

- 电生理学变化及脑源性神经营养因子表达变化[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(2): 155-160.
- [5] 刘利群, 毛定安, 薄涛, 等. 川芎嗪对幼鼠惊厥性脑损伤脂质过氧化及抗氧化水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(4): 253-256.
- [6] 付俊鲜, 杨光路. 醒脑静注射液联合高压氧治疗病毒性脑炎疗效及对血清 SOD 活性、MDA 含量及脑神经损害的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(32): 3606-3608.
- [7] Hanke ML, Kielian T. Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential[J]. Clin Sci(Lond), 2011, 121(9): 367-387.
- [8] 周琴, 李光乾, 张勤. 惊厥持续状态后大鼠海马 TLR4、IL-1 $\beta$  的表达及意义[J]. 浙江医学, 2014(16): 1375-1378.
- (责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)

## 肾炎消白颗粒对肾炎模型大鼠 Nephrin 蛋白表达的影响

曹尚美<sup>1</sup>, 黄雯静<sup>2</sup>, 王立范<sup>3</sup>

1. 漯河市中心医院, 河南 漯河 462000

2. 山东省莱芜市中医医院, 山东 莱芜 271100

3. 黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

**【摘要】目的:** 观察肾炎消白(SYXB)颗粒对肾炎模型大鼠肾脏组织中 Nephrin 蛋白表达的影响, 探讨其作用机理。**方法:** 100 只 Wistar 雄性大鼠随机分为空白组、模型组、洛汀新组、中药低剂量组、中药高剂量组, 每组 20 只。采用一次性尾静脉注射阿霉素制造肾炎蛋白尿大鼠模型。空白组、模型组灌胃蒸馏水 2 mL/d, 洛汀新组灌胃洛汀新 0.90 mg/kg, 中药高、低剂量组分别灌胃 SYXB 颗粒 3.60、1.80 g/kg, 每天 1 次, 1 周连续给药 6 次, 共给药 7 周。收集大鼠随机尿液, 检测尿蛋白排泄量。3 周末、5 周末分别取 3 只大鼠, 取右肾, 7 周末所有剩余大鼠取右肾, 免疫组化检测大鼠肾脏组织 Nephrin 蛋白表达情况, HE 染色观察肾脏病理组织学变化。**结果:** 与空白组比较, 模型组大鼠各时间点尿白蛋白/尿肌酐比值显著升高, 肾组织 Nephrin 蛋白表达显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 洛汀新组大鼠各时间点尿白蛋白/尿肌酐比值显著降低, 肾组织 Nephrin 蛋白表达显著升高; 中药高剂量组大鼠在第 3、4、5、6、7 周尿白蛋白/尿肌酐比值显著降低, 各时间点肾组织 Nephrin 蛋白表达显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与洛汀新组比较, 中药高剂量组大鼠在第 5、6、7 周尿白蛋白/尿肌酐比值降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与第 3 周末比较, 洛汀新组、中药高、低剂量组大鼠各时间点肾组织 Nephrin 蛋白表达显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** SYXB 颗粒可能通过上调阿霉素肾病大鼠肾脏组织中 Nephrin 蛋白表达, 从多部位修复损伤的足细胞。在阿霉素肾病大鼠蛋白尿的治疗中, SYXB 颗粒显著优于洛汀新, SYXB 颗粒高剂量组优于低剂量组。

**【关键词】** 阿霉素肾病; 蛋白尿; Nephrin; 肾炎消白颗粒 (SYXB 颗粒); 动物实验; 大鼠

**【中图分类号】** R692.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2018) 03-0009-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.003

## Shenyan Xiaobai Granules Has Effect on Nephrin Protein Expression of Nephritis Models of Rats

CAO Shangmei, HUANG Wenjing, WANG Lifan

**Abstract: Objective:** To observe the effect of Shenyan Xiaobai(SYXB) granules on Nephrin protein expression of nephritis models of rats in renal tissue, and investigate its mechanism. **Methods:** Divided 100 Wistar male rats into the blank group, the model group, Lotensin group, Chinese medicine low-dose group, and Chinese medicine high-dose group randomly, 20

