

## 沙利度胺对膜性肾病及 VEGF、PLA2R、TNF- $\alpha$ 等因子的影响

高宏宇<sup>1</sup>, 王晔<sup>1</sup>, 张莉<sup>1</sup>, 张国英<sup>1</sup>, 刘秋菊<sup>2\*</sup>, 陈超<sup>1</sup>

(1. 保定市第二医院 肾内科, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院 肾内科, 河北 保定 071030)

**【摘要】目的:**探讨沙利度胺对膜性肾病(membranous nephropathy, MN)小鼠肾脏病理及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、PLA2R、TNF- $\alpha$ 等因子的影响。**方法:**选择雄性小鼠 60 只,随机分为正常组(20 只)、模型组(20 只)和沙利度胺组(20 只),建立 MN 小鼠模型,观察小鼠肾脏形态学、血清中 TNF- $\alpha$  变化情况、肾组织 VEGF、PLA2R 表达情况。**结果:**实验第 8 周时,正常组肾组织未见病理改变,模型组肾小球增大,系膜细胞及基质增生,沙利度胺组肾组织病理改变较模型组有不同程度的改善。实验第 8 周时,正常组 PLA2R 及 VEGF 表达明显低于其他 2 组,沙利度胺组 PLA2R 及 VEGF 表达低于模型组,正常组血清中 TNF- $\alpha$  水平低于其他 2 组,沙利度胺组 TNF- $\alpha$  水平低于模型组( $P < 0.05$ )。**结论:**沙利度胺可下调 MN 小鼠肾组织 VEGF、PLA2R 的表达,对其肾脏有保护作用,并可减少血液中 TNF- $\alpha$  量,达到缓解 MN 病情进展的效果。

**【关键词】**沙利度胺;膜性肾病;VEGF;PLA2R;TNF- $\alpha$

**【中图分类号】**R741

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2019)07-0070-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.017

## Effects of thalidomide on membranous nephropathy and factors such as VEGF, PLA2R and TNF- $\alpha$

GAO Hong-yu<sup>1</sup>, WANG Ye<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, ZHANG Guo-ying<sup>1</sup>, LIU Qiu-ju<sup>2\*</sup>, CHEN Chao<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, the NO. 2 Hospital of Baoding, Hebei Baoding 071000, China; 2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071030, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effects of thalidomide on renal pathology and factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), PLA2R and TNF- $\alpha$  in mice with membranous nephropathy (MN). **Methods:** Sixty male mice were randomly divided into normal group (20 mice), model group (20 mice), and thalidomide group (20 mice). The MN mouse model was established, and the morphology of kidney, the change of TNF- $\alpha$  in serum, the expression of VEGF and PLA2R in kidney tissue were observed. **Results:** At the 8th week of the experiment, no pathological changes were found in the normal group; glomerulus enlargement, mesangial cells and matrix proliferation in the model group; and the pathological changes of renal tissue in the thalidomide group were improved compared with the model group. At the 8th week of the experiment, the expression of PLA2R and VEGF in the normal group was significantly lower than that in the other 2 groups. The expression of PLA2R and VEGF in the thalidomide group was lower than that in the model group. The level of TNF- $\alpha$  in the normal group was lower than that in the other 2 groups, and the level of TNF- $\alpha$  in the thalidomide group was lower than that in the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Thalidomide can down-regulate the expression of VEGF and PLA2R in kidney tissue of MN mice, protect their kidneys, and reduce the levels of TNF- $\alpha$  in blood, so as to alleviate the progression of MN.

