

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.016

不同分期慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平与肾功能的相关性研究 *

田浩 汪坚[△] 张晓璐 洪颖 孙伟 钟勇

(云南省第三人民医院检验科 云南 昆明 650011)

摘要 目的:探究不同分期慢性肾脏病(CKD)患者血清 Klotho 蛋白、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (TWEAK) 水平与肾功能的相关性。**方法:**选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月我院诊治的 80 例 CKD 患者作为 CKD 组,选择同期在我院进行健康体检的 80 名健康者作为对照组。检测并比较对照组和 CKD 组以及不同 CKD 分期患者血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平及肾功能指标水平,采用 Pearson 相关性分析对血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平与肾功能指标的相关性进行分析。**结果:**与对照组相比,CKD 组血清 Klotho 蛋白、TWEAK 水平和肾小球滤过率(GFR)明显下降,而血清 FGF-23、RBP4 水平、血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平明显升高($P<0.05$)。I~II 期患者的血清 Klotho 蛋白、TWEAK 水平和 GFR 最高,其次为 III~IV 期患者, V 期患者最低 ($P<0.05$)。而 I~II 期患者血清 FGF-23、RBP4 水平、血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平最低,其次为 III~IV 期患者, V 期患者最高($P<0.05$)。Klotho 蛋白和 TWEAK 水平与血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平呈负相关,与 GFR 呈正相关($P<0.05$)。FGF-23 和 RBP4 水平与血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平呈正相关,与 GFR 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**CKD 患者中血清 Klotho 蛋白、TWEAK 水平以及肾功能下降,FGF-23、RBP4 水平明显升高,且血清 Klotho 蛋白、TWEAK、FGF-23、RBP4 水平与肾功能及 CKD 分期相关。**关键词:**慢性肾脏病;Klotho 蛋白;成纤维细胞生长因子-23;视黄醇结合蛋白 4;肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子;肾功能
中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)18-3477-05

Correlation between Serum Levels of Klotho Protein, FGF-23, RBP4, TWEAK and Renal Function in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease*

TIAN Hao, WANG Jian[△], ZHANG Xiao-jun, HONG Ying, SUN Wei, ZHONG Yong

(Department of Clinical Laboratory, The third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, 650011, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between serum Klotho protein, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), retinol binding protein 4 (RBP4), tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor (TWEAK) levels and renal function in patients with chronic kidney disease at different stages(CKD). **Methods:** 80 cases of patients with CKD who were diagnosed and treated in our hospital from February 2018 to February 2020 were selected as the CKD group, and 80 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum levels of Klotho protein, FGF-23, RBP4, TWEAK and the renal function indexes in the control group, CKD group and patients with different CKD stages were measured and compared, the correlation between serum levels of Klotho protein, FGF-23, RBP4, TWEAK and renal function indexes were analyzed by Pearson correlation. **Results:** Compared with the control group, the serum levels of Klotho protein, TWEAK and glomerular filtration rate (GFR) were significantly reduced in the CKD group, while the levels of serum FGF-23, RBP4, serum creatinine, 24 urine protein and serum urea nitrogen were significantly increased ($P<0.05$). Serum levels of Klotho protein, TWEAK and glomerular filtration rate in the I~II stage patients was highest, followed by III~IV period patients, V period in patients were the lowest ($P<0.05$). And the Serum level of FGF-23, RBP4 24 urinary protein, serum creatinine, serum urea nitrogen in the stage I~II patients were the lowest, followed by III~IV period patients, patients with V period were the highest($P<0.05$). The levels of serum Klotho protein and TWEAK were negatively correlated with the levels of serum creatinine, 24 urine protein quantification and serum urea nitrogen, and positively correlated with glomerular filtration rate ($P<0.05$). The levels of FGF-23 and RBP4 were positively correlated with the levels of serum creatinine, 24 urine protein quantification and serum urea nitrogen, and negatively correlated with glomerular filtration rate ($P<0.05$). **Conclusion:** In CKD patients, the levels of serum Klotho protein, TWEAK and renal function decreased, the levels of FGF-23 and RBP4 increased significantly, and the levels of

* 基金项目:云南省科技厅应用基础研究项目(2015FB083)

作者简介:田浩(1979-),男,本科,副主任技师,研究方向:临床生化检验与诊断,E-mail: tianhao48668793@163.com

[△] 通讯作者:汪坚(1971-),男,本科,副主任技师,研究方向:医学检验,E-mail: 325868443@qq.com

(收稿日期:2020-11-26 接受日期:2020-12-23)

serum Klotho protein, TWEAK, FGF-23 and RBP4 are related to the renal function and the CKD stage.