**【收稿日期】** 2017-09-04

**【作者简介】** 曹尚美 (1987-), 女, 主治医师, 主要从事肾病方面的研究。

**【通信作者】** 王立范, E-mail: wlf4648374@163.com。

rats in each group. Except the blank group, the other groups were given adriamycin by means of disposable tail vein injection to establish rat models of nephritis proteinuria. The blank group and the model group were given 2 mL/d of distilled water by gavage, and the Lotensin group was given 0.90 mg/kg of Lotensin by gavage, while the Chinese medicine low-dose group and the Chinese medicine high-dose group were respectively given 3.60 g/kg and 1.80 g/kg of SYXB granules, once a day, 6 times a week. The administration lasted for 7 weeks in total. Collected random urine of rats, and detected excretion of urine protein. Three rats and their right kidney were respectively collected at the end of 3<sup>rd</sup> week and 5<sup>th</sup> week, and the right kidney of the rest rats were all collected at the end of 7<sup>th</sup> week. Detected the Nephryn protein expression of kidney tissue of rats by using immunohistochemistry, and observed histopathological changes of kidney by using HE staining. **Results:** Comparing with that of the blank group, urine albumin/urinary creatinine ratio of rats in each time point in the model group was significantly increased, while the Nephryn protein expression of kidney tissue was obviously decreased, differences being significant ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Comparing with that of the model group, urine albumin / urinary creatinine ratio of rats in each time point in the Lotensin group was significantly decreased, while the Nephryn protein expression of kidney tissue was evidently increased; urine albumin / urinary creatinine ratio of rats at 3<sup>th</sup>, 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> week in the Chinese medicine high-dose group was significantly decreased, while the Nephryn protein expression of kidney tissue in each time point was evidently increased, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Comparing with that of the Lotensin group, urine albumin / urinary creatinine ratio of rats at 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> week in the Chinese medicine high-dose group was lower, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Comparing with that at the end of 3<sup>rd</sup> week, Nephryn protein expression of kidney tissue in each time point in the Lotensin group, the Chinese medicine high-dose and the Chinese medicine low-dose group was significantly increased, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** SYXB granules can repair damaged podocytes from multiple locations by up-regulating the expression of Nephryn protein expression of kidney tissue of rat with Adriamycin nephropathy. In the treatment of proteinuria of rat with Adriamycin nephropathy, SYXB granules was significantly better than Lotensin, and the high-dose group of SYXB granules was better than the low-dose one.

**Keywords:** Adriamycin nephropathy; Proteinuria; Nephryn; Shenyan Xiaobai granules(SYXB granules); Animal experiment; Rats

蛋白尿是评估肾功能损害的一个最常用的指标,也是反应慢性肾脏病进展的重要标志物,肾小球过滤屏障的完整性取决于其3层结构(内皮、肾小球基底膜和足细胞),肾小球高灌注、高滤过和肾小球滤过屏障的损坏都会导致蛋白尿<sup>[1]</sup>。足细胞在肾小球滤过屏障中是最后一道屏障,裂孔隔膜(SD)是肾小球足细胞-肾小球滤过屏障的主要部分,而电荷屏障被认为是定位于肾小球基底膜。研究显示肾小球疾病与Nephryn mRNA的减少有关,Nephryn mRNA水平可以作为反应肾小球疾病进展的标志<sup>[2]</sup>。有研究显示在阿霉素(ADR)诱导的肾病中,足细胞的损伤直接导致蛋白尿的产生,其作用机制可能与Nephryn蛋白的表达下调相关<sup>[3]</sup>。肾小球疾病的发病机制非常复杂,包括炎症细胞的浸润,肾小球细胞增殖,以及足细胞相关分子(如Nephryn或Podocin)的功能障碍<sup>[1]</sup>。

肾炎消白颗粒(SYXB颗粒)是根据张琪教授多年临床经验方研制而成,主要由土茯苓50g,黄芪40g,党参、山药、生薏苡仁、桑椹子、金樱子、菟丝子、牛膝各20g,沙参、玄参各15g,白茅根、

