

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.003

Roxadustat 对肾缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究*

吴俊波^{1#} 徐 婷^{2#} 乔苏迟¹ 韩 慧¹ 唐述堂¹ 李 晓¹ 陈 宇¹ 许新民^{1Δ}

(1 第二军医大学第九〇五医院 上海 200052; 2 第二军医大学附属长征医院肾内科 上海 200003)

摘要 目的: 探讨一种新型 PHD 抑制剂 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及其可能的作用机制。**方法:** 将雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组: 假手术组 (sham)、损伤组 (IR)、损伤 + 低剂量给药组 (IR+Rox10 mg/kg) 以及损伤 + 高剂量组 (IR+Rox25 mg/kg)。除假手术组外, 其余各组分别于造模前 1h、6h、12h 给药, 并于造模后 6h、12h、24h、48h 采血检测血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN), 1d、2d、5d 取材肾脏进行病理检测。此外, 利用 HK-2 细胞建立缺氧模型, 测定给药后细胞活力和细胞凋亡情况的变化及凋亡通路蛋白和 HIF-1 α 的表达情况。**结果:** 与 sham 组和 IR 组相比, 给药组 Scr 和 BUN 水平均明显降低, 且高剂量组 Scr 和 BUN 水平显著低于低剂量组, 且给药组形态学损伤更轻, 细胞凋亡明显减少。细胞学实验显示, Roxadustat 能提高低氧条件下 HK-2 细胞的活力, 降低细胞凋亡, 并抑制低氧导致的 Bax 升高, 提高 Bcl-2 的表达, 而用 HIF-1 α 抑制剂 2-MeOE2, 可消除 Roxadustat 对凋亡的抑制作用。**结论:** Roxadustat 能够通过上调 HIF-1 α 表达, 抑制线粒体途径凋亡通路相关蛋白表达, 减少细胞凋亡, 对小鼠肾脏缺血再灌注损伤产生保护作用。

关键词: 肾缺血再灌注损伤; Roxadustat; 细胞凋亡; 低氧诱导因子 -1 α **中图分类号:** R-33; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)02-214-06

Protective Effect and Mechanism of Roxadustat on the Renal Ischemia-reperfusion Injury*

WU Ju-bo^{1#}, XU Ting^{2#}, QIAO Su-chi¹, HAN Hui¹, TANG Shu-tang¹, LI Xiao¹, CHEN Yu¹, XU Xin-min^{1Δ}

(1 Outpatient Department, 905 Hospital of navy, Second Military Medical University, Shanghai, 200052, China;

2 Department of nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of a new PHD inhibitor Roxadustat on renal ischemia-reperfusion injury in mice and its possible mechanism. **Methods:** Male C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: sham operation group (sham), injury group (IR), injury + low dose group (IR+Rox10 mg/kg) and injury + high dose group (IR+Rox25 mg/kg). Except for the sham operation group, the other groups were given drugs at 1 h, 6 h and 12 h before modeling, and blood samples were taken at 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after modeling to detect serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN), 1 d, 2 d and 5 d for pathological examination. In addition, the hypoxia model was established by HK-2 cells, and the changes of cell viability and apoptosis, as well as the expression of apoptosis pathway protein and HIF-1 α were measured. **Result (s):** Compared with sham group and IR group, the levels of Scr and BUN in high dose group were significantly lower than those in low dose group, and the levels of Scr and BUN in high dose group were significantly lower than those in low dose group, and the morphological damage was lighter and the apoptosis was significantly reduced in the treatment group. Cytological experiments showed that Roxadustat could increase the vitality of HK-2 cells under hypoxia, reduce apoptosis, inhibit the increase of Bax induced by hypoxia and increase the expression of Bcl-2, while HIF-1 α inhibitor 2 MeOE2, It can eliminate the inhibitory effect of Roxadustat on apoptosis. **Conclusions:** Roxadustat can protect the kidney from ischemia-reperfusion injury in mice through up-regulating the expression of HIF-1 α , inhibiting the expression of apoptosis pathway-related proteins and reducing apoptosis.

