市宝安区石岩人民医院 肾内科, 广东 深圳, 518000;

2. 南方医科大学附属深圳宝安医院 肾内科, 广东 深圳, 518000)

摘要: **目的** 通过精准化 5/6 肾切除术建立局灶节段性肾小球硬化(FSGS)小鼠模型,探讨蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录活化因子 3(JAK2/STAT3)信号通路在 FSGS 小鼠模型中的发病机制。**方法** 选取 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 60 只,并随机分为对照组($n=30$)和 FSGS 组($n=30$)。FSGS 组小鼠接受精准化 5/6 肾切除术,应用体积公式计算肾脏切除体积。对照组为假手术组,仅暴露双侧肾脏,剥离肾周脂肪组织后复位缝合。比较 2 组小鼠 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮等指标水平;应用苏木精-伊红(HE)染色观察肾脏组织的病理学变化;应用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)测定肾组织 JAK2/STAT3 信号通路的目标基因;应用 Western Blot 测定 JAK2/STAT3 信号通路的目标蛋白;应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 JAK2/STAT3 信号通路下游炎症因子及纤维化因子的水平。**结果** 造模过程中, FSGS 组有 1 只小鼠死于麻醉,予以排除;精准化 5/6 肾切除术建立 FSGS 小鼠模型的造模成功率为 89.7% (26/29)。与对照组相比, FSGS 组小鼠 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮水平较高,差异有统计学意义($P<0.01$)。FSGS 组小鼠 HE 染色可见大量肾小管上皮细胞凋亡、坏死,肾小囊腔扩张,肾小球代偿性肥大及局灶性硬化,系膜细胞和系膜基质增生,伴炎细胞浸润。术后 10 周, FSGS 组小鼠肾组织 JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平,磷酸化酪氨酸激酶 2(p-JAK2)、JAK2、磷酸化信号转导和转录活化因子 3(p-STAT3)、STAT3 蛋白表达水平,以及白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平均升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 通过精准化 5/6 肾切除术可成功建立小鼠 FSGS 模型,而 JAK2/STAT3 信号通路活化可通过促进炎症反应、肾组织纤维化等多种途径参与 FSGS 的发生及发展过程。

关键词: 精准化 5/6 肾切除术; 局灶节段性肾小球硬化; 蛋白酪氨酸激酶 2; 信号转导和转录活化因子 3; 炎症反应; 纤维化
中图分类号: R 692.6; R 329.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)21-074-06 DOI: 10.7619/jcmp.20222730

Mechanism of Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in model mice with focal segmental glomerulosclerosis

GU Fengjuan¹, XU Zibin², XU Yunpeng², ZHANG Yanzi², LI Lixiang²,
SUI Xiaolu², ZOU Jiefeng², ZENG Qicheng², XIE Tingfei², CHEN Jihong²

(1. Department of Nephrology, Shiyao People's Hospital of Bao'an District in Shenzhen City of Guangdong Province, Shenzhen, Guangdong, 518000; 2. Department of Nephrology, Shenzhen Bao'an Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong, 518000)

Abstract: **Objective** To establish the model mice with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) by precise 5/6 nephrectomy, and to explore the pathogenesis of Januskinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway in model mice with FSGS. **Methods** A total of 60 male C57BL/6 mice aged 6 weeks were selected and randomly divided into control group ($n=30$) and FSGS group ($n=30$). The mice in the FSGS group received precise 5/6 nephrectomy, and the volume of nephrectomy was calculated by volume formula. The control group was a sham operation group, the bilateral kidneys of mice were exposed only, and the adipose tissue around the kidney was stripped before restoration and suturing. The 24 h urinary protein, serum creatinine and urea nitrogen were compared between the two groups; hematoxylin-eosin (HE) staining was

