

# 控制血糖对糖尿病大鼠肾组织 Ski 表达的影响\*

梁露群<sup>1,2</sup>, 任飞燕<sup>1,2</sup>, 刘玲玲<sup>1,2</sup>, 彭伟<sup>1,2</sup>, 张小欢<sup>1,2</sup>, 毛彦稳<sup>1,2</sup>, 刘慧铭<sup>1,2</sup>,  
王圆圆<sup>1,2\*\*</sup>, 石明隽<sup>1,2</sup>, 郭兵<sup>1,2</sup>

(1. 贵州医科大学 基础医学院 病理生理学教研室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550025)

**[摘要]** 目的: 观察控制血糖前后 Ski 蛋白在糖尿病 (DM) 大鼠肾组织的表达变化, 探讨其在糖尿病肾病 (DN) 发病过程中的作用。方法: 24 只 SD 大鼠随机分为正常组 (NC)、DM 组和胰岛素治疗 (INS) 组, DM 组和 INS 组采用链脲佐菌素复制 DM 大鼠模型, INS 组于造模成功 4 周后给予胰岛素 22 U/(kg·d) 治疗 6 周, 于造模后第 10 周, 采用生化法测定糖化血红蛋白 (HbA1c)、血糖及 24 h 尿蛋白量, 观察肾组织病理变化, 免疫组织化学染色检测肾组织 Ski、Collagen-Ⅲ 及 E-cadherin 表达, Western Blot 检测 SD 大鼠肾组织中 Ski、转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、Collagen-Ⅲ、Smad3 及 p-Smad3 (Ser432/425) 蛋白的表达水平。结果: 与 NC 组大鼠相比, DM 组大鼠体质量减轻、血糖及 HbA1c 增高, 肾小管和肾小球纤维化改变明显, INS 组上述改变有所改善; 免疫组织化学染色显示, 肾组织 Ski、Collagen-Ⅲ 表达从高到低依次为 DM 组 > INS 组 > NC 组 ( $P < 0.05$ ), E-cadherin 表达从高到低依次为 NC 组 > INS 组 > DM 组 ( $P < 0.05$ ); Western Blot 检测结果显示, 肾组织 TGF- $\beta_1$ 、Collagen-Ⅲ、p-Smad3 (Ser 432/425) 和 Ski 蛋白的表达从高到低依次为 DM 组 > INS 组 > NC 组 ( $P < 0.05$ )。结论: DM 大鼠肾组织 Ski 蛋白表达增高、TGF- $\beta_1$ /Smad3 通路活化导致肾脏纤维化; 而控制血糖后, Ski 蛋白表达下调, TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号活化减弱, 纤维化病变减轻。

**[关键词]** 血糖; 糖尿病肾病; 肾纤维化; Ski 蛋白; 胰岛素; 转化生长因子  $\beta_1$ ; 大鼠, Sprague-Dawley

**[中图分类号]** R363.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)01-0006-06

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.01.002

## Effect of Controlling Blood Glucose on the Expression of Ski in Kidney of Diabetic Mouse

LIU Luqun<sup>1,2</sup>, REN Feiyan<sup>1,2</sup>, LIU Lingling<sup>1,2</sup>, PENG Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Xiaohuan<sup>1,2</sup>, MAO Yanwen<sup>1,2</sup>,  
LIU Huiming<sup>1,2</sup>, WANG Yuanyuan<sup>1,2</sup>, SHI Mingjun<sup>1,2</sup>, GUO Bing<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pathogenetic & Drug Research on Common Chronic Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the expression changes of Ski protein in the kidney of diabetic mouse (DM) before and after the blood glucose control, and to explore its role in the pathogenesis of diabetic nephropathy (DN). **Methods:** Streptozotocin was used to replicate the DM mice model. 24 SD mice were randomly assigned to 3 groups: normal group (NC), DM group and INS group. DM rats were induced by streptozotocin in DM group and INS group. INS group was treated with 22 U/(kg·D) insulin for 6 weeks after 4 weeks of successful modeling. The level of HbA1c, blood glucose and 24h urine protein were determined with biochemical method. The pathological changes of renal tissue were observed. The expressions of Ski, Collagen-Ⅲ and E-cadherin were detected by immunohistochemical