Key words: Renal ischemia reperfusion injury; Roxadustat; Apoptosis; Hypoxia inducible factor-1 α **Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R692 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2020)02-214-06

前言

肾缺血再灌注损伤(renal ischemia reperfusion injury, IRI)是

缺血性急性肾功能衰竭的主要发病机制, 具有较高的发病率和死亡率^[1]。肾缺血再灌注损伤时, 低氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF) 是核心的调节因子, 既往许多研究表明

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81671199)

为共同第一作者

作者简介: 吴俊波(1987-), 男, 本科, 医师, 主要研究方向: 肾脏疾病基础与临床, E-mail: drwujunbo@163.com;

徐婷(1991-), 女, 本科, 护师, 主要研究方向: 肾脏疾病临床治疗和护理, E-mail: xu-ting@163.com

 Δ 通讯作者: 许新民(1966-), 男, 本科, 副主任医师, 主要研究方向: 肾脏疾病基础与临床, E-mail: drxuxinmin@163.com

(收稿日期: 2019-05-27 接受日期: 2019-06-23)

HIF 的表达上调能有效减轻多种缺血性损伤^[2]。在常氧条件下, HIF-1 的 α 亚基的 402 位和 564 位脯氨酸能被脯氨酰羟化酶 (PHD, prolyl hydroxylase) 所羟化, 随后, 通过 VHL 蛋白(von Hippel-Lindau)(一种 E3 泛素连接酶)被蛋白酶体靶向性降解^[3]。在缺氧的条件下, PHD 的活性下降, HIF-1 α 稳定性增加, 并在细胞核中与 HIF-1 β 二聚化以形成转录活性的 HIF-1, 执行细胞内缺氧调节反应^[4]。或与其他蛋白质相互作用, 从而使 HIF 氧感应与其他的信号通路交联, 通过转录调节大量下游的靶基因, 参与对抗缺氧条件^[5,6]。因此, 通过抑制 PHD 提高 HIF-1 α 水平可能是治疗缺血缺氧性疾病的有效途径。本研究拟观察一种新型 PHD 抑制剂 Roxadustat 对小鼠缺血再灌注损伤的保护作用, 并探讨其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

40 只 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠, 雄性, 周龄为 4w-6w, 体重为 20 g-22 g (南京大学模式动物研究所); (美国 Sigma 公司); 血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 检测试剂盒 (上海仁捷生物); HIF-1 α 抗体, 2-MeOE2 抗

体; Bcl-2 抗体、Bax 抗体 (美国 merck millipore); TUNEL 试剂盒 (美国 Trevigen)。

1.2 动物分组与模型建立

实验分组: 将小鼠编号后应用随机数字表将小鼠随机分成 4 组: 假手术组、损伤组、损伤 + 低剂量给药组 (10 mg/kg) 以及损伤 + 高剂量组 (25 mg/kg)。

实验建模: 选取 20-22 g 左右小鼠, 术前禁食 12h, 自由饮水。3% 戊巴比妥钠 (80 mg / kg) 腹腔注射麻醉, 小鼠背部去毛, 消毒备皮。在背部脊椎旁 0.5 cm、肋骨下缘 0.5 cm 处剪开皮肤及肌肉, 可见到肾脏, 小心分离出两侧肾脏的肾动脉, 迅速用动脉夹夹闭两侧肾动脉。缺血 30 min 后松开动脉夹, 恢复血流, 观察肾脏恢复情况。分两层缝合开口, 待小鼠清醒后, 将其放回洁净笼具后放回饲养室饲养, 定期观察小鼠状态及死亡情况并做好记录。

假手术组不做缺血处理, 其他操作相同。

1.3 给药方案

给药时间根据图中设计, 分别于造模型前 1 小时、6 小时、12 小时给药, 并于造模后 6h、12h、24h、48h 采血检测血肌酐、尿素氮, 1d、2d、5d 取材肾脏进行病理检测 (图 1)。