used to observe the pathological change of kidney tissue ; the target genes of JAK2/STAT3 signal pathway in renal tissues were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) ; the target proteins of JAK2/STAT3 signal pathway were detected by western blot ; the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of inflammatory factors and fibrosis factors in the downstream of JAK2/STAT3 signal pathway. **Results** During the modeling process, one mouse in the FSGS group died of anesthesia and was excluded ; the success rate of establishing model mice with FSGS by precise 5/6 nephrectomy was 89.7% (26/29). Compared with the control group, the 24 h urine protein, blood creatinine and urea nitrogen levels in the mice of the FSGS group were significantly higher ($P < 0.01$). In the FSGS group, HE staining showed a large number of apoptosis and necrosis of renal tubular epithelial cells, expansion of renal vesicles, compensatory glomerular hypertrophy and focal sclerosis, proliferation of mesangial cells and mesangial matrix, and infiltration of inflammatory cells. At 10 weeks after operation, the expression levels of JAK2 mRNA and STAT3 mRNA, the protein expression levels of phosphorylated Janus kinase 2 (p-JAK2), JAK2, phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) and STAT3, and levels of interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), α -smooth muscle actin (α -SMA) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Precise 5/6 nephrectomy is helpful in successfully establishing model mice with FSGS, and the activation of JAK2/STAT3 signaling pathway can participate in the occurrence and development of FSGS by promoting inflammatory response, renal fibrosis and other ways.

Key words: precise 5/6 nephrectomy; focal segmental glomerulosclerosis; Janus kinase 2; signal transducer and activator of transcription 3; inflammatory reaction; fibrosis

局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因之一^[1]。足细胞损伤是FSGS发生及发展的核心病理环节^[2]。研究^[3]发现,采用传统的5/6肾切除术模型建立FSGS模型的稳定性较差,很难建立典型的FSGS病理类型。构建成模率高且具备更典型FSGS病理改变的动物模型将有利于探讨足细胞损伤导致FSGS疾病进展的致病机制。蛋白酪氨酸激酶2/信号转导和转录活化因子3(JAK2/STAT3)信号通路介导多种细胞因子和生长因子的细胞内信号传递的共同途径,活化相应靶基因,参与机体免疫反应、血管细胞迁移增殖和细胞凋亡等,并广泛参与糖尿病肾病、狼疮性肾炎等肾脏病的发生与发展,但在影响FSGS进展的机制研究中仍有待深入探讨。本研究针对C57BL/6小鼠进行精准化的5/6肾切除术,建立典型FSGS病理改变小鼠模型,探讨JAK2/STAT3信号通路影响FSGS进展的可能机制,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究材料

选取6周龄雄性C57BL/6小鼠(购自北京维

通利华动物实验有限公司)60只,基础饲料适应性饲养1周,随机分为FSGS组($n = 30$)和对照组($n = 30$)。FSGS组小鼠在开腹后接受精准化5/6肾切除术,建立FSGS小鼠模型;对照组为假手术组,仅暴露双侧肾脏,剥离肾周脂肪组织,而后复位缝合。本研究通过医院动物伦理委员会审批(实验编号:2022-600)。

1.2 模型建立

1.2.1 FSGS组:建立精准化5/6肾切除模型。通过直接减少肾单位建立FSGS模型,需排除肾盂所占体积,小鼠肾盂体积约占肾脏总体积的15.75%^[4]。假设切除体积为 y ,列方程 $(1 - y - 15.75\%) / (1 - 15.75\%) = 1/3$,解出 $y = 56\%$,即切除左肾肾盂外2/3的肾组织,需分别切除离左肾上极及下极28%的肾脏总体积。肾脏总体积计算采用椭球公式^[5],即 $V = A \times B \times C \times 4/3 \pi$;结合椭球缺体积公式^[6],即 $V = [\pi \times A \times B \times (d + C)^2][3 - (d + C)/C]/3C$;A、B、C分别为1/2宽、1/2厚、1/2长,d为1/2长减去单极切除的长度。假设 $d = xC$,即 $(1 - 28\%) A \times B \times C \times 4/3 \pi = [\pi \times A \times B \times (xC + C)^2][3 - (xC + C)/C]/3C$,最终解出 $x = 35\%$,即分别在离左肾上极和下极