**【Key words】** thalidomide; membranous nephropathy; vascular endothelial growth factor; PLA2R; TNF- $\alpha$

**【收稿日期】**2019-03-06

**【基金项目】**河北省保定市科技计划项目(18ZF013)

**【作者简介】**高宏宇,男,硕士,副主任医师;研究方向:肾病;Tel: 15933485188; E-mail: 1789025031@qq.com

**【通信作者】**\*刘秋菊,女,硕士,主任医师;研究方向:肾病及糖尿病肾病;Tel: 13930242963; E-mail: 2454734406@qq.com

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 是肾病综合征最常见一种病理类型, 30 ~ 50 岁人群是高发群体, 且男性多于女性<sup>[1-2]</sup>。MN 病理表现为肾小球毛细血管基底膜上皮侧出现原位免疫复合物沉积, 导致肾小球增厚<sup>[3]</sup>。MN 在肾小球肾炎中可排前 3 位, 根据病因可分为特发性与继发性 MN, 前者占多数<sup>[4]</sup>。MN 临床主要表现为肾病性蛋白尿、肾功能不全, 极少数患者会出现血尿及高血压现象<sup>[5]</sup>。炎症反应贯穿于 MN 的发生发展始终, 尤其是 TNF- $\alpha$  在其发病机制中起重要作用<sup>[6]</sup>。磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 是诊断 MN 的分子标志物之一, 可参与 MN 的发病<sup>[7]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与蛋白尿的发生关系密切, 可导致肾组织损伤, 并参与 MN 的发生及发展<sup>[8]</sup>。目前对 MN 的治疗尚无统一的治疗方案, 临床主要通过激素联合免疫抑制剂进行治疗, 但部分患者疗效并不理想<sup>[9]</sup>。沙利度胺最早作为一种镇静药物在临床上被应用, 近些年常被用来抑制 VEGF 及 TNF- $\alpha$  水平, 因此推测其可能在 MN 的治疗中发挥作用。本研究通过对 MN 模型小鼠给予沙利度胺治疗, 分析其对 VEGF、PLA2R、TNF- $\alpha$  的影响, 以期对 MN 的临床治疗提供新的思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

健康雄性小鼠 (8 周龄) 60 只, 由河北医科大学动物实验室提供。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 将 60 只小鼠随机分为正常组、模型组 (MN 组) 和沙利度胺组 (MN 组 + 沙利度胺) 3 组, 每组各 20 只。

**1.2.2 实验方法** 正常组小鼠给予正常饲养, 对模型组和沙利度胺组小鼠进行预免疫: 将阳离子牛血清白蛋白 (1 mg) 溶解于生理盐水中 (0.5 mL), 与等量不完全弗氏佐剂充分乳化后在小鼠的颈背部、腹股沟多点皮下注射预免疫, 1 周后按照  $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的标准对模型组和沙利度胺组小鼠尾静脉注射 C-BSA (溶于 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中), 每 2 天 1 次, 共 4 周。4 周后造模成功, 造模成功后, 正常组和模型组给予  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  生理盐水灌胃, 沙利度胺组给予沙利度胺混悬液灌胃。沙利度

胺片 (生产厂家: 常州制药厂有限公司, 批准文号: 国药准字 H32026130) 研磨溶于蒸馏水中, 制成沙利度胺混悬液, 按人体等效剂量计算, 给予剂量为  $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**1.2.3 观察指标** 实验第 4 周、8 周, 各组随机取 10 只小鼠麻醉后, 心脏穿刺取血, 每分钟 3000 转离心 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司) 10 min, 取上清,  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  备存。采用 ELISA 法对样品的 TNF- $\alpha$  水平进行测定, 按照相关试剂盒 (尚柏生物医学技术北京分公司) 说明书进行操作。将小鼠处死后, 分离肾脏作为标本, 标本分为 2 块, 一块标本进行固定和石蜡包埋, 切片机 (德国 LEICA 公司) 切成厚度  $5 \mu\text{m}$  的切片, 进行 HE 染色, 镜下观察染色情况及组织轮廓。另一块标本组织蜡块包埋后, 切片备用, 采用免疫组织化学方法观测肾组织中 VEGF、PLA2R 的表达, 常规脱蜡后, 加入 3% 过氧化氢溶液  $50 \mu\text{L}$ , 在恒温箱 ( $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 孵育 10 min, 加入  $50 \mu\text{L}$  一抗,  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  过夜, 加入二抗,  $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下孵育 15 min, 取 DBA 试剂盒中的 A、B、C 试剂加至切片显色, 显色后用纯净水清洗以终止显色, 苏木素复染, 中性树胶封片。VEGF 表达水平计算: 100 倍光学显微镜下随机选 10 个视野, 测量肾小球 VEGF 阳性染色面积, 计算相对阳性面积 (肾小球阳性面积与视野面积比值)。PLA2R 的表达水平计算: 400 倍光镜下随机选取 3 张切片, 采用 Image-proplus 6.0 分析软件分析 PLA2R 阳性表达 (染色结果黄色或黄棕色为阳性结果), 以积分光密度 (integrated optical density, IOD) 代表表达量,  $\text{IOD} = \text{阳性面积} \times \text{平均光密度}$ 。