\*[基金项目] 国家自然科学基金(81760131); 贵州省科技厅联合基金资助项目[黔科合 LH 字(2014)7124]; 贵州医科大学博士启动基金资助项目[院博合 J 字(2015)007 号]; 贵阳市 - 贵州医科大学联合基金资助项目[筑科合同(20161001)]

\*\* 通信作者 E-mail: yuan.yuan.wang@outlook.com

网络出版时间: 2019-01-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190118.1118.002.html>

staining. The expression of Collagen-Ⅲ, Smad3 and p-Smad3 (Ser432/425) in renal tissue of SD mice were detected by Western Blot. **Results:** Compared with the NC group, the mice in the DM group had reduced body weight, increased blood glucose and HbA1c, and significant changes in renal tubular and glomerular fibrosis. The above changes were improved in the INS group. Immunohistochemical staining showed that the kidney tissue Ski and Collagen-Ⅲ expression from high to low were DM group > INS group > NC group ( $P < 0.05$ ). The expression of E-cadherin from high to low was NC group > INS group > DM group ( $P < 0.05$ ); The results of Western Blot showed that the expression of renal tissue TGF- $\beta_1$ , Collagen-Ⅲ, p-Smad3 (Ser 432/425) and Ski protein from high to low were DM group > INS group > NC group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of Ski protein is increased in the kidney of diabetic mice, and the activation of TGF- $\beta_1$ /Smad3 pathway leads to obvious fibrotic lesions. After insulin treatment, the expression of Ski protein is down-regulated; the signal transduction of TGF- $\beta_1$ /Smad3 weakened; the fibrotic lesions alleviated.

[**Key words**] blood glucose; diabetic nephropathy; renal fibrosis; Ski protein; insulin; transforming growth factor  $\beta_1$ ; rats, Sprague-Dawley

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者常见且严重的合并症之一,目前发病机制不甚清楚,尚缺乏有效治疗药物。研究发现, SnoN (Ski-related novel protein)/Ski 可通过与 Smads 蛋白相互作用,均为转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )/Smads 信号通路的负性调控因子<sup>[1]</sup>。研究发现, Ski 蛋白在人神经母细胞瘤<sup>[2]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[3]</sup>和前列腺癌<sup>[4]</sup>等肿瘤细胞中均有较多的表达<sup>[5]</sup>, c-Ski 在动脉粥样硬化中具有抗动脉粥样硬化作用<sup>[6]</sup>, 在心脏纤维化发生发展中具有抗纤维化作用<sup>[7]</sup>。另有研究发现, Ski 蛋白在单侧输尿管结扎术(UUO)大鼠肾间质纤维化模型中表达下调,经药物治疗后表达无明显改变<sup>[8]</sup>。虽有研究发现 Ski 的表达和作用与 SnoN 类似<sup>[9]</sup>,但是有关 Ski 的作用和机制仍不清楚,且 Ski 在 DN 发病过程中的作用,目前也鲜有报道。因此,本研究通过观察 Ski、TGF- $\beta_1$ 、Collagen-Ⅲ、E-cadherin、 $\alpha\alpha$ cad、Smad3、p-Smad3 (Ser 423/425) 在胰岛素降糖治疗后的糖尿病大鼠肾组织中的变化,探究 Ski 在 DN 发病过程中的作用及可能机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂及动物

**1.1.1 主要试剂** 辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗小鼠 IgG、辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔 IgG、两步法免疫组织化学检测试剂及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, BCA(bicinchoninic acid)试剂盒及 ECL 显色剂购自北京碧云天生物研究所, rabbit-anti-Collagen-Ⅲ、rabbit-anti-E-cadherin、rabbit-anti-TGF- $\beta_1$  及 rabbit-

anti-Ski 均购自北京博奥森, rabbit-anti-p-Smad3 (Ser 423/425) 及 rabbit-anti-Smad3 均购自美国 Cell Signaling Technology; 链尿佐菌素(STZ)(美国 Sigma 公司), 地特胰岛素(丹麦诺和诺德公司), 蛋白 Marker(北京天根公司), mouse-anti- $\beta$ -actin(普美生物)。