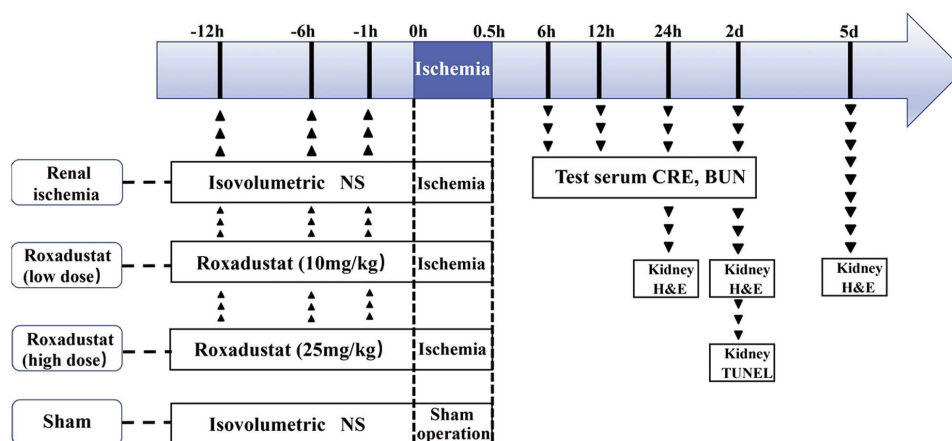


图 1 给药方案设计

Fig.1 Design of drug administration scheme

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注后肾功能的影响

造模后 6h、12h、24h, 缺血再灌注损伤组 (IR) 血肌酐、尿素氮随时间推移呈现不断升高趋势, 于造模后 48h 下降。给药组血肌酐、尿素氮水平较模型组显著降低 ($P < 0.05$), 且 Roxadustat 高剂量组血肌酐、尿素氮水平显著低于低剂量组 (图 2)。

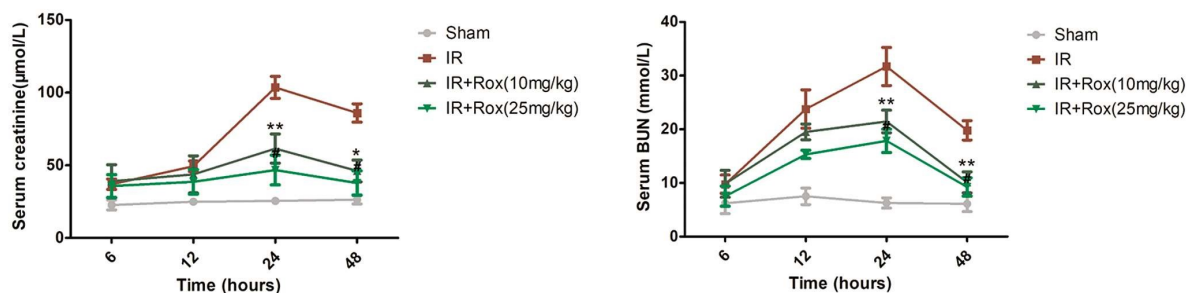


图 2 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注后肌酐、尿素氮水平影响

Fig. 2 Effect of Roxadustat on the levels of serum creatinine and blood urea nitrogen levels of mice with renal ischemia-reperfusion

2.2 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注后肾组织形态的影响

于造模后 1d、2d、5d, 取小鼠肾脏进行病理检测, 结果显示: IR 组小鼠第一天即出现肾间质水肿、肾小管细胞脱落、管腔扩张、管腔内可见透明、颗粒或细胞管型等表现, 尤以第二天最为显著, 第五天趋于好转。Roxadustat 处理组上述损伤明显

减轻, 间质水肿显著缓解(图 3-1)。IR 后第二天, 小采用 TUNEL 染色检测肾组织细胞凋亡细胞情况, 结果显示 IR 组肾组织细胞凋亡率较对照组显著升高, Roxadustat 高剂量组细胞凋亡率较 IR 组显著降低(图 3-2A, B)。

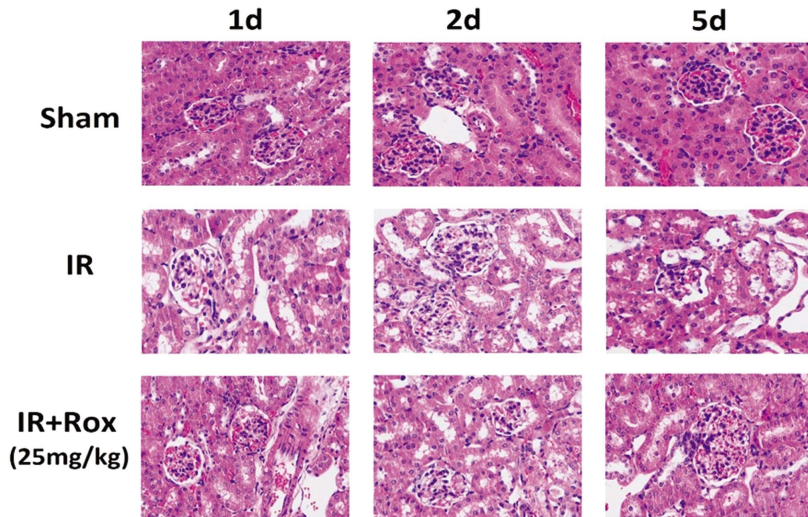


图 3-1 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注后肾脏病理改变的影响

Fig.3-1 Effect of Roxadustat on the renal pathological changes of mice after renal ischemia-reperfusion