Key words: Chronic kidney disease; Klotho protein; Fibroblast growth factor-23; Retinol binding protein 4; TNF-like weak inducer of apoptosis; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3477-05

前言

慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)是以肾脏功能障碍和结构损伤为临床特征的慢性疾病,在临床上较为常见^[1]。CKD患者往往合并心血管疾病、骨代谢异常和贫血等并发症,对患者的日常生活造成严重影响,病情严重时会引起肾衰竭而导致患者死亡^[2,3]。近年来,我国CKD的发病率和死亡率呈逐年增长趋势,对人们的生命健康造成严重威胁^[4]。CKD起病较为隐匿,部分CKD患者一经诊断已经处于CKD终末期,严重影响CKD患者的治疗^[5]。CKD的血清学检测由于其操作简便、检测费用低和检测灵敏度高等优点而逐渐得到广泛关注^[6]。Klotho蛋白是成纤维细胞生长因子受体的重要组成部分,参与机体内的钙磷平衡、炎症反应和氧化应激的调节,与糖尿病肾病和肾纤维化的发生密切相关^[7,8]。成纤维细胞生长因子-23(Fibroblast growth factor-23,FGF-23)是一种磷调节激素,主要由骨细胞和成骨细胞分泌产生,在糖尿病肾衰竭和急性肾损伤患者中表达上调,与糖尿病肾衰竭和急性肾损伤的发生发展联系密切^[9,10]。视黄醇结合蛋白4(Retinol Binding Protein 4,RBP4)是一种维生素A运载蛋白,属于脂肪细胞因子家族成员,参与脂质代谢调节,与糖尿病肾病和妊娠期高血压早期肾损伤的发生密切相关^[11,12]。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TNF-like weak inducer of apoptosis,TWEAK)是一种II型跨膜糖蛋白,主要分布于细胞膜上,参与调节细胞增殖、炎症反应和细胞凋亡等过程,与肾小管间质纤维化的发生联系密切^[13,14]。本研究检测CKD患者血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平,旨在探讨其在CKD患者中的水平及其与肾功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年2月至2020年2月我院诊治的80例CKD患者作为CKD组,纳入标准:(1)患者均符合《临床肾脏病学》所述的CKD诊断标准^[15];(2)非透析患者;(3)存在肾损害,包括肾脏功能或结构异常。排除标准:(1)合并肿瘤患者;(2)存在自身免疫性疾病;(3)存在肺、肝脏和心功能障碍;(4)存在全身感染性疾病;(5)急性肾衰竭患者;(6)孕妇和精神性疾病患者。其中男性45例,女性35例。年龄32-63岁,平均年龄(47.71±9.28)岁。其中梗阻性肾脏病1例,多发性肾脏病2例,慢性肾炎23例,高血压肾脏病24例,糖尿病肾脏病30例。根据《临床肾脏病学》所述的CKD分期标准将CKD患者进一步分为I期14例,II期17例,III期19例,IV期15例,V期15例。同时选择同期在我院进行健康体检的80名健康者作为对照组,其中男性48名,女性32名。年龄30-64岁,平均年龄(47.09±9.71)岁。CKD组和对照组的年龄和性别比例比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。临床研究开展经过医学伦

理委员会审核,所有患者均签署知情同意书。

1.2 生化指标检测

研究对象入院后采集空腹静脉血3 mL,室温静置30 min后,3000 r/min离心20 min,离心半径12.5 cm,上清液转移至另一洁净离心管中,-80℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法检测血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平,分别使用Klotho蛋白检测试剂盒(货号:ab271241)、FGF-23检测试剂盒(货号:ab267652)、RBP4检测试剂盒(货号:ab108897)和TWEAK检测试剂盒(货号:ab267635),Klotho蛋白检测试剂盒、FGF-23检测试剂盒、RBP4检测试剂盒和TWEAK检测试剂盒均购自美国Abcam生物科技有限公司。采用全自动生化分析仪(美国贝特利科技有限公司,型号:AI7500)检测血清肌酐、24尿蛋白定量和血清尿素氮水平。

