

• 论 著 •

血管内皮生长因子与单侧输尿管梗阻大鼠 肾间质纤维化程度的相关性研究*

谢 敏¹, 周建华^{2△}, 朱国琴³, 张 瑜²

(1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院小儿肾脏科, 四川成都 611731;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿肾脏科, 湖北武汉 430060;

3. 无锡市儿童医院儿童肾脏科, 江苏无锡 214000)

摘 要:目的 观察单侧输尿管梗阻大鼠肾组织中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达水平,并探讨 VEGF 与肾间质纤维化的相关性。**方法** 将 42 只雄性 SD 大鼠按照随机原则分为假手术组和单侧输尿管梗阻模型组(UUO 组),每组 21 只大鼠。术后第 5、15、25 天 2 组各处死 7 只大鼠,采集血清和 24 h 尿液,检测血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白定量,留取梗阻侧肾脏进行病理学检查,使用免疫组织化学方法检测 VEGF 在肾组织的表达水平,观察 VEGF 表达水平与肾间质纤维化程度及肾功能的相关性。**结果** 术后第 5、15、25 天,UUO 组血肌酐水平与同期假手术组相比明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后第 5、15 天,UUO 组尿素氮水平高于同期假手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后第 5 天 UUO 组 24 h 尿蛋白定量与假手术组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但术后第 15、25 天 24 h 尿蛋白定量均高于假手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。病理学检查结果显示,假手术组大鼠在术后第 5、15、25 天,肾小管上皮细胞可见较多 VEGF 蛋白表达;UUO 组大鼠术后第 5 天肾小管间质开始出现少量炎性细胞浸润,少数肾小管出现扩张,部分肾小管可见 VEGF 蛋白表达,第 15、25 天肾小管间质见较多炎性细胞浸润,VEGF 蛋白表达量呈逐渐降低趋势,术后第 25 天大量炎性细胞浸润,仅见少许肾小管 VEGF 呈弱表达,肾间质纤维化区域无 VEGF 表达。在 UUO 组中,术后第 5 天 VEGF 表达与 24 h 尿蛋白定量呈正相关($P<0.05$);在术后第 5、15、25 天,VEGF 的表达与血肌酐及尿素氮水平均无明显相关性($P>0.05$)。**结论** 在单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化模型中,VEGF 表达量随肾间质纤维化程度加重逐渐减低,肾间质弥散性纤维化时,肾组织的 VEGF 几乎无表达,提示 VEGF 在肾间质纤维化发生发展中可能起重要作用。

关键词:肾间质纤维化; 慢性肾脏病; 血管内皮细胞生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.001

中图法分类号:R691.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2020)02-0129-05

文献标识码:A

Associations of vascular endothelial growth factor and renal interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction rats*

XIE Min¹, ZHOU Jianhua^{2△}, ZHU Guoqin³, ZHANG Yu²

(1. Department of Pediatric Nephrology, Chengdu Women's and Children's

Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China,

Chengdu, Sichuan 611731, China; 2. Department of Pediatric Nephrology,

Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan,

Hubei 430060, China; 3. Department of Pediatrics, Wuxi Children Hospital, Wuxi, Jiangshu 214000, China)

Abstract: Objective To observe the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tissue of rats with unilateral ureteral obstruction, and to explore the correlation between VEGF and renal interstitial fibrosis. **Methods** Totally 42 male SD rats were randomly divided into sham operated group and unilateral ureteral obstruction model group (UUO group), 21 rats in each group. On the 5th, 15th and 25th day after operation, 7 rats in each group were killed and serum and urine were collected. Serum creatinine, urea nitrogen and 24 h urinary protein were measured. The kidneys on the obstructive side were taken for pathological examination. The expression level of VEGF in renal tissue was detected by immunohistochemistry. The correla-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873596)。

作者简介:谢敏,女,副主任医师,主要从事儿童肾脏病研究。△ 通信作者, E-mail: jhzhou@tj.h. tjmu. edu. cn。

本文引用格式:谢敏,周建华,朱国琴,等. 血管内皮生长因子与单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化程度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 129-132.