35% 最大长径处进行切除,可切除左肾各约 1/3 的体积。

1.2.2 对照组:对照组为假手术组,仅暴露双侧肾脏,剥离肾周脂肪组织后复位缝合。

1.2.3 术后重症加强护理病房护理:室温 25 ℃,湿度 55%,术后连续 3 d 注射青霉素以预防感染。

1.2.4 建模成功标准:小鼠 24 h 尿蛋白定量 > 100 mg,苏木精-伊红(HE)染色显示 FSGS 典型病理改变,判定造模成功。

1.3 观察指标

术前和处死前 1 d,代谢笼收集并记录小鼠 24 h 尿量。颈静脉采血 1 mL 备用。术后 10 周处死小鼠,留取肾组织备用。

1.3.1 生化指标:应用全自动生化分析仪检测 24 h 尿蛋白、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)。

1.3.2 肾组织病理学:留取肾组织,采用 10% 福尔马林固定,脱水、石蜡包埋、切片,HE 染色观察肾组织病理学改变情况。

1.3.3 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测肾组织 *JAK2* mRNA、*STAT3* mRNA 的表达:取约 100 mg 肾脏皮质组织,充分研磨,使用 Trizol 提取总 RNA,使用反转录酶 M-MLV(购自美国赛默飞世尔科技公司)将 RNA 反转录合成 cDNA,引物设计见表 1。采用 RT-qPCR 仪(美国 ABI),并按下列条件进行扩增反应:95 ℃ 预变性 15 min,95 ℃ 变性 10 s,60 ℃ 退火延伸 30 s,72 ℃ 延伸 30 s,共 45 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法,以 *GAPDH* 作为内参照,计算 *JAK2* mRNA、*STAT3* mRNA 的表达量。

1.3.4 采用 Western Blot 检测肾组织磷酸化酪氨酸激酶 2(p-JAK2)、JAK2、磷酸化信号转导和转录活化因子 3(p-STAT3)、STAT3 的蛋白表达:取肾脏皮质组织约 100 mg,加入蛋白质裂解液提取组织蛋白,100 ℃ 水浴变性 5 min,上样、电泳、转膜,封闭 2 h,加入稀释的一抗(p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3,内参抗体浓度为 1:1 000,美国 CST)4 ℃ 孵育过夜,二抗(浓度 1:10 000,美国

CST)室温孵育 2 h。采用电泳凝胶成像仪进行显色,采用 Image J 软件,以目的蛋白灰度值与内参灰度值的比值计算 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 的蛋白相对表达量。

1.3.5 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平:取约 100 mg 的新鲜肾脏样本,置于匀浆器内充分研磨,4 ℃ 下以 5 000 转/min 离心 5 min,取上清,按 ELISA 试剂盒方法检测各组 IL-6、MCP-1、 α -SMA、TGF- β_1 水平。

表 1 *JAK2*、*STAT3* 的引物序列

引物名称	引物序列
<i>JAK2</i>	F: 5'-GCTACCAGATGGAAACTGTCCG-3'
	R: 5'-GCCTCTGTAATGTTGCTGAGATC-3'
<i>STAT3</i>	F: 5'-AGGAGTCTAACAACGGCAGCCT-3'
	R: 5'-GTGTTACACCTCACTCTCGAAG-3'
<i>GAPDH</i>	F: 5'-TGCGACTTCAACAGCAACTCC-3'
	R: 5'-TGCTGTAGCCGTATTCAATTGTC-3'

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组小鼠生化指标水平比较

与同组术前及对照组术后 10 周相比,FSGS 组术后 10 周的 24 h 尿蛋白、Scr、BUN 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 2 组小鼠肾组织的病理学变化比较