白花蛇舌草各30g,甘草10g组成,对治疗肾小球肾炎蛋白尿有很好的疗效。本实验根据文献报道<sup>[4]</sup>采用一次性尾静脉注射ADR制备肾病蛋白尿模型。阿霉素肾病动物模型具有病变稳定,用药后3h~56天肾组织可见明显超微结构改变;且蛋白尿持续时间长,可持续9个月以上;该模型还具有慢性进展性肾损害的特点,与人类进行性肾病表现类似,是研究蛋白尿与慢性肾脏疾病进展的最佳动物模型。本研究通过观察SYXB颗粒对阿霉素大鼠肾脏组织中Nephryn蛋白表达的影响,探讨其作用机理。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物** 100只雄性Wistar大鼠购于北京维通利华实验技术有限公司,体质量180~200g,生产许可证编号:SCXK(京2012-0001),合格证号:No.11400700008581。动物实验通过动物伦理委员会的审批。动物实验在哈尔滨医科大学附属二院SPF级动物实验室进行,合格证号:SCXK(黑)2013-001,实验室的温度控制在(20±3)℃,湿度控制在60%左右。

**1.2 实验药物** 肾炎消白颗粒(黑龙江省中医医院药

厂)规格: 10 g, 黑药制字 Z20090011, 批号: 130302。洛汀新(上海新亚药业闵行有限公司)规格: 10 mg, 国药准字 H20044840, 批号: 120402。阿霉素(浙江海正药业公司)规格: 10 mg, 国药准字 H33021980, 批号: 111201。

**1.3 试剂和设备** DAB 显色试剂盒: 北京中杉金桥生物技术有限公司。PV-600(兔抗鼠二抗): 北京中杉金桥生物技术有限公司。EDTA 抗原修复液: 北京中杉金桥生物技术有限公司。Nephrin 兔抗大鼠多克隆抗体: 北京博奥森生物技术有限公司。病理切片机: 美国 Thermo HM340E, 显微镜及摄像系统: 日本 OLYMPUS, 数码病理图像分析系统 MoticMed 6.0, 尿白蛋白是由自动蛋白分析仪(SIEMENS BN™ II)进行检测, 尿肌酐是由全自动生化分析仪(SIEMENS ADVIA2400)进行检测。

**1.4 模型制备及分组** 大鼠适应性喂养 1 周后, 放置在室温(22 ± 1)℃的空调室内, 12 h 照明, 不间断给予自来水及含有 18%蛋白质的标准大鼠饲料。100 只 Wistar 雄性大鼠随机分为空白组(20 只)和造模组(80 只), 造模组一次性尾静脉注射 ADR 6.5 mg/kg。3 天后, 用蛋白试纸测试大鼠尿液, 空白组大鼠尿蛋白试纸条为黄色, 证明蛋白尿为阴性, 造模组大鼠尿蛋白试纸条为绿色或者橙色, 证明蛋白尿为阳性, 造模组大鼠又随机分为模型组、洛汀新组、中药低剂量组、中药高剂量组, 每组 20 只。

**1.5 给药方法** 空白组、模型组灌胃蒸馏水 2 mL/d, 洛汀新组灌胃洛汀新 0.90 mg/kg, 中药高、低剂量组分别灌胃 SYXB 颗粒 3.60、1.80 g/kg, 每天 1 次, 1 周连续给药 6 次, 共给药 7 周。

**1.6 标本的采集** 每周第 7 天清晨用代谢笼收集随机尿液, 检测尿蛋白排泄量。第 3、5 周末各组分别选取 3 只大鼠处死取右肾, 用 4%多聚甲醛固定, 以备免疫组化检测及光镜下对肾脏进行组织学检查。7 周末大鼠处死后, 取大鼠右肾, 立即投入 4%多聚甲醛中固定, 以备免疫组化检测及光镜下对肾脏进行组织学检查。镜下观察以胞质或胞膜出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性反应, 每张切片于皮质处随机选取 5 个视野, 采用 MoticMed 6.0 病理图像分析软件, 计算每个肾小球阳性信号平均面密度(细胞阳性表达面积与视野总面积百分比)。

