

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.051

PCNA 泛素化修饰对 DNA 损伤应答途径的调控*

常宇骁¹ 朱琼¹ 杨劲² 位全芳^{2Δ}

(1 第三军医大学学员旅十队 重庆 400038; 2 第三军医大学基础部细胞生物学教研室 重庆 400038)

摘要: 机体细胞在多种化学物质和内外环境不断攻击下会诱发 DNA 损伤。为了维持基因组的稳定性,细胞内拥有一系列完善而精确的细胞应答机制来保护基因组 DNA 的完整性。细胞首先通过 DNA 损伤检测点,然后通过一系列细胞信号转导通路,启动细胞周期阻滞,进而介导细胞修复或凋亡。大量研究表明泛素化作为一种重要的蛋白质翻译后修饰方式,参与调控了多种细胞生理过程。近期研究表明,DNA 损伤导致复制应激可诱发 PCNA 的翻译后泛素化修饰,泛素化修饰的 PCNA 可能参与了多种 DNA 损伤应激过程,影响细胞选择不同的 DNA 损伤应答途径,导致细胞截然不同的转归。因此,更好地了解 PCNA 泛素化的作用及其影响 DNA 损伤应答通路可为我们更深入地了解人类细胞如何调控异常的 DNA 代谢过程和癌症的发生和发展机制提供依据。

关键词: PCNA; 泛素化; SUMO; DNA 损伤应答

中图分类号: Q813, Q75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)01-194-04

Role of PCNA Ubiquitination in Regulation of DNA Damage Response Pathways*

CHANG Yu-xiao¹, ZHU Qiong¹, YANG Jin², WEI Quan-fang^{2Δ}

(1 10th student brigade, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China;

2 Department of Cell Biology, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT: Eukaryotic cells possess a series of mechanisms to protect the integrity of genomic DNA. These include cellular signals transduction, cell cycle arrest, DNA repair or apoptosis pathways. A large number of studies have shown that post-translational modifications of PCNA involved in the regulation of a variety of physiological processes of protein. Recent studies have shown that DNA damage leads to replication stress can induce PCNA ubiquitination and sumoylation may be involved in a variety of DNA damage response pathways, identified to affect the cells selecting different DNA damage response pathways, leading to completely different outcomes. Therefore, better understanding the role of modified PCNA by SUMO and ubiquitin and its implications for DNA damage response can give us a deeper understanding of how human cells regulate aberrant DNA metabolism events and cancer initiation and development.

Key words: PCNA; Ubiquitination; SUMO; DNA damage response

Chinese Library Classification(CLC): Q813, Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-194-04

在生物体内,DNA 极易受到外源性和内源性的损伤,如化学物质和辐射以及复制过程中产生的错误、源于自发和诱发的有毒代谢物质等造成的损伤。如果这些损伤不能够被及时的修复,可能会引起基因组的突变,并最终导致遗传物质的变异、老化或细胞的死亡等^[1]。因此,DNA 的损伤应答和修复机制对维护机体细胞基因组的稳定性和防止遗传变异及疾病的发生等有着非常重要的作用。DNA 的损伤修复机制从酵母到人类都是高度保守的,主要包括:光复活作用、错配修复、碱基切除修复、核苷酸切除修复、双链断裂修复、跨损伤复制等途径^[2]。最近有研究发现,当细胞受到一定剂量的紫外线(Ultraviolet ray, UV)照射后,增殖细胞核抗原 PCNA 的赖氨酸 164(Lys164)位点可被泛素结合酶和泛素连接酶 RAD6-RAD18 复合体识别并介导泛素蛋白对该位点进行泛素化修饰。PCNA 的这种翻译后

修饰可调控 DNA 复制酶 Polδ 向低保真性的跨损伤复制酶如 polη 之间的转换,从而发挥 DNA 损伤修复功能,提高细胞对 DNA 损伤的耐受能力^[3]。虽然有研究表明 PCNA 的泛素化修饰可介导 DNA 跨损伤复制的发生,但是此损伤修复途径中各个环节及蛋白分子之间的调控及相互协作机制仍不是十分明确。