**1.1.2 动物** 清洁级雄性 SD 大鼠 24 只, 北京华阜康生物科技股份有限公司, 批号 SCXK(京)2009—0004, 体质量( $180 \pm 20$ ) g。

### 1.2 方法

**1.2.1 DM 模型建立及分组** 将 24 只 SD 大鼠随机分为正常对照组(NC)、糖尿病组(DM)和胰岛素治疗组(INS), 每组 8 只。DM 组及 INS 组大鼠采用尾静脉注射 55 mg/kg 链尿佐菌素的方法复制 DM 模型, 72 h 后测量空腹血糖, 血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 为造模成功; INS 组于造模成功 4 周后给予胰岛素 22 U/(kg·d)治疗 6 周, 以随机血糖值低于 10 mmol/L 评定为治疗有效。

**1.2.2 标本采集** 所有大鼠于造模第 10 周, 尾静脉取血检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 且用代谢笼收集 24 h 尿液、考马斯亮蓝法检测尿蛋白水平、并计算 24 h 尿蛋白量(24 h urine protein, 24 h UP); 禁食 6~8 h 后, 乙醚麻醉, 股动脉取血, 4℃离心分离血清、-20℃保存, 采用检测血清葡萄糖(blood glucose, BG); 开腹并用 240 mL 生理盐水灌洗后取双侧肾脏, 一侧肾脏用于观察病理学改变及免疫组织化学染色; 另一侧肾脏在 -80℃冰箱保存, 用于提取组织蛋白。

**1.2.3 免疫组织化学染色** 采用链霉菌素抗生物素蛋白—过氧化物酶连结(SP)二步法免疫检测试

剂盒检测肾组织 Ski、Collagen-Ⅲ、E-cadherin 表达情况。脱蜡与水化后,修复抗原,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消除内源性过氧化物酶的活性,一抗孵育浓度分别为 Ski (1:25)、Collagen-Ⅲ (1:150)、E-cadherin (1:100); HRP 标记山羊抗小鼠 IgG 孵育 E-cadherin,HRP 标记山羊抗兔 IgG 孵育 Ski、Collagen-Ⅲ。DAB 室温显色,苏木素复染自然晾干后用中性树胶封片,光镜下观察并采集图片。特异性阳性染色评价标准:在蛋白表达部位出现黄棕色颗粒即为阳性结果。结果记数:采用定量图像分析系统(Image-Pro V6.0)在高倍(400×)镜下每张切片随机取10个视野确定阳性染色的区域,动脉被排除在研究之外,计算阳性染色的面积占总面积的比例。

**1.2.4 Western blot 检测目的蛋白表达** 取100 mg 保存于-80℃冰箱的大鼠肾组织,于冰上用蛋白裂解液加5×PBS充分匀浆研磨处理;6 000 r/min、4℃离心15 min、取上清液,BCA 蛋白检测试剂盒检测蛋白浓度;上样后聚丙烯酰胺凝胶电泳,将蛋白转移至PVDF膜上,室温下用5%脱脂牛奶液孵育1 h。一抗孵育浓度分别为 Ski (1:200)、TGF-β<sub>1</sub> (1:300)、Collagen-Ⅲ (1:1 000)、α-SMA (1:300)、Smad3 (1:150)、p-Smad3 (Ser 423/425) (1:150) 4℃冰箱中孵育14~16 h后,用1%脱脂牛奶液稀释二抗(1:5 000~1:7 000),在室温下摇床(慢速)孵育1~2 h。用ECL显色液显色,Bio-RAD 成像系统分析目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 17.0 统计软件处理分析,计量资料用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。检验数据是否符合正态分布及方差齐性,方差齐性资料采用单因

素方差分析方差不齐性资料采用秩和检验进行数据分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DM 相关指标

与NC组大鼠比较,DM组大鼠出现多尿、多饮、多食的DM症状,并伴有体质量减轻、血糖升高和HbA1c增高;INS组大鼠经控制血糖治疗后,糖尿病典型症状明显改善,体质量增加、血糖下降和HbA1c降低。见表1。