**1.7 免疫组化检测** ①石蜡包埋组织, 制成 4 μm 切片。②常规脱蜡失水。③将切片浸入 EDTA 抗原修

复液(pH 8.0)中, 微波炉中高温加热至沸腾后断电, 间隔 10 min, 反复 2 次。④放入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 去离子水孵育 10 min, 以阻断内源性过氧化物酶。⑤滴加按比例稀释的一抗(Nephrin 兔抗大鼠多克隆抗体), 置入 4℃冰箱过夜。阴性对照用 PBS 代替一抗滴加。⑥滴加生物素标记的二抗, 37℃孵育 30 min。阴性对照用 PBS 代替二抗滴加。⑦选用 DAB 显色 5 ~ 10 min, 自来水充分冲洗。

**1.8 病理切片观察** 4%多聚甲醛固定肾脏, 常规脱水、透明、浸蜡、包埋, 制成 3 μm 石蜡切片, 按常规方法行 HE 染色, 观察光镜下肾组织病理学改变。

**1.9 统计学方法** 用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两两比较用 *q* 检验, 各组及时间点比较用方差分析。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 注射完阿霉素之后的大鼠, 逐渐出现懒动、嗜睡, 甚至牙齿掉落、毛发脱落等现象, 毛发跟空白组相比没有光泽, 后期伴有严重的腹水和消瘦。用 SYXB 颗粒治疗 7 周后, 症状明显轻于模型组, 与洛汀新组比较, 中药高剂量组状态较好。

**2.2 各组大鼠尿蛋白/肌酐比值比较** 见表 1。与空白组比较, 模型组大鼠各时间点尿白蛋白/尿肌酐比值显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 洛汀新组大鼠各时间点尿白蛋白/尿肌酐比值显著降低, 中药高剂量组大鼠在第 3、4、5、6、7 周尿白蛋白/尿肌酐比值显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与洛汀新组比较, 中药高剂量组大鼠在第 5、6、7 周尿白蛋白/尿肌酐比值较低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 各组大鼠肾组织 Nephrin 蛋白表达比较** 见表 2, 图 1。各用药组中, Nephrin 蛋白在第 3 周末表达上调, 第 5 周末开始下调, 而到第 7 周后表达上调, Nephrin 蛋白的表达经历了一个先升后降再升的过程, 最终在第 7 周末表达再次上调。与空白组比较, 模型组大鼠各时间点肾组织 Nephrin 蛋白表达显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 洛汀新组、中药高剂量组大鼠各时间点肾组织 Nephrin 蛋白表达显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与第 3 周末比较, 洛汀新组、中药高、低剂量组大鼠各时间点肾组织 Nephrin 蛋白表达显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 各组大鼠尿蛋白/尿肌酐比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 第1周                         | 第2周                         | 第3周                         | 第4周                         | 第5周                          | 第6周                          | 第7周                          | mg/g |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------|
| 空白组    | 19.17±3.74                  | 22.97±4.38                  | 28.85±5.69                  | 11.95±3.01                  | 10.42±2.19                   | 20.90±5.23                   | 18.13±3.55                   |      |
| 模型组    | 1875.72±269.41 <sup>①</sup> | 2115.32±246.74 <sup>①</sup> | 2830.01±327.81 <sup>①</sup> | 5202.98±430.65 <sup>①</sup> | 6903.28±705.16 <sup>①</sup>  | 5304.04±394.64 <sup>①</sup>  | 4753.37±425.86 <sup>①</sup>  |      |
| 洛汀新组   | 783.46±114.48 <sup>②</sup>  | 968.73±106.04 <sup>②</sup>  | 1720.16±275.87 <sup>②</sup> | 2296.23±383.45 <sup>②</sup> | 3886.74±296.62 <sup>②</sup>  | 2677.78±217.26 <sup>②</sup>  | 2016.60±281.38 <sup>②</sup>  |      |
| 中药高剂量组 | 1236.69±141.24              | 1849.57±252.66              | 2068.22±268.45 <sup>②</sup> | 2589.26±370.78 <sup>②</sup> | 2776.59±249.29 <sup>②③</sup> | 1778.29±214.80 <sup>②③</sup> | 1158.31±197.24 <sup>②③</sup> |      |
| 中药低剂量组 | 1778.83±137.07              | 1923.91±245.25              | 2226.66±218.97              | 4228.98±332.16              | 4866.65±361.28               | 3920.12±330.52               | 3128.60±273.35               |      |