### 1.3 统计分析

相关数据库录入采用 Excel 软件, 并使用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 不同组间比较采用  $F$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠肾组织形态学

光镜观察显示, 实验第 8 周时, 正常组小鼠肾组织未见病理改变 (图 1), 模型组小鼠肾小球增大, 系膜细胞及基质增生 (图 2), 沙利度胺组小鼠的肾组织病理改变较模型组有不同程度的改善 (图 3)。

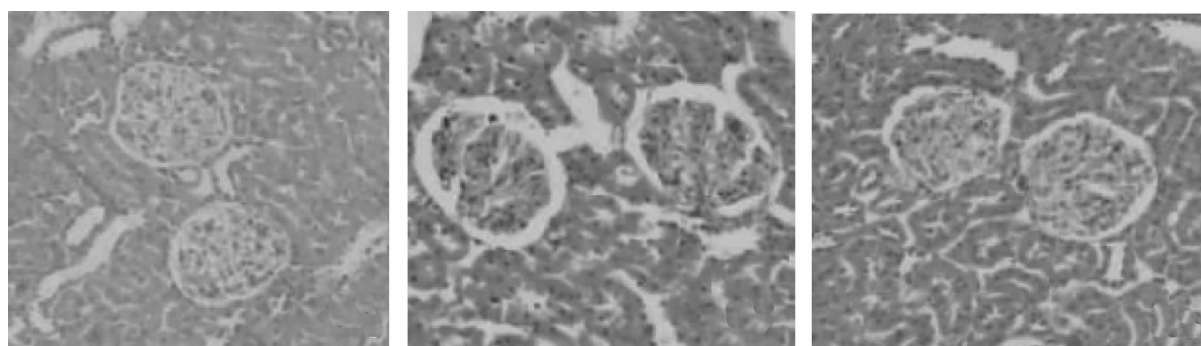


图1 正常组小鼠肾组织形态学(X400) 图2 模型组小鼠肾小球情况 图3 沙利度胺组小鼠的肾组织情况

## 2.2 不同时间不同组小鼠血清 TNF- $\alpha$ 水平情况

实验第 4 周时, 正常组血清中 TNF- $\alpha$  水平低于其他 2 组 ( $P < 0.05$ ), 模型组和沙利度胺组 TNF- $\alpha$  水平无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 实验第 8 周时, 正常组血清中 TNF- $\alpha$  水平低于其他 2 组, 沙利度胺组 TNF- $\alpha$  水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 不同时间不同组小鼠血清 TNF- $\alpha$  水平情况 ( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	第 4 周	第 8 周
正常组	4876.67 $\pm$ 235.35	4813.27 $\pm$ 246.28
模型组	5309.15 $\pm$ 241.36	9873.42 $\pm$ 412.58
沙利度胺组	5324.52 $\pm$ 240.38	6015.03 $\pm$ 265.46
F 值	28.025	49.736
P 值	<0.001	<0.001

