

• 论 著 •

CXCL12、CXCR4 与 IL-6 在特发性膜性肾病中的表达及临床意义*

王思微, 牛广华

辽宁中医药大学附属医院临床检验中心, 辽宁沈阳 110032

摘 要:目的 研究特发性膜性肾病(IMN)患者趋化因子 CXCL12、趋化因子受体 CXCR4、白细胞介素(IL)-6 的表达情况,探讨其对 IMN 的诊断价值。方法 选取 2018 年 9 月至 2019 年 11 月辽宁中医药大学附属医院肾穿刺活检诊断为 IMN 的患者 105 例(IMN 组),根据 24 h 尿蛋白(24 h UTP)水平将其分为低蛋白排泄组(51 例)与高蛋白排泄组(54 例),并收集同期体检健康者作为对照组(55 例)。采用酶联免疫吸附试验法检测各组 CXCL12、CXCR4、IL-6 与抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体水平,比较不同病理分期其水平差异,分析 CXCL12、CXCR4、IL-6 与抗 PLA2R 抗体的相关性,以及 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体与 24 h UTP 的相关性,并分析上述指标单独检测及联合检测的诊断效能。结果 与对照组相比,IMN 组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);高蛋白排泄组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4 种病理分期 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CXCL12、CXCR4 与抗 PLA2R 抗体呈正相关($r = 0.85, 0.82, P < 0.05$);CXCL12、CXCR4、抗 PLA2R 抗体与 24 h UTP 呈正相关($r = 0.85, 0.83, 0.85, P < 0.05$)。结论 CXCL12、CXCR4、IL-6 与抗 PLA2R 抗体联合检测具有更高的诊断效能,可为 IMN 临床诊治提供参考。

关键词:趋化因子; 白细胞介素-6; 特发性膜性肾病; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.001

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2021)05-0513-05

文献标志码:A

The expression and clinical significance of CXCL12, CXCR4 and IL-6 in patients with idiopathic membranous nephropathy*

WANG Siwei, NIU Guanghua

Clinical Laboratory Center, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Shengyang, Liaoning 110032, China

Abstract: **Objective** To study the expression of chemokine CXCL12, chemokine receptor CXCR4, and interleukin-6 (IL-6) in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 105 patients diagnosed with IMN by kidney biopsy in Liaoning university of traditional Chinese medicine affiliated hospital from September 2018 to November 2019 were selected (IMN group) and divided into low protein excretion group (51 cases) and high protein excretion group (54 cases) according to 24 h urinary protein (24 h UTP) level, and healthy subjects (55 cases) were collected as control group. Using enzyme-linked immunosorbent assay method to detect each group CXCL12, CXCR4, IL-6 and anti-phospholipase A2 receptor antibody (anti-PLA2R antibody) levels, compare different pathological staging its level difference, analyzing CXCL12, CXCR4, IL-6 and the correlation of anti PLA2R antibody and CXCL12, CXCR4, IL-6, anti PLA2R antibody and the correlation of 24 h UTP, and the above indexes separately and the diagnosis of joint detection efficiency. **Results** Compared with the control group, the levels of CXCL12, CXCR4, IL-6 and anti-PLA2R antibodies in IMN group were increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CXCL12, CXCR4, IL-6 and anti-PLA2R antibodies in the high protein excretion group were compared with those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the levels of CXCL12, CXCR4, IL-6 and anti-PLA2R antibodies among the 4 pathological

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30772880)。

作者简介:王思微,女,主管技师,主要从事风湿免疫实验室诊断研究。

本文引用格式:王思微,牛广华. CXCL12、CXCR4 与 IL-6 在特发性膜性肾病中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5):

stages ($P<0.05$). CXCL12 and CXCR4 were positively correlated with anti-PLA2R antibody ($r=0.85, 0.82, P<0.05$). CXCL12, CXCR4 and anti-PLA2R antibody were positively correlated with 24 h UTP($r=0.85, 0.83, 0.85, P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of CXCL12, CXCR4, IL-6 and anti-PLA2R antibody has higher diagnostic efficacy, which can provide reference for the clinical diagnosis and treatment of IMN.