1.3 观察指标

比较对照组和CKD组的血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平以及肾功能指标,包括血清肌酐、24尿蛋白定量、血清尿素氮水平和肾小球滤过率(Glomerular filtration rate,GFR),其中根据MDRD方程计算GFR,GFRMDRD(男)= $186/(\text{血清肌酐} 1.154 \times \text{年龄} 0.203)$,GFRMDRD(女)=GFRMDRD(男) $\times 0.742$ 。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0统计学软件对临床数据进行分析。平均年龄、血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平等计量资料采用平均值±标准差的方式来表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分析+LSD-t检验,计数资料采用卡方检验。采用Pearson相关性分析对血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平与肾功能指标的相关性进行分析, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和CKD组血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平比较

CKD组血清Klotho蛋白、TWEAK水平明显低于对照组,而血清FGF-23、RBP4水平明显高于对照组($P<0.05$)。具体数据见表1。

2.2 对照组和CKD组肾功能相关指标比较

CKD组血清肌酐、24尿蛋白定量和血清尿素氮水平明显高于对照组,而GFR明显低于对照组($P<0.05$)。具体数据见表2。

2.3 不同CKD分期患者血清Klotho蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK水平比较

I~II期患者血清Klotho蛋白、TWEAK水平明显高于III~IV期和V期患者,而血清FGF-23、RBP4水平明显低于III~IV期和V期患者($P<0.05$)。III~IV期患者血清Klotho蛋白、TWEAK水平明显高于V期患者,而血清FGF-23、RBP4水平明显低于V期患者($P<0.05$)。具体数据见表3。

表 1 对照组和 CKD 组血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum Klotho protein, FGF-23, RBP4 and TWEAK levels between control group and CKD group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Klotho protein(ng/mL)	TWEAK(pg/mL)	FGF-23(pg/mL)	RBP4(ng/mL)
Control group	80	9.24 $\pm$ 1.79	64.17 $\pm$ 10.08	307.29 $\pm$ 36.48	58.71 $\pm$ 9.52
CKD group	80	3.76 $\pm$ 1.26	33.71 $\pm$ 6.83	436.81 $\pm$ 42.09	91.33 $\pm$ 15.62
t		22.391	22.375	20.799	15.950
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 对照组和 CKD 组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of renal function related indexes between control group and CKD group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Serum creatinine(μ mol/L)	24 urine protein(g/L)	Serum urea nitrogen(μ mol/L)	GFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]
Control group	80	51.06 $\pm$ 16.47	10.97 $\pm$ 3.08	4.72 $\pm$ 1.52	110.85 $\pm$ 18.05
CKD group	80	58.37 $\pm$ 16.21	41.48 $\pm$ 12.75	5.35 $\pm$ 1.49	65.02 $\pm$ 13.29
t		2.829	20.805	2.647	18.288
P		0.005	0.000	0.009	0.000

表 3 不同 CKD 分期患者血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum Klotho protein, FGF-23, RBP4 and tweek levels in patients with different CKD stages($\bar{x} \pm s$)

CKD stage	n	Klotho protein(ng/mL)	TWEAK(pg/mL)	FGF-23(pg/mL)	RBP4(ng/mL)
I ~ II stage	31	4.51 $\pm$ 0.57	37.29 $\pm$ 2.68	415.41 $\pm$ 19.66	83.79 $\pm$ 7.47
III ~ IV stage	34	3.43 $\pm$ 0.64 ^a	32.48 $\pm$ 3.84 ^a	441.87 $\pm$ 13.85 ^a	93.96 $\pm$ 6.82 ^a
V stage	15	2.95 $\pm$ 0.47 ^{ab}	29.11 $\pm$ 2.09 ^{ab}	469.57 $\pm$ 8.75 ^{ab}	100.95 $\pm$ 5.72 ^{ab}
F		20.906	19.312	22.378	15.619
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Notes: Compared with patients in stage I-II, ^a $P < 0.05$; compared with patients of stage III-IV, ^b $P < 0.05$.

