

## 丹参注射剂体内外对糖尿病状态下肾小管 AT1 表达的影响

邵福平<sup>1</sup>, 阮旭<sup>1</sup>, 李梦颖<sup>1</sup>, 张孟孟<sup>1</sup>, 杨晔<sup>1,2</sup>, 尹登科<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽合肥 230012; 2. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽合肥 230012; 3. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽合肥 230012)

**摘要:** **目的** 探究丹参注射剂体内外对糖尿病状态下肾小管 AT1 表达的影响。**方法** 采用高糖培养基培养 NRK-52E, Western blot 检测 AT1 蛋白表达。高糖高脂联合 STZ 建立糖尿病大鼠模型, 大鼠随机分为正常组、模型组、氯沙坦组 (20 mg/kg)、丹参注射液组 (2 mL/kg), 腹腔注射丹参注射剂, 1 次/d, 给药 6 周。BCA 法检测尿蛋白水平、自动生化仪分析检测血尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (Scr) 水平, HE 染色观察肾脏结构, IHC 和 Western blot 检测 AT1 蛋白表达。**结果** 丹参注射液可以抑制高糖环境下 NRK-52E 和糖尿病大鼠肾小管 AT1 表达的上调 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 改善糖尿病大鼠 24 h 尿蛋白排泄 ( $P < 0.01$ ), 降低血尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (Scr) 水平 ( $P < 0.01$ ), 减轻糖尿病大鼠肾小管病变。**结论** 丹参注射液对糖尿病肾病改善作用可能与抑制 AT1 表达及改善肾素-血管紧张素系统有关。

**关键词:** 丹参注射液; 肾小管; 糖尿病; AT1

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)05-1169-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.012

## Effects of Danshen Injection on AT1 expression in renal tubules under high glucose environment *in vivo* and *in vitro*

SHAO Fu-ping<sup>1</sup>, RUAN Xu<sup>1</sup>, LI Meng-ying<sup>1</sup>, ZHANG Meng-meng<sup>1</sup>, YANG Ye<sup>1,2</sup>,  
YIN Deng-ke<sup>1,2,3\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui 230012, China; 2. Institute of Pharmaceutical Technology, Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui 230012, China; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Formula, Anhui 230012, China)

**ABSTRACT: AIM** To investigate the effects of Danshen Injection on AT1 expression in renal tubules under high glucose environment *in vivo* and *in vitro*. **METHODS** We cultured NRK-52E in a high-sugar medium, and detected AT1 protein expression by Western blot. Diabetic rat models were established with combinative use of high glucose and high fat diet and STZ. The rats were randomly divided into normal group, model group, losartan group (20 mg/kg), and Danshen Injection groups (2 mL/kg) for intraperitoneal use of Danshen Injection once daily for 6 weeks. The rats were subjected to the detections of urine protein level by BCA method, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) levels by automatic biochemical analyzer, kidney structure by HE. And the AT1 expression was determined by IHC and Western blot. **RESULTS** Danshen Injection inhibited the up-regulation of AT1 expression in renal tubules of diabetic rats, and so was its impact on NRK-52E in high-glucose environment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). To diabetic rats, Danshen Injection also improved their 24 h urinary protein excretion ( $P < 0.01$ ), reduced their levels of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) ( $P < 0.01$ ), and alleviated their renal tubular lesions. **CONCLUSION** The improvement of diabetic nephropathy due to Danshen Injection may be associated with its inhibitory effect on AT1 expression and its efficacy in improving renin-angiotensin system.