## 2.3 不同时间不同组小鼠肾组织 PLA2R 的表达情况

实验第 4 周时, 正常组小鼠 PLA2R 表达水平低于其他 2 组 ( $P < 0.05$ ), 模型组和沙利度胺组 PLA2R 表达水平无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 实验第 8 周时, 正常组 PLA2R 表达水平低于其他 2 组, 沙利度胺组 PLA2R 表达水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 不同时间不同组小鼠肾组织 PLA2R 表达水平情况 ( $\%$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	实验第 4 周	实验第 8 周
正常组	1516.63 $\pm$ 165.48	1513.23 $\pm$ 156.45
模型组	52 709.43 $\pm$ 4243.35	63 873.57 $\pm$ 4462.28
沙利度胺组	52 724.57 $\pm$ 4236.48	36 014.38 $\pm$ 3283.49
F 值	126.124	137.538
P 值	<0.001	<0.001

## 2.4 不同时间不同组小鼠肾组织 VEGF 的表达情况

实验第 4 周时, 正常组小鼠肾组织 VEGF 表达水平低于其他 2 组 ( $P < 0.05$ ), 模型组和沙利度胺组 VEGF 表达水平无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 实验第 8 周时, 正常组 VEGF 表达水平低于其他 2 组, 沙利度胺组 VEGF 表达水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 不同时间不同组小鼠肾组织 VEGF 表达水平情况 ( $\%$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	第 4 周	第 8 周
正常组	3.62 $\pm$ 0.47	3.23 $\pm$ 0.42
模型组	12.46 $\pm$ 3.52	14.57 $\pm$ 3.58
沙利度胺组	12.52 $\pm$ 3.47	6.13 $\pm$ 2.12
F 值	10.508	13.614
P 值	<0.001	<0.001

## 3 讨论

MN 可发生于各个年龄阶段及种族, 主要发生于 30 ~ 50 岁男性人群中<sup>[10]</sup>。MN 病理特征主要表现为大量免疫复合物沉淀在肾小球基底膜上皮细胞上, 从而使肾小球增厚, 其滤过屏障遭到破坏, 导致患者出现大量蛋白尿<sup>[11-12]</sup>。目前对 MN 的发病机制尚未完全清楚, 大多学者认为其发生是多因素(环境污染、基因易感性、自身抗体等)共同作用的结果<sup>[13]</sup>。若对 MN 不及时治疗, 会进展为肾衰竭, 并最终进展为终末期肾病, 给患者生命安全带来严重威胁<sup>[14]</sup>。临床上主要通过激素和免疫抑制剂对 MN 进行治疗, 虽然取得一定疗效, 但其具有严重的不良反应<sup>[15]</sup>。神经钙调素抑制剂(环孢素 A、他克莫司)对 MN 的临床疗效较好, 但停药后易复发。因此寻求另外一种有效的治疗方案显得十分重要。

小鼠是医学研究的重要模型生物之一,是目前公认的最接近人类肾疾病的动物模型。通常肾小球基膜上富含负电荷,通过 C-BSA 诱导,可使与负电荷结合而沉积在基膜上,从而建立 MN 小鼠模型,可对其进行实验研究<sup>[16]</sup>。彭素英等<sup>[17]</sup>的实验研究表明 MN 的发生机制与遗传基因有关。PLA2R 是甘露糖受体家族成员之一,是一种在肾小球足细胞中存在表达的跨膜糖蛋白<sup>[18]</sup>。Hihara 等<sup>[19]</sup>的研究表明,PLA2R 的多态性会直接影响到基因功能。在肾疾病早期血清中可检测到高 PLA2R 高表达,并随着病情的复发,其水平逐渐升高<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,实验第 8 周时,正常组 PLA2R 表达水平低于其他 2 组,说明了随着 MN 的发生 PLA2R 表达水平升高,这与 Hihara 等<sup>[19]</sup>的研究结果相一致,沙利度胺组 PLA2R 表达水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ),这可能是因为沙利度胺可通过促进小鼠的免疫活性细胞的产生,从而达到调节生物效应作用,使 PLA2R 水平逐渐恢复正常。