tion between the expression level of VEGF and the degree of renal interstitial fibrosis and renal function was observed. **Results** On the 5th, 15th and 25th day after operation, the serum creatinine level of UUO group was significantly higher than that of sham operation group ($P < 0.05$). On the 5th and 15th day after operation, the urea nitrogen level of UUO group was higher than that of sham operation group ($P < 0.05$). On the 5th day after operation, there was no significant difference between UUO group and sham operation group on 24 h urinary protein ($P > 0.05$), however, on the 15th and 25th day after operation, 24 h urinary protein was higher than that in the sham operation group ($P < 0.05$). The results of pathological examination showed that on the 5th, 15th and 25th day after operation, there were more VEGF protein expression in the epithelial cells of renal tubules in the sham operation group; on the 5th day after operation, there were a small amount of inflammatory cell infiltration in the interstitial tissue of renal tubules in the UUO group, a small number of renal tubules were dilated, and VEGF protein expression was found in some renal tubules. On the 15th and 25th day, there were more inflammatory cells infiltrated in the renal tubules, and the expression of VEGF protein decreased gradually. On the 25th day after operation, there were a large number of inflammatory cells infiltrated, only a small number of renal tubules showed weak VEGF expression, and there was no VEGF expression in the renal interstitial fibrosis area. In UUO group, there was a positive correlation between VEGF expression and 24 h urine protein quantity on the 5th day after operation ($P < 0.05$); there was no significant correlation between VEGF expression and serum creatinine and urea nitrogen level on the 5th, 15th and 25th day after operation ($P > 0.05$). **Conclusion** In the model of renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction, the expression of VEGF decreased gradually with the aggravation of renal interstitial fibrosis. When renal interstitial diffuse fibrosis, there was almost no expression of VEGF in renal tissue, suggesting that VEGF may play an important role in the development of renal interstitial fibrosis.

Key words: renal interstitial fibrosis; chronic kidney disease; vascular endothelial growth factor

肾间质纤维化是慢性肾脏疾病(CKD)发展为终末期肾脏病(ESRD)的最后通路^[1],其发病机制非常复杂,与蛋白激酶通路的激活、氧化应激、炎症反应等多因素相互作用相关。既往研究证实,肾小管周围血管内皮结构的损伤和改变可以导致肾脏滤过功能下降最终发展为肾间质纤维化^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)由肾小管上皮细胞分泌,具有营养、活化、促进血管生成的功能,对于维持肾小管周毛细血管正常结构与功能有着重要作用,推测 VEGF 可能与肾间质纤维化有较为密切的关系^[3]。本研究以单侧输尿管梗阻大鼠为实验模型,观察不同时间点肾组织 VEGF 的表达情况,分析其与肾功能、24 h 尿蛋白、肾间质纤维化程度的相关性,探究其在肾间质纤维化发生发展中所起的作用,进而为肾脏疾病早期药物治疗的研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与模型制作 普通级 SD 雄性成年大鼠 42 只,体质量 160~200 g,由华中科技大学同济医学院动物实验中心提供。运用随机方法分为假手术组和单侧输尿管梗阻模型组(UUO 组),每组 21 只大鼠。动物模型制备:大鼠以 10% 水合氯醛 300 mg/kg,腹腔注射,行左侧腹部切口,逐层分离暴露左侧输尿管,用 0# 丝线上下结扎 2 处,上一处结扎点位于左肾下极水平,然后于结扎点间剪断输尿管,缝合肌肉、皮肤层制备大鼠单侧输尿管梗阻模型。假手术组大鼠开腹后不结扎输尿管,直接缝合腹腔,作为对

照^[4]。2 组分别于手术后第 5、15、25 天处死大鼠,每个时间点处死 7 只,留取肾组织常规石蜡包埋切片,经 HE+Masson 染色证实大鼠单侧输尿管梗阻造模成功。

1.2 主要试剂 兔抗大鼠 VEGF 多克隆抗体(美国 Peprotech 公司),生物素化山羊抗兔 IgG(美国 Peprotech 公司),SABC 试剂盒(美国 Peprotech 公司), H_2O_2 -氨基联苯胺(美国 Peprotech 公司)。

1.3 免疫组织化学染色 采用链霉素亲和素-生物素复合物(SABC)技术检测 VEGF 的表达,操作步骤按说明书进行。

1.4 实验结果分析方法

1.4.1 24 h 尿液标本采集 各组大鼠分别于第 5、15 和 25 天处死,每次 7 只。处死前将各组大鼠放入代谢笼中收集 24 h 尿液,尿蛋白测定使用尿蛋白双缩脲试剂盒完成。