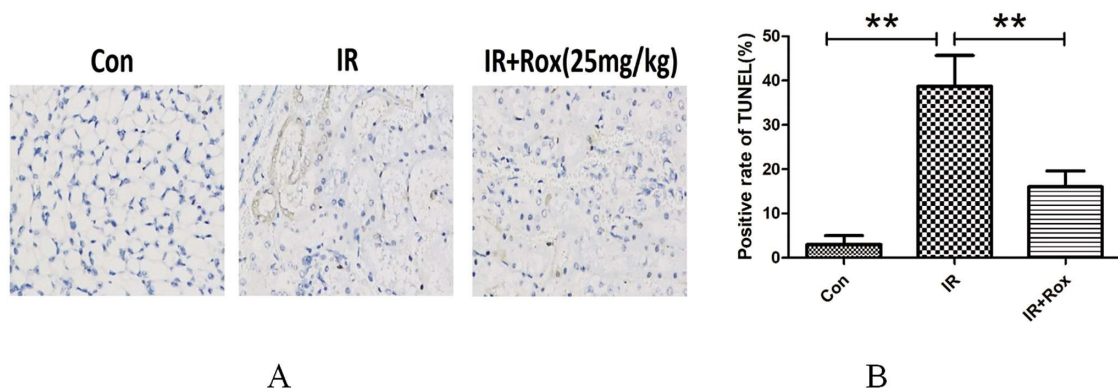


图 3-2 Roxadustat 对小鼠肾缺血再灌注后肾脏细胞凋亡的影响

Fig. 3-2 Effect of Roxadustat on the renal apoptosis of mice after renal ischemia-reperfusion in mice

注: A 为 TUNEL 染色, B 为 TUNEL 定量, ** $P < 0.05$ 。

Note: A is TUNEL staining, B is TUNEL quantitative, ** $P < 0.05$.

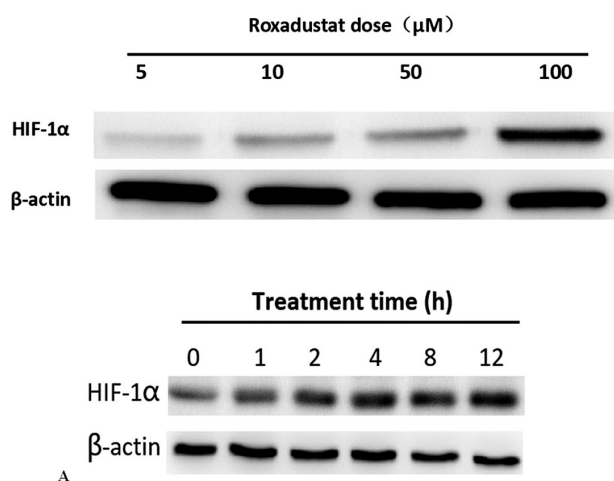
2.3 Roxadustat 对细胞缺氧损伤的影响

采用 HK-2 细胞, 对其进行低氧处理(1% O_2), 观察 Roxadustat 对低氧损伤的保护作用。(1)首先验证 Roxadustat 对 HK-2 细胞 HIF-1 α 表达的影响, 选出 HIF-1 α 具有显著表达的最低药物浓度作为 Roxadustat 后续作用浓度, 再选出其药物作用效果最显著的时间点作为后续细胞实验的药物处理时间, 结果显示用 Roxadustat(10 μ M)处理细胞时, HIF-1 α 开始具有显著表达并随药物浓度增加逐渐升高, 选定 10 μ M 作为后续药物作用浓度。随着时间药物作用时间的延长, HIF-1 α 表达不断升高, 12h 最为显著, 并以此为依据作为后续细胞的药物处理时间(图 4-1)。(2)将 HK-2 用 Roxadustat(10 μ M, 20 μ M)处理 12 小时, 然后置于低氧条件(1% O_2)下进行培养, 分别于 1、12、24、48 小时进行活力检测, 并于 24h 利用 Hoescht33342/PI 双染检测细胞凋亡 /

坏死情况。结果显示: 低氧诱导 HK-2 细胞 12 小时后, 细胞活力开始下降, 但加药组(10 μ M 和 20 μ M)能提高细胞活力, 其中 20 μ M 组更为明显(图 4-2); 24h 后测细胞凋亡 / 坏死情况, 结果显示低氧处理组细胞凋亡(高亮蓝色细胞)及坏死(红色染色细胞)明显增多, 而加药组(20 μ M)则降低细胞的凋亡 / 坏死(图 4-3A, B)。以上结果提示 Roxadustat 能提高低氧条件下 HK-2 细胞的活力, 减少低氧诱导的细胞凋亡。