与空白组比较, ①P < 0.01; 与模型组比较, ②P < 0.05; 与洛汀新组比较, ③P < 0.05

表2 各组大鼠肾组织 Nephryn 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 第3周                       | 第5周                        | 第7周                        |
|--------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 空白组    | 0.020±0.0010              | 0.020±0.0018               | 0.020±0.0013               |
| 模型组    | 0.010±0.0012 <sup>①</sup> | 0.009±0.0016 <sup>①</sup>  | 0.007±0.0023 <sup>①</sup>  |
| 洛汀新组   | 0.013±0.0020 <sup>②</sup> | 0.012±0.0030 <sup>②③</sup> | 0.014±0.0020 <sup>②③</sup> |
| 中药高剂量组 | 0.018±0.0030 <sup>②</sup> | 0.015±0.0020 <sup>②③</sup> | 0.020±0.0020 <sup>②③</sup> |
| 中药低剂量组 | 0.011±0.0034              | 0.009±0.0020 <sup>③</sup>  | 0.016±0.0025 <sup>③</sup>  |

与空白组比较, ①P < 0.05; 与模型组比较, ②P < 0.05; 与第3周比较, ③P < 0.05

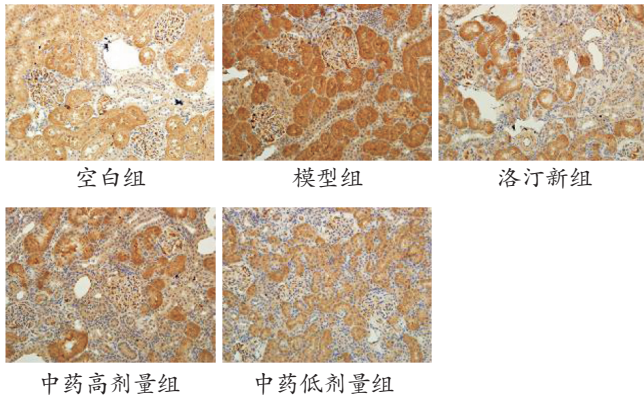


图1 各组大鼠肾脏组织中Nephryn 表达结果 (×400)

2.4 各组大鼠7周内肾脏的病理学改变 见图2。光镜下对肾脏组织学的检查中, 模型组大鼠肾脏表现为纤维组织增生, 间质充血, 肾小球出血, 炎性细胞浸润, 肾小管中出现蛋白管型、肾小管萎缩和肾小球萎缩、肿胀、变性的特征。第5周末, 模型组大鼠出现节段硬化的情况, 洛汀新组和中药低剂量组大鼠仍然有间质充血、肾小球肿胀和炎性细胞浸润的情况, 中药高剂量组大鼠肾小球内有少量出血, 间质内有少量炎性细胞浸润。第7周, 模型组肾小球萎缩, 伴有大量炎性细胞浸润, 洛汀新组大鼠肾小球内仍有节段性硬化, 中药高剂量组大鼠间质内有少量出血, 中药低剂量组大鼠肾小管周围有纤维组织增生, 肾小球内有蛋白管型, 并伴有间质出血。