1 PCNA 生物学特性

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是一个高度保守的环状同型三聚体蛋白,表达水平可随着细胞周期进行波动,其合成水平反映了细胞增殖率及 DNA 合成率,与多种细胞周期调节因子密切相关。PCNA 可围绕 DNA 链组装成环状三聚体滑动夹,是 DNA 聚合酶 polδ 和 polε 的辅助蛋白^[4]。后来研究发现滑动夹 PCNA 能够和多种蛋白质结合,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30901220)

作者简介:常宇骁(1990-),男,本科生, E-mail: changyuxiao5@163.com

Δ 通讯作者:位全芳,实验师,主要研究方向:DNA 损伤修复与肿瘤, E-mail: jiaxiang6000@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-04-11 接受日期:2013-05-10)

参与调控 DNA 的复制、细胞周期调控、DNA 的损伤修复及细胞凋亡等事件的协同^[2,3]。PCNA 以 ATP 依赖的方式通过复制因子 C(RFC)安装在引物模板连接处,可在模板引物连接处形成滑动的钳夹体,它通过与连接在单链 DNA 上的复制蛋白 A (RPA)相互作用,停留在 DNA 上执行功能。PCNA 可与 DNA 聚合酶 Pol δ 结合,使 Pol δ 具有很高的持续合成能力在 DNA 的合成过程中扮演重要角色^[4,5]。通过对与 PCNA 相互作用的蛋白质进行比较提示:多数与 PCNA 相互作用的蛋白质都含有一个共同的 PCNA 结合基序 QXX(I,L,or M)XXF(F or Y),也被认为是与 PCNA 相互作用的蛋白盒 (PIP box, PCNA interaction protein box),发现存在于许多参与 DNA 代谢的蛋白中,如:DNA 复制和修复,染色质的装配,DNA 甲基化等。遗传学研究表明许多 Y 家族 DNA 聚合酶通过这个保守的疏水残基与 PCNA 相互作用从而参与易误性或无误性的 DNA 损伤复制过程^[2,6]。

2 真核生物 DNA 跨损伤复制机制

细胞在各种化学物质及内外环境不断攻击下通常会诱发 DNA 损伤,DNA 损伤是基因突变的主要原因。为了维持遗传物质的完整性和稳定性,细胞调用了多种修复机制对损伤进行校正和修复以便 DNA 复制及细胞分裂继续进行,如直接修复、核苷酸切除修、碱基切除修复、双链断裂修复等。然而,当损伤超过细胞修复机制所能承受的能力或者某些特定的损伤本身不能被其修复途径有效识别和修复时,即使该系统是全功能的运转,复制过程中的某些损伤仍能在基因组中被暂时保留下来,从而阻碍了 DNA 的复制甚至可能引起细胞的死亡^[7]。近年研究发现,细胞之所以能耐受某些损伤,是因为细胞内含有一种跨损伤复制机制(translesion synthesis, TLS)的存在,它允许 DNA 合成绕过损伤继续进行,因此跨损伤复制过程可显著降低细胞对 DNA 损伤剂的敏感性,提高细胞的生存率,但其代价是增加了基因突变的机率^[8]。但是在生物体内,尤其在遗传毒性刺激条件下,这种基因突变也间接促进了生物界的进化、适应和演变。

跨损伤复制是一类复制后修复过程,最先发现于原核细胞中,是 DNA 主要的损伤修复方式之一。当 DNA 在复制过程中遇到损伤而停滞时,细胞可能在不修复 DNA 损伤的情况下,启动跨损伤复制过程。该过程以损伤的 DNA 链为模板,不严格遵循模板和新合成 DNA 链之间碱基配对的方式越过损伤位点进行拷贝,继续进行 DNA 复制。跨损伤复制过程有某种特殊的跨损伤复制酶催化如 B 家族 DNA 聚合酶 pol ζ 和 Y 家族 DNA 聚合酶 pol η 、pol κ 、pol ι 、REV1 等,使 DNA 的合成得以继续进行。其主要催化形式有易误性(error-prone)和无误性(error-free)两种,虽然极易造成 DNA 突变,但是可以避免因复制叉停滞导致的细胞死亡^[8-10]。因此,跨损伤复制过程具有双重生物学意义即增强细胞对 DNA 损伤杀伤效应的抵抗力和增加 DNA 产生突变的机率。前者对个体生命是有益的,而在遗传毒性应激条件下,基因突变也可使细胞能够进化和适应,这在医学上也有着积极促进的作用。