2.4 Roxadustat 对低氧诱导的 HK-2 细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响

既往研究显示低氧处理可导致细胞线粒体途径凋亡通路相关蛋白表达增加, 而 HIF-1 是较为明确的抗凋亡因子, 因此, 我们首先将 HK-2 细胞置于低氧条件下处理(1% O_2)不同时间, 检测凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 表达, 结果显示随低氧处理时间增加, HK-2 细胞 Bax 的表达逐渐增高, Bcl-2 的表达逐渐降低

图 4-1 Roxadustat 对 HK-2 细胞 HIF-1 α 表达的影响

(A: Roxadustat 给药剂量与 HIF-1 α 表达之间的关系; B: Roxadustat 药物处理时间与 HIF-1 α 表达的关系)

Fig. 4-1 effect of Roxadustat on the expression of HIF-1 α in HK-2 cells

(A: The relationship between the dose of Roxadustat and the expression of HIF-1 α ; B: The relationship between drug treatment time of Roxadustat and expression of HIF-1 α)

(图 5-1 A, B, C), Roxadustat (20 μM) 能抑制低氧导致的 Bax 表达增加, 提高 Bcl-2 的表达, 而用 HIF-1 α 抑制剂 2-MeOE2, 可

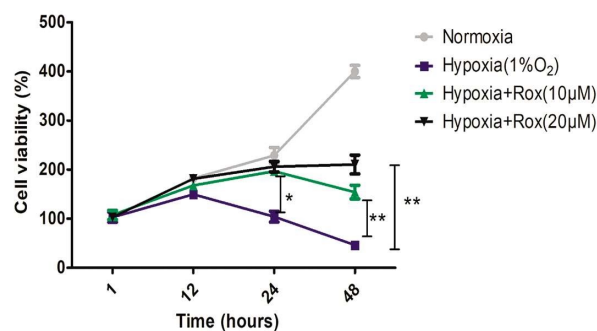


图 4-2 Roxadustat 对 HK-2 细胞低氧条件下细胞活力的影响,

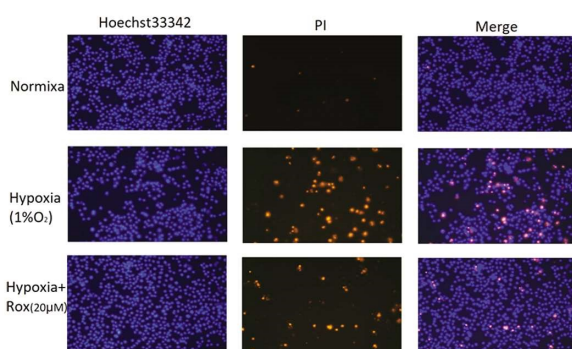
** $P < 0.05$, * $P < 0.05$

Fig. 4-2 Effect of Roxadustat on the cell viability of HK-2 cells under hypoxia, ** $P < 0.05$, * $P < 0.05$

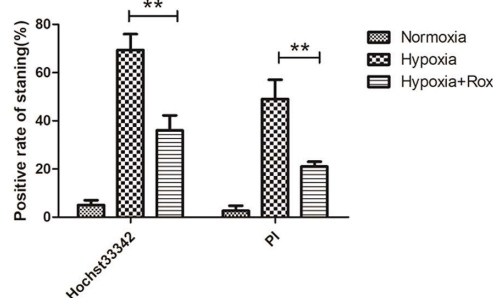
显著抑制 HIF-1 α 的表达(图 5-2 A, B, C, D)。

3 讨论

肾 IRI 确切的病理生理机制目前尚不清楚, 其涉及多种途径, 包括活性氧的产生^[7]、细胞凋亡^[8]、缺氧及相关诱导因子或炎症^[9]。在缺血期间, 抗氧化酶的活性降低, 导致超氧阴离子自由基的形成和再灌注时氧化应激的增加^[10, 11]。自由基损伤蛋白质、脂质和 DNA, 导致线粒体功能的进一步损伤和细胞死亡^[12]。炎