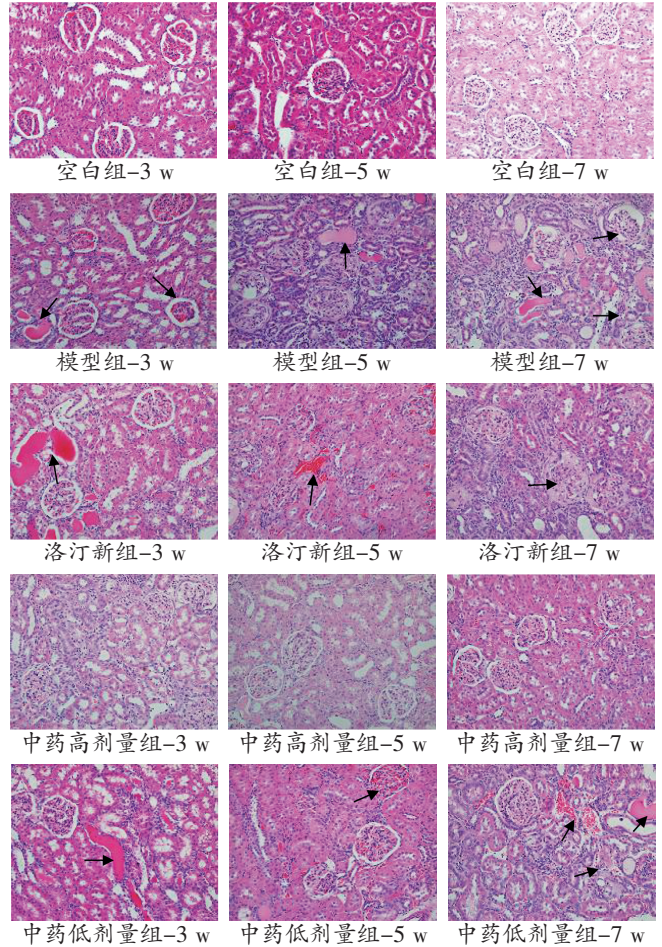


图2 各组大鼠7周内肾脏的病理学改变 (×400)

### 3 讨论

实验后期观察到模型组大鼠牙齿变黄浊, 失去原有的光泽和透明度, 甚至变脆易折断。《医述》曰“肾主骨, 齿者骨之余, 髓之所养, 足阳明之支者, 入于上齿, 手阳明之支者, 入于下齿若骨髓不足, 阳明脉虚, 则齿之诸病生矣; 阳明实则齿坚牢, 阳明虚则齿浮动。”慢性肾小球肾炎蛋白尿以脾肾虚损为本, 肾虚髓枯, 脾胃不充, 齿失所养, 故出现齿豁。实验后期中药高剂量组大鼠牙齿完整, 表面光亮透明, 较其它治疗组明显, 分析此作用可能与SYXB颗粒中补

脾肾药物有关,可通过补肾而使骨髓充养骨骼,补脾胃充实阳明而坚固齿龈,增强骨骼坚韧度。

慢性肾脏病是进展性疾病,不论病因如何,其肾组织结构改变常有一些共同点,基本形态学表现为毛细血管腔狭窄、闭塞缺血,肾小球玻璃样变性、硬化萎缩、数目减少,基底膜增厚,系膜细胞增殖,肾小管内大量蛋白管型,肾小管增粗或萎缩,结缔组织增生<sup>[5]</sup>。阿霉素肾病模型大鼠基本病理改变随病程进展,先后表现类似于人类微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化症及肾小球硬化伴间质纤维化病变,实验室检查显示持续大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症等异常;大量蛋白尿已被证实是加重肾脏病理损伤的独立危险因素,随着大鼠蛋白尿的增多,肾脏病理改变逐渐加重<sup>[6]</sup>。

