

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.001611

肝再生增强因子对横纹肌溶解致大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究

彭钧渤¹, 张 玲¹, 龙瑞婷¹, 江桂萍¹, 黄丽利¹, 孙 航², 廖晓辉¹

(重庆医科大学附属第二医院 1. 肾内科; 2. 病毒性肝炎研究所, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)对横纹肌溶解致大鼠急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的保护作用及机制。**方法:**采用双侧后腿肌内注射甘油(50%甘油生理盐水, 10 mL/kg)制备 AKI 动物模型。SD 大鼠随机分为 3 组, 每组 8 只。分别为正常组、AKI 组和 AKI+ALR 组, ALR 采用重组人 ALR(recombinant human ALR, rhALR)腹腔注射(100 mg/kg)。于实验第 48 小时检测各组肾组织匀浆中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量, 常规生化法检测血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平, HE 染色观察各组肾脏病理形态的改变, 免疫组化检测肾组织增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达。**结果:**与正常组相比, AKI 组 Scr、BUN 和 CK 水平明显上升($P=0.000$), 出现典型的肾小管损伤坏死、管型、间质水肿等结构异常, 肾组织中 SOD 活性和 GSH 含量降低($P=0.000$), MDA 含量增高($P=0.000$), 肾组织 PCNA 的表达明显上升($P=0.000$); 与 AKI 组相比, AKI+ALR 组 Scr、BUN 和 CK 水平明显下降($P=0.000$), 肾小管损伤评分明显降低($P=0.000$), 肾组织中 SOD 活性和 GSH 含量增加, MDA 含量下降($P=0.000$), 肾组织 PCNA 的表达明显增高, 增生指数明显上升($P=0.000$)。**结论:**ALR 对横纹肌溶解致急性肾损伤有明显的保护作用, 其机制与抑制肾脏氧化应激和促进肾小管上皮细胞增殖有关。

【关键词】肝再生增强因子; 急性肾损伤; 横纹肌溶解; 氧化应激; 细胞增殖

【中图分类号】R692.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-01-10

作者介绍: 彭钧渤, Email: 1016159246@qq.com,

研究方向: 急性肾损伤发病机制研究。

通信作者: 廖晓辉, Email: lxheducation@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81000299、30971364); 重庆市科委基础与前沿一般资助项目(编号: cstc2015jcy-jA10069); 重庆医科大学科研培育基金资助项目(编号: 201404)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1515.064.html>
(2018-04-09)

- [24] Jiang X, Yu F, Wang Z, et al. Fabrication and characterization of waterborne biodegradable polyurethanes 3-dimensional porous scaffolds for vascular tissue engineering[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2010, 21(12): 1637-1652.
- [25] Hafeman AE, Zienkiewicz KJ, Carney E, et al. Local delivery of tobramycin from injectable biodegradable polyurethane scaffolds[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2010, 21(1): 95-112.
- [26] Hong Y, Fujimoto K, Hashizume R, et al. Generating elastic, biodegradable polyurethane/poly(lactide-co-glycolide) fibrous sheets with controlled antibiotic release via two-stream electrospinning[J]. Biomacromolecules, 2008, 9(4): 1200-1207.
- [27] Sivak WN, Zhang J, Petoud S, et al. Simultaneous drug release at different rates from biodegradable polyurethane foams[J]. Acta Biomater, 2009, 5(7): 2398-2408.
- [28] Li B, Yoshii T, Hafeman AE, et al. The effects of rhBMP-2 released from biodegradable polyurethane/microsphere composite scaf-

- folds on new bone formation in rat femora[J]. Biomaterials, 2009, 30(35): 6768-6779.
- [29] Hafeman AE, Li B, Yoshii T, et al. Injectable biodegradable polyurethane scaffolds with release of platelet-derived growth factor for tissue repair and regeneration[J]. Pharm Res, 2008, 25(10): 2387-2399.
- [30] Zhang M, Sun K, Sun L. Regulation of autoinducer 2 production and luxS expression in a pathogenic *Edwardsiella tarda* strain[J]. Microbiology, 2008, 154(Pt7): 2060-2069.
- [31] Boles BR, Horswill AR. Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(4): e1000052.
- [32] 孙凤军, 枉前, 史惠卿, 等. luxS 基因敲除临床分离大肠杆菌株生物膜形成能力的变化[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(3): 258-261.
- [33] 池芝盛. 糖尿病的防治及自我护理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990.136.