Key words:chemokine; interleukin-6; idiopathic membranous nephropathy; diagnosis

膜性肾病是一种引起成人肾病综合征常见的病理分型,可分为病因不明的特发性膜性肾病(IMN)与由自身免疫性疾病、感染、肿瘤等原因引起的继发性膜性肾病(SMN)。现阶段研究证实 IMN 发病机制与抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体水平等有关,抗 PLA2R 抗体被认为是引发足细胞损伤最重要的自身抗体^[1]。趋化因子是发挥免疫学作用的一群小分子蛋白,具有稳态与炎症双重的趋化作用。趋化因子 CXC 亚家族的成员 CXCL12 又名基质细胞衍生因子-1 α ,其结合到受体 CXCR4 上发挥独特的生物学效应^[2],CXCL12/CXCR4 轴被认为广泛作用在肿瘤细胞的迁移与分化、促进干细胞归巢、并诱导炎症反应与免疫调节等方面。本研究旨在检测 IMN 患者血清 CXCL12、CXCR4 与白细胞介素 (IL)-6 水平,探究其在疾病的发生与发展中的重要作用,并研究其能否成为 IMN 新的诊断指标,为 IMN 疾病诊疗提供新的线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取辽宁中医药大学附属医院 2018 年 9 月至 2019 年 11 月经皮穿刺肾活检明确诊断为 IMN 的患者共 105 例(IMN 组),除外感染、肿瘤、自身免疫性疾病等原因引起的 SMN,全部入选患者均为初次诊断,未经免疫抑制剂或激素治疗。IMN 组男性 53 例、女性 52 例,年龄为 19~83 岁,平均(55.19 $\pm$ 6.73)岁,根据患者的 24 h 尿蛋白定量(24 h UTP)将 IMN 患者分为高蛋白排泄组(24 h UTP $\geq$ 1.5 g/24 h)54 例与低蛋白排泄组(24 h UTP<1.5 g/24 h)51 例,所有 IMN 患者按照 Ehrenreich-Churg 的病理分期标准分为 I 期 27 例、II 期 42 例、III 期 19 例、IV 期 17 例,并选取 55 例体检健康者作为对照组,无血清学及尿液的异常,其中男性 30 例、女性 25 例,年龄为 22~78 岁,平均(48.23 $\pm$ 8.12)岁。本研究所有研究对象均签订知情同意书,经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 仪器:美国 SpectraMax iD3 多功

能酶标仪;日立 7600-020 全自动生化分析仪。试剂: CXCL12 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自南京森贝咖生物科技有限公司, CXCR4 ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司; IL-6 和抗 PLA2R 抗体检测 ELISA 试剂盒购自德国欧蒙公司; 24 h UTP 专用试剂盒购自四川迈克公司(免疫比浊法)。

1.3 方法 本研究所有对象在清晨空腹采血,在 4℃条件下 13 000 r/min 离心 10 min,收集血清用 ELISA 法对 CXCL12、CXCR4、IL-6 及抗 PLA2R 抗体水平进行检测,所有标本均无黄疸、脂血或溶血;患者均空腹留取晨尿,并标记 24 h 尿量。所有操作均严格按照说明书进行,ELISA 试剂盒采用五点定标,两个浓度的质控品均在控,且具备符合检测要求的线性条件及其他性能要求。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,其中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用 *t* 检验;用 Pearson 相关分析方法进行相关性分析;分析上述各指标单独检测及不同联合方案诊断 IMN 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平比较 与对照组相比,IMN 组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平增高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。高蛋白排泄组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);高蛋白排泄组 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平与低蛋白排泄组相比明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);低蛋白排泄组 CXCR4、抗 PLA2R 抗体水平与对照组相比明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 IMN 组与对照组 CXCL12、CXCR4、IL-6 与抗 PLA2R 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12(μ g/L)	CXCR4(μ g/L)	IL-6(pg/mL)	抗 PLA2R 抗体(RU/mL)
对照组	55	2.09 $\pm$ 0.59	1.19 $\pm$ 0.36	20.93 $\pm$ 4.08	7.64 $\pm$ 0.48
IMN 组	105	7.53 $\pm$ 1.33	8.72 $\pm$ 1.45	32.23 $\pm$ 3.34	145.93 $\pm$ 44.06
<i>t</i>		-3.359	-5.664	-4.356	-7.345
<i>P</i>		0.015	0.004	0.024	0.003