1.4.2 肾功能检测 血肌酐及尿素氮检测按血肌酐检测试剂盒及血尿素氮检测试剂盒操作步骤完成。

1.4.3 肾脏组织病理学 将组织切片进行 HE、Masson 染色,在光学显微镜下进行肾间质纤维化程度半定量评分,采取双盲法,取各组平均值。每张切片至少观察 40 个皮质区 200 倍视野,测定间质纤维化面积占同视野小管间质总面积的百分比,积分如下:0 分为正常无病变;1 分为肾小管上皮细胞轻度萎缩、变性,病变范围 $< 15\%$;2 分为肾小管上皮细胞中度萎缩,纤维组织少量增生,病变范围 $15\% \sim 25\%$;3

分为肾小管变性、坏死轻,纤维组织中度增生,病变范围 26%~50%;4 分为肾小管变性、坏死中度,纤维组织多灶状增生,病变范围 51%~75%;5 分为肾小管上皮细胞萎缩,成片坏死,纤维组织增生呈片状,病变范围>75%^[5-6]。

1.4.4 VEGF 表达半定量评分 肾脏皮质观察 40 个连续不重叠的 200 倍视野,细胞胞质呈现棕黄色颗粒为阳性信号,光镜下观察阳性染色的分布,分为 0~3 分:0 分为无染色,1 分为局部染色,2 分为轻度至中度弥散染色,3 分为重度弥散染色。计算 20 个肾皮质高倍视野(×200)分值、求和、取均值,3 人盲法同时进行,取平均值,得 VEGF 表达分值^[7]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用两独立样本 *t* 检验,相关性分析计量资料采用 Pearson 相关分析,等级资料采用 Spearman 相关分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

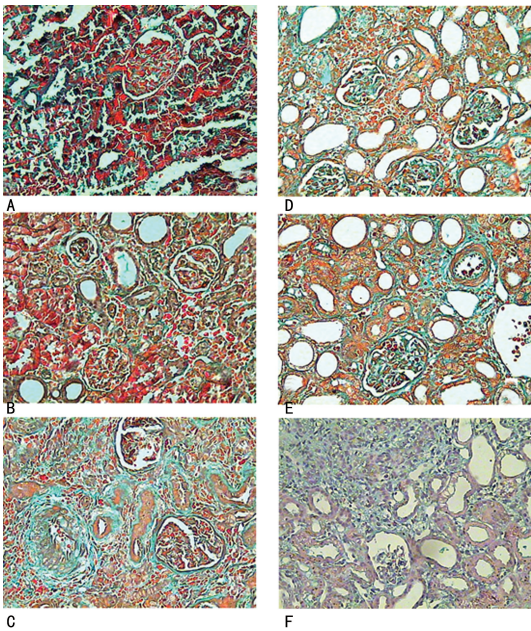
2 结 果

2.1 2 组大鼠 24 h 尿蛋白定量及大鼠肾功能改变 UUO 组术后第 5、15 天,血肌酐和尿素氮均升高,提示肾功能损伤,且明显高于同期假手术组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。但术后第 25 天增高的尿素氮值较前下降,分析可能与健侧肾脏代偿有关。术后第 5 天,UUO 组与假手术组比较,24 h 尿蛋白定量差异无统计学意义(*P* > 0.05),术后第 15、25 天,UUO 组 24 h 尿蛋白逐渐升高,均高于假手术组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组大鼠血尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白定量检测结果($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间 (d)	数量 (n)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	24 h 蛋白尿 (mg/d)
假手术组	第 5 天	7	5.12±0.65	32.50±3.70	5.32±0.65
	第 15 天	7	5.67±1.27	33.80±2.50	7.43±0.87
	第 25 天	7	5.75±1.17	37.40±1.20	10.21±1.46
UUO 组	第 5 天	7	17.09±4.13 ^a	132.00±12.87 ^a	8.65±1.35
	第 15 天	7	12.70±2.34 ^b	66.58±8.07 ^a	16.78±1.76 ^a
	第 25 天	7	7.04±1.76	50.26±3.50 ^b	15.45±2.54 ^b