(责任编辑: 冉明会)

Protective effects of augmenter of liver regeneration on rhabdomyolysis induced acute kidney injury in rats

Peng Junbo¹, Zhang Ling¹, Long ruiting¹, Jiang Guiping¹, Huang Lili¹, Sun Hang², Liao Xiaohui¹

(1. Department of Nephrology; 2. Institute of Virus Hepatitis, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract]**Objective:** To determine whether augmenter of liver regeneration (ALR) attenuated acute kidney injury (AKI) in rats following intramuscular injection of glycerol and to investigate the possible mechanism. **Methods:** The therapeutic effect of recombinant human ALR (rhALR, 100 mg/kg) on AKI was investigated in a glycerol (50% glycerol saline, 10 mL/kg)-induced rhabdomyolysis model of AKI in rats. Male sprague dawley rats were randomly assigned to normal, AKI, or AKI+ALR groups. Renal function, creatine kinase (CK) and renal histology were checked to determine the extent of renal damage. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was assayed to evaluate cell proliferation. Malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and reduced glutathione (GSH) activities were monitored to evaluate oxidative stress. **Results:** Glycerol treatment induced renal function impairment (BUN and Scr were both increased), CK increase and structural abnormalities including tubular necrosis, cast formation, brush border loss, and interstitial edema. SOD activity and GSH in the kidney decreased, while MDA in the kidney increased in AKI group. A compensatory increase of PCNA was detected in AKI group. ALR had no detectable effects on normal rat kidneys, but it significantly improved renal function and alleviated pathological damage and oxidative stress in glycerol induced acute injured kidneys (AKI+ALR groups). Renal expression of PCNA also increased in AKI+ALR group compared with that of AKI group. **Conclusion:** ALR significantly attenuates glycerol-induced AKI. The renal protective effects are associated with the inhibition of oxidative stress and the promotion of renal tubular epithelial cell proliferation.

[Key words] augmenter of liver regeneration; acute kidney injury; rhabdomyolysis; oxidative stress; cell proliferation

横纹肌溶解症是一种临床危重症,主要见于严重的挤压伤、高热、感染、药物或者毒素等原因导致的骨骼肌破坏和崩解,引起肌酸激酶和肌红蛋白等细胞内成分从肌细胞释放到体内循环中。其发病机制复杂,并发症多,而急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是横纹肌溶解症较常见的一种严重并发症,其发生率占横纹肌溶解症的 10%~55%^[1],尽管治疗措施不断进步,由横纹肌溶解症引发的 AKI 死亡率仍高达 8%^[2]。因此,积极寻找干预横纹肌溶解所致 AKI 的方法是肾脏科医生亟需解决的课题。

肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)最早是从大鼠肝脏中克隆出的一种能够促进损伤肝细胞再生的生长因子。后来的研究发现,ALR 和酵母菌的呼吸与生长必需因子-1 (essential for respiration and vegetative growth-1, Erv1)具有很高的同源性,其功能不仅仅是促进细胞再生和增殖,它在能量传递、代谢平衡和铁代谢等基本过程中发挥了重要作用;ALR 不仅在肝脏有较高表达,在肾脏也有较高表达^[3]。本课题组前期研究发现 ALR 对缺血性 AKI 和庆大霉素所致 AKI 具有保护作用,其作用机制与 ALR 能抑制肾脏组织局部炎症、抑制肾小