2.4 不同 CKD 分期患者肾功能相关指标比较

I ~ II 期患者血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平明显低于 III ~ IV 期和 V 期患者, 而 GFR 明显高于 III ~ IV 期

和 V 期患者($P < 0.05$)。III ~ IV 期患者血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平明显低于 V 期患者, 而 GFR 明显高于 V 期患者($P < 0.05$)。具体数据见表 4。

表 4 不同 CKD 分期患者肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of renal function related indexes in different CKD stages($\bar{x} \pm s$)

CKD stage	n	Serum creatinine(μ mol/L)	24 urine protein(g/L)	Serum urea nitrogen(μ mol/L)	GFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]
I ~ II stage	31	50.48 $\pm$ 7.41	35.37 $\pm$ 6.21	4.48 $\pm$ 0.57	71.39 $\pm$ 7.08
III ~ IV stage	34	61.52 $\pm$ 5.83 ^a	44.52 $\pm$ 5.73 ^a	5.73 $\pm$ 0.69 ^a	63.31 $\pm$ 6.85 ^a
V stage	15	67.54 $\pm$ 6.94 ^{ab}	47.22 $\pm$ 6.49 ^{ab}	6.29 $\pm$ 0.41 ^{ab}	55.62 $\pm$ 3.49 ^{ab}
F		18.628	13.029	10.297	22.748
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Notes: Compared with patients in stage I-II, ^a $P < 0.05$; compared with patients of stage III-IV, ^b $P < 0.05$.

2.5 CKD 患者血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平与肾功能指标的相关性分析

Klotho 蛋白、TWEAK 水平与血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平呈负相关, 与 GFR 呈正相关($P < 0.05$)。FGF-23、RBP4 水平与血清肌酐、24 尿蛋白定量和血清尿素氮水平呈正相关, 与 GFR 呈负相关($P < 0.05$)。具体数据见表 5。

3 讨论

CKD 是一组进行性发展的慢性肾脏疾病群, 其病因较为复杂, 包括免疫性病因和非免疫性病因。其共同的特征是在原有的病变消除后, 肾功能仍旧以一定速度进行性恶化, 最终发展为终末期肾衰竭^[16,17]。目前对于 CKD 的进行性发展机制仍然

表 5 CKD 患者血清 Klotho 蛋白、FGF-23、RBP4、TWEAK 水平与肾功能指标的相关性分析

Table 5 Correlation Analysis of serum Klotho protein, FGF-23, RBP4, tweek levels and renal function indexes in CKD patients

Indexes	Serum creatinine		24 urine protein		Serum urea nitrogen		GFR	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Klotho protein	-0.388	0.000	-0.364	0.000	-0.361	0.000	0.487	0.000
FGF-23	0.347	0.000	0.368	0.000	0.326	0.000	-0.514	0.000
RBP4	0.437	0.000	0.477	0.000	0.777	0.000	-0.453	0.000
TWEAK	-0.342	0.000	-0.591	0.000	-0.314	0.000	0.434	0.000

缺乏了解,寻找与CKD进行性发展密切相关的血清标志物对于CKD患者的诊断和治疗具有重要的临床意义。本研究发现CKD患者肾功能明显下降,并且其随CKD分期的增加而下降,分析其原因可能是由于CKD患者的临床特征表现为肾功能的进行性恶化,随CKD分期的增加,患者病情加剧,肾功能也随之明显下降^[18]。进一步研究发现CKD患者血清Klotho蛋白水平明显下降,随CKD分期的增加血清Klotho蛋白水平下降,并且血清Klotho蛋白水平下调与患者肾功能下降存在相关性,分析其原因可能是由于Klotho蛋白促进肾脏纤维化的形成。Liu Y等人^[19]的研究发现Klotho蛋白能够上调肾小管上皮细胞中胶原蛋白的表达,由于胶原蛋白是细胞外基质的重要组成部分,因此CKD患者Klotho蛋白表达上调会促进肾小球上皮细胞表达胶原蛋白,胶原蛋白大量分泌至胞外基质使得细胞外基质中的胶原蛋白大量堆积,最终导致肾纤维化的发生发展^[20]。同时,Liu M等人^[21]的研究报道显示Klotho蛋白能够活化肿瘤生长因子-β信号通路,由于肿瘤生长因子-β能够诱导肾小管上皮细胞转化为成纤维细胞,因此CKD患者Klotho蛋白上调能够诱导成纤维细胞的大量形成,最终促进肾脏纤维化的发生发展^[22]。