VEGF 是一种活性功能最强的血管生成因子,其特异性最高,会对血管内皮细胞产生刺激,促进其分裂及增殖,形成新的血管<sup>[21]</sup>。VEGF 与肾病有着密切关系,其高表达会影响肾小球过滤膜电荷屏障,导致肾小球容积变大,产生蛋白尿<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,实验第 8 周时,正常组 VEGF 表达水平低于其他 2 组,沙利度胺组 VEGF 表达水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ),这是因为随着 MN 病情进展,皮质肾小管会出现 VEGF 代偿性高表达,并导致内皮细胞断裂,使肾小球受损,通过沙利度胺治疗,可有效抑制 VEGF 的分泌,对小鼠的肾脏产生保护作用。

肾组织的炎症反应会伴随着 MN 的进展过程,并最终进展为终末期肾病。TNF- $\alpha$  是一种重要的单核炎症因子,在 MN 的发病机制中起重要作用<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,实验第 8 周时,正常组 TNF- $\alpha$  水平低于其他 2 组,沙利度胺组 TNF- $\alpha$  水平低于模型组 ( $P < 0.05$ ),这是因为肾内的多种细胞(内皮细胞、系膜细胞)可产生 TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$  可刺激系膜细胞产生氧自由基,从而分泌大量的过氧化脂质代谢产物,使肾小球基底膜通透性发生变化,导致尿蛋白形成,在 MN 病情发展过程中形成恶性循环。沙利度胺可加强对 TNF- $\alpha$  mRNA 的降解,从而下调其表达,同时抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,减少 TNF- $\alpha$

的产生,进而减少 TNF- $\alpha$  对肾小球功能和结构的损害,延缓 MN 的病理进展。

综上所述,沙利度胺可抑制 MN 小鼠肾组织 VEGF、PLA2R 的表达,降低 TNF- $\alpha$  的表达,对 MN 病理进展起到延缓作用,可为临床治疗 MN 提供一种新思路。

#### 【参考文献】

- [1] Dettmar A K, Wiech T, Kemper M J, et al. Immunohistochemical and serological characterization of membranous nephropathy in children and adolescents [J]. *Pediatric Nephrology*, 2017, 33 (3): 1-10.
- [2] 杨柳, 刘东伟, 刘章锁. 膜性肾病流行病学研究进展 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32 (3): 229-232.
- [3] Bobkova I N, Kakhsurueva P A, Stavrovskaya E V. Idiopathic membranous nephropathy: evolution in understanding the problem [J]. *Ter Arkh*, 2016, 88 (6): 89-94.
- [4] Francis J M, Beck J L, Salant D J. Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (1): 138-147.
- [5] Tomas N M, Hoxha E, Reinicke A T, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (7): 2519-2532.
- [6] 刘云, 马东红, 崔艳, 等. 幽门螺杆菌感染对膜性肾病患者的血肌酐和血白蛋白及 24 小时尿蛋白水平的影响研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27 (5): 1004-1006.
- [7] 马莲子, 刘郑荣, 田建伟, 等. 特发性膜性肾病中血清 M 型磷脂酶 A2 受体 1 的临床意义 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32 (9): 653-658.
- [8] 杜立建, 张宏颖, 刘超, 等. 活血通络方对膜性肾病大鼠肾功能的影响及对肾组织 IFN- $\gamma$ 、VEGF 干预机制的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34 (1): 131-135.
- [9] 夏薇青, 裴华颖, 李绍梅, 等. 改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病的临床研究 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (3): 181-185.
- [10] Le W B, Shi J S, Zhang T, et al. HLA-DRB1\*15:01 and HLA-DRB3\*02:02 in PLA2R-related membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (5): 1642-1650.
- [11] Iwakura T, Fujigaki Y, Katahashi N, et al. Membranous nephropathy with an enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in a pregnant woman [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (18): 2663-2668.
- [12] Couser W G. Primary membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (6): 983-997.
- [13] Filippone E J, Farber J L. Membranous nephropathy in the kidney allograft [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30 (11): 1394-1402.