3 PCNA 泛素化与 DNA 的跨损伤复制机制

跨损伤复制过程是对 DNA 损伤后在复制时发生的重要反应。在 DNA 合成过程中,由于损伤可造成复制叉停滞,可激活 S 期检测点启动两种途径-细胞凋亡或者重组修复。但重组修复有可能会增加基因重复或缺失的机率,导致染色体发生畸变,而细胞凋亡更是一种不可逆转的杀细胞效应,因此为了防止这种结果的出现,细胞会以特殊的跨损伤复制酶来代替高保真的复制性聚合酶在损伤链上进行 DNA 合成^[11]。而在这种转换机制中,PCNA 的泛素化可能起到了关键的调控作用。研究表明,PCNA 可与 DNA 复制聚合酶 Pol δ 结合,使 Pol δ 具有很高的持续合成能力。而 Pol η 及其它 Y 家族成员可与 PCNA 的 IDCL(interdomain connector loop, IDCL)作用,对损伤位点聚合酶的转换起着重要的作用。当复制未损伤的 DNA 时 Pol δ 可与 PCNA 多个位点稳定结合,但当遇到 DNA 损伤时,Pol δ 会停下来,DNA 损伤可激活 RAD6-RAD18 依赖的 PCNA 泛素化修饰,调控 Pol δ 在模板引物连接处的移位,而 PCNA 赖氨酸 164 位点的泛素化,可能暴露 PCNA 的 IDCL 结构域,使 Pol η 及其它 Y 家族聚合酶可以靠近 PCNA^[12,13]。然而,Y 家族 DNA 聚合酶只有一个位点结合在锚定在 PCNA 上,缺乏持续的合成能力,它们在旁路损伤修复中发挥作用后即从 DNA 上分离,而 Pol δ 又可以回到模板引物的连接处。

跨损伤复制过程是哺乳动物细胞跨越损伤修复的主要方式,如在 DNA 受到 UV 损伤后,PCNA 的泛素化可诱导 DNA 的复制机制转入跨损伤合成途径。许多实验证明:Y 家族的 DNA 聚合酶在紫外线损伤 DNA 后,它们可聚集在受阻的复制叉附近,与 PCNA 相互作用,保证受阻的 DNA 复制叉顺利通过损伤处。该机制主要包括:DNA 发生损伤后,PCNA 赖氨酸 164 位点首先经由泛素结合酶 (E2)RAD6 和泛素连接酶(E3)RAD18 复合体途径单泛素化(mono-ubiquitin)修饰,这种泛素化修饰可以使跨损伤复制聚合酶替换高保真的 DNA 聚合酶进入到复制体系中,进行跨损伤合成过程。不同的跨损伤复制酶具有不同的损伤特异性,如 UV 造成的 DNA 损伤主要有 pol η 参与催化^[11,14]。

3.1 RAD6 途径介导的 DNA 跨损伤复制

当 DNA 发生损伤时,RAD6 介导的 PCNA 赖氨酸 164 位点的单泛素化可干扰复制的进行。RAD6 编码一种泛素结合酶(E2),在遇到 DNA 损伤时,环指蛋白 RAD18(E3)的单链结合能力可使 RAD6-RAD18 复合体识别在 DNA 损伤处因复制阻滞而形成的 DNA 单链,从而激活 PCNA 的泛素化修饰,进而调控 DNA 的跨损伤复制过程。同时研究表明该赖氨酸 164 位点还可被 RAD5 和 Mms2-ubc13 复合体组成的多聚泛素链(multiubiquitin chains)以一种模板转换的无误的方式进行多聚泛素化修饰^[15,16]。实验证明,蛋白的单泛素化修饰和经由 K63 位点连接形成的多聚泛素化修饰,与经由 K48 位点连接形成的多聚泛素化相比,不会引起蛋白酶体的降解,而是介导蛋白-蛋白之间的相互作用或改变底物蛋白的功能^[1]。在酵母中,RAD6-RAD18 复合物介导的 PCNA 的泛素化途径主要通过两种方式调控 DNA 的跨损伤复制过程:pol η 介导的跨损伤复制过程和 RAD5-Mms2-ubc13 多泛素化介导的复制后重组修复过程^[13]。