HE 染色结果显示,对照组小鼠肾小球结构清晰、完整,肾小管和肾间质结构正常,无明显损伤。与对照组相比,FSGS 组小鼠 HE 染色可见系膜区基质增生,大量肾小管上皮细胞发生凋亡、坏死、脱落或空泡样变性,肾间质可见炎症细胞浸润,肾小囊腔扩张,肾小球代偿性肥大及局灶性硬化,系膜细胞和系膜基质增生,节段加重,毛细血

表 2 FSGS 组与对照组术前及术后 10 周的生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	24 h 尿蛋白/mg	肌酐/(μ mol/L)	尿素氮/(mmol/L)
FSGS 组	术前	20.18 $\pm$ 2.85	9.70 $\pm$ 1.71	5.79 $\pm$ 0.77
	术后 10 周	122.14 $\pm$ 18.84***	33.90 $\pm$ 5.75***	40.81 $\pm$ 5.22***
对照组	术前	21.96 $\pm$ 3.82	8.52 $\pm$ 1.28	5.93 $\pm$ 1.00
	术后 10 周	23.99 $\pm$ 3.13	9.80 $\pm$ 1.48	6.87 $\pm$ 1.05

与术前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, *** $P < 0.01$ 。

管袢受压狭窄,局部消失。见图 1。

2.3 2 组小鼠造模结果

造模过程中, FSGS 组有 1 只小鼠死于麻醉, 予以排除。FSGS 组其余 29 只小鼠在造模过程中死亡 3 只, 死亡率为 10.3%; 对照组小鼠在造模过程中死亡 1 只, 死亡率为 3.3%。

2.4 2 组小鼠肾组织 *JAK2* mRNA、*STAT3* mRNA 的表达水平比较

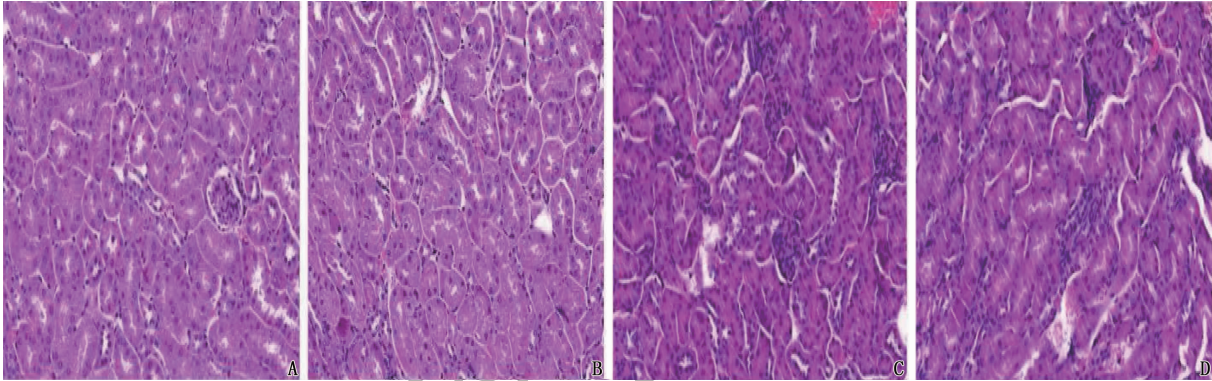
术后 10 周, FSGS 组小鼠肾组织 *JAK2* mRNA、*STAT3* mRNA 表达水平高于对照组, 差异有统计
学意义($P<0.01$)。见图 2。

2.5 2 组小鼠肾组织 p-*JAK2*、*JAK2*、p-*STAT3*、*STAT3* 蛋白表达水平比较

术后 10 周, FSGS 组小鼠肾组织 p-*JAK2*、*JAK2*、p-*STAT3*、*STAT3* 蛋白表达水平高于对照组, 差异有统计
学意义($P<0.01$)。见图 3、图 4。