本研究发现CKD患者血清TWEAK水平下调与CKD分期增加和肾功能下降相关,分析其原因可能是由于TWEAK促进炎症反应的发生。Valiño-Rivas L等人^[23]的研究发现在肾小球细胞中TWEAK能够上调白细胞分化抗原74的表达。由于白细胞分化抗原74在巨噬细胞成熟过程中起到重要的调节作用,其表达异常会导致机体免疫功能紊乱,进而诱发炎症反应的发生^[24]。同时,Sun F等人^[25]的研究发现TWEAK能够抑制核因子-κB炎症信号通路。由于白介素和肿瘤坏死因子等炎症因子均是核因子-κB炎症信号通路的下游靶基因,因此CKD患者血清TWEAK水平下调能够激活核因子-κB炎症信号通路,进而促进白介素和肿瘤坏死因子等炎症因子的表达。炎症因子作用于肾脏细胞会对肾脏细胞的糖代谢、脂质代谢及囊泡运输造成干扰,最终导致肾脏细胞死亡,使得CKD患者病情加剧^[26]。同时本研究发现CKD患者血清FGF-23水平上调,并且与CKD分期增加和肾功能下降相关,可能是由于FGF-23参与磷代谢。CKD患者FGF-23表达异常引起机体内的磷代谢调节紊乱,蛋白质的磷酸化修饰是细胞生命活动的基础之一,磷代谢紊乱会造成蛋白质磷酸化水平异常,引起疾病发生^[27]。同时,Zhang DD等人^[28]的研究发现FGF-23能够抑制丝裂原激活的蛋白激酶信号通路。由于丝裂原激活的蛋白激酶信号通路是肾小球细胞增殖和代谢的重要调节通路,因此丝裂原激活的蛋白

激酶信号通路的抑制会导致肾脏细胞大量死亡,导致CKD患者病情的进行性发展。本研究还发现CKD患者血清RBP4水平上调,并且与CKD分期增加和肾功能下降相关,RBP4是一种脂质结合蛋白,参与脂质分子的运输,CKD患者RBP4表达异常会导致肾脏细胞发生脂质代谢紊乱,由于脂质代谢参与调节细胞损伤修复和能量供应,因此脂质代谢紊乱会导致肾脏细胞的损伤修复功能和能量代谢功能损伤,肾脏细胞大量损伤而死亡,导致CKD患者出现肾功能的进行性下降^[29,30]。

综上所述,CKD患者血清Klotho蛋白、TWEAK水平以及肾功能明显下降,而FGF-23、RBP4水平明显升高,且血清Klotho蛋白、TWEAK、FGF-23、RBP4水平与肾功能及CKD分期相关。

参考文献(References)

- [1] Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(5): 710-719
- [2] Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in CKD[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(3): 208-216
- [3] Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(3): 362-370
- [4] Bover J, Bailone L, López-Báez V, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations[J]. J Nephrol, 2017, 30(5): 677-687
- [5] Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1702
- [6] Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD[J]. J Clin Med, 2017, 6(9): 86
- [7] 王岚, 邹新蓉, 王小琴. Klotho 蛋白在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(1): 126-129
- [8] 曹望森. 表观遗传干预重振Klotho抗肾脏纤维化[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(7): 673-677
- [9] 姜斌. 超纯透析联合高通量透析对糖尿病肾衰竭患者 FGF-23、微炎症状态及血管钙化的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 724-726
- [10] 许书添. 成纤维细胞生长因子 23 与急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(6): 560-564
- [11] 陈红霞, 史婷婷, 袁群, 等. 吡格列酮联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血清 RBP4、Leptin、Visfatin 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21): 4152-4155, 4121
- [12] 王彬, 赵立武, 董嘉良. 血清 β2-微球蛋白、RBP4 及尿 NGAL 联合