A



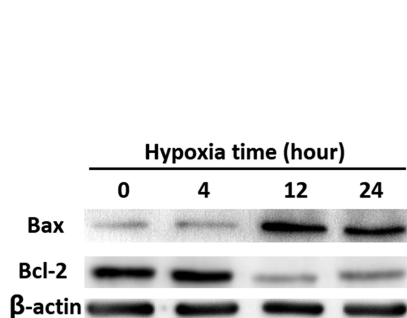
B

图 4-3 Roxadustat 对低氧诱导的 HK-2 细胞凋亡的影响

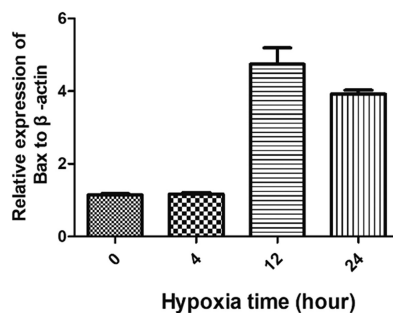
Fig. 4-3 Effect of Roxadustat on THE apoptosis of HK-2 cells induced by hypoxia.

注: A 为 Hoechst33342/PI 染色; B 为定量统计, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

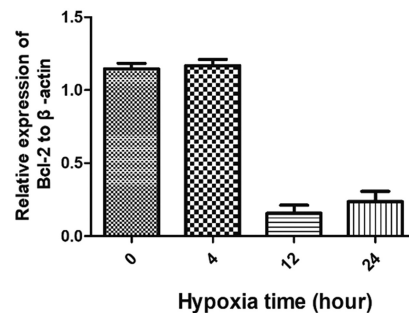
Note: A is Hoechst33342/PI staining and B is quantitative statistics, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.



A



B



C

图 5-1 低氧处理对 HK-2 细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响

Fig. 5-1 Effect of hypoxia on the Bax, Bcl-2 expression in HK-2 cells

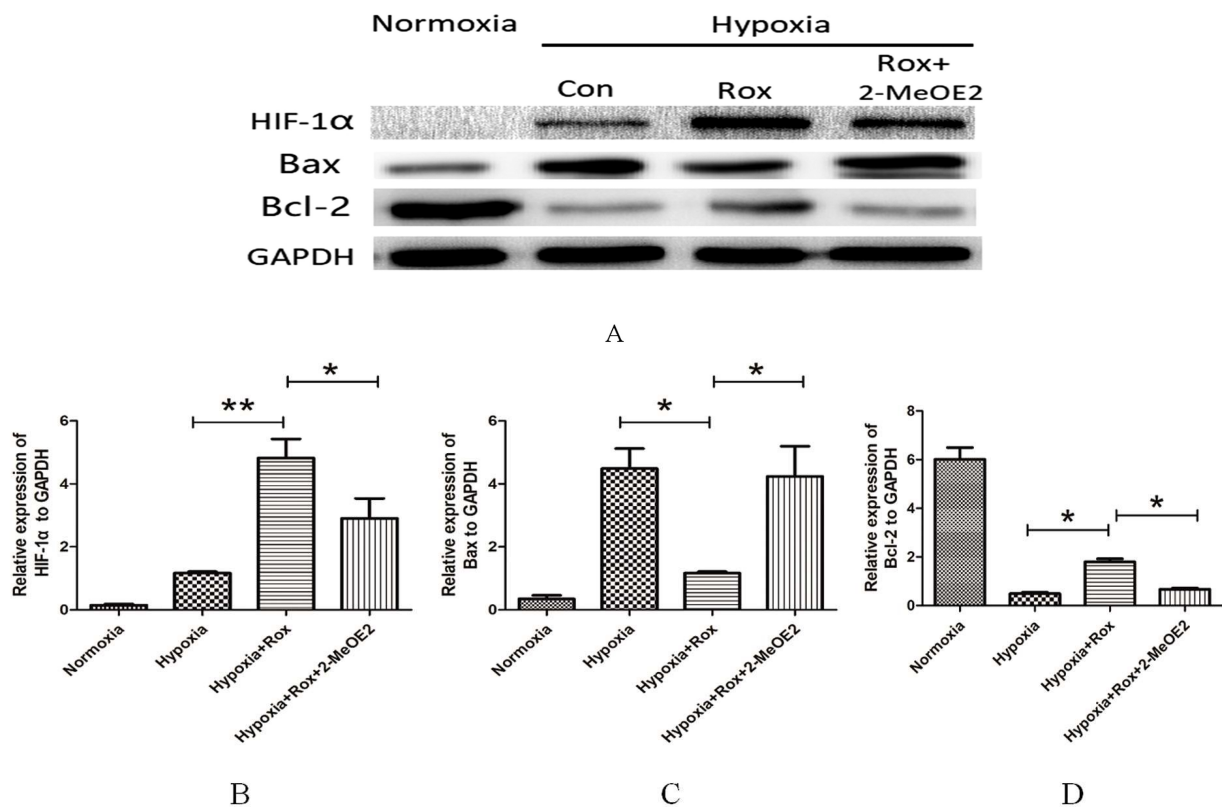


图 5-2 Roxadustat 抑制线粒体途径凋亡通路相关蛋白的表达, ** $P<0.01$, * $P<0.05$

Fig. 5-2 Roxadustat inhibited the expression of apoptosis pathway-related proteins in the mitochondrial pathway, ** $P<0.01$, * $P<0.05$