2.6 2 组小鼠肾组织 IL-6、MCP-1、 α -SMA、 $TGF-\beta_1$ 水平比较

术后 10 周, FSGS 组小鼠肾组织 IL-6、MCP-1、 α -SMA、 $TGF-\beta_1$ 水平高于对照组, 差异均有统计
学意义($P<0.01$)。见图 5。



A、B: 对照组小鼠肾组织 HE 染色; C、D: FSGS 组小鼠肾组织 HE 染色。
图 1 2 组小鼠肾脏组织 HE 染色图(放大倍数 400 倍)

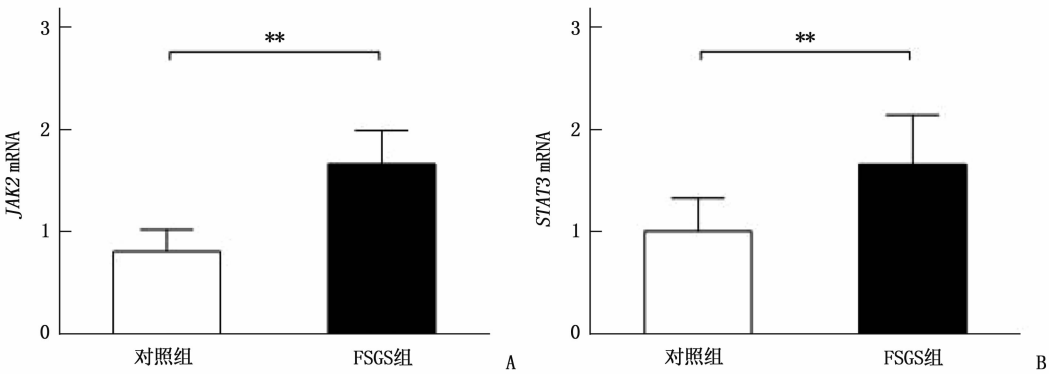


图 2 2 组小鼠肾组织 *JAK2* mRNA、*STAT3* mRNA 的表达水平

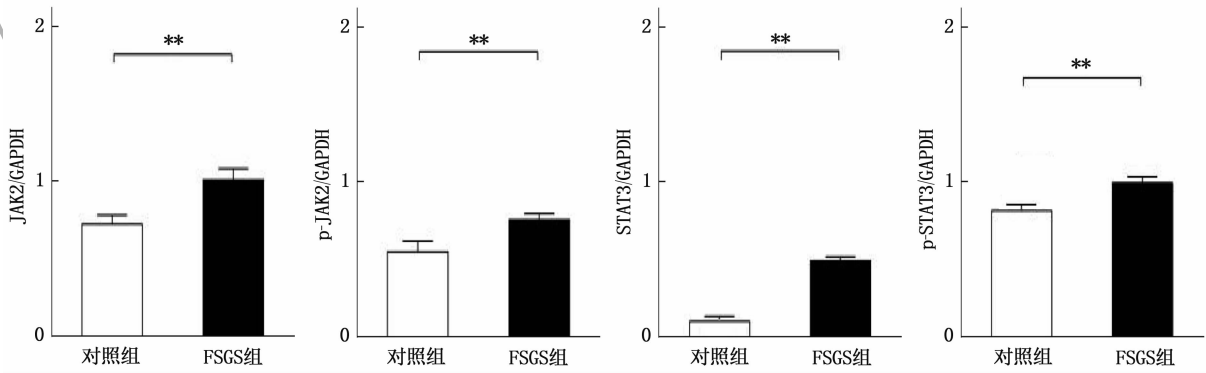


图 3 2 组小鼠肾组织 p-*JAK2*、*JAK2*、p-*STAT3*、*STAT3* 蛋白表达水平

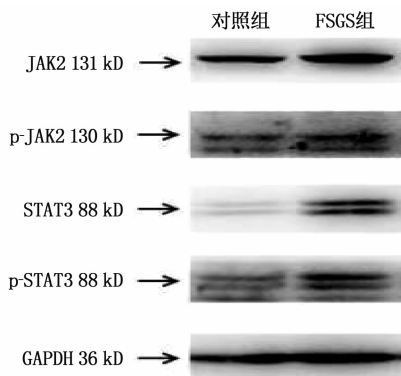


图 4 2 组小鼠肾组织 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 的蛋白印迹图

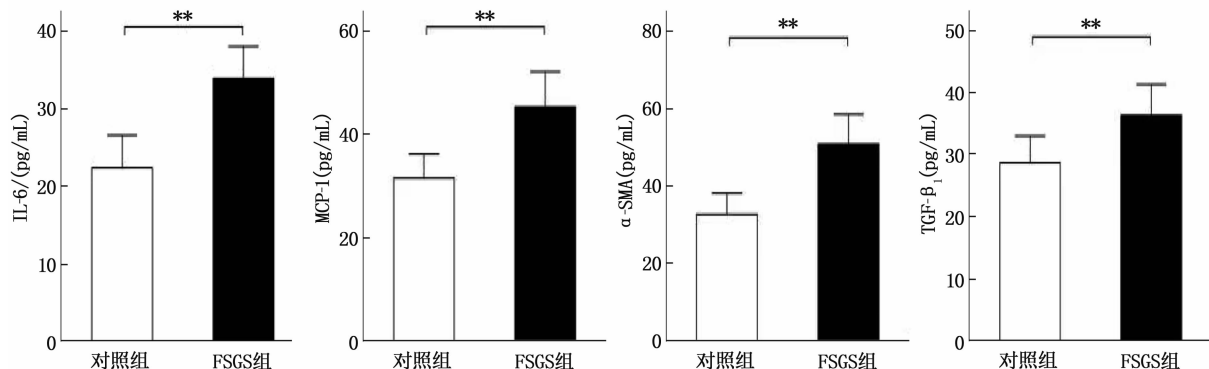


图 5 2 组小鼠肾组织 IL-6、MCP-1、α-SMA、TGF-β₁ 水平比较

是较为常用的肾病模型,缺点是对手术操作要求较高,手术切除的体积差异对模型稳定性影响较大^[9]。本研究在传统肾切除术基础上,利用数学公式达成精准化切除,成功建立 5/6 肾切除术模型。该模型可精准测量肾脏长度及确定切除的位置,偏差较小,模型稳定性好,成功率高^[10]。