2.2 不同病理分期 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平比较 4 种病理分期 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较,Ⅱ期患者抗 PLA2R 抗体水平高于Ⅰ期患者;Ⅲ期、Ⅳ期患者 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平高于Ⅰ期患

者;Ⅲ期患者 CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平高于Ⅱ期患者;Ⅳ期患者 CXCL12、CXCR4、抗 PLA2R 抗体水平高于Ⅱ期患者,Ⅳ期患者 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平高于Ⅲ期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 3 组 CXCL12、CXCR4、IL-6 与抗 PLA2R 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12($\mu\text{g/L}$)	CXCR4($\mu\text{g/L}$)	IL-6(pg/mL)	抗 PLA2R 抗体(RU/mL)
对照组	55	2.09±0.59	1.19±0.36	20.93±4.08	7.64±0.48
低蛋白排泄组	51	4.23±0.94	4.52±1.04 [*]	24.52±2.89	81.92±38.54 [*]
高蛋白排泄组	54	10.64±2.61 ^{*#}	12.69±2.80 ^{*#}	39.52±2.98 ^{*#}	206.39±96.42 ^{*#}
<i>F</i>		6.489	24.520	4.102	43.539
<i>P</i>		0.002	<0.001	0.016	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与低蛋白排泄组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 不同病理分期 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体水平比较

病理分期	<i>n</i>	CXCL12($\mu\text{g/L}$)	CXCR4($\mu\text{g/L}$)	IL-6(pg/mL)	抗 PLA2R 抗体(RU/mL)
Ⅰ期	27	3.58±0.32	2.78±0.74	25.02±2.25	62.34±8.74
Ⅱ期	42	5.76±1.44	3.25±2.24	29.12±8.41	96.36±14.08 [*]
Ⅲ期	19	8.57±8.11 [*]	12.68±3.10 ^{*#}	45.69±10.73 ^{*#}	205.45±36.77 ^{*#}
Ⅳ期	17	17.01±3.16 ^{*#&}	27.24±5.15 ^{*#&}	36.37±5.11 ^{*&}	334.64±89.07 ^{*#&}
<i>F</i>		7.36	12.74	17.15	61.47
<i>P</i>		0.015	0.004	<0.001	0.001

注:与Ⅰ期比较,^{*} $P<0.05$;与Ⅱ期比较,[#] $P<0.05$;与Ⅲ期比较,[&] $P<0.05$ 。

2.3 各指标间相关性分析 应用 Pearson 相关分析显示,CXCL12、CXCR4 与抗 PLA2R 抗体呈正相关($r=0.85、0.82,P<0.05$),而 IL-6 与抗 PLA2R 抗体无相关性($r=0.02,P>0.05$);CXCL12、CXCR4、抗 PLA2R 抗体与 24 h UTP 呈正相关($r=0.85、0.83、0.85,P<0.05$),而 IL-6 与 24 h UTP 无相关性($r=0.24,P>0.05$),见表 4。

2.4 各指标单项或联合检测诊断 IMN 的诊断效能 CXCL12、CXCR4、IL-6 联合抗 PLA2R 抗体诊断 IMN 的灵敏度为 90.27%,特异度为 95.19%,阳性预测值为 91.26%,阴性预测值为 94.73%,AUC 为