表1 各组大鼠DM相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of biochemical indicators in each group			
指标	NC 组	DM 组	INS 组
体质量(g)	51.24 ± 5.97	32.78 ± 5.78 <sup>(1)</sup>	39.35 ± 5.40 <sup>(2)</sup>
24 h 尿量(mL)	9.75 ± 4.03	190.62 ± 32.34 <sup>(1)</sup>	101.88 ± 27.52 <sup>(2)</sup>
血糖值(nmol/L)	8.69 ± 1.67	21.21 ± 2.84 <sup>(1)</sup>	18.60 ± 0.91 <sup>(2)</sup>
HbA1c (%)	3.74 ± 0.26	10.24 ± 1.57 <sup>(1)</sup>	3.75 ± 0.35 <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与NC组比较, $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与DM组比较,  $P < 0.05$

2.2 肾组织学观察

NC组大鼠肾小管结构和纹理清晰,肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)排列整齐,饱满,肾小球清晰可见。而DM组大鼠肾组织中可见部分肾小管管腔扩张,RTEC发生空泡样变性,细胞萎缩、脱落,肾小管和肾小球纤维化病变明显。与DM组大鼠比较,INS组大鼠肾组织可见空泡样变性细胞明显减少,肾小球和肾小管纤维化病变情况改善,见图1。

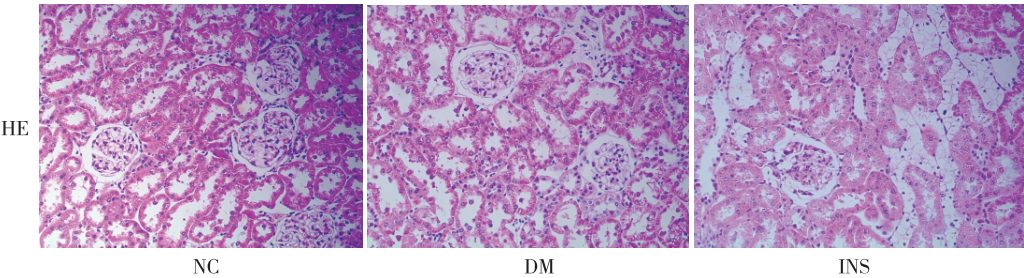


图1 各组大鼠肾组织形态观察(HE, ×200)