JAK2/STAT3 信号通路可被多种细胞因子和生长因子如干扰素-γ (IFN-γ)、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等激活,参与免疫、炎症反应及细胞增殖、分化和凋亡等^[11]。白蛋白、糖基化终产物、高糖等可激活体外培养的近端肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞 JAK/STAT 信号通路,引起肾小管上皮细胞向肌成纤维细胞分化和纤维连接蛋白合成增加,参与 FSGS 的发生与发展^[12]。本研究结果显示,与对照组相比, FSGS 组肾组织 JAK2/STAT3 信号通路中 JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 和 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 蛋白表达水平均升高,提示 JAK2/STAT3 信号通路的激活参与了 FSGS 的发生与发展。研究^[13]显示, JAK2 抑制剂 AG490 可阻断 JAK/STAT 信号通路,减轻小鼠阿霉素肾病蛋白尿、肾小球硬化、肾小管损伤、炎症细胞浸润并抑制肾脏纤维化,延

3 讨论

FSGS 是常见的原发性肾小球疾病,病变呈进行性进展,最终可发展为 ESRD。FSGS 的发病机制复杂,与遗传因素、足细胞损伤、血流动力学改变、循环因子、细胞凋亡等密切相关^[7]。足细胞损伤是 FSGS 发生及发展的关键环节,当各种因素导致的足细胞损伤比率超过残存足细胞代偿能力时,最终会出现肾小球硬化,导致 FSGS 的发生。FSGS 肾病模型有传统 5/6 肾切除模型、阿霉素模型^[8]、白喉毒素模型等。传统 5/6 肾切除术模型