0.937,多指标联合检测 AUC 优于单项指标检测($P<0.05$)或两项指标联合检测($P<0.05$),见表 5。

表 4 各指标间相关性分析

指标	抗 PLA2R 抗体		24 h UTP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CXCL12	0.85	<0.001	0.85	<0.001
CXCR4	0.82	0.001	0.83	0.003
IL-6	0.02	0.132	0.24	0.512
抗 PLA2R 抗体	—	—	0.85	0.001

注:—表示无数据。

表 5 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体单项或联合检测诊断 IMN 的诊断效能

项目	AUC	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
抗 PLA2R 抗体	0.875	<0.001	74.19	87.63	75.23	87.51
CXCL12	0.744	<0.001	81.80	70.72	80.17	71.25
CXCR4	0.854	0.016	78.20	75.37	80.14	75.22
IL-6	0.733	0.018	76.41	66.22	75.29	68.02
抗 PLA2R 抗体+CXCL12	0.905	<0.001	82.29	90.51	83.17	91.26
抗 PLA2R 抗体+CXCR4	0.912	0.002	79.27	89.30	77.13	88.26

续表 5 CXCL12、CXCR4、IL-6、抗 PLA2R 抗体单项或联合检测诊断 IMN 的诊断效能

项目	AUC	P	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
抗 PLA2R 抗体+IL-6	0.889	0.007	75.18	90.36	76.06	90.15
抗 PLA2R 抗体+CXCL12+CXCR4	0.926	0.001	84.34	91.51	85.08	91.34
抗 PLA2R 抗体+CXCL12+CXCR4+IL-6	0.937	<0.001	90.27	95.19	91.26	94.73

3 讨 论

IMN 是一种足细胞被破坏的自身免疫性肾病,其基本的病理变化是免疫复合物在肾小球上皮下沉积,激活补体、促进攻膜复合物的形成,进一步诱导终末分化的足细胞的凋亡,其中免疫因素可能与其密切相关^[3-4]。在 IMN 的发生和发展过程中炎症因素为其重要的致病因素之一,慢性炎症是 IMN 的主要病理特征之一^[5]。ZHANG 等^[6]构建了膜性肾病、免疫、炎症相关的三联体网络。在一系列炎症物质的研究中,趋化因子被认为是具有较强活性的炎性细胞因子,其与肾脏疾病的关系日益被关注,在 IMN 患者的肾脏组织采用免疫组化的方法检测到一系列趋化因子的高表达,可能加剧疾病发展^[7]。

CXCL12 与其特异性的受体 CXCR4 结合通过激活通路发挥其特定的生物学功效^[8]。CXCL12/CXCR4 趋化轴因其对肿瘤细胞存活、转移和免疫细胞迁移的影响而备受关注^[9]。在自身免疫性疾病相关的研究中,CXCL12 与非典型趋化因子受体 ACKR3 结合,ACKR3 是调节 CXCR4 功能的非典型趋化因子受体,在多种癌症类型中过表达。CXCL12/CXCR4/ACKR3 轴不仅通过干扰细胞迁移,而且通过调节免疫反应,在众多的自身免疫疾病中调控炎症反应及免疫状态。CXCL12 与 CXCR4 特异性结合后通过激活 FAK 及 ERK1/2 通路介导 IL-6 的高表达^[10],可能与炎症反应增强有关。一些关于肾脏疾病尤其是膜性肾病的研究中,CXCL12/CXCR4 轴对足细胞的损伤也日益被关注。在肾病方面,阻断 CXCL12 可以防止小鼠肾小球足细胞的损坏,可能参与糖尿病肾病的发病机制^[11]。在狼疮性肾炎小鼠中拮抗 CXCR4 也可改善肾病的严重程度与炎症状态^[12]。SHA 等^[13]在体外 c5b-9 诱导的足细胞损伤模型中,足细胞增殖受到抑制,而 CXCL12/CXCR4 和磷酸化的 STAT3 (p-STAT3)升高。膜性肾病作为一种自身免疫肾病,仍旧依赖于肾组织穿刺活检的诊断方法^[14],抗 PLA2R 抗体是 IMN 致病重要的靶抗原,具有较高的灵敏度与特异度^[15],但仍存在一定的假阳性,多种检测指标的应用辅助 IMN 诊断显得尤为重要。