**KEY WORDS:** Danshen Injection; diabetic; renal tubule; AT1

收稿日期: 2019-06-20

基金项目: 国家自然科学基金 (81102682); 安徽省自然科学基金 (1708085MH216); 安徽中医药大学探索性基金 (2017HXTS42)

作者简介: 邵福平 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药制剂活性评价研究。Tel: 15077924926, E-mail: 1793464971@qq.com

\* 通信作者: 尹登科 (1977—), 男, 教授, 从事生物体活性成分及作用机制研究。Tel: 15156890963, E-mail: yindengke@sina.com

糖尿病肾病是导致终末期肾病的主要原因,在糖尿病肾病的发生发展过程中,近端小管发挥了重要作用<sup>[1]</sup>。近端小管驱动的炎症反应,不仅会诱导肾小管间质纤维化和肾小管萎缩,还可能引发肾小球硬化<sup>[2]</sup>。肾内肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活与糖尿病肾病密切相关<sup>[3]</sup>,肾小管血管紧张素Ⅱ受体1(AT1)途径的激活会导致促炎介质的产生,细胞内外所形成的活性氧会进一步诱导肾损伤<sup>[4]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体Ⅰ阻断剂(ARB)可减轻糖尿病肾病<sup>[5-6]</sup>。但是这些药物疗效仍然有限,无法阻止糖尿病肾病继续发展为终末期器官衰竭<sup>[7]</sup>。临床上已有报道采用丹参注射液联合替米沙坦治疗糖尿病肾病,结果表明丹参注射液和替米沙坦对糖尿病肾病患者具有良好的协同作用<sup>[8]</sup>。本课题组前期已经证明丹参注射液可以改善肾小管的结构和功能<sup>[9]</sup>,但是对糖尿病肾小管的RAS是否有影响尚不清楚。因此,本课题考察了丹参注射液对高糖诱导的NRK-52E细胞以及糖尿病大鼠肾小管AT1表达的影响。

## 1 材料

1.1 细胞株 NRK-52E细胞购自中国典型培养物保藏中心(武汉)。

1.2 动物 SPF级SD大鼠购自安徽医科大学实验动物中心[动物生产许可证号SCXK(皖)2017-001],体质量100~140g,雄性,所有动物均在25℃下饲养。大鼠可以自由获得标准的啮齿动物饮食和饮用水。所有动物实验均按照安徽中医药大学实验动物伦理委员会指南进行。

1.3 药物与试剂 丹参注射液(中国杭州正大青春宝药业有限公司,批号1705083,生药质量浓度1.5g/mL);链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号LS0130);AT1抗体(美国Abbkine公司,批号ATQJN2001);BCA蛋白质检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号P0012S);RIPA裂解液(北京索莱宝科技有限公司,批号R0020);PV-6000(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号1919D0301)。

1.4 仪器 安稳免调码型血糖仪和血糖试纸条(三诺传感股份有限公司,批号820728);高效液相色谱仪(美国Waters公司);SPECTRA MAX-190型酶标仪(美国MDC公司);倒置生物显微镜(德国Leica公司);DYCZ-24DN型垂直电泳仪(北京六一仪器厂);Amersham Imager 600成像仪

(美国GE公司);Hitachi 7600自动生化分析仪(日本Hitachi公司)。

## 2 方法

2.1 细胞培养 NRK-52E细胞在37℃,含有5%CO<sub>2</sub>的潮湿空气下,采用含10%胎牛血清(FBS)的DMEM培养基培养。将细胞以1×10<sup>6</sup>/孔接种于6孔板中,培养24h,将细胞分为正常组(5.5mmol/L葡萄糖)、模型组(80mmol/L葡萄糖)、丹参注射液组(60、120、240μg/mL)、氯沙坦组(1×10<sup>-5</sup>mol/L氯沙坦)。各组细胞分别采用相应药物处理24h后,收集细胞,-20℃保存。

2.2 糖尿病大鼠模型制备及给药 大鼠适应性喂养1周,随机分为正常组、模型组、丹参注射液组、氯沙坦组。大鼠每日采用高脂饲料(HFD,蔗糖-猪油-奶粉-鸡蛋-一般饲料=30:20:4:2:63)喂养,其中正常组以正常饲料喂养。喂养2周后,腹腔注射STZ溶液(50mg/kg)到高脂饲料喂养的大鼠体内,以10mmol/L柠檬酸盐缓冲液(pH=4.5)为溶剂制备STZ溶液。3d后,测定大鼠血糖浓度,当血糖浓度≥16.7mmol/L时,可被认定为造模成功。丹参注射液组腹腔注射丹参注射液(2mL/kg),氯沙坦组灌胃氯沙坦(20mg/kg)。模型组和正常组大鼠分别每天腹腔注射2mL/kg生理盐水,每周及时记录各大鼠血糖水平。给药6周后,使用洁净的代谢笼收集每只大鼠的尿液,并从腹主动脉收集血液样品。大鼠处死后,摘除肾脏浸泡在10%福尔马林中固定过夜,脱水,包埋,制成蜡块。石蜡切片厚度为5μm,用于后续HE染色和免疫组织化学检测。