Fig. 1 Pathological observation of renal tissue in each group

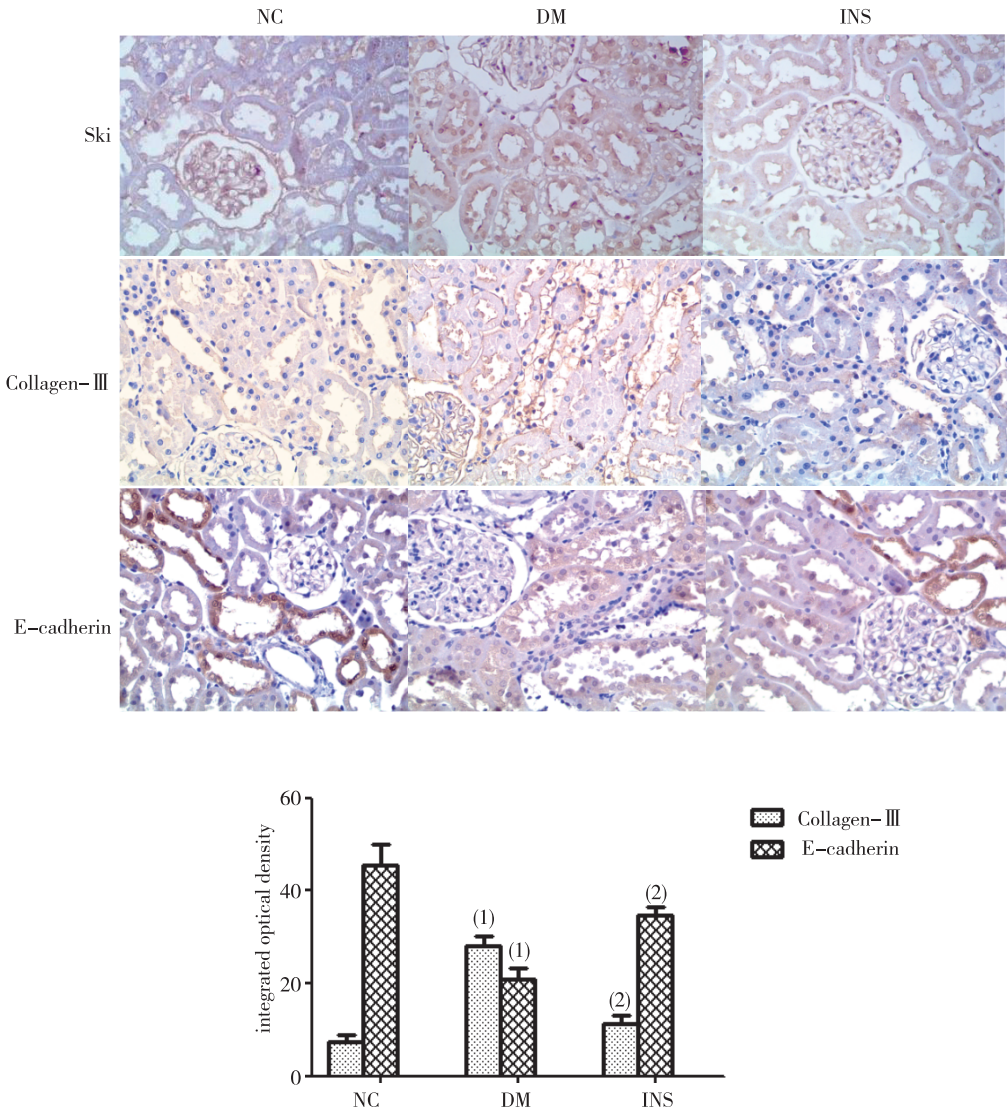
2.3 肾组织 Ski、Collagen-Ⅲ和 E-cadherin 的分布及表达

如图2,肾组织中 Ski 蛋白主要分布于细胞核

内,胞质中有少量表达;NC组 Ski 表达较少,DM组中 Ski 表达明显增多,而在INS组中 Ski 表达较DM组有所减少。NC组肾组织中 Collagen-Ⅲ阳性

染色主要可见于肾小管间质、呈线性分布,而 E-cadherin 分布于肾小管上皮细胞;Collagen-Ⅲ 在 DM 组中的表达较 NC 组明显增多,而在 INS 组中

的表达较 DM 组有所减少( $P<0.05$ );相反,E-cadherin 在 DM 组中表达较 NC 组减少,而 INS 组中表达较 DM 有所恢复( $P<0.05$ )。



(<sup>1</sup>) 与 NC 组比较, $P<0.05$ ; (<sup>2</sup>) 与 DM 组比较,  $P<0.05$   
图 2 Collagen-Ⅲ和 E-cadherin 在各组大鼠肾组织中的分布及表达 (DAB, ×400)