- 检测在诊断妊娠期高血压早期肾损害价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(8): 698-701
- [13] Zhu C, Zhang L, Liu Z, et al. TWEAK/Fn14 interaction induces proliferation and migration in human airway smooth muscle cells via activating the NF- κ B pathway [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (4): 3528-3536
- [14] 任颖, 包红梅, 王伟, 等. 血清三项指标的表达水平与原发性肾病综合征肾小管间质纤维化的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(20): 3103-3105
- [15] 叶任高, 李幼姬. 临床肾脏病学 [M]. 2 版. 北京人民卫生出版社, 2008: 532
- [16] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease:Untangling Ariadne's Thread[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3711
- [17] Engel SS, Suryawanshi S, Stevens SR, et al. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease:outcomes from TECOS[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(11): 1587-1593
- [18] Maruta Y, Hasegawa T, Yamakoshi E, et al. Association between serum Na-Cl level and renal function decline in chronic kidney disease: results from the chronic kidney disease Japan cohort (CKD-JAC) study[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(2): 215-222
- [19] Liu Y, Bi X, Xiong J, et al. MicroRNA-34a Promotes Renal Fibrosis by Downregulation of Klotho in Tubular Epithelial Cells [J]. Mol Ther, 2019, 27(5): 1051-1065
- [20] 缪静龙, 刘其锋. Klotho 抑制肾间质纤维化的作用及机制[J].医学综述, 2019, 25(20): 3985-3990
- [21] Liu M, Liu T, Shang P, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid ameliorates renal interstitial fibrosis via Klotho/TGF- β /Smad signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10): 4997-5007
- [22] Zou D, Wu W, He Y, et al. The role of klotho in chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 285
- [23] Valiño-Rivas L, Cuarental L, Grana O, et al. TWEAK increases CD74 expression and sensitizes to DDT proinflammatory actions in tubular cells[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0199391
- [24] Chan PC, Wu TN, Chen YC, et al. Targetted inhibition of CD74 attenuates adipose COX-2-MIF-mediated M1 macrophage polarization and retards obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(14): 1581-1596
- [25] Sun F, Teng J, Yu P, et al. Involvement of TWEAK and the NF- κ B signaling pathway in lupus nephritis [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2611-2619
- [26] Mota AP, Menezes CA, Alpoim PN, et al. Regulatory and pro-inflammatory cytokines in Brazilian living-related renal transplant recipients according to creatinine plasma levels[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(9): 867-875
- [27] Lang F, Leibrock C, Pandya AA, et al. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23 [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(6): 1742-1748
- [28] Zhang DD, Wu YF, Chen WX, et al. C-type natriuretic peptide attenuates renal osteodystrophy through inhibition of FGF-23/MAPK signaling[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(7): 70
- [29] Kilicarslan M, de Weijer BA, Simonytė Sjödin K, et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women [J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6099-6110
- [30] Domingos MAM, Queiroz M, Lotufo PA, et al. Serum RBP4 and CKD: Association with insulin resistance and lipids [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(7): 1132-1138
-
- (上接第 3545 页)
- [23] Mueangkhiao P, Siviroj P, Sapbamrer R, et al. Biological variation in kidney injury and kidney function biomarkers among farmers in Lamphun province, Thailand[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27(11): 12386-12394
- [24] 王硕, 曲秀娟, 刘云鹏, 等. 可溶性 PD-1、PD-L1 分子在肿瘤免疫中研究进展[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(12): 1308-1311
- [25] Melendreras SG, Martínez-Cambor P, Menéndez A, et al. Soluble co-signaling molecules predict long-term graft outcome in kidney-transplanted patients[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113396
- [26] Nozaki Y, Hino S, Ri J, et al. Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury Is Dependent on an IL-18 Receptor Signaling Pathway [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2777
- [27] 魏杰, 王志国, 朱诚, 等. β 2-MG、HbA1c 和 CysC 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1363-1364, 1367
- [28] 王笑然, 张强, 张伟, 等. 尿液 uNGAL、sCys-C 和 IL-1 价脓毒症急性肾损伤治疗效果中的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 97-101
- [29] 霍焱, 张坤, 胡振杰. IL-18 联合肾损伤分子-1 预测 ICU 接受 CRRT 治疗的 AKI 患者 28 d 病死率 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(7): 832-836
- [30] 陈如月, 李晓忠, 朱贇, 等. 原发性肾病综合征患儿血、尿中可溶性程序性死亡受体 1 和配体 1 水平及其临床意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(3): 170-176