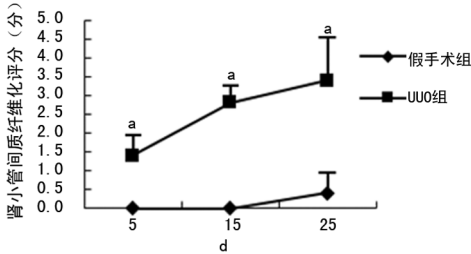
注:与假手术组比较,^a*P* < 0.01,^b*P* < 0.05。

2.2 肾小管间质病理改变 假手术组各期肾小管形态正常,无明显萎缩,肾间质无炎症细胞浸润。UUO 组,术后第 5 天,肾间质小灶状炎症细胞浸润,部分肾小管管腔扩张;术后第 15 天,肾小管间质见较多炎症细胞浸润,较多肾小管管腔扩张,少数肾小管萎缩,肾间质开始出现纤维化改变;术后第 25 天,肾间质大片炎症细胞浸润,肾小管片状萎缩,肾间质明显纤维化。见图 1、2。



注:A 表示假手术组第 5 天;B 表示假手术组第 15 天;C 表示假手术组第 25 天;D 表达 UUO 组第 5 天;E 表示 UUO 组第 15 天;F 表示 UUO 组第 25 天。

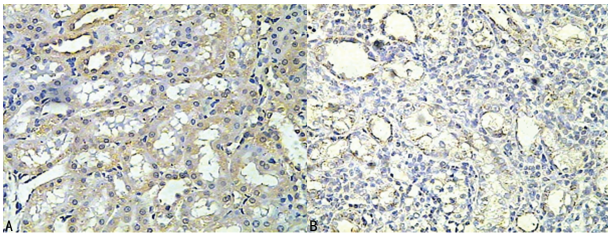
图 1 2 组肾小管间质纤维化病理图



注:与假手术组相比,^a*P* < 0.01。

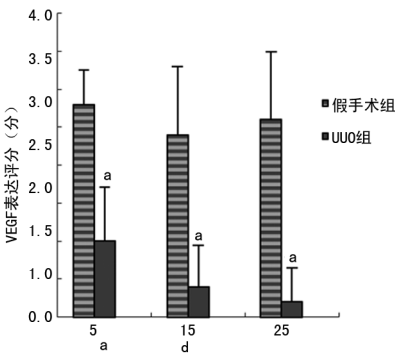
图 2 2 组肾小管间质纤维化评分

2.3 VEGF 的表达水平 假手术组:各时期几乎所有肾小管均表达 VEGF。UUO 组:术后第 5 天,可见部分肾小管基底膜有 VEGF 表达,其表达量低于假手术组;术后第 15 天,VEGF 表达量明显下降,肾间质炎症细胞浸润及肾小管扩张明显区域,可见少许 VEGF 表达;术后第 25 天,VEGF 表达持续降低,部分肾小管萎缩区域呈弱阳性表达,肾间质纤维化严重的区域 VEGF 无表达。UUO 组在第 5、15、25 天 VEGF 的表达量均低于同期假手术组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 3、4。



注:A 表示术后第 25 天假手术组 VEGF 广泛表达于所有肾小管;B 表示术后第 25 天 UUO 组肾小管萎缩处 VEGF 弱表达。

图 3 术后第 25 天 VEGF 表达(免疫组织化学×200)



注：与假手术组相比，^a $P<0.01$ 。

图 4 各组 VEGF 表达评分

2.4 UUO 组 VEGF 在肾小管间质的表达与 24 h 蛋白尿定量、血肌酐及尿素氮的关系 在第 5 天时，VEGF 的表达和 24 h 尿蛋白定量呈正相关($P<0.05$)，第 15、25 天 VEGF 的表达和 24 h 尿蛋白定量无明显相关性($P>0.05$)；各个时间点 VEGF 的表达与血肌酐及尿素氮的水平无明显相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 UUO 组中 VEGF 与 24 h 蛋白尿定量、血肌酐及尿素氮的相关系数

指标	第 5 天	第 15 天	第 25 天
24 h 尿蛋白定量	0.87 ^a	0.48	0.37
血肌酐	0.33	0.78	0.13
尿素氮	0.14	0.36	0.15