管上皮细胞凋亡有关^[4-5],但 ALR 对横纹肌溶解所致 AKI 动物模型是否具有保护作用目前尚不清楚;前期体外实验发现 ALR 对过氧化氢(H₂O₂)损伤的肾小管上皮细胞具有保护作用,提示 ALR 可能具有抗氧化作用^[6],但对动物模型肾组织是否具有抗氧化作用目前尚不清楚。因此,本研究拟探讨外源性注射重组人 ALR (recombinant human ALR, rhALR)对横纹肌溶解所致 AKI 大鼠模型是否有保护作用,并探讨其保护机制是否与其能抗氧化应激损伤和促进肾小管细胞增殖有关。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 清洁级健康雄性 sprague-dawley (SD) 大鼠,体质量 200~250 g,鼠龄 4~6 周,由重庆医科大学实验动物中心提供,实验动物操作过程均遵循重庆医科大学附属第二医院伦理委员会所制定的伦理学标准。

1.1.2 主要试剂 甘油、多聚甲醛均购自上海生物工程股份有限公司,重组人 ALR (rhALR)由重庆医科大学肝炎研究所刘纪教授馈赠,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽(reduced

glutathione, GSH)检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,鼠抗 PCNA 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,羊抗小鼠 IgG-辣根过氧化物酶(HRP)抗体购自美国 Sigma 公司,DAB 显色试剂购自碧云天生物技术研究所。

1.2 实验方法

1.2.1 AKI 模型建立与实验分组 SD 大鼠 24 只,在 SPF 动物房饲养,室温 23~25 ℃,禁水 24 h 后随机分成 3 组(每组 8 只):①正常组:双后腿肌内注射生理盐水(10 mL/kg);②AKI 组:双后腿肌内注射 50%甘油生理盐水(10 mL/kg)^[7],同时腹腔注射生理盐水(与 rhALR 相同体积);③AKI+ALR 组:双后腿肌内注射 50%甘油生理盐水(10 mL/kg),同时腹腔注射 rhALR(100 μg/kg)。所有大鼠在造模 48 h 后处死,下腔静脉穿刺采血后,切除双侧肾脏备用。

1.2.2 血清学指标测定 下腔静脉穿刺采血,分离血清(3 000 r/min × 15 min),用全自动生化仪检测尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, Scr)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平。

1.2.3 病理组织学观察 取新鲜肾脏组织在磷酸盐缓冲液(PBS)中漂洗后,用手术刀片沿冠状面剖开,剔除肾脏包膜,用 4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,予以 4 μm 组织切片,行苏木精-伊红(HE)染色在显微镜下观察。使用以下方法给予肾小管损伤评分:0 分:无肾小管损伤;1 分:轻微损伤(受损肾小管<25%);2 分:轻度损伤(受损肾小管 25%~50%);3 分:中度损伤(受损肾小管 50%~75%);4 分:重度损伤(受损肾小管>75%)。为了避免主观偏倚,由 2 个病理医生对病理切片进行双盲读片,每张切片至少取 20 个皮髓交界部视野观察(200×),每张切片的平均损伤分数为其肾小管损伤评分。

1.2.4 免疫组织化学检测 石蜡包埋的肾脏组织,4 μm 厚切片,切片在二甲苯中脱蜡并用不同浓度的酒精重新水化,用 0.3%过氧化氢甲醇液室温孵育 30 min 以阻断内源性过氧化物酶活性。切片在含 0.5%Tween-20 中的 PBS 溶液中洗涤。将切片在 4 ℃环境中过夜孵育一抗(1:100 浓度的小鼠抗 PCNA 单抗)。使用 1:1 000 羊抗小鼠辣根过氧化物酶(HRP)二抗进行抗原检测。切片用 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显影并用苏木素复染,常规脱水、透明后中性树胶封片。PCNA 阳性表达的细胞胞核被染为棕褐色,同肾小管损伤分数评分一样,每张切片选取 20 个皮髓交界部视野观察(400×),平均 PCNA 阳性的肾小管数占总肾小管细胞数的比例为该组织的增生指数。