2.3 肾功能的生化指标检测 用血糖仪测定血糖。通过Hitachi 7600自动生化分析仪测定血清肌酐(Ser)、血尿素氮(BUN)、血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC),并通过将尿蛋白浓度与24h尿量相乘来计算24h尿蛋白排泄。根据制造商提供的方案,使用BCA蛋白质测定试剂盒测定蛋白质浓度。

2.4 肾组织中AT1表达检测 采用免疫组化。肾组织切片进行AT1免疫组化染色以评估丹参注射液对RAS的影响。首先,采用PBS(10mmol/L,pH=7.2)洗涤3次,5min/次,然后用3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理切片5min,将处理后的切片浸入煮沸的柠檬酸盐缓冲溶液(10mmol/L,pH=6.0)10~15min。然后在室温下用5%牛血清白蛋白封闭30min,加入一抗AT1在4℃温育过夜。次日,用

PBS 重复洗涤 3 次, 根据制造商的说明将切片在聚合物检测系统试剂盒中孵育 20 min, 并通过 DAB 显色液显色, 再采用苏木精进行细胞核染色, 通过脱水, 透明化和固定等步骤后, 甘油封片, 拍照, 每组随机选择 20 个视野, 采用 Image J 软件分析阳性表达值。

**2.5 肾组织及 NRK-52E 细胞 AT1 表达检测** 采用 Western blot 法。RIPA 裂解液裂解细胞或肾组织, 将裂解物离心并收集上清液。用 BCA 蛋白质测定试剂盒测定蛋白质浓度。用 SDS-PAGE 分离蛋白质 (50  $\mu\text{g}$ ), 然后转移到 PVDF 膜上, 用 5% 脱脂奶粉 (含 Tween-20 的 Tris 缓冲盐溶液配制) 在室温下封闭 1 min, 然后孵育一抗, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜。次日洗涤后, 加入二抗在 37  $^{\circ}\text{C}$  温育 1 min。以  $\beta$ -actin 为内参, 使用凝胶成像仪检测蛋白质条带。用 Image J 软件分析条带强度。每组条带以正常组 AT1/ $\beta$ -actin 比值为 1, 其它组与之进行比较从而对各组 AT1 表达进行后续数据分析。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 数据以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示。多组间比较采用单因素方差分析。以  $P\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 丹参注射液对高糖诱导的 NRK-52E 细胞 AT1 蛋白表达的影响** 与正常组比较, 高糖刺激 24 h 后, NRK-52E 细胞 AT1 蛋白表达增加 ( $P<0.01$ ); 与高糖组比较, 丹参注射液组 (120、240  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、氯沙坦可以抑制高糖诱导的 NRK-52E 细胞 AT1 蛋白表达 ( $P<0.01$ )。见图 1。

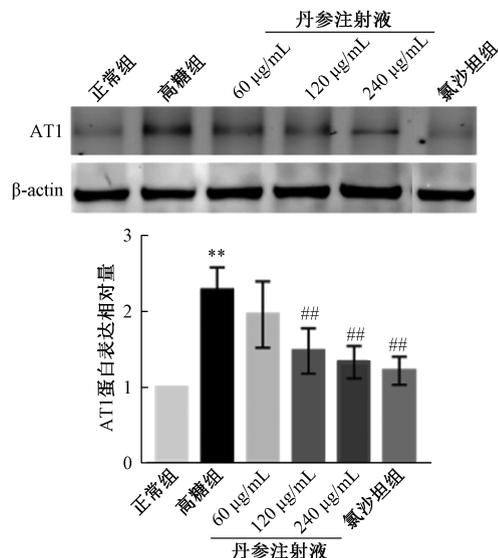
表 1 丹参注射液对糖尿病大鼠蛋白尿及肾功能指标的影响 ( $n=6\sim 8$ )