延缓 FSGS 的发展。足细胞中 STAT3 的过度激活与肾小球疾病有关,其下调可抑制成纤维细胞活化,减轻由肾毒性血清、艾滋病相关性肾病和糖尿病肾病引起的肾小球疾病,通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路可延缓 FSGS 的发展^[14]。

JAK2/STAT3 信号通路与炎症反应、纤维化反应密切相关。本研究结果显示, FSGS 组小鼠肾组织 JAK2/STAT3 信号通路下游炎症因子及纤维化因子 IL-6、MCP-1、α-SMA、TGF-β₁ 水平升高,提示 JAK2/STAT3 信号通路活化并通过促进炎症反应、肾组织纤维化参与了 FSGS 的发生及发展过程。分析其作用机制为: ① JAK2/STAT3 信号通路激活, IL-6 表达水平明显升高, IL-6 是 JAK2/STAT3 信号通路的诱导剂,与细胞膜 IL-6 受体结合能诱导 JAK2/STAT3 信号通路活化,以正反馈的形式促进炎症反应的发生,诱导肾小球内皮细胞、足细胞损伤,导致肾间质纤维化形成^[15-16]。② JAK/STAT 信号通路可将 IL-6、肿瘤坏死因子等多种炎症因子信号传递至巨噬细胞,刺激细胞表面受体发生免疫应答,导致巨噬细胞浸润。巨噬细胞活化后分泌多种炎症因子,包括 MCP-1 等,诱导肾小管上皮细胞向肌成纤维细胞转化和凋亡^[17],

加剧 FSGS 发展。③ STAT3 抑制剂干预后可诱导 α -SMA(+) 的肌成纤维细胞凋亡,并抑制肾间质中 α -SMA、纤维连接蛋白及 I 型胶原的表达,减轻细胞外基质沉积^[18]。TGF- β_1 可促使足细胞损伤、凋亡及肾小球硬化,导致肾脏纤维化。JAK2/STAT3 信号通路活化可能通过增加 α -SMA、TGF- β_1 的表达而导致肾小球细胞外基质沉积、肾小球基底膜增厚以及足细胞数量减少^[19],引起肾小球硬化和肾间质纤维化,参与 FSGS 的发生及发展^[20]。

综上所述,本研究通过精准化 5/6 肾切除术成功建立小鼠 FSGS 模型,而 JAK2/STAT3 信号通路活化可通过促进炎症反应、肾组织纤维化等多种途径参与 FSGS 的发生及发展过程。

参考文献

- [1] 汤曦,刘志红,徐峰,等.成人特发性的预后分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2010,19(1):23-29.
- [2] 王碧娟,宋李桃,吕玮琪,等.雷公藤甲素对局灶节段性肾小球硬化足细胞损伤的调控机制[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1722-1726.
- [3] YANG J W, DETTMAR A K, KRONBICHLER A, *et al.* Recent advances of animal model of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(4): 752-763.
- [4] MISSBACH-GUENTNER J, PINKERT-LEETSCH D, DULLIN C, *et al.* 3D virtual histology of murine kidneys-high resolution visualization of pathological alterations by micro computed tomography[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1407.
- [5] 李楠,王一茹,田晓琦,等.不同检查者间应用三维超声测量成人肾脏体积的重复性研究[J].中国医学影像学杂志,2020,28(1):40-43,50.
- [6] ZHANG B, SHI W, MA J, *et al.* The calcineurin-NFAT pathway allows for urokinase receptor-mediated beta3 integrin signaling to cause podocyte injury[J]. J Mol Med (Bed), 2012, 90(12): 1407-1420.
- [7] ROSENBERG A Z, KOPP J B. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(3): 502-517.
- [8] 胡文仲,许云,李光亚,等.5/6肾切除联合 ISO 制备心肾综合征大鼠模型方法初探[J].天津中医药大学学报,2020,39(2):199-202.
- [9] 李小艳,丁洁,王学晶,等.嘌呤霉素氨基核苷大鼠肾病

模型与阿霉素大鼠肾病模型的比较[J].中华肾脏病杂志,2013(2):137-141.