1.2.5 氧化应激指标检测 每只大鼠取 100 mg 新鲜肾脏组织匀浆并离心(4 000 r/min × 10 min)收集上清液。根据南京建成试剂盒说明书分别测定 MDA、SOD、GSH 的吸光度(absorbance, A)值浓度后计算最终组织浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件对所得结果进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 法,若方差不齐,

2 组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;多组间比较采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ALR 对 AKI 大鼠肾功能及 CK 的影响

与正常组相比,AKI 组大鼠 Scr、BUN 和 CK 水平明显增高(表 1, $P=0.000$),提示 AKI 组有明显肾功能损害和横纹肌损伤;与 AKI 组相比,AKI+ALR 组的 BUN、Scr 及 CK 水平明显降低($P=0.000$),表明 ALR 干预可改善横纹肌溶解所致 AKI 的肾功能损害和肌细胞损伤。

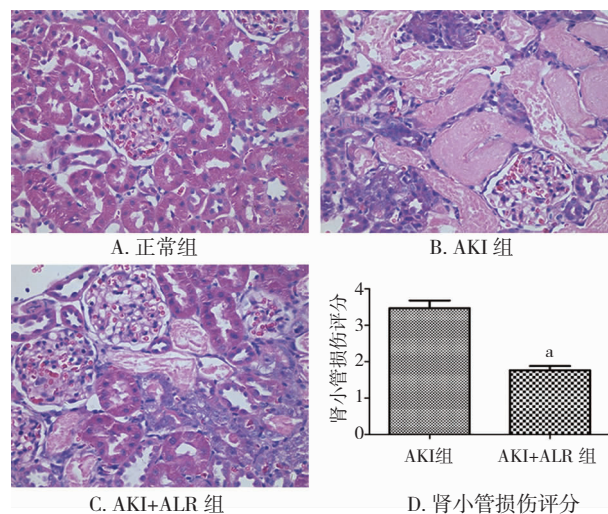
表 1 ALR 对 AKI 大鼠血清学指标的影响

组别	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	CK(U/L)
正常组	7.25 ± 0.72	26.94 ± 4.30	134.75 ± 10.22
AKI 组	47.98 ± 8.15 ^a	230.00 ± 29.11 ^a	1 546.27 ± 234.88 ^a
AKI+ALR 组	23.26 ± 5.04 ^{ab}	119.84 ± 18.87 ^{ab}	742.58 ± 67.33 ^{ab}
<i>F</i> 值	20.498	19.565	19.565
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注:a,与正常组相比较, $P=0.000$;b:与 AKI 组比较, $P=0.000$

2.2 ALR 对 AKI 大鼠肾脏病理损害的影响

正常组大鼠肾小球和肾小管结构完整清晰,肾小管基底膜完整,细胞形态正常(图 1A),AKI 大鼠在肌注甘油 48 h 后可见肾小球增大肿胀,肾小管刷状缘广泛脱落,肾小管上皮细胞变性坏死,肾小管管腔扩张,管腔内有大量管型及细胞碎片,间质水肿和炎性细胞浸润明显,肾小管损伤评分为 3.48 ± 0.49 (图 1B、D)。而 AKI+ALR 组肾小球结构基本正常,肾小管病理损伤明显减轻,肾小管损伤评分明显下降(1.75 ± 0.32 , $P<0.05$)(图 1C、D)。



a:与 AKI 组比较, $P=0.000$

图 1 ALR 对 AKI 大鼠肾脏病理损害的影响

Fig.1 Effects of ALR on renal pathological injury in AKI rats

2.3 ALR 对 AKI 大鼠肾组织氧化应激的影响

与正常组相比,AKI 组肾脏组织中 MDA 含量明显上升, SOD 活性及 GSH 含量明显下降,提示在甘油引起 AKI 肾组织中存在明显的氧化应激损伤(表 2, $P=0.000$);与 AKI 组相比,AKI+ALR 组肾组织中 MDA 含量明显下降, SOD 活性和 GSH 含量明显上升(表 2, $P=0.000$),提示 ALR 能明显改善横纹肌溶解致 AKI 大鼠的氧化应激损伤。