3.2 RAD5-Mms2-ubc13 介导的无误性(error-free)重组修复

DNA 的重组修复主要对 DNA 单链空缺和 DNA 双链断裂加以修复,通过对 DNA 的复制和同源链的重组,来完成对损伤部位的修复,又称复制后修复。当 DNA 发生损伤时 RAD6 和 RAD18 蛋白能催化 PCNA 赖氨酸 164 位点的单泛素化修饰,从而促进易误性跨损伤复制过程;而 Ubc13/Mms2 和 RAD5 蛋白能延长第 63 位赖氨酸残基上的泛素蛋白链对 PCNA 进行多聚泛素化修饰,介导具有校对功能的重组修饰机制。多聚泛素链的形成是有 Mms2-ubc13 泛素结合样复合物与泛素连接酶 RAD5 共同组成^[17]。Mms2 基因编码产物是泛素结合样蛋白,其氨基酸序列及二级结构类似与泛素结合酶,是无误性跨损伤 DNA 合成旁路中的一个调节因子,能和泛素相连接并与 UBC13 及 RAD5 共同完成 PCNA 的多聚泛素化修饰^[18]。这种机制对于受损 DNA 的无误性重组修复是非常重要的,但其具体作用机理目前还不清楚。

4 PCNA 的 SUMO 修饰

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 含有与泛素相似的 3D 结构,其 C 端与泛素有 18% 同源性,两者都具有典型的“泛蛋白折叠”结构域。与泛素不同的是, SUMO 的 N 端有一段无序区,大概含有 15~20 个氨基酸残基且长度可变,可参与介导蛋白质之间相互作用^[19]。目前已知 PCNA 的赖氨酸 164 位点可以进行三种不同的修饰:单泛素化修饰和多聚泛素化修饰以及 SUMO 修饰,不同类型的修饰方式可导致 DNA 不同的转归。PCNA 的单泛素化修饰多采用一种易误的修复方式,然而,当这种有 RAD6 和 RAD18 介导的单泛素化修饰延伸为有 lys63 连接的多泛素化修饰时,可进入一种无误的重组修复方式。

PCNA 的翻译后修饰可协调 DNA 的复制、损伤应答和修复及诱变。DNA 损伤后的泛素化修饰可促进复制停滞后的跨损伤合成过程。而在 DNA 复制的 S 期, SUMO 对 PCNA 的修饰则与 DNA 损伤无关。因为这两种修饰都作用于 PCNA 的同一位点赖氨酸 164 位点,所以,在 DNA 未损伤的情况下, SUMO 相对泛素对 PCNA 的修饰应是一种拮抗作用。在细胞周期的 S 期,经 SUMO 修饰后的 PCNA 蛋白能特异性的招募解旋酶 Srs2 蛋白。srs2 编码一种 3'-5' 解旋酶,其 C 端尾部有一个特殊的与 SUMO 修饰后的 PCNA 的结合位点, srs2 通过干扰 RAD51 核蛋白丝(nucleoprotein filaments)可抑制新合成的姐妹染色单体间发生不必要的重组过程,促进复制过程顺利进行。有文献报道提示:在致死剂量的甲基甲磺酸盐(MMS)损伤诱导下,泛素连接酶 UBC9 介导的 SUMO-PCNA 复合物显著增高,可显著抑制泛素对 PCNA 的修饰过程,从而抑制了泛素介导的依赖于 RAD6 和 RAD18 途径的 DNA 错误倾向的修复过程^[20,21]。所以, SUMO 不仅在 S 期可以与 PCNA 发生结合,而且在 DNA 损伤严重时也可与 PCNA 结合。因此,当 DNA 发生损伤时,机体启动跨损伤复制还是重组修复过程,是通过 PCNA 的泛素化修饰和 SUMO 修饰共同协调和调控的^[1]。

5 讨论

近年来,大量研究表明 PCNA 可通过与多种蛋白质相互作用参与调控细胞周期、细胞凋亡、基因表达等过程。但是, PCNA

是如何协调和调控与不同蛋白质之间的结合又是如何改变或者促进其生物活性的目前还不清楚。虽然近年研究发现 PCNA 赖氨酸 164 位点的泛素化修饰参与了多种 DNA 损伤应答反应过程,如在 UV 损伤条件下, PCNA 泛素化修饰参与介导了跨损伤复制酶 pol η 和 DNA 聚合酶之间的转换,但是 DNA 应激反应中各条通路之间的内在联系和相互转换规律仍不明确^[22]。