Tab. 1 Effects of Danshen Injection on proteinuria and renal function of diabetic rats ( $n=6\sim 8$ )

组别	体质量/g	血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	TG/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	TC/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	24 h 尿蛋白排泄/mg	Scr/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	BUN/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
正常组	352 $\pm$ 30	5.44 $\pm$ 0.26	1.63 $\pm$ 0.41	2.95 $\pm$ 0.26	11.75 $\pm$ 4.26	41.23 $\pm$ 2.94	4.69 $\pm$ 0.79
模型组	216 $\pm$ 38**	16.15 $\pm$ 3.18**	4.21 $\pm$ 0.67**	6.74 $\pm$ 1.01**	136.63 $\pm$ 31.57**	58.69 $\pm$ 5.26**	11.35 $\pm$ 2.14**
丹参注射液组	250 $\pm$ 49	14.38 $\pm$ 4.32	2.48 $\pm$ 0.35##	3.13 $\pm$ 0.86##	72.15 $\pm$ 18.48##	38.43 $\pm$ 5.51##	7.64 $\pm$ 1.98##
氯沙坦组	232 $\pm$ 42	15.27 $\pm$ 3.16	4.09 $\pm$ 0.93	6.12 $\pm$ 1.29	85.26 $\pm$ 16.34#	43.78 $\pm$ 6.48##	8.24 $\pm$ 1.37#

注:与正常组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

**3.3 丹参注射液对糖尿病大鼠肾组织形态及 AT1 蛋白表达的影响** 如图 2 所示, 正常肾脏中, 每个肾小球由填充毛细血管的花瓣状分支系统组成, 在血管内皮细胞和系膜细胞中没有发现肥大或增生, 无炎性细胞浸润, 基底膜也未呈现增厚和纤维性肥大; 同时正常肾小管中, 肾小管上皮细胞没有坏死, 管腔中没有外来颗粒。模型组肾小球中出现炎性细胞浸润, 系膜细胞增生, 毛细血管收缩和变窄, 基底膜增厚和纤维化的现象,



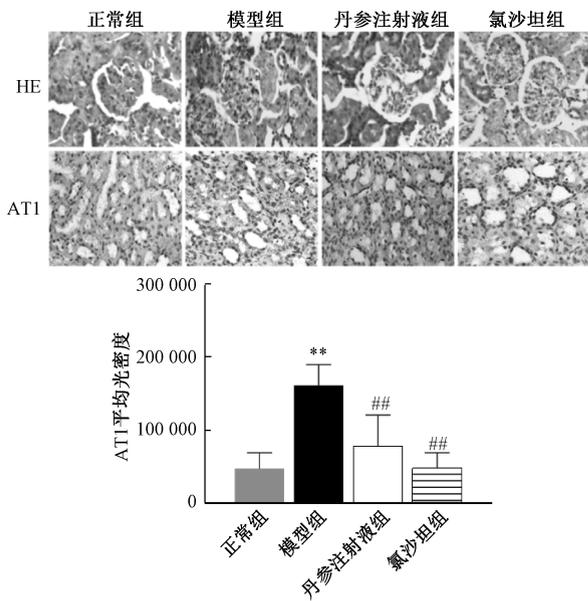
注:与正常组比较,\*\* $P<0.01$ ;与高糖组比较,## $P<0.01$ 。

图 1 丹参注射液对高糖诱导的 NRK-52E 细胞 AT1 蛋白表达的影响 ( $n=3$ )

Fig. 1 Effects of Danshen Injection on AT1 expression in high glucose-induced NRK-52E ( $n=3$ )