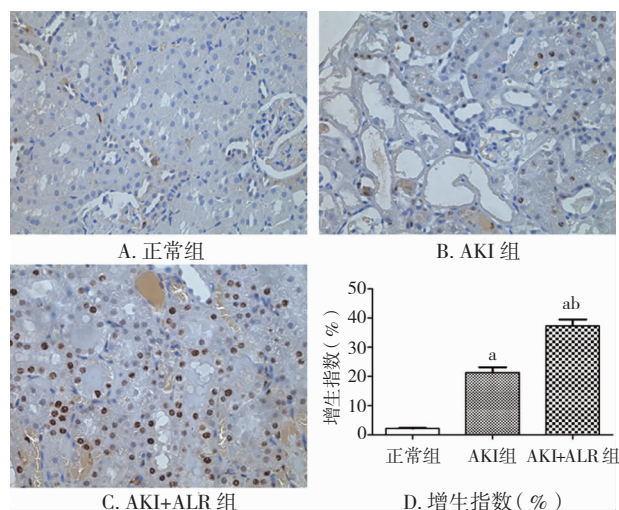
表 2 ALR 对 AKI 大鼠氧化应激的影响
Tab.2 Effects of ALR on renal oxidative stress

组别	MDA(mmol/mg)	SOD(U/mg)	GSH(mg/g)
正常组	6.28 ± 1.16	133.03 ± 9.47	26.68 ± 2.33
AKI 组	25.35 ± 4.04 ^a	38.40 ± 6.37 ^a	8.10 ± 1.28 ^a
AKI+ALR 组	13.71 ± 1.55 ^{ab}	78.42 ± 6.10 ^{ab}	16.00 ± 1.47 ^{ab}
<i>F</i> 值	110.270	323.130	266.570
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: a, 与正常组相比较, $P=0.000$; b, 与 AKI 组比较, $P=0.000$

2.4 ALR 对 AKI 大鼠的肾小管上皮细胞增殖的影响

在正常组中,仅见少量 PCNA 阳性的肾小管上皮细胞, 增生指数为 2.21 ± 0.44 (图 2A)。与正常组相比,AKI 组 PCNA 阳性细胞明显增多, 主要分布在皮质区和皮髓交界处(图 2B), 增生指数上升(21.78 ± 3.80 , 图 2B、D, $P=0.000$)。与 AKI 组相比,AKI+ALR 组肾组织中 PCNA 阳性细胞增多更明显, 增生指数更加明显(37.35 ± 5.30 , 图 2C、D, $P=0.000$)。



a: 与正常组相比较, $P=0.000$; b: 与 AKI 组比较, $P=0.000$

图 2 ALR 对 AKI 大鼠肾小管上皮细胞增殖的影响

Fig.2 Effects of ALR on renal tubular epithelial cell proliferation in AKI rats

3 讨论

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是临床常见的急危重症,其发病率高,全球每年约有 1.3 亿