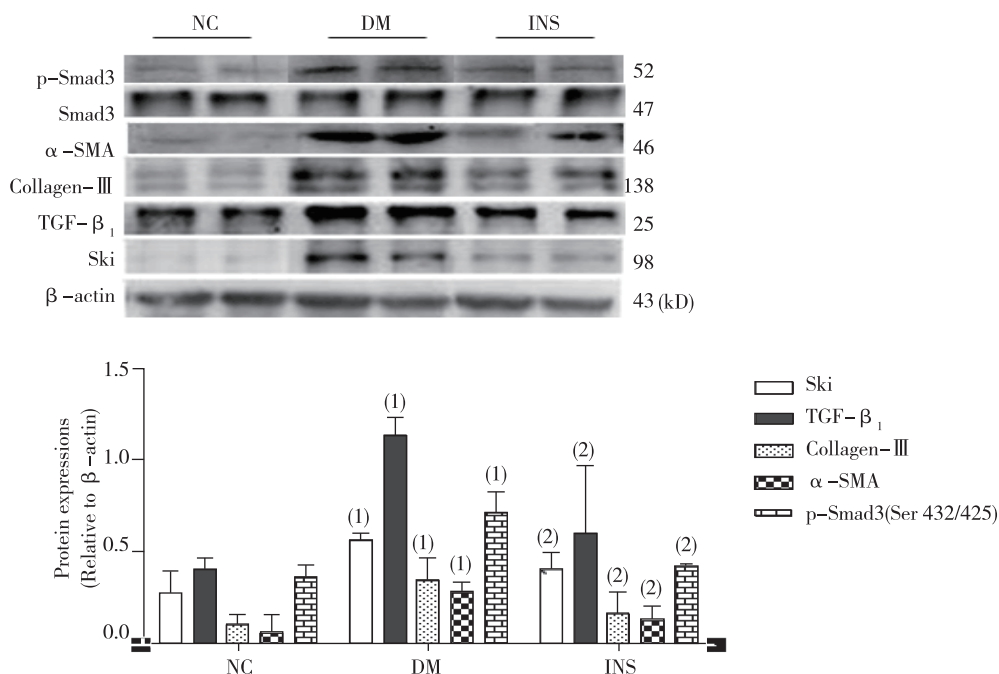
Fig.2 Immunohistochemical results of collagen-Ⅲ and E-cadherin in renal tissues of each group

**2.4 肾组织 Ski、TGF-β<sub>1</sub>、Collagen-Ⅲ、α-SMA 和 p-Smad3 (Ser 423/425) 蛋白表达水平**  
与 NC 组大鼠比较,DM 组大鼠肾组织 Ski、TGF-β<sub>1</sub>、Collagen-Ⅲ、α-SMA 和 p-Smad3 (Ser 432/425) 蛋白表达显著增加 ( $P<0.05$ );而与 DM 组大鼠比较,INS 组大鼠肾组织 Ski、TGF-β<sub>1</sub>、Collagen-Ⅲ、α-SMA 和 p-Smad3 (Ser 432/425) 蛋白表达显著减少 ( $P<0.05$ ),各组 Smad3 蛋白表达差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见图 3。

### 3 讨论

DN 是 DM 患者常见的微血管并发症,主要病理表现为肾脏肥大,伴有持续性尿蛋白增多及进行性肾功能衰竭等<sup>[10]</sup>。本研究通过尾静脉注射链尿佐菌素复制 1 型糖尿病大鼠模型,注射 72 h 后,SD 大鼠血糖  $\geq 16.7$  mmol/L,并且出现体质量明显减轻和多食、多尿、多饮的症状,提示 DM 动物模





(<sup>1</sup>) 与 NC 组比较,  $P < 0.05$ ; (<sup>2</sup>) 与 DM 组比较,  $P < 0.05$

图3 各组大鼠肾组织中 Ski、TGF-β<sub>1</sub>、Collagen-III、α-SMA 和 p-Smad3 (Ser 423/425) 蛋白表达水平 (Western blot)

Fig.3 Ski, TGF-β<sub>1</sub>, Collagen-III, α-SMA, and p-Smad3 (Ser 423/425) protein expression levels in kidney tissue of rats in each group

型复制成功。免疫组织化学染色观察到肾组织中 Collagen-III 表达增加而 E-cadherin 表达减少; Western blot 结果显示肾组织中 Collagen-III 和 α-SMA 表达上调, 而 E-cadherin 表达下调, 且病理学切片结果提示早期 DN 样改变, 说明已发生 DN。

许多有关肾纤维化的研究结果均提示, TGF-β<sub>1</sub> 在多种肾组织细胞中高表达, 发挥致纤维化效应<sup>[11]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 主要通过活化 I 型 (TβR I) 和 II 型 (TβR II) 跨膜受体, 磷酸化活化其下游的 Smad2/3, 随后 Smad2/3 与 Smad4 形成复合体转移到细胞核中, 调节 TGF-β<sub>1</sub> 目的基因的转录活化, 从而发挥其致纤维化效应<sup>[12]</sup>。Western blot 结果显示, DM 造模 10 周时, 大鼠肾脏组织中 TGF-β<sub>1</sub> 和 p-Smad3 (Ser 432/425) 表达量明显增多, 而 Smad3 蛋白表达差异无统计学意义, 提示 DN 时 TGF-β<sub>1</sub>/Smads 信号通路被激活。