目前, PCNA 泛素化修饰对 DNA 损伤修复调控机制的报道主要集中在以下三个方面: pol η 和 pol ζ 介导的跨损伤复制过程和 RAD5 及 Mms2-ubc13 复合体介导的复制后重组修复途径。但目前已知在真核细胞中,参与跨损伤复制的酶类有许多,如 Y 家族 DNA 聚合酶 pol η 、pol ι 、REV1、pol κ 和 B 家族 DNA 聚合酶 pol ζ 等^[23,24]。有实验证实,所有的 Y-家族 DNA 聚合酶中都包含着能与泛素蛋白相结合的 UBZ 和 UBM 结构域,这些结构域可使跨损伤复制酶与泛素相结合,并调控它们聚集到 DNA 复制位点,与泛素化修饰的 PCNA 相结合,参与调控多种 DNA 损伤应答过程^[7,25]。但是关于 PCNA 泛素化修饰功能及作用机理的研究还处在起步阶段,还有很多问题尚待解决:如除了 UV 损伤外, PCNA 的泛素化修饰还参与调控了哪些 DNA 损伤剂所诱导的 DNA 损伤修复过程,其作用机理是什么?除了 pol ζ 和 pol η 的活性受 PCNA 泛素化途径调控以外,其它几种跨损伤复制酶的活性是否也受到此途径的调控?其调控机理是什么,具有怎样的损伤特异性?除了跨损伤复制酶以外还有那些蛋白分子参与了 PCNA 泛素化所介导的 DNA 损伤修复过程,其作用机理又是什么? PCNA 泛素化修饰作用功能的阐明可能为我们深入了解生物体内复杂的 DNA 损伤修复调控机制,了解基因突变机制、衰老和癌变的原因,对揭示生物体一些疾病的发生、发展机制产生深远的意义。

参考文献(References)

- [1] Chen J, Bozza W, Zhuang Z. Ubiquitination of PCNA and its essential role in eukaryotic translesion synthesis[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 60(1-2): 47-60
- [2] Maga G, Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners[J]. J Cell Sci, 2003, 116(pt 15): 3051-3060
- [3] Hoege C, Pfander B, Moldovan GL, et al. RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO [J]. Nature, 2002, 419(6903): 135-141
- [4] Chen CC, Motegi A, Hasegawa Y, et al. Genetic analysis of ionizing RADiation-induced mutagenesis in Saccharomyces cerevisiae reveals Translesion Synthesis (TLS) independent of PCNA K164 SUMOylation and ubiquitination[J]. DNA-Repair-(Amst), 2006, 5(12): 1475-1488
- [5] Dieckman LM, Freudenthal BD, Washington MT. PCNA Structure and Function: Insights from Structures of PCNA Complexes and Post-translationally Modified PCNA [J]. Subcell Biochem, 2012, 62: 281-299
- [6] Ulrich HD. Regulating post-translational modifications of the eukaryotic replication clamp PCNA[J]. DNA Repair (Amst), 2009, 8(4): 461-469
- [7] Cui G, Benirschke RC, Tuan HF, et al. Structural basis of ubiquitin recognition by translesion synthesis DNA polymerase[J]. Biochemistry, 2010, 49(47): 10198-10207
- [8] Hishiki A, Hashimoto H, Hanafusa T, et al. Structural basis for novel