**3.2 丹参注射液对糖尿病大鼠蛋白尿水平及肾功能指标的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠血糖、血浆 TG、TC、24 h 尿蛋白排泄、Scr 和 BUN 水平升高 ( $P<0.01$ ), 但体质量降低 ( $P<0.01$ )。给药 6 周后, 与模型组比较, 氯沙坦组大鼠 24 h 尿蛋白排泄、Scr 和 BUN 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 丹参注射液组鼠血浆 TG、TC、24 h 尿蛋白排泄、Scr 和 BUN 水平降低 ( $P<0.01$ ), 氯沙坦组和丹参注射液组对大鼠血糖差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

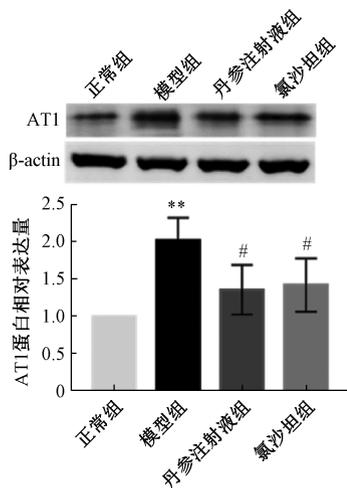
同时周围伴随有肾小管间质纤维化。丹参注射液治疗后, 糖尿病大鼠肾小球和皮质的结构形态与正常组大鼠相似, 肾小球系膜细胞增殖明显减少, 皮质肾小管肥大、扩张, 基底膜增厚情况也显著缓解。免疫组化与 Western blot 结果显示与正常组比较, 模型组肾小管中 AT1 蛋白表达增加 ( $P<0.01$ )。经丹参注射液治疗 6 周后, 丹参注射液 AT1 蛋白表达下降 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 见图 2~3。



注：与正常组比较，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组比较，##  $P < 0.01$ 。HE、IHC， $\times 200$ 。

图2 丹参注射液对糖尿病大鼠肾组织形态及AT1蛋白表达的影响 ( $n = 20$ )

Fig. 2 Effects of Danshen Injection on morphology and AT1 protein expression of renal tissue in diabetic rats ( $n = 20$ )



注：与正常组比较，\*\*  $P < 0.01$ ；与模型组相比，#  $P < 0.05$ 。

图3 丹参注射液对糖尿病大鼠肾组织AT1蛋白表达的影响 ( $n = 3$ )

Fig. 3 Effects of Danshen Injection on AT1 protein expression of renal tissue in diabetic rats ( $n = 3$ )

#### 4 讨论

糖尿病肾病的典型症状是尿蛋白排泄增加，而尿蛋白水平的高低与进展与终末期肾病和心血管疾病的风险分级增加有关<sup>[10]</sup>，高脂血症也是发展为糖尿病性肾病的一种风险因素。因此，高脂饲料喂

养大鼠并腹腔注射STZ通常被用于构建糖尿病模型。模型组大鼠的24 h尿蛋白排泄，BUN和Scr水平显著高于正常组，并且在6周后部分萎缩性小管出现空泡化和狭窄的管腔，具有无序小管上皮细胞。丹参注射液治疗6周后，糖尿病大鼠24 h尿蛋白排泄量和肾功能指数显著降低，平衡血脂异常，但不影响血糖水平，与先前的报道一致<sup>[11]</sup>。HE染色显示，丹参注射液组大鼠皮质肾小管基底膜的肥厚，扩张情况有所改善。因此，降低血脂可能是丹参注射液对糖尿病肾病的治疗作用之一。

