

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.014

基于网络药理学的甲泼尼龙治疗腹膜纤维化作用机制研究*

蔡家驹,戴卫波[△],吴惠妃,叶秋明,萧俊祺

(广东省中山市中医院,广东 中山 528400)

摘要:目的 探讨甲泼尼龙(MP)多靶点、多途径治疗腹膜纤维化(PF)的作用机制。方法 采用计算机检索 PubChem, Swiss Target Prediction 等数据库中有关 MP 的作用靶点,并利用 GeneCards 及 OMIM 等数据库筛选 PF 的靶点基因,绘制 Venn 图,确定 MP 和 PF 的共同靶点基因,采用 Cytoscape 构建化学成分-疾病-作用靶点相互作用网络,并采用 R 软件进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。结果 共收集 100 个 MP 作用靶点,预测 2 104 个 PF 疾病靶点;其中,MP 有 65 个潜在靶点可治疗 PF,包括白细胞介素 6(IL-6)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、表皮生长因子受体(EGFR)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)等。通过 GO 功能富集筛选出 19 条分析信息;通过 KEGG 通路富集分析确定了 7 条作用通路,如蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、MAPK 信号通路及 EGFR 信号通路等。结论 MP 可能具有抗 PF 作用,其作用机制与 IL-6, mTOR, EGFR, MAPK 通路等相关。

关键词:网络药理学;甲泼尼龙;腹膜纤维化;作用机制

中图分类号:R965;R977.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0050-06

Mechanism of Methylprednisolone in the Treatment of Peritoneal Fibrosis Based on Network Pharmacology

CAI Jiaju, DAI Weibo, WU Huihui, YE Qiuming, XIAO Junqi

(Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong, China 528400)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of methylprednisolone(MP) in the multi-target and multi-channel treatment of peritoneal fibrosis(PF). **Methods** The potential targets of MP were collected from PubChem, Swiss Target Prediction and other databases, and the target genes of PF were screened by GeneCards, OMIM and other databases. Then the common target genes of MP and PF were verified by creating a Venn diagram, and the protein-protein interaction(PPI) network of ingredient-disease-target was established via Cytoscape. Besides, GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were implemented by R software. **Results** A total 100 MP targets were collected and 2 104 PF disease targets were predicted. Among them, MP has 65 potential targets that could treat PF, including interleukin-6(IL-6), mitogen-activated protein kinase 3(MAPK3), mitogen-activated protein kinase 1(MAPK1), epidermal growth factor receptor(EGFR), mammalian target of rapamycin(mTOR), mitogen-activated protein kinase 14(MAPK14) and so on. A total of 19 items of analysis information were screened by GO function enrichment analysis. Seven pathways were identified by KEGG pathway enrichment analysis, such as protein serine/threonine kinase activity, protein tyrosine kinase activity, MAPK signaling pathway and EGFR signaling pathway. **Conclusion** MP may have an effect on PF, and its mechanism is related to IL-6, mTOR, EGFR and MAPK pathways.

Key words: network pharmacology; methylprednisolone; peritoneal fibrosis; mechanism

腹膜纤维化(PF)为长期腹膜透析(PD)患者的主要和严重并发症,是导致 PD 失败的主要原因^[1],目前仍缺乏有效的防治措施。甲泼尼龙(MP)属糖皮质激素,具有抑制结缔组织中成纤维细胞增生及胶原合成的作用,可用于治疗以增生为主的慢性炎症,如肺间质纤维化^[2]。网络药理学可借助分子生物学和相关数据库信息,从组织水平预测药物对疾病治疗作用的机制^[3]。本研究中采用网络药理学的方法,通过构建并分析化学成分-疾病-作用靶点网络,从整体上揭示 MP 治疗 PF 多靶点、多途径的作用机制,为进一步探讨 MP 治疗 PF 的疗效提供参

考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 运用数据库和工具

数据库: PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), GeneCards(<https://www.GeneCards.org/>), OMIM(<https://omim.org/>), STRING v11.0 (<http://String-db.org/>)。工具: Bioconductor(<http://www.Bioconductor.org/>), R v3.6.3 软件 (<https://www.r-project.org/>), Cytoscape v3.7.2 软件 (<http://>