- [10] 马媚,汪惠才,魏琴,等.5/6肾切除致大鼠慢性肾衰竭模型对心房电生理特性的影响[J].新疆医科大学学报,2020,43(9):1180-1184.
- [11] BROSIUS F C 3rd, HE J C. JAK inhibition and progressive kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(1): 88-95.
- [12] ZHAO H, LIU Y J, LIU Z R, *et al.* Role of mitochondrial dysfunction in renal fibrosis promoted by hypochlorite-modified albumin in a remnant kidney model and protective effects of antioxidant peptide SS-31[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 804: 57-67.
- [13] DENG Q W, BU C, MO L Q, *et al.* Huang Gan formula eliminates the oxidative stress effects of advanced oxidation protein products on the divergent regulation of the expression of AGEs receptors via the JAK2/STAT3 pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 4520916.
- [14] SHARMA M, ZHOU J P, GAUCHAT J F, *et al.* Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier[J]. Transl Res, 2015, 166(4): 384-398.
- [15] XIAO J, GONG Y N, CHEN Y, *et al.* IL-6 promotes epithelial-to-mesenchymal transition of human peritoneal mesothelial cells possibly through the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313(2): F310-F318.
- [16] 曹宇.白三烯受体拮抗剂对 UUO 大鼠 JAK2、STAT3、IL-6 及Ⅲ型胶原表达的影响[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [17] DAS R, KIM S J, NGUYEN N T, *et al.* Inhibition of the ERK1/2-mTORC1 axis ameliorates proteinuria and the fibrogenic action of transforming growth factor- β in Adriamycin-induced glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 2019, 96(4): 927-941.
- [18] LI N N, WANG Z, GAO F L, *et al.* Melatonin ameliorates renal fibroblast-myofibroblast transdifferentiation and renal fibrosis through miR-21-5p regulation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10): 5615-5628.
- [19] WANG Y Y, JIANG H, PAN J, *et al.* Macrophage-to-myofibroblast transition contributes to interstitial fibrosis in chronic renal allograft injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(7): 2053-2067.
- [20] LU C C, WANG G H, LU J, *et al.* Role of podocyte injury in glomerulosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 195-232.

(本文编辑:梁璇)

(上接第73面)

- [2] YANO Y, FUJIMOTO S, ASahi K, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China[J]. Lancet, 2012, 380(9838): 213-214.
- [3] 陈梅贤,黄舒洁,林衍亮,等.沙库巴曲缬沙坦钠在射血分数中间值心力衰竭患者中的应用[J].中华高血压杂志,2021,29(6):540-548.
- [4] HOUSE A A, WANNER C, SARNAK M J, *et al.* Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(6): 1304-1317.
- [5] VAN HORN L, YANCY C. Diet prevention and therapy for heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(6): 1109-1111.

- [6] DAMMAN K, GORI M, CLAGGETT B, *et al.* Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(6): 489-498.
- [7] MCMURRAY J J V. Systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 362(3): 228-238.
- [8] HEGDE S M, SOLOMON S D. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function[J]. Curr Hypertens Rep, 2015, 17(10): 77.
- [9] WEBER T, PROTOGEROU A. Left ventricular hypertrophy, arterial stiffness and blood pressure: exploring the Bermuda Triangle[J]. J Hypertens, 2019, 37(2): 280-281.

(本文编辑:周娟)