注：表示相关性，^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

肾间质纤维化是各种 CKD 进展到终末期的共同途径，严重危害人类健康。因此，关于肾间质纤维化的研究逐渐成为慢性病的研究热点。肾间质纤维化的机制较为复杂，炎症细胞浸润致肾小管上皮细胞激活，释放细胞因子，刷状缘损伤、凋亡或坏死的肾小管上皮细胞堵塞小管导致肾功能下降^[8-9]。除此之外，肾小管周毛细血管内皮细胞损伤，肾间质缺血缺氧诱导成纤维细胞转分化，最终导致肾小管间质纤维化的发生^[10]。VEGF 是一种具有亲肝素活性的糖基化分泌性多肽因子，可以促进血管内皮细胞增殖，增强血管通透性，有利于新生血管的生成^[11]。有研究证实，VEGF 可以使肾小管内皮依赖性血管扩张，帮助维持肾小管完整性，在急性肾损伤治疗领域发挥重要作用^[12]。有实验发现通过抑制血管紧张素 II 调节 VEGF 的表达抑制肾小球毛细血管功能的完整性可以保护肾脏功能^[13]。

单侧输尿管梗阻模型通过结扎单侧输尿管致梗阻性肾病，是研究肾间质纤维化的经典模型，有文献报道，单侧输尿管梗阻模型建立的成功率高于常规背侧入腹行输尿管上段结扎的术式，且明显地降低了肾积水的发生率^[14]。本研究通过制作单侧输尿管梗阻

大鼠模型，经 HE 和 Masson 染色，观察到随梗阻时间延长，UUO 组大鼠肾小管间质弥散性炎性细胞浸润，肾小管萎缩，肾间质大面积纤维化，证明单侧输尿管梗阻模型造模成功。在本实验中通过测定不同时间点肾小管间质 VEGF 的表达水平，探讨其与肾小管间质纤维化的关系。实验结果发现 UUO 组术后第 5 天 VEGF 表达量开始下降，与假手术组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，第 15 天 VEGF 表达量进行性下降，仅在少许的肾小管上皮细胞中有表达。第 25 天 VEGF 表达量显著下降，肾间质纤维化严重的区域几乎无表达。实验证实 UUO 组随着梗阻时间延长，肾小管间质缺血缺氧加重，大量的炎性细胞浸润到肾间质，进一步加重了肾脏的纤维化程度。本研究发现 VEGF 的表达量与肾功能无明显相关性，可能与健侧肾功能代偿有关，在第 5 天时，VEGF 的表达与 24 h 尿蛋白定量呈正相关($P<0.05$)，第 15、25 天 VEGF 的表达和 24 h 尿蛋白定量无明显相关性($P>0.05$)。实验结果证实 VEGF 表达与肾间质纤维化病变活动相关，早期监测 VEGF 在肾间质中的表达可以判断肾间质纤维化活动性病变。

4 结 论

VEGF 与肾间质纤维化进展密切相关，其在调节细胞外基质合成与分解及调控肾小管周毛细血管生长中起关键作用^[15]。研究 VEGF 参与早期肾间质纤维化毛细血管新生的机理，有助于对肾间质纤维化机制的进一步认识，为抑制肾纤维化的进展，改善肾功能提供理论依据^[16]。通过监测肾间质纤维化过程中 VEGF 的表达，实现对肾间质纤维化的早期干预有待笔者进一步研究。

参考文献

[1] 张晓琴,余晨. 赖氨酸氧化酶与肾间质纤维化的关系研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(1): 95-97.

[2] MATSUMOTO K, XAVIER S, CHEN J, et al. Instructive role of the microenvironment in preventing renal fibrosis[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(3): 992-1005.

[3] ZHAO J, MENG M, ZHANG J. et al. Astaxanthin ameliorates renal interstitial fibrosis and peritubular capillary rarefaction in unilateral ureteral obstruction[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 3168-3178.

[4] ABBAS N A T, EL SALEM A, AWAD M M. Empagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal fibrosis in rats exposed to unilateral ureteric obstruction: potential role of klotho expression[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2018, 391(12): 1347-1360.

[5] OLIVEIRA-SILVA G L, MORAIS I B M, FORTUNATO-SILVA J, et al. Testosterone and mast cell interactions in the development of kidney fibrosis after unilateral ureteral obstruction in rats[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(8): 1164-1169.