患者发生 AKI,急诊入院的患者中 AKI 的发生率约为 20%,ICU 患者中 AKI 的发病率高达 60%;AKI 死亡率高,超过乳腺癌、前列腺癌、心衰及糖尿病患者死亡率的总和;AKI 也是慢性肾脏病的重要危险因素,长期以来严重威胁着人们的生命健康^[8]。肾前性、肾性、肾后性因素均可以引起 AKI,临床上最常见的原因因为肾缺血和肾中毒,而横纹肌溶解症所致 AKI 包括肾中毒和肾缺血 2 种主要因素参与。AKI 发病机制复杂,不同原因所致 AKI 的机制不同,包括氧化应激损伤和炎症反应损伤等因素,最终导致肾小管上皮细胞损伤、坏死。大多数 AKI 尽早干预是可以治愈的,而 AKI 的修复主要依赖再生的肾小管上皮细胞取代损伤坏死的肾小管上皮细胞^[9]。目前常采用双侧后腿肌内注射甘油制作横纹肌溶解致 AKI 的动物模型。在本实验中,给予 AKI 组大鼠注射甘油 48 h 后,血肌酐、尿素氮明显上升,肌酸激酶明显升高,肾组织切片可见典型的肾小管损伤、坏死,蛋白尿管型和肾间质水肿,提示成功复制了横纹肌溶解致 AKI 的大鼠模型。本课题组前期研究已经证实腹腔注射重组人 ALR(rhALR)能够达到肾脏且能发挥作用^[10]。因此,本研究中采取腹腔内注射 rhALR 观察 ALR 对甘油所致 AKI 是否具有保护作用。结果发现,与正常组相比,正常大鼠单纯注射 rhALR 并不会对大鼠肾组织结构和功能产生影响;但与 AKI 组相比,AKI 模型组大鼠同时给予注射 rhALR 后,血 BUN 及 Scr 明显降低,肌酸激酶水平明显下降,提示 ALR 可以改善甘油注射所致 AKI 大鼠的肾功能和减轻肌酸激酶对肾脏的毒性作用;同时发现,在给予 rhALR 处理后,肾组织的病理损伤程度减轻,肾小管损伤分数明显下降。以上结果提示 ALR 能够减轻甘油注射所致 AKI 大鼠的肾脏结构损伤和功能下降,对横纹肌溶解所致 AKI 具有保护作用。

横纹肌溶解症所致 AKI 的发病机制复杂,主要是受损肌细胞释放肌红蛋白、肌酸激酶等细胞内容物至血循环,引起肾内血管收缩、管型形成致使肾小管堵塞和肌红蛋白对肾小管细胞的直接毒性。肌红蛋白可选择性降低大鼠肾脏髓质血流及氧供,促进氧化应激损伤;另外,肌红蛋白本身具有类似过氧化物酶的活性,可以直接导致脂质、生物分子过氧化,大量的活性氧通过脂质过氧化反应损伤肾脏,诱导产生 MDA 可使蛋白质及 DNA 发生聚合而损

伤肾脏,作为拮抗其作用的 SOD 的活性和 GSH 的含量却下降,因此,改善肾脏氧化应激损伤是治疗横纹肌溶解所致 AKI 的重要环节^[11-12]。本研究发现,在横纹肌溶解所致 AKI 大鼠模型中,MDA 的产量增加,SOD 的活性和 GSH 的产生明显下降,再次验证了氧化应激是横纹肌溶解所致 AKI 的重要发病机制。氧化应激是线粒体损伤的启动环节,而 ALR 能够减少细胞活性氧的产生而对线粒体具有保护作用,提示 ALR 具有抗氧化应激作用^[13],最近的动物实验证实 ALR 在脂肪肝模型中具有抗氧化应激作用^[14],但 ALR 在其他器官中是否具有抗氧化应激作用没有得到验证。本课题组前期细胞实验提示 ALR 在体外培养的肾小管上皮细胞可能具有抗氧化作用^[6],在本研究中给予 AKI 大鼠同时注射 rhALR 后,发现大鼠肾组织中 MDA 含量下降,SOD 活性及 GSH 水平明显增高,提示 ALR 能够增加肾组织 SOD 活性及 GSH 的合成,抑制 MDA 的产生,从而减轻氧化应激反应而对横纹肌溶解所致 AKI 发挥保护作用。