(下转第 88 页)

- 年版[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
- [2] 罗时荷, 景乐, 王群芳, 等. 布洛芬的化学改性及其高分子负载研究进展[J]. 高分子通报, 2018, 31(2): 9-21.
- [3] Rainsford K. Ibuprofen; from invention to an OTC therapeutic mainstay[J]. Int J Clin Pract, 2012, 67( Suppl 178 ): S9-S20.
- [4] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23( 12 ): 1465-1470.
- [5] 苏瑾文, 孟丽娜, 陈玲, 等. 解热药物相关的暴发性肝衰竭 3 例[J]. 中国医药导报, 2012, 9( 34 ): 97-98, 100.
- [6] 邵杨, 于凯江, 王洪亮, 等. 尼美舒利与布洛芬联用致肝衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(1): 39-40.
- [7] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23( 11 ): 810-820.
- [8] Chen M, Borlak J, Tong W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury: some recent advances[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8( 7 ): 721-723.
- [9] 孙启越, 李春艳, 孟华. 非甾体类抗炎药对肝脏损伤作用的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30( 3 ): 198-201.
- [10] Mancano M A. Ipilimumab-induced polyneuropathy; ibuprofen-induced allergic-type liver injury; trimethoprim-sulfamethoxazole-induced immune thrombocytopenia in children; mesna-induced fixed drug eruption; digoxin-induced ocular toxicity[J]. Hosp Pharm, 2016, 51( 8 ): 623-627.
- [11] 周洋, 彭文星, 林阳, 等. 出院患者床旁用药教育模式的研究与实践[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15( 10 ): 24-26.
- [12] 刘晶晶, 袁易. 临床药师开展患者药物咨询和用药教育新模式探讨[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11( 4 ): 117-119.
- [13] Reuben A, Koch D G, Lee W M. Drug-induced acute liver failure: results of a U. S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52( 6 ): 2065-2076.
- [14] Chalasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109( 7 ): 950-966.
- [15] 莫宏, 龚仁蓉, 侯林, 等. 冻干人纤维蛋白原溶解方法的比较研究[J]. 护理研究, 2018, 32( 11 ): 1824-1826.
- ( 本文编辑: 郭美晨 )

( 上接第 73 页 )

- [14] Tomas N M, Meyerschwesinger C, Von S H, et al. Heterologous model of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28( 11 ): 3262-3677.
- [15] 董洋, 阎磊, 李纳, 等. 不同免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效比较[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31( 10 ): 1017-1019.
- [16] 杨敏, 刘云启, 魏传梅, 等. 五酯胶囊对 CYP3A5 基因表达型特发性膜性肾病他克莫司药代动力学影响的初步探索[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36( 2 ): 223-228.
- [17] 彭素英, 王玉洁, 何宇, 等. 阳离子化牛血清白蛋白膜性肾病大鼠模型的建立与鉴定[J]. 山东医药, 2016, 56( 48 ): 36-38.
- [18] Guerry M J, Vanhille P, Ronco P, et al. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 89( 6 ): 1399.
- [19] Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, et al. Anti-phospholipase A2 receptor( PLA2R ) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2016, 11( 6 ): e0158154.
- [20] Pourcine F, Dahan K, Mihout F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: a single-centre study over 14 years[J]. PLoS One, 2017, 12( 3 ): e0173201.
- [21] Hamnvik O P, Choueiri T K, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway[J]. Cancer, 2015, 121( 2 ): 311-319.
- [22] 刘岳, 黄新忠, 李培培, 等. Sirt1 基因敲除对 5/6 肾切除诱导的小鼠慢性肾脏病及 VEGF/Flk-1 信号通路的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33( 5 ): 371-377.
- [23] 张小方, 崔怀亮, 云鹰. 芩翘四物汤及其拆方对系膜增生性肾炎大鼠 MIP-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 中成药, 2017, 39( 12 ): 2582-2585.
- ( 本文编辑: 杨昕 )