(下转第 137 页)

- 2017, 65(1):350-362.
 - [3] FANG M, PAN E P. Clustering analysis[M]. Beijing: Geological publishing house, 1982.
 - [4] SAMBASIVAM S, THEODOSOPOULOS N. Advanced data clustering methods of mining web documents[J]. Inform Sci Inform Technol, 2006, (3):563-579.
 - [5] MARQUES J P, 著. 吴逸飞, 译. 模式识别——原理、方法及应用[M]. 北京: 清华大学出版社, 2002.
 - [6] MUN J H, LEE H, YOON D, et al. Discrimination of basal cell carcinoma from normal skin tissue using high-resolution magic angle spinning 1H NMR spectroscopy [J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150328.
 - [7] LIU T, LI J, XU F, et al. Comprehensive analysis of serum metabolites in gestational diabetes mellitus by UPLC/Q-TOF-MS[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(4):1125-1135.
 - [8] HOFMANN A F. Bile acids: the good, the bad, and the ugly[J]. News Physiol Sci, 1999, 14(1):24-29.
 - [9] NATALINI B, SARDELLA R, GIOIELLO A, et al. Determination of bile salt critical micellization concentration on the road to drug discovery[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 87(1):62-81.
 - [10] SHARMA R, MAJER F, PETA V K, et al. Bile acid toxicity structure-activity relationships: correlations between cell viability and lipophilicity in a panel of new and known bile acids using an oesophageal cell line (HET-1A) [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18(18):6886-6895.
 - [11] HOFMANN A F. Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity[J]. Drug Metab Rev, 2004, 36(3/4):703-722.
 - [12] KOMICHI D, TAZUMA S, NISHIOKA T, et al. Glycochenodeoxycholate plays a carcinogenic role in immortalized mouse cholangiocytes via oxidative DNA damage [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(11):1418-1427.
 - [13] JAESCHKE H, GORES G J, CEDERBAUM A I, et al. Mechanisms of hepatotoxicity[J]. Toxicol Sci, 2002, 65(2):166-176.
 - [14] BENZ C, ANGERMULLER S, OTTO G, et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis in primary human hepatocytes [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(3):203-209.
 - [15] 叶庆林. 血清胆汁酸测定在肝病诊断上的价值: 各种胆汁酸分析对肝胆疾病的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 1983, 5(1):41-42.
 - [16] 罗澜, 印其友, 李水军, 等. 血清胆汁酸 LC-MS/MS 测定及在老年人血清检测中的应用[J]. 中国临床医学, 2006, 13(5):873-876.
 - [17] MARCUS S, HEATON K. Deoxycholic acid and the pathogenesis of gall stones [J]. Gut, 1988, 29(4):522-533.
-
- (收稿日期: 2019-05-29 修回日期: 2019-10-23)
-
- (上接第 132 页)
- [6] FARRIS A B, ADAMS C D, BROUSAIDES N, et al. Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1):176-186.
 - [7] JIANG S, XIA R, JIANG Y, et al. Vascular endothelial growth factors enhance the permeability of the mouse blood-brain barrier[J]. PLoS One, 2014, 9(2):86407.
 - [8] 陈金颖, 杨成, 刘华锋. 肾小管上皮细胞损伤在急性肾损伤相慢性肾脏病转化中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(2):155-160.
 - [9] 蒋慧, 丁国华. VEGF 对肾脏调节作用的研究进展[J]. 综述与进展, 2017, 46(11):182-185.
 - [10] ROSENZWEIG B, PINTHUS J H, KLEINMANN N, et al. The relative contribution of urine extravasation to elevate plasma creatinine levels in acute unilateral ureteral obstruction[J]. Can Urol Assoc J, 2015, 9(7/8):E428-E433.
 - [11] YUAN X, WANG X, CHEN C, et al. Bone mesenchymal stem cells ameliorate ischemia/reperfusion-induced damage in renal epithelial cells via microRNA-223 [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):146.
 - [12] 张婷婷, 杨晶, 张颖, 等. SIRT1 在大鼠肾小管上皮细胞细胞缺氧复氧所致凋亡中的保护作用及其机制[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(5):378-379.
 - [13] 李卫卫, 王晓红, 马宏. UUO 幼年大鼠肾间质微血管损伤趋势及其相关分子特征[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2018, 19(2):150-152.
 - [14] ELENA M K, OMAR E A, EDILIA T, et al. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments[J]. Biomolecules, 2019, 9(4):141.
 - [15] SAHUTOGLU T, SAKACI T, HASBAL N B, et al. Serum VEGF-C levels as a candidate biomarker of hypervolemia in chronic kidney disease[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(18):e6543.
 - [16] 薛建新, 秦志强, 李潇等. VEGF165 转染内皮细胞祖细胞移植对大鼠肾脏缺血再灌注的保护作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版) 2018, 38(1):34-39.
- (收稿日期: 2019-05-11 修回日期: 2019-09-25)