症反应是另一个重要的机制涉及白细胞和炎症细胞引起的内皮功能障碍^[13],浸润的白细胞可产生自由基和细胞因子,导致进一步的间质和上皮损伤^[14]。

IRI 的主要机制之一涉及转录因子 HIF 下游的通路^[14]。低氧刺激是一种保护性的细胞反应,其特点是上调一些特定的基因^[15,16]。这一过程的关键调节因子是转录因子 HIF,它能够介导代谢适应、血管生成、红细胞生成、细胞生长、存活和凋亡^[17,18]。在常氧条件下,HIF-1α 被 PHD 羟基化^[19,20],并以羟基化形式与 pVHL 结合,成为 HIF1α/pVHL/ 泛素连接酶复合物的一部分^[21,22]。复合物的形成导致 HIF-1α 的泛素化和蛋白酶体降解,这一过程使 HIF-1α 的浓度保持在低水平^[23,24]。在缺氧条件下,脯氨酸羟基化被抑制,HIFα 亚单位逃避蛋白酶体破坏,转位到细胞核并与 HIF-1β 二聚化^[25]。在细胞核内,HIF-1α 或 HIF-2α 与 HIF-1β 的二聚体调节 100 多个基因产物的表达,这些基因产物参与了细胞生存适应的过程^[26,27]。由于其在氧紧张中的双重调节作用,HIF 已经成为一个重要的治疗靶点^[28]。

Roxadustat 是一种小分子低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)类治疗肾性贫血的药物^[29],通过模拟 PHD 的底物之一酮戊二酸来抑制 PHD,影响 PHD 在维持 HIF 生成和降解速率平衡方面的作用,从而达到纠正贫血的目的^[30]。本研究通过建立小鼠肾 IRI 的动物模型,并给予不同剂量的 Roxadustat 药物干预,观察 Roxadustat 对小鼠肾 IRI 的保护作用。结果显示 Roxadustat 能改善肾功能,减轻肾脏结构损伤。此外,Roxadustat 能提高低氧条件下 HK-2 细胞的活力,减少低氧诱导的细胞凋亡。低氧处理后,HK-2 细胞 Bax 表达随时间逐渐增高,Bcl-2 表达逐渐降低。使用 Roxadustat(20 μM)能提高 HIF-1α 表达,抑制

Bax 升高,提高 Bcl-2 的表达,而用 HIF-1α 抑制剂 2-MeOE2,可显著抑制 HIF-1α 的表达,同时消除了 Roxadustat 对凋亡的抑制作用。这一结果提示 Roxadustat 可能是通过上调 HIF-1α 表达,抑制细胞凋亡,对细胞缺氧产生保护作用。

综上所述,Roxadustat 能够通过上调 HIF-1α 表达,抑制线粒体途径凋亡通路相关蛋白表达,减少细胞凋亡,对小鼠肾脏缺血再灌注损伤产生保护作用。

参考文献(References)

- [1] Sethi K, Rao K, Bolton D, et al. Targeting HIF-1α to Prevent Renal Ischemia-Reperfusion Injury: Does It Work?[J]. *Int J Cell Biol*, 2018, 2018: 9852791
- [2] Duan P, Tan J, Miao Y, et al. Potential role of exosomes in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoxic diseases[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1184-1201
- [3] Reynolds JS, Peng W, Chu T, et al. Effects of timing of food intake and fat/carbohydrate ratio on insulin sensitivity and preconditioning against renal ischemia reperfusion injury by calorie restriction [J]. *Nutr Healthy Aging*, 2019, 5(1): 23-32
- [4] Wei Q, Zhao J, Zhou X, et al. Propofol can suppress renal ischemia-reperfusion injury through the activation of PI3K/AKT/mTOR signal pathway[J]. *Gene*, 2019. pii: S0378-1119(19)30485-8
- [5] Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1759-1777
- [6] Hirayama Y, Koizumi S. Hypoxia-independent mechanisms of HIF-1α expression in astrocytes after ischemic preconditioning[J]. *Glia*, 2017, 65(3): 523-530