近年来有研究发现, c-Ski 在动脉粥样硬化中具有抗动脉粥样硬化作用<sup>[13]</sup>, 在心脏纤维化发生发展中具有抗纤维化作用<sup>[14-15]</sup>; Ski 在神经系统形成和发育中有重要作用<sup>[16]</sup>; 而在胰腺癌、神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤、前列腺癌和脊髓损伤中, Ski

均有较高表达<sup>[17]</sup>。目前研究发现 Ski / SnoN 可以抑制 TGF-β<sub>1</sub> 信号通路, 而 TGF-β<sub>1</sub> 对 Ski / SnoN 具有负反馈调节作用, Ski / SnoN 均可被激活的 TGF-β<sub>1</sub> 所降解<sup>[18]</sup>。然而有研究发现, Ski mRNA 水平不受 TGF-β<sub>1</sub> 的影响, Ski 蛋白相较 SnoN 而言更稳定, 不易降解<sup>[19-20]</sup>。另有研究发现, 在单侧输尿管结扎 (UUO) 肾间质纤维化模型中, TGF-β<sub>1</sub> 大量增多和活化后, 才可导致 Ski 蛋白的降解<sup>[21]</sup>。提示, Ski 与 SnoN 虽同为 Ski 家族成员, 但在各组织、各器官及各种病变中的表达和作用各不相同。本研究表明, 在高血糖作为致病因子的作用下, 可导致肾组织 TGF-β<sub>1</sub>/Smad3 信号通路随病程进展而活化; 同时, 高糖可能通过多种机制上调 Ski 的表达, 发挥抑制 TGF-β<sub>1</sub>/Smad3 通路致纤维化效应的作用, 但由于逐渐增多的 TGF-β<sub>1</sub> 所介导的 Ski 蛋白降解尚未完全起效, 且 TGF-β<sub>1</sub>/Smad3 信号通路的活化超过了 Ski 对其的抑制作用, 最终表现出 TGF-β<sub>1</sub>/Smad3 信号通路过度活化, 致纤维化因素和抗纤维化的平衡被打破, 纤维化病变明显。

本实验于 DM 成模 4 周后开始胰岛素降糖治疗, 观察控制血糖是否能延缓 DN 的发生发展且是

否对 Ski 的表达有影响。实验结果显示,与 DM 组相比,INS 组大鼠多饮、多食、多尿现象有比较明显的改善,伴有体质量增加,24 hUP 降低,HbA1c 恢复。E-cadherin 的表达恢复,而  $\alpha$ -SMA 表达减少,同时 Collagen-III 在肾脏间质的表达减少,且 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 (Ser 432/425) 表达较 DM 组大鼠均显著下调。此外,免疫组化和 Western blot 结果均显示大鼠肾组织中 Ski 蛋白的表达下调,提示控制血糖可下调 Ski 蛋白的表达,减弱 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号转导,使致纤维化和抗纤维化因素重新恢复平衡,延缓纤维化进程。

综上所述,DN 中 Ski 蛋白表达代偿性增加,TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路过度激活,加重纤维化;而控制血糖可以下调 Ski 蛋白的表达水平,阻止肾组织中 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的过度激活,减少 ECM 合成,延缓 DN 的进展。然而,Ski 蛋白在 DN 中的具体作用机制还有待进一步的研究证实。