所以,本研究选取 CXCL12、CXCR4 与 IL-6,探讨其成为 IMN 诊断评估足细胞损伤的新指标,同时探究联合检测能否替代对患者有创性的肾穿刺活检病理检测手段,并联合特异性的抗 PLA2R 抗体,探讨新型诊断模式。本研究结果显示,CXCL12、CXCR4、

抗 PLA2R 抗体与 24 h UTP 呈正相关,可能与足细胞损伤肾小球机械屏障受损有关,符合 IMN 部分患者存在肾病综合征的临床表现。本研究还发现,4 种指标联合检测具有更高的诊断效能。但是本研究仍存在样本量少、入选病例存在偏倚、机制研究不足、统计学方法单一等问题,在后续研究中应进一步完善。

参考文献

[1] CATTRAN D C,BRECHLEY P E. Membranous nephropathy: Integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney Int*,2017,91(3):566-574.

[2] PAVLASOVA G,BORSK M,SEDA V, et al. Ibrutinib inhibits CD20 up-regulation on CLL B cells mediated by the CXCR4/SDF-1 axis[J]. *Blood*,2016,128(12):1609-1613.

[3] SANDOR D G,BECK L H. The role of complement in membranous nephropathy[J]. *Semin Nephrol*,2013,33(6):531-542.

[4] FRANCIS J M,BECK L H,SALANT D J. Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside[J]. *Am J Kidney Dis*,2016,68(1):138-147.

[5] WU J,LIU B,LIANG C, et al. Zhen-wu-tang attenuates cationic bovine serum albumin-induced inflammatory response in membranous glomerulonephritis rat through inhibiting AGEs/RAGE/NF-kappaB pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*,2016,33(1):33-41.

[6] ZHANG C W,LENG L,LI Z Z, et al. Identification of biomarkers and drug repurposing candidates based on an immune,-inflammation-and membranous glomerulonephritis-associated triplets network for membranous glomerulonephritis[J]. *BMC Med Genomics*,2020,13(1):5.

[7] MEZZANO S A,DROGUETT M A,BURGUS M E, et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*,2000,57(1):147-158.

[8] JANSSENS R,STRUYF S,PROOST P. The unique structural and functional features of CXCL12[J]. *Cell Mol Immunol*,2018,15(4):299-311.

[9] SHAH K,PATEL S,MIRZA S, et al. Unravelling the link between embryogenesis and cancer metastasis [J]. *Gene*,2018,642(1):447-452.

[10] PENG H,KOLB R,KENNEDY J E, et al. Differential expression of CXCL12 and CXCR4 during human fetal neural progenitor cell differentiation[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*,2007,2(3):251-258. (下转第 520 页)

晚期 NO 具有明显的神经毒性作用,导致严重的神经功能缺损。MDA 是脂质氧化的最终产物,其水平变化可间接反映组织中氧自由基的变化,SOD 作为主要的清除氧自由基的酶,对抗氧自由基对细胞损伤有重要作用^[8-9]。本研究中大鼠在造模后,氧化应激指标 NO 和 MDA 水平明显升高,SOD 水平明显降低,说明造模引起的缺血再灌注损伤激活了脑组织的氧自由基,氧化与抗氧化平衡破坏,川芎嗪治疗后氧化指标显著下降,抗氧化指标明显提高,提示川芎嗪可有效调节损伤后脑组织的氧化平衡状态,进而降低氧自由基带来的损伤作用,保护神经细胞。