*基金项目:广东省中山市医学科研项目[2019A020479]。

第一作者:蔡家驹,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)020-89980217(电子信箱)365692286@qq.com。

[△]通信作者:戴卫波,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电话)020-88815106(电子信箱)daiweibo007@163.com。

Cytoscape. org/)。

1.2 化学成分作用靶点预测

通过 PubChem 数据库检索 MP 的化学结构,并以 sdf 格式保存其 2D 结构,然后将 sdf 文件导入 Swiss Target Prediction 数据库中,限定研究物种为人类 (Homosapiens),查询 MP 的潜在作用靶点信息。

1.3 疾病靶点预测

以“Peritoneal Fibrosis”作为关键词,在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库中分别检索,查找与 PF 相关的基因,合并相关数据库,删除重复和假阳性基因,获得 PF 的作用靶点信息数据集。

1.4 化学成分-疾病-作用靶点预测

采用编程软件 R v3.6.3 编写命令代码,分别导入 1.2 与 1.3 项下所得相关靶点信息文件,并绘制 Venn 图,获得 MP 靶点基因和 PF 靶点基因交集文件,用于网络构建与分析。

1.5 化学成分-疾病-作用靶点网络构建和分析

根据 1.4 项下的作用靶点预测结果,使用 Cytoscape 3.7.2 软件构建化学成分-疾病-作用靶点网络,节点代表药物、疾病及作用靶点;边分别用连接药物与作用靶点、疾病与作用靶点,体现化学成分-疾病-作用靶点间的联系。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建和分析

利用 STRING v11.0 数据库导入 MP 和 PF 的共同靶点基因文件,限定研究物种为人类(Homosapiens),搜索获得 PPI 网络,并以 tsv 格式文件导出。将该文件中 node1, node2, Combined score 信息分别导入 Cytoscape v3.7.2 软件,构建 PPI 网络,然后利用该软件的插件 Network Analyzer 分析网络拓扑参数,获取节点度 (degree)、介数中心性(BC)、紧密中心性(CC)等网络信息。

1.7 靶点生物功能注释分析

Bioconductor 是一个通过应用编程软件 R 对高通量基因组数据进行分析 and 解释的工具。首先加载 Bioconductor 的 ClusterProfiler 包,然后导入作用靶点的基因数据并运行代码,对化学成分-疾病-作用靶点网络中的基因进行基因本体(GO)功能注释,以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,设定 $P < 0.01$ 为有显著性,将结果分别以柱状图和气泡图形式呈现,并根据富集因子值分析核心通路的富集程度,展示 MP 治疗 PF 的作用通路。

2 结果

2.1 化学成分靶点预测结果

利用 Swiss Target Prediction 数据库合并重复数据后,共收集到 MP 的潜在靶点 100 个。其中,核受体占 26.7%,分泌蛋白占 20.0%,酶占 13.3%。详见图 1。MP