## 4 参考文献

- [1] XU P, LIU J, DERYNCK R. Post-translational regulation of TGF-beta receptor and Smad signaling[J]. FEBS Lett, 2012,586(14):1871-1884.
- [2] 彭伟,张小欢,刘玲玲. 阿托伐他汀促进糖尿病大鼠肾组织 BMP-7 和 SnoN 的表达[J]. 基础医学与临床, 2018,38(10):1373-1377.
- [3] ZHAO X, WANG W X, ZHOU S K. Expression of Ski and its role in astrocyte proliferation and migration[J]. Neuroscience, 2017,44(362):1-12.
- [4] ZHAO L H, NOBUHIDE U, MICHAEL J H. The Ski protein negatively regulates Siah2-mediated HDAC3 degradation [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010,399(4):623-628.
- [5] WANG Y Y, XIAO Y, LI S, et al. BMP-7 enhances SnoN mRNA expression in renal tubular epithelial cells under high-glucose conditions [J]. Molecular Medicine Reports, 2017,16(3):3308-3314.
- [6] CAO J Y, HUANG Z X, FAN P Y, et al. Protective effect of triptolide against glomerular mesangial cell proliferation and glomerular fibrosis in rats involves the TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, (2015): 814089.
- [7] CHEN Z W, LI W J, NING Y, et al. Ski diminishes TGF- $\beta_1$ -induced myofibroblast phenotype via up-regulating Meox2 expression [J]. Experimental and molecular pathology, 2014,97(3):542-549.
- [8] MELLING M A, FRIENDSHIP C R, SHEPHERD T G, et al. Expression of ski can act as a negative feedback mechanism on retinoic acid signaling [J]. Developmental Dynamics, 2013,242(6):604-13.
- [9] 赵鑫,寇江力,郭永强,等. Ski 在大鼠活化星形胶质细胞中表达的变化[J]. 中国病理生理杂志, 2017,33(6):968-974.
- [10] 赵力敏,杨淑芬,陈鹏飞. RTN1A 通过 ERK 信号诱导肾小管上皮细胞分泌 VEGF 和 IL-8 并促进糖尿病肾病肾纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2018,12(35): 2233-2239.
- [11] 吉晶,何立群. 抗纤灵方对肾纤维化大鼠 TGF- $\beta_1$ /Smad 信号通路表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018.20(24):221-227.
- [12] VO B T, CODY B, CAO Y, et al. Differential role of Sloan-Kettering Institute (Ski) protein in Nodal and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta_1$ )-induced Smad signaling in prostate cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2012,33(11):2054-2064.
- [13] EHNERT S, ZHAO J, PSCHERER S, et al. Transforming growth factor  $\beta_1$  inhibits bone morphogenic protein (BMP)-2 and BMP-7 signaling via upregulation of Ski-related novel protein N (SnoN) possible mechanism for the failure of BMP therapy [J]. BMC Medicine, 2012, (10):101.
- [14] JAVELAUD D, VAN KEMPEN L, ALEXAKI V I, et al. Efficient TGF- $\beta_1$ /SMAD signaling in human melanoma cells associated with high c-SKI/SnoN expression [J]. Molecular Cancer, 2011,10(1):1186-1476.
- [15] 安永强,马丽娟,刘巍. SnoN 蛋白对心肌纤维化的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2017,57(2):38-40.
- [16] 周开升,朱彦东,张鸿. Ski 在神经系统中的作用及机制的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2016,22(7):797-800.
- [17] 李平,周元国. Ski 在细胞增殖、转化、胶原分泌和炎症反应中的调节作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(11):1793-1798.
- [18] KINUGAWA Y, UEHARA T, MATSUDA K, et al. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis [J]. Pathology -Research and Practice, 2018,214(4): 492-497.
- [19] STROSCHEN S L, WANG W, ZHOU S, et al. Negative feedback regulation of TGF-beta signaling by the SnoN oncoprotein[J]. Science, 1999,286(5440):771-4.
- [20] 朱彦东,周开升,郭永强,等. 大鼠脊髓损伤后 Ski 相关蛋白表达的时空变化规律及作用[J]. 中国康复理论与实践, 2017,23(8):912-918.
- [21] 陆敏,周娟,王飞,等. 血府逐瘀胶囊对单侧输尿管梗阻大鼠 SnoN 和 Ski 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2008,25(6):35-38.

(2018-11-15 收稿,2019-01-05 修回)  
中文编辑:周 凌;英文编辑:张文龙