在中枢神经系统中, Ca^{2+} 参与神经细胞兴奋、神经递质释放等重要功能。钙超载被认为是各种有害因素导致神经元变性的最后共同通道,可通过激活氧化应激反应、损伤线粒体等途径引起神经细胞死亡。正常神经细胞内 Ca^{2+} 与细胞外相近,主要通过电压依赖型钙通道、 Ca^{2+} -ATP 酶等维持 Ca^{2+} 梯度。缺血时,细胞能量代谢发生障碍,导致细胞膜 Ca^{2+} -ATP 酶活性下降,细胞 Ca^{2+} 内流增加,外排减少,从而引起钙超载^[10]。本研究中川芎嗪可保护线粒体,提高 Ca^{2+} -ATP 酶活性,促进 Ca^{2+} 排出,降低钙超载状态,保护神经组织。

缺血再灌注损伤发生后,大量白细胞浸润脑组织,产生炎症因子进而加重了脑损伤,已有大量实验证明 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等细胞因子参与炎症反应^[11],但有关川芎嗪对炎症因子调节的报道较少见。本研究结果表明 MCAO 模型建立后大鼠脑组织中炎症反应活跃,各类炎症因子表达明显增加,继而造成神经细胞的损伤,川芎嗪各项炎症因子基因相对表达水平均显著下降,说明川芎嗪可通过抑制炎症发生改善脑组织微环境,促进神经细胞恢复,进一步探究临床川芎嗪治疗脑卒中的作用机制。

参考文献

[1] YANG G, QIAN C, WANG N, et al. Tetramethylpyrazine protects against oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial cells injury via Rho/Rho-kinase

signaling pathway[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(4): 619-633.

- [2] ZHONG M, MA W, ZHANG X, et al. Tetramethyl pyrazine protects hippocampal neurons against anoxia/reoxygenation injury through inhibiting apoptosis mediated by JNK/MARK signal pathway[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(1): 5082-5090.
- [3] CHEN J, LI Y, WANG L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. Stroke, 2001, 32(4): 1005-1011.
- [4] KOH S H, PARK H H. Neurogenesis in Stroke Recovery[J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(1): 3-13.
- [5] WANG S, XIA B, QIAO Z, et al. Tetramethylpyrazine attenuated bupivacaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through regulating apoptosis, autophagy and oxidative damage[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13(1): 1187-1196.
- [6] ZHANG G, ZHANG T, LI N, et al. Tetramethylpyrazine nitron activates the BDNF/Akt/CREB pathway to promote post-ischaemic neuroregeneration and recovery of neurological functions in rats[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(3): 517-531.
- [7] TARKOWSKI E, RINGQVIST A, ROSENGREN L, et al. Intrathecal release of nitric oxide and its relation to final brain damage in patients with stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(3): 200-206.
- [8] GUO M, LU H, QIN J, et al. Biochanin a provides neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by Nrf2-mediated inhibition of oxidative stress and inflammation signaling pathway in rats[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 8975-8983.
- [9] COJOCARU I M, COJOCARU M, SAPIRA V, et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke[J]. Rom J Intern Med, 2013, 51(2): 97-106.
- [10] HU H J, SONG M. Disrupted ionic homeostasis in ischemic stroke and new therapeutic targets[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 2706-2719.
- [11] LAMBERTSEN K L, BIBER K, FINSEN B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(9): 1677-1698.

(收稿日期:2020-08-28 修回日期:2021-01-11)

(上接第 516 页)

- [11] DARISIPUDI M N, KULKARIN O P, SAYYED S G, et al. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease[J]. Am J Pathol, 2011, 179(1): 116-124.
- [12] CHONG B F, MOHAN C. Targeting the CXCR4/CXCL12 axis in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Opin Ther Targets, 2009, 13(10): 1147-1153.
- [13] SHA W G, SHEN L, ZHOU L, et al. Silencing of CXCL12 performs a protective effect on C5b-9-induced injury in podocytes[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(8): 1535-

1544.

- [14] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-team exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [15] WU X, LIU L, GUO Y, et al. Clinical value of a serum anti-PLA2R antibody in the diagnosis and monitoring of primary membranous nephropathy in adults[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11(1): 241-247.

(收稿日期:2020-05-25 修回日期:2021-02-11)