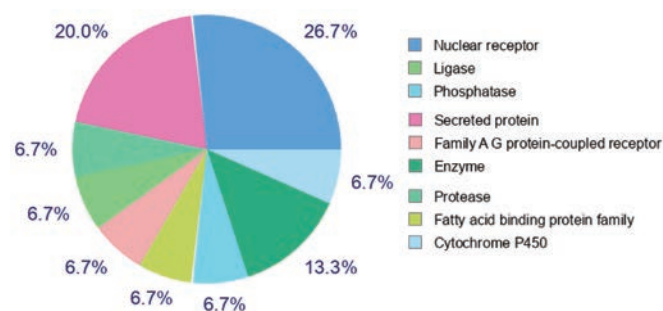


图 1 MP 潜在靶点分类

Fig. 1 Classification of potential targets of MP

表 1 MP 占比前 10 位作用靶点基因

Tab. 1 Top 10 MP target genes

基因名称	靶点	Uniprot ID	靶点类型	概率
NR3C1	Glucocorticoid receptor	P04150	Nuclear receptor	1.000 000 000
SERPINA6	Corticosteroid binding globulin	P08185	Secreted protein	0.999 994 295
IL-6	Interleukin-6	P05231	Secreted protein	0.985 328 511
AR	Androgen Receptor	P10275	Nuclear receptor	0.985 328 511
NR3C2	Mineralocorticoid receptor	P08235	Nuclear receptor	0.985 328 511
ADAM17	ADAM17	P78536	Protease	0.985 328 511
GLUL	Glutamine synthetase	P15104	Ligase	0.985 328 511
GPBAR1	G-protein coupled bile acid receptor 1	Q8TDU6	Family A G protein-coupled receptor	0.985 328 511
FABP1	Fatty acid-binding protein, liver (by homology)	P07148	Fatty acid binding protein family	0.985 328 511
SHBG	Testis-specific androgen-binding protein	P04278	Secreted protein	0.321 304 812

占比居前 10 位的作用靶点基因见表 1。

2.2 PF 靶点预测结果

检索 GeneCards 和 OMIM 数据库,合并数据并剔除重复靶点后,共获得 2 104 个 PF 疾病靶点基因。靶点类型主要为蛋白质(Protein Coding)和 RNA 基因(RNA Gene)。按相关性得分大小列出前 10 位靶点基因,详见表 2。

表 2 PF 相关性居前 10 位的作用靶点基因

Tab. 2 Top 10 PF target genes

基因名称	说明	Uniprot ID	类别	相关性得分(分)
CFTR	CF Transmembrane Conductance Regulator	P13569	Protein Coding	109.57
TGF- β_1	Transforming Growth Factor Beta 1	P01137	Protein Coding	62.92
TNF	Tumor Necrosis Factor	P01375	Protein Coding	62.65
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase	O14746	Protein Coding	47.32
CCN2	Cellular Communication Network Factor 2	P29279	Protein Coding	44.16
MUC1	Mucin 1, Cell Surface Associated	P15941	Protein Coding	42.26
TP53	Tumor Protein P53	P04637	Protein Coding	41.25
SERPINE1	Serpin Family E Member 1	P05121	Protein Coding	41.23
IL-6	Interleukin 6	P05231	Protein Coding	40.00
ALB	Albumin	P02768	Protein Coding	38.13

2.3 化学成分-疾病-作用靶点预测结果

将 MP 及 PF 各自的作用靶点信息导入编程软件 R,通过绘制 Venn 图,共获得 65 个共同靶点基因(见图 2)。分别为白细胞介素 6(IL-6)、表皮生长因子受体

(EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),以及 TJP1, ALOX12, SOD2, CCNE1, MUC1, RAB7A, HBB, DICER1, NR3C1, AR, ADAM17, GLUL, GPBAR1, SHBG, PGR, CYP19A1, HSD11B2, NOS2, ADORA3, ESR2, PTGS1, CDC25A, PRKCA, MPO, TKT, CA12, CDK1, CREBBP, XIAP, RBP4, MAP3K5, JAK1, MAP2K1, SLC5A1, HLCS, ALPL, GRK2, CNR1, EIF2AK3, JAK2, PTPN11, ERBB2, ERBB4, PARP1, ADK, MAP3K8, SLC18A3, ALOX5, CDK2, KIT, FLT3, PIM1, KDR, MAP2K2, PIK3CA, ALK, ADORA1, OPRM1, TTR。

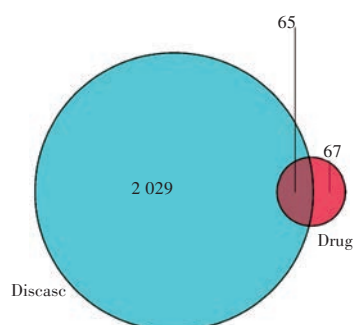


图 2 65 个共同靶点基因的 Venn 图

Fig. 2 Venn diagram of 65 common target genes

2.4 化学成分 - 疾病 - 作用靶点网络分析

使用 Cytoscape v3.7.2 软件导入 MP 与 PF 的共同靶点基因,建立化学成分 - 疾病 - 作用靶点网络关系图(见图 3)。

2.5 PPI 网络分析

将 MP 与 PF 的共同靶点基因导入 STRING v11.0 数据库中,获取一个包含 65 个节点和 383 条边的 PPI 网络(见图 4)。采用 Cytoscape v3.7.2 软件分析其拓扑性质,一般认为节点度(degree)值不低于所有节点度 2 倍中位数的节点,即对整个网络具有重要贡献意义。65 个共同靶点中,degree 值大于中位数(degree = 12) 2 倍的靶点共有 8 个(见表 3)。