大量实验证明蛋白尿跟足细胞的损伤相关,足细胞裂孔隔膜是滤过蛋白的关键结构,Nephrin是足细胞膜结构上的关键蛋白,对膜稳定性起着主要的作用,足细胞的破坏跟此种基因的变化密切相关,足细胞损伤最先反应在足细胞因子的异常变化,有报道指出随着蛋白尿的增多,足细胞损伤后,足细胞因子Nephrin会随之变化,不同的时间点检测,肾皮质中足细胞因子含量也不同<sup>[7-9]</sup>。光镜下观察,3周末模型组大鼠表现为纤维组织增生,间质充血,肾小球出血,炎性细胞浸润,肾小管中出现蛋白管型、肾小管萎缩和肾小球萎缩、肿胀、变性的特征;第5周末,与第3周相比更加严重,模型组出现了肾小球局灶节段性硬化,光镜下发现肾小球有新月体的形成。经过7周治疗,中药组大鼠病理改变有所好转,以中药高剂量组大鼠最明显。由此可说明Nephrin蛋白的表达跟肾病的进展有着明确的联系,SYXB颗粒能上调Nephrin蛋白的表达。相关的研究发现,第5周时,光镜下显示,大鼠肾脏发生了硬化,产生了器质性病变,损伤已经无法恢复,没有正常数量的足细胞去表达基因,所以基因开始无法代偿性增加,转而下降<sup>[10]</sup>。也有研究显示基因的变化跟蛋白尿增多、足细胞的损伤、裂孔隔膜的破坏关系密切,而刚开始的第3周,正是肾脏早期代偿性增大的时间,已有报道显示肾病早期肾脏为了应付损伤会用增大来代偿损伤,所以增大的肾脏表达的Nephrin蛋白也会相应增多<sup>[11]</sup>。光镜下观察到,造模后的大鼠肾小球在第3周时出现肿胀变大,5周时模型组大鼠逐渐出现肾小球硬化和萎缩,第7周模型组大鼠情况仍然恶化,而各给药组

大鼠肾小球肿胀和萎缩情况改善,以中药高剂量组改善最佳。所以第3周时Nephrin蛋白会增加,而第5周的时候蛋白表达下降,第7周给药组蛋白表达上升。课题组认为SYXB颗粒和洛汀新治疗后延迟了肾脏的这种损伤和硬化的程度,所以相比于模型组蛋白表达是略升高的,至于延迟这种损伤的机制,认为是SYXB颗粒和洛汀新减轻了大鼠的症状,提高了机体抗病的能力,保持了内环境的平衡,使得肾脏有更多的能量应付损伤,减慢了损伤的速度。

### [参考文献]

- [1] Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012, 26(1): 3-13.
- [2] Fukuda A, Wickman LT, Venkatarreddy MP, et al. Urine podocin: nephrin mRNA ratio (PNR) as a podocyte stress biomarker[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(11): 4079-4087.
- [3] Li T, Mao J, Huang L, et al. Huaiqihuang may protect from proteinuria by resisting MPC5 podocyte damage via targeting p-ERK/CHOP pathway[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(3): 193-200.
- [4] 任胜利,邢昌旅.阿霉素肾炎与足细胞损伤[J].*现代医药卫生*, 2004, 20(3): 171.
- [5] 林善铤.当代肾脏病学[M].上海:上海科技教育出版社, 2001: 382-390.
- [6] 孙伟,朱莹莹,曾安平,等.大黄廬虫丸对改良阿霉素肾病肾硬化大鼠模型作用的实验研究[J].*中成药*, 2006, 28(1): 81-85.
- [7] Welsh G, Saleem MA. The podocyte cytoskeleton—key to a functioning glomerulus in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 8(1): 14-21.
- [8] Li X, Chuang PY, D'Agati VD, et al. Nephrin preserves podocyte viability and glomerular structure and function in adult[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2361-2377.
- [9] Ristola M, Lehtonen S. Functions of the podocyte proteins nephrin and Neph3 and the transcriptional regulation of their genes[J]. *Clin Sci: Lond*, 2014, 126(5): 315-328.
- [10] Pätäri-Sampo A, Ihalmo P, Holthöfer H. Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm[J]. *Ann Med*, 2016, 38(7): 483-492.
- [11] 高旭光,任现国,张沛.裂孔膜蛋白Nephrin和Podocin与后天获得性肾脏疾病关系研究进展[J].*中国全科医学*, 2011, 14(5B): 1617-1619.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)