- [7] Arab Firouzjaei M, Haghani M, Mostafa Shid Moosavi S. Renal ischemia/reperfusion induced learning and memory deficit in the rat: insights into underlying molecular and cellular mechanisms[J]. Brain Res, 2019. pii: S0006-8993(19)30273-2
- [8] Sakai K, Nozaki Y, Murao Y, et al. Protective effect and mechanism of IL-10 on renal ischemia-reperfusion injury [J]. Lab Invest, 2019, 99 (5): 671-683
- [9] Huang Y, Wang H, Wang Y, et al. Regulation and mechanism of miR-146 on renal ischemia reperfusion injury[J]. Pharmazie, 2018, 73 (1): 29-34
- [10] Zhao H, Alam A, Soo AP, et al. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond [J]. EBioMedicine, 2018, 28: 31-42
- [11] Zang XJ, An SX, Feng Z, et al. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(4): 8740-8748
- [12] Yoon YE, Choi KH, Kim SY, et al. Renoprotective Mechanism of Remote Ischemic Preconditioning Based on Transcriptomic Analysis in a Porcine Renal Ischemia Reperfusion Injury Model[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141099
- [13] Jassem W, Heaton N D. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury in organ transplantation [J]. Kidney International, 2004, 66(2): 514-517
- [14] Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment [J]. Journal of Renal Injury Prevention, 2015, 4(2): 20-27
- [15] Fang Y, Zhang H, Zhong Y, et al. Prolyl hydroxylase 2 (PHD2) inhibition protects human renal epithelial cells and mice kidney from hypoxia injury[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54317-54328
- [16] Zhang W, Zhao J, Cao F, et al. Regulatory effect of immunosuppressive agents in mice with renal ischemia reperfusion injury[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(4): 3584-3588
- [17] Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018, 27(5): 331-338
- [18] Park JH, Jun JH, Shim JK, et al. Effects of Post Ischemia-Reperfusion Treatment with Trimetazidine on Renal Injury in Rats: Insights on Delayed Renal Fibrosis Progression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1072805
- [19] Wang H, Liu N, Li R, et al. Nephroprotecting effect of hypoxia-inducible factor 1 α in a rat model of ischaemic/reperfusion acute kidney injury[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(10): 1076-1082
- [20] Meng F. A novel role of HIF-1 α /PROX-1/LYVE-1 axis on tissue regeneration after renal ischaemia/reperfusion in mice [J]. Arch Physiol Biochem, 2018: 1-11
- [21] Situmorang GR, Sheerin NS. Ischaemia reperfusion injury: mechanisms of progression to chronic graft dysfunction [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 951-963
- [22] Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2). pii: E389
- [23] Smith SF, Adams T, Hosgood SA, et al. The administration of argon during ex vivo normothermic perfusion in an experimental model of kidney ischemia-reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2017, 218: 202-208
- [24] Xu X, Song N, Zhang X, et al. Renal Protection Mediated by Hypoxia Inducible Factor-1 α Depends on Proangiogenesis Function of miR-21 by Targeting Thrombospondin1 [J]. Transplantation, 2017, 101 (8): 1811-1819
- [25] Conde E, Giménez-Moyano S, Martín-Gómez L, et al. HIF-1 α induction during reperfusion avoids maladaptive repair after renal ischemia/reperfusion involving miR127-3p[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41099
- [26] 蒋玮,何建斌,陶蕾,等.阿司匹林对糖尿病大鼠肾缺血再灌注损伤时 Cystatin C 的影响[J].现代生物医学进展, 2016, 16(3): 453-456
- [27] 董文培,于平,李涛,等.肾上腺髓质素对缺血再灌注后肾功能的保护[J].现代生物医学进展, 2016, 16(11): 2010-2012
- [28] Becker K. A, Jones J J. An Emerging Treatment Alternative for Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: A Review of Daprodustat[J]. Advances in Therapy, 2018, 15(1): 5-11
- [29] Yang Y, Yu X, Zhang Y, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Clinical Science, 2018, 132 (7): 825-838
- [30] Beck J, Henschel C, Chou J, et al. Evaluation of the Carcinogenic Potential of Roxadustat (FG-4592), a Small Molecule Inhibitor of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase in CD-1 Mice and Sprague Dawley Rats [J]. International Journal of Toxicology, 2017, 36(6): 427-439