2.6 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析结果

为进一步阐明 MP 对 PF 的作用机制,利用 Bioconductor 输入代码,对化学成分 - 疾病 - 作用靶点网络中的 65 个靶点进行 GO 功能注释,结果共获得 53 个条目,其中具有显著意义($P < 0.01$)的有 19 条。由图 5 和图 6 可见,MP 靶点主要富集在 protein serine/threonine kinase activity(GO:0004674),protein tyrosine kinase activity(GO:0004713),phosphatase binding(GO:0019902),transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity(GO:0004714),transmembrane receptor protein kinase activity(GO:0019199),steroid binding(GO:0005496),heme

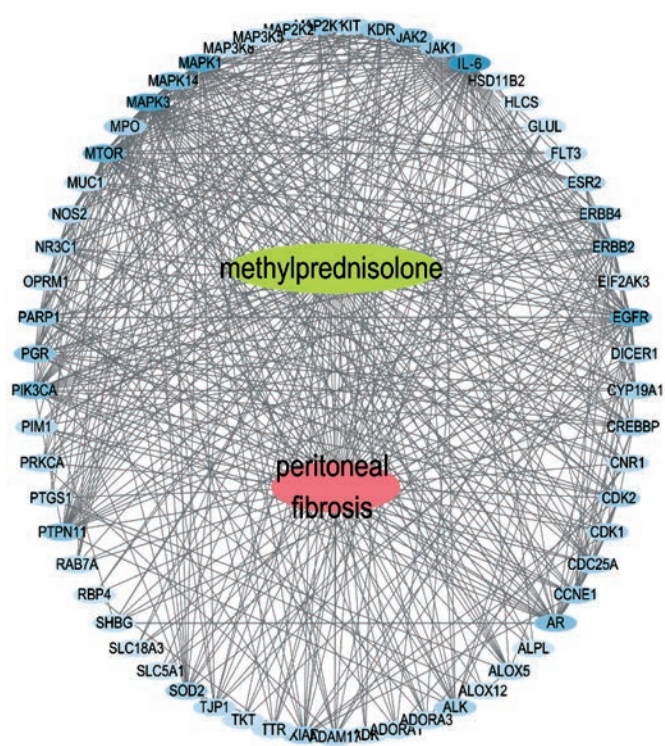


图 3 化学成分 - 疾病 - 作用靶点网络关系图

Fig. 3 PPI network diagram of ingredient - disease - target

binding(GO:0020037), protein phosphatase binding(GO:0019903), tetrapyrrole binding(GO:0046906), hormone receptor binding(GO:0051427)等生物过程中。此外,通过 KEGG 分析富集到 MP 与 PF 治疗靶点相关的基因通路共 10 条(图 7 和图 8),具有显著意义($P < 0.01$)的有 7 条,包括 MAPK signaling pathway(hsa04010),EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance(hsa01521),Rap1 signaling pathway(hsa04015),Ras signaling pathway(hsa04014),ErbB signaling pathway(hsa04012),Endocrine resistance(hsa01522),Platinum drug resistance(hsa01524)等。

3 讨论

本研究中通过网络药理学的方法,利用多个在线数据库,收集到 100 个不重复的 MP 作用靶点,并预测到 2104 个不重复的 PF 疾病靶点,通过绘制 Venn 图得到 65 个共同靶点基因,并以此构建了化学成分 - 疾病 - 作用靶点网络,获得了 1 个具有 65 个节点和 383 条边的 PPI 关系网络;网络分析结果显示,在 65 个作用靶点中,degree 值大于 24 的靶点有 8 个,包括 IL-6, MAPK3, MAPK1, EGFR, mTOR, MAPK14 等;此外,通过 GO 功能注释和 KEGG 富集分析,对 65 个共同靶点基因进行了分析,并根据 $P < 0.01$ 确定了 19 条 GO 分析信息及 7 条作用通路,如蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、MAPK 信号通路和 EGFR 信号通路等。