- interactions between human translesion synthesis polymerases and proliferating cell nuclear antigen[J]. J Biol Chem, 2009, 284(16): 10552-10560
- [9] Guo C, Kosarek-Stancel JN, Tang TS, et al. Y-family DNA polymerases in mammalian cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(14): 2363-2381
- [10] Sharma S, Canman CE. REV1 and DNA polymerase zeta in DNA interstrand crosslink repair[J]. Environ Mol Mutagen, 2012, 53(9): 725-740
- [11] Bienko M, Green CM, Crosetto N, et al. Ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion synthesis[J]. Science, 2005, 310(5755): 1821-1824
- [12] Haracska L, Torres-Ramos CA, Johnson RE, et al. Opposing effects of ubiquitin conjugation and SUMO modification of PCNA on replicational bypass of DNA lesions in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(10): 4267-4274
- [13] Gazy I, Kupiec M. The importance of being modified: PCNA modification and DNA damage response[J]. Cell Cycle, 2012, 11(14): 2620-2623
- [14] Watanabe K, Tateishi S, Kawasuji M, et al. RAD18 guides pol eta to replication stalling sites through physical interaction and PCNA monoubiquitination[J]. EMBO, 2004, 23(19): 3886-3896
- [15] Torres Ramos, Prakash S, Prakash. L, et al. Requirement of RAD5 and MMS2 for post-replication repair of UV-damaged DNA in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(7): 2419-2426
- [16] Minesinger BK, Jinks-Robertson S. Roles of RAD6 epistasis group members in spontaneous Pol ζ -dependent translesion synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Genetics, 2005, 169(4): 1939-1955
- [17] Chiu RK, Brun J, Ramaekers C. Lysine 63-polyubiquitination guards against translesion synthesis-induced mutations[J]. PLoS-Genet, 2006, 2(7): e116
- [18] Campbell SJ, Edwards RA, Leung CC, et al. Molecular insights into the function of RING finger (RNF)-containing proteins hRNF8 and hRNF168 in Ubc13/Mms2-dependent ubiquitylation [J]. J Biol Chem, 2012, 287(28): 23900-23910
- [19] Freudenthal BD, Brogie JE, Gakhar L, et al. Crystal structure of SUMO-modified proliferating cell nuclear antigen [J]. J Mol Biol, 2011, 406(1): 9-17
- [20] Pfander B, Moldovan GL. SUMO-modified PCNA recruits Srs2 to prevent recombination during S phase[J]. Nature, 2005, 436(7049): 428-433
- [21] Halas A, Podlaska A, Derkacz J, et al. The roles of PCNA SUMOylation, Mms2-Ubc13 and RAD5 in translesion DNA synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Microbiol, 2011, 80(3): 786-797
- [22] Branzei D, Sollier J, Liberi G, et al. Ubc9- and mms21-mediated sumoylation counteracts recombinogenic events at damaged replication forks[J]. Cell, 2006, 127(3): 509-522
- [23] Xie W, Yang X, Xu M, et al. Structural insights into the assembly of human translesion polymerase complexes[J]. Protein Cell, 2012, 3(11): 864-874
- [24] Strzalka W, Ziemienowicz A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a key factor in DNA replication and cell cycle regulation [J]. Ann Bot, 2011, 107(7): 1127-1140
- [25] Ulrich HD. Timing and spacing of ubiquitin-dependent DNA damage bypass[J]. FEBS Lett, 2011, 585(18): 2861-2867

(上接第 168 页)

- [21] 舒静, 张小鹿, 徐震宇, 等. 黄芪抗腹膜纤维化模型大鼠间皮细胞紧密连接损伤的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 196-199
Shu Jing, Zhang Xiao-lu, Xu Zhen-yu, et al. The research of Astragalus membranaceus anti peritoneal fibrosis model rats mesothelium cell damage that is closely connected to [J]. Chinese experimental formulas of Chinese medicine magazine, 2012, 18(1): 196-199
- [22] 何伟明, 高坤, 周栋, 等. 丹参注射液对脂多糖致腹膜纤维化大鼠腹膜 TGF- β 1、MMP9、TIMP1 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(1): 25-29
He Wei-ming, Gao Kun, Zhou Dong, et al. The influence of Salvia miltiorrhiza injection on lipopolysaccharide the peritoneal fibrosis rats peritoneal TGF - β 1, MMP9, TIMP1 [J]. Journal of changchun university of Chinese medicine, 2012, 28(1): 25-29
- [23] 杨振, 郑友兰, 洪铁. 丹参黄芪提取物对大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 183-184
Yang Zhen, Zheng You-lan, Hong Tie. The protection of Salvia miltiorrhiza astragalus extract to rat vascular endothelial injury[J]. Journal of changchun university of Chinese medicine, 2010, 26(2): 183-184
- [24] Stoenoiu MS, Ni J, Verkaeren C, et al. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(3): 555-565