RAS是重要的体液调节系统，其广泛地存在于机体组织中，如心脏、肾脏、血管壁等。在体内，当RAS激活时，血管紧张素原在肾素的催化下转化为血管紧张素I (Ang I)，而后又在ACE的关键作用下转化为血管紧张素II (Ang II)，该系统可参与调节肾小球与肾小管之间的平衡，降低肾小球滤过压，影响肾血容量、血压等<sup>[12]</sup>。近期有研究<sup>[13]</sup>表明，RAS是糖尿病肾病主要发病机制之一，同时由于近端肾小管功能主要是通过循环和旁路分泌的Ang II进行调节<sup>[14-15]</sup>，并且在患病状态下诱导钠潴留和肾小管-间质损伤或纤维化<sup>[16]</sup>，所以近端肾小管是肾脏中RAS的主要靶组织之一。本研究发现体外高糖诱导的NRK-52E细胞以及体内糖尿病大鼠皮质肾小管中的AT1表达均与之前的报道一致<sup>[17]</sup>。研究表明，丹参注射液可以有效抑制高糖诱导的NRK-52E细胞以及糖尿病大鼠肾小管中AT1的表达，改善糖尿病大鼠肾脏病变及肾功能。尽管目前还没有发现有关丹参是AT1拮抗剂的报道，但是已有许多文献表明丹参注射剂<sup>[18-19]</sup>或丹参中活性化合物<sup>[20-21]</sup>减弱了Ang II诱导的肾脏损伤。所以丹参干预RAS作用可能是改善糖尿病肾病作用机制之一。

#### 参考文献：

- [1] Gilbert R E. Proximal tubulopathy: prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2017, 66(4): 791-800.
- [2] Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(2): 172-183.
- [3] Rahimi Z. The role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetic nephropathy [J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(2): 178-183.
- [4] Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(9): 1471-1479.

- [ 5 ] 隋超, 陈亚镇, 赖贻旺. 血管紧张素转化酶抑制剂联合 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病效果研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(12): 1437-1438; 1440.
- [ 6 ] Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 861-869.
- [ 7 ] Zhang J, Gu C, Noble N A, et al. Combining angiotensin II blockade and renin receptor inhibition results in enhanced antifibrotic effect in experimental nephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(4): F723-F732.
- [ 8 ] Nie J M, Li H F. Therapeutic effects of injection combined with telmisartan in patients with diabetic nephropathy by influencing collagen IV and fibronectin: a case-control study[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3405-3412.
- [ 9 ] 尹登科, 尹娟娟, 杨 晔, 等. 益气活血法对高糖损伤 NRK-52E 细胞摄取蛋白质的影响[J]. 中药材, 2014, 37(1): 91-94.
- [ 10 ] Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(8): 947-953.
- [ 11 ] 柳 刚, 关广聚, 亓同钢, 等. 丹参对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(6): 459-462.
- [ 12 ] Lin M, Gao P, Zhao T, et al. Calcitriol regulates angiotensin-converting enzyme and angiotensin converting-enzyme 2 in diabetic kidney disease [J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(5): 397-406.
- [ 13 ] Gurley S B, Coffman T M. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(2): 144-152.
- [ 14 ] 孙 静, 刘必成, 阮雄中, 等. 血管紧张素 II 对培养的人近端肾小管上皮细胞结缔组织生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2003, 22(2): 84-88.
- [ 15 ] 周 锋, 陈香美, 王小丹, 等. 介导血管紧张素 II 上调近端肾小管上皮细胞金属蛋白酶组织抑制剂 1 表达的信号分子研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(3): 151-155.
- [ 16 ] Luft F C. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(1): 59-66.
- [ 17 ] Harrison-Bernard L M, Imig J D, Carmines P K. Renal AT1 receptor protein expression during the early stage of diabetes mellitus[J]. *Int J Exp Diabetes Res*, 2002, 3(2): 97-108.
- [ 18 ] Yuan J, Wang X, Chen T, et al. Salvia miltiorrhiza depresses plasminogen activator inhibitor-1 production through inhibition of angiotensin II [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(5): 1005-1015.
- [ 19 ] 阮 旭, 杨 晔, 徐仲儒, 等. 丹参注射液对 Ang II 诱导 NRK-52E 细胞损伤的保护作用[J]. 中成药, 2018, 40(5): 1170-1173.
- [ 20 ] Ling W C, Liu J, Lau C W, et al. Treatment with salvianolic acid B restores endothelial function in angiotensin II-induced hypertensive mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 136(15): 76-85.
- [ 21 ] Li L, Xu T, Du Y, et al. Salvianolic acid a attenuates cell apoptosis, oxidative stress, Akt and NF-κB activation in angiotensin-II induced murine peritoneal macrophages [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(3): 283-290.