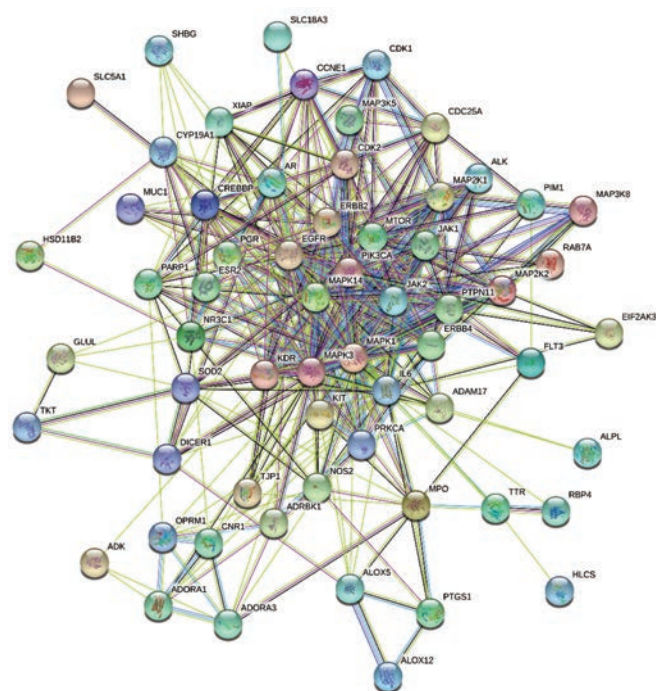


图 4 65 个共同靶点 PPI 网络分析图

Fig. 4 PPI network diagram of 65 common target

IL-6 是一种多效性细胞因子,能刺激细胞生长,促进细胞外基质增生,参与炎症反应。IL-6 可由成纤维细胞、间皮细胞和血管内皮细胞等多种细胞生成。在 PD 过程中,腹腔会局部产生 IL-6,且在产生腹膜炎时明显升高^[4-5]。经常性炎症反应可激活适应性免疫反应,使基质中的细胞因子信号转导发生改变,从而导致纤维化和慢性炎症^[6]。上皮间质分化(EMT)是指上皮细胞转化为具有间质表型细胞的生物学过程,在慢性炎症和多种纤维化疾病中发挥重要作用^[7]。研究证实,IL-6 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路,诱导人腹膜间皮细

表 3 PPI 网络分析结果 (degree > 24)

Tab. 3 Results of PPI network analysis(degree > 24)

靶点名称	degree 值	BC	CC
IL-6	48	0.087 443 66	0.815 789 47
MAPK3	43	0.051 013 12	0.765 432 10
MAPK1	38	0.032 528 56	0.720 930 23
EGFR	37	0.033 369 18	0.712 643 68
mTOR	34	0.024 942 31	0.688 888 89
PIK3CA	27	0.011 952 63	0.639 175 26
MAPK14	27	0.012 935 45	0.639 175 26
ERBB2	26	0.008 618 00	0.632 653 06

胞(HPMC)发生 EMT,最终引起 PF^[8]。糖皮质激素具有明显的抗炎作用,可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-6, IL-8 等多种炎性细胞因子生成。因此,MP 可能通过调控 IL-6 起到抑制 PF 的作用。

mTOR 是位于磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸激酶 (PI3K/AKT) 通路下游的一种重要的丝氨酸/苏氨酸激酶, 在细胞内作为功能性亚基参与 mTORC1 和 mTORC2 2 种复合体的形成。mTORC1 可被生长因子、氨基酸、氧、能量等激活, 通过影响 mRNA 翻译, 蛋白质、脂质和核苷酸的合成, 细胞自噬等生物过程调控细胞的生长代谢^[9]。mTORC2 的功能主要体现在细胞存活、迁移等方面^[10]。研究显示, PI3K - AKT - mTOR 信号通路的异常与多种纤维化性疾病有关, 如肺纤维化^[11]、肾脏纤维化^[12]等。转化生长因子 β_1 (TGF - β_1) 是公认的强致纤维化因子。近年来有学者发现, HPMC 在 TGF - β_1 的刺激下, mTOR 信号通路活化及纤维化改变, 提示 mTOR 信号通路也参与到 PF 的发生、发展过程中^[13]。据此推测, 调控 mTOR 通路可能是 MP 治疗 PF 的一个重要途径。