横纹肌溶解症所导致的肾内血管收缩、管型形成和肌红蛋白对肾小管细胞的直接毒性,其最直接的结果是引起肾小管上皮细胞损伤、坏死。实验证实,促进促进残存肾小管上皮细胞增殖对横纹肌溶解所致 AKI 动物模型具有保护作用^[1,15]。ALR 和 Erv1 属于同一蛋白家族,它们对于维持线粒体功能和生物合成具有重要作用,既往研究发现 ALR 能够促进损伤肝细胞再生而对急性肝衰竭具有保护作用^[3]。本课题组前期研究发现 ALR 能够促进体外培养的肾小管上皮细胞增殖,提示 ALR 可能对横纹肌溶解损伤后残存的肾小管有促增殖作用。PCNA 是一种在增殖活跃的细胞中表达高的核蛋白,它可作为反应细胞增殖能力的标志物^[16]。在本实验中,AKI 组 PCNA 较正常组肾组织有轻度表达上升,提示肾小管具有再生功能,存在低水平的代偿性增殖。相比于 AKI 组,AKI+ALR 组 PCNA 表达明显增加,提示 ALR 可通过促进肾小管上皮细胞增殖达到促进横纹肌溶解所致 AKI 的恢复,其促进肾小管上皮细胞增殖机制有待进一步研究。

综上所述,本研究首次证实 ALR 能明显改善横纹肌溶解剂致 AKI 大鼠模型的肾功能和肾脏病理损伤,对 AKI 大鼠肾脏有明显的保护作用,其保护作用机制可能与其抑制肾脏氧化应激和促进肾小管上皮细胞增殖有关。

参 考 文 献

- [1] Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction; a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 135.
- [2] Kim JH, Lee DW, Jung MH, et al. Macrophage depletion ameliorates glycerol-induced acute kidney injury in mice[J]. Nephron Exp Nephrol, 2014, 128(1-2): 21-29.
- [3] Nalesnik MA, Gandhi CR, Starzl TE. Augmenter of liver regeneration; a fundamental life protein[J]. Hepatology, 2017, 66(1): 266-270.
- [4] Liao XH, Zhang L, Tang XP, et al. Expression of augmenter of liver regeneration in rats with gentamicin-induced acute renal failure and its protective effect on kidney[J]. Ren Fail, 2009, 31(10): 946-955.
- [5] Liao XH, Chen GT, Li Y, et al. Augmenter of liver regeneration attenuates tubular cell apoptosis in acute kidney injury in rats; the possible mechanisms[J]. Ren Fail, 2012, 34(5): 590-599.
- [6] Xia N, Yan RY, Liu Q, et al. Augmenter of liver regeneration plays a protective role against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in renal proximal tubule cells[J]. Apoptosis, 2015, 20(4): 423-432.
- [7] Murray C, Markos F, Snow HM, et al. Effects of fenoldopam on renal blood flow and its function in a canine model of rhabdomyolysis[J]. Eur J Anaesthesiol, 2003, 20(9): 711-718.
- [8] Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer[J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 457-467.
- [9] Lombardi D, Becherucci F, Romagnani P. How much can the tubule regenerate and who does it? An open question[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(8): 1243-1250.
- [10] Liao XH, Zhang L, Liu Q, et al. Augmenter of liver regeneration protects kidneys from ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(9): 2921-2929.
- [11] Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA, et al. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis[J]. Chem Biol Interact, 2016, 256: 64-70.
- [12] Shi Y, Xu L, Tang J, et al. Inhibition of HDAC6 protects against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(3): F502-F515.
- [13] Balogh T, Lörincz T, Stiller I, et al. The level of ALR is regulated by the quantity of mitochondrial DNA[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(2): 431-417.
- [14] Weng J, Li W, Jia X, et al. Alleviation of ischemia-reperfusion injury in liver steatosis by augmentin of liver regeneration is attributed to antioxidation and preservation of mitochondria[J]. Transplantation, 2017, 101(10): 2340-2348.
- [15] Tang J, Yan Y, Zhao TC, et al. Class I HDAC activity is required for renal protection and regeneration after acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(3): F303-F316.
- [16] Choe KN, Moldovan GL. Forging ahead through darkness: PCNA, still the principal conductor at the replication fork[J]. Mol Cell, 2017, 65(3): 380-392.