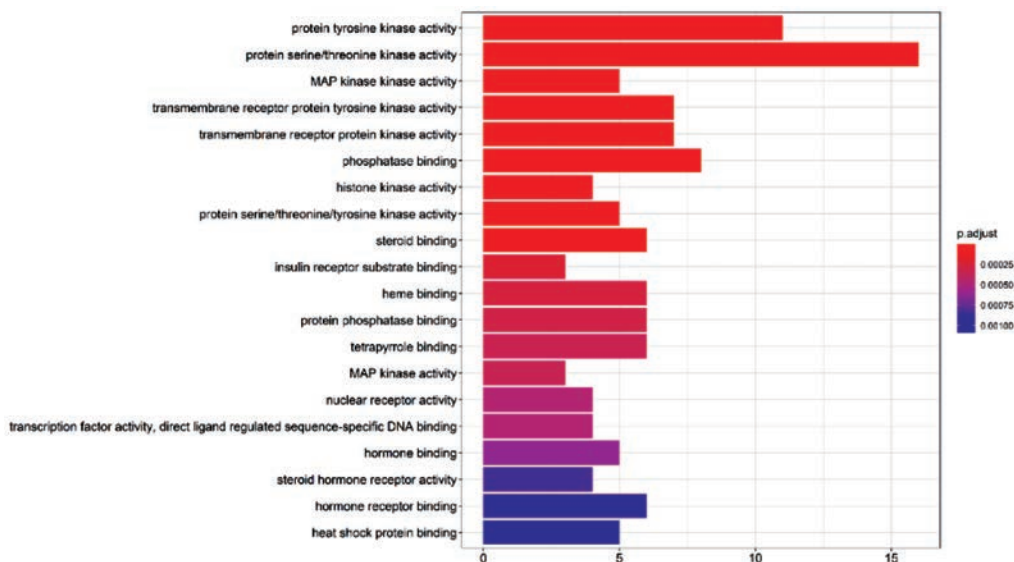


图 5 65 个共同靶点的 GO 分析结果柱状图

Fig. 5 A bar chart of GO enrichment analysis of 65 common targets

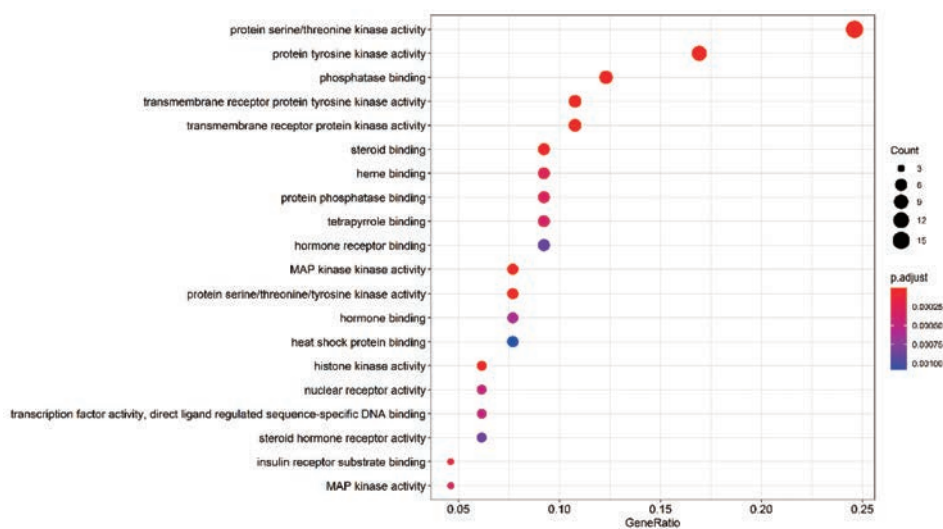


图 6 65 个共同靶点的 GO 分析结果气泡图

Fig. 6 A bubble chart of GO enrichment analysis of 65 common targets

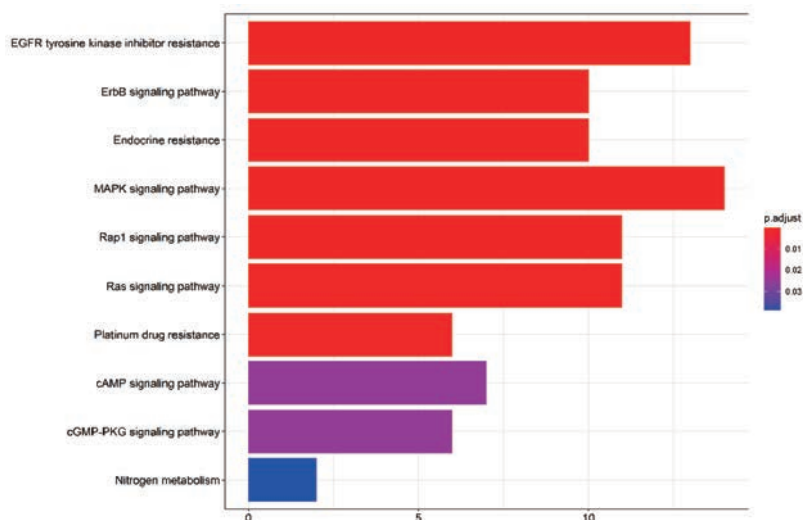


图 7 65 个共同靶点的 KEGG 通路富集分析结果柱状图

Fig. 7 A bar chart of KEGG enrichment analysis of 65 common targets

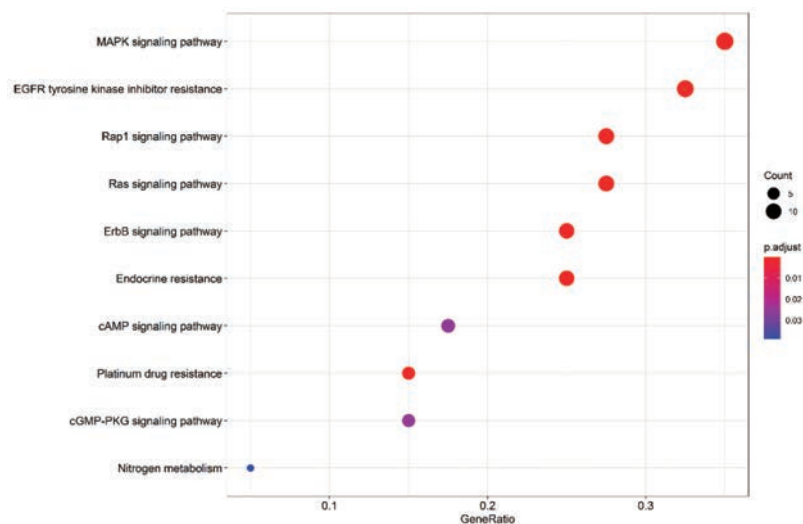


图 8 65 个共同靶点的 KEGG 通路富集分析结果气泡图

Fig. 8 A bubble chart of KEGG enrichment analysis of 65 common targets

根据 KEGG 通路富集分析结果, MAPK 通路富集基因最多, 如 PPI 网络分析中 degree 值较高的靶点 MAPK3 (ERK1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 α) 均属 MAPK 家族成员。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路主要有细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2)、Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 p38 3 条通路。ERK1/2 通路可调控细胞的生长和分化, JNK 和 p38 通路在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用。研究显示, ERK1/2 和 p38 信号通路均参与了 PF 的发病过程^[14-17], 两者在 TGF- β_1 致 HPMC 细胞外基质过度表达中起调控作用^[15-17]。因此, MP 可能通过作用于 MAPK 通路中的 ERK1/2 和 p38 信号通路, 实现对 PF 的调控。

EGFR 是一种具有酪氨酸激酶活性的受体, 受表皮生长因子 (EGF) 和 TNF- α 等配体的激活后, 通过信号转导将有丝分裂的信号从细胞表面传到细胞核内, 从而调节细胞的生长、增殖、分化等生理过程。研究发现, PD 患者的 HPMC 表达 EGFR 及其配体 EGF^[18], EGFR 信号通路的激活参与了 HPMCs 的 EMT 过程^[19], 给予 EGFR 阻断剂后可减少 PF 程度^[19-20]。由此推测, MP 可能也通过干扰 EGFR 信号通路的激活机制而起到抑制 PF 的作用。

综上所述, 采用网络药理学的方法, 通过构建化学成分-疾病-作用靶点相互作用网络, 发现 MP 可能具有抗 PF 的作用, 其作用机制与 IL-6, mTOR, EGFR, MAPK 通路等相关。

参考文献

- [1] BROWN EA, BARGMAN J, VAN BIESEN W, et al. Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis - Position Paper for ISPD: 2017 Update[J]. Perit Dial Int, 2017, 37(4): 362-374.
- [2] 刘宝欣, 张蕾, 秦吉祥, 等. 甲波尼龙对哮喘患者气道纤维化相关细胞因子表达的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(1): 58-61.
- [3] 周文霞. 网络药理学研究进展和发展前景[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 760-762.
- [4] PECOITS-FILHO R, BÁRÁNY P, LINDHOLM B, et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(9): 1684-1688.
- [5] BARRETO DL, COESTER AM, NOORDZIJ M, et al. Variability of effluent cancer antigen 125 and interleukin-6 determination in peritoneal dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11): 3739-3744.
- [6] FIELDING CA, JONES GW, MCLOUGHLIN RM, et al. Interleukin-6 Signaling Drives Fibrosis in Unresolved Inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(1): 40-50.
- [7] AROEIRA LS, AGUILERA A, SANCHEZ-TOMERO JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(7): 2004-2013.
- [8] XIAO J, GONG YN, 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.
- [9] KIM J, GUAN KL. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth[J]. Nature Cell Biology, 2019, 21(1): 63-71.
- [10] OH WJ, JACINTO E. mTOR complex 2 signaling and functions[J]. Cell Cycle, 2011, 10(14): 2305-2316.
- [11] 桂耀松. mTOR 信号通路参与肺纤维化发病的机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [12] 钟利平, 麻志恒, 余柯娜, 等. 抗纤灵方通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路干预肾纤维化机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 126-129.
- [13] 左晶晶. 腹膜透析相关性腹膜炎危险因素及 mTOR 在腹膜纤维化的作用研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [14] WANG X, LI XY, YE L, et al. Smad7 inhibits TGF- β_1 -induced MCP-1 upregulation through a MAPK/p38 pathway in rat peritoneal mesothelial cells[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(3): 899-907.
- [15] 樊敏, 段绍斌, 彭佑铭, 等. 丝裂素活化蛋白激酶信号通路在人腹膜纤维化的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(5): 292-296.
- [16] KIRIBAYASHI K, MASAKI T, NAITO T, et al. Angiotensin II induces fibronectin expression in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2 and p38 MAPK[J]. Kidney International, 2005, 67(3): 1126-1135.
- [17] 黄文, 李占园, 徐晓燕, 等. P38MAPK 信号通路在高糖导致人腹膜间皮细胞 PARP-1 激活、细胞外基质聚集及转分化的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 865-869.
- [18] FAULL RJ, STANLEY JM, FOWER DA, et al. HB-EGF is produced in the peritoneal cavity and enhances mesothelial cell adhesion and migration[J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 614-624.
- [19] WANG L, LIU N, XIONG CX, et al. Inhibition of EGF Receptor Blocks the Development and Progression of Peritoneal Fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2631-2644.
- [20] XIONG CX, LIU N, SHAO XF, et al. Delayed administration of suramin attenuates peritoneal fibrosis in rats[J]. BMC Nephrology, 2019, 20(1): 411.

(收稿日期: 2020-07-23; 修回日期: 2021-01-28)