

Renalase 对肾小管上皮细胞-间充质转分化影响的研究

吴逸如 王丽妍 邓 岱 张启东 刘文虎

摘 要 **目的** 本研究旨在探讨 Renalase 是否可以延缓肾脏纤维化。**方法** 体外培养人近端肾小管上皮细胞,给予 TGF- β 1 和(或)不同浓度的 Renalase 与细胞共同孵育,观察细胞形态的变化,应用免疫荧光观察 E-cadherin、 α -SMA 的分布和表达情况;应用 Western blot(WB)法和 RT-PCR 检测细胞中 E-cadherin、 α -SMA 的蛋白和 mRNA 表达,应用 WB 检测 FN 和 Col-I 蛋白表达,并检测细胞内信号分子 p-Smad-2/3、p-ERK1/2、p-p38 水平的变化,探讨其可能的分子生物学机制。**结果** 给予 TGF- β 1 刺激后,E-cadherin 表达下调、 α -SMA、FN、Col-I 表达增加。应用不同浓度 Renalase 与 TGF- β 1 共孵育细胞,上述现象改善,且呈剂量依赖性。同时,与单独 TGF- β 1 刺激相比,添加 Renalase 共孵育后,细胞内 p-smad 2/3 和 p-p38 表达无明显变化,但 p-ERK 1/2 表达明显下调,差异有统计学意义。而应用质粒转染过表达 ERK 信号通路后,Renalase 抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 和纤维化的作用被抵消。**结论** 本研究首次证实 Renalase 可以减轻 TGF- β 1 所致的肾小管上皮细胞间充质转分化和纤维化,其机制可能与抑制 ERK 1/2 信号通路的激活相关,为临床延缓 CKD 进展提供新的治疗靶点和理论依据。

关键词 Renalase 上皮细胞间充质转分化 肾脏纤维化 ERK 信号通路

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.006

Effects of renalase on Renal Tubular Epithelial-mesenchymal Transdifferentiation. Wu Yiru, Wang Liyan, Deng Dai, et al. Department of Nephrology, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Faculty of Kidney Diseases, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract **Objective** To explore whether Renalase can delay renal fibrosis. **Methods** Human proximal renal tubular epithelial cells were cultured in vitro and incubated with TGF- β 1 with or without various concentrations of Renalase. The expression of E-cadherin, α -SMA, FN, Col-I was detected by different methods to evaluate the level of EMT and fibrosis. Then, the expression of p-Smad 2/3, p-ERK 1/2 and p-p38 was detected by Western blot(WB) to explore the possible molecular biological mechanism. **Results** The expression of E-cadherin, α -SMA, FN and Col-I increased after TGF- β 1 stimulation. When incubated with different concentrations of Renalase, the appeal phenomenon was improved in a dose-dependent manner. The expression of p-smad 2/3 and p-p38 in the cells incubated with Renalase was almost the same with that of TGF- β 1 alone, while the expression of p-ERK 1/2 was significantly down-regulated. When ERK signaling pathways was overexpressed, the inhibition of Renalase in TGF- β 1-induced EMT and fibrosis role was offset. **Conclusion** Renalase can reduce TGF- β 1-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition and fibrosis in a dose-dependent manner. This mechanism may be related to the inhibition of ERK 1/2 signaling pathway activation, which provides a new therapeutic target and theoretical basis for the clinical development of delayed CKD.

Key words Renalase; Epithelial mesenchymal transdifferentiation; Renal fibrosis; ERK signaling pathway

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发生率呈逐年增加趋势,已成为威胁人类健康的公共卫生问题。肾脏纤维化是所有 CKD 进展至终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的最后共同通路;其主要病理改变为正常肾单位的丢失,取而代之以大量成纤维细胞、肌成纤维细胞增生、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)如胶原纤维、纤粘连

蛋白(fibronectin, FN)的产生和堆积而导致肾小球硬化、肾小管间质纤维化,最终导致肾脏功能丧失^[1]。肾小管上皮细胞-间充质转分化(epithelial-mesenchymal transdifferentiation, EMT)是目前肌成纤维细胞来源最主要的假说,受众多细胞因子的调控^[2]。其中,TGF- β 1 是众多致纤维化因子中启动 EMT 发生的最主要物质,它通过经典和非经典途径调节 EMT^[3]。经典通路是指 TGF- β /smad 信号通路,非经典通路包括 ERK1/2、p38MAPK、PI₃/akt 等信号通路^[3]。尽管经典通路在 TGF- β 1 所致的 EMT 中占主要作用,近年来发现非经典通路也起着不可忽视的作用。延缓 TGF- β 1 所致的 EMT 对于延缓肾间质

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570660);北京市科技计划项目(D131100004713001)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科、首都医科大学肾病学系

通讯作者:刘文虎,电子信箱:liuwenhu2013@163.com

纤维化,减缓 CKD 进展意义重大。

Renalase 是 2005 年由耶鲁大学的教授发现的一种蛋白质, Renalase 首先在肾脏发现, 肾小球、肾小管、系膜细胞、足细胞及小管上皮细胞均可表达; 心肌、肝脏、骨骼肌、周围神经、肾上腺及脂肪组织中亦有表达^[4]。最初认为 Renalase 是一种分泌型的依赖黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD) 的胺氧化酶, 可以分解循环中的儿茶酚胺类物质, 近年来发现 Renalase 可能是一种细胞因子, 通过作用于膜受体, 激活细胞内信号通路发挥保护作用^[5]。现已证实 Renalase 有心血管和肾脏保护作用^[6], 但是 Renalase 是否可以延缓肾脏纤维化目前尚缺乏相关报道。本研究计划旨在探讨 Renalase 是否可以拮抗 TGF- β 1 致肾小管 EMT 的作用及其相关的分子生物学机制。

材料与方法

1. 细胞培养和刺激: 人近端肾小管上皮细胞的体外培养: 购买美国 ATCC 公司的人近端肾小管上皮细胞系 HK-2 细胞, 以含 2% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液于 37℃、5% CO₂ 的孵箱中传代培养, 隔天换液 1 次, 当传代细胞长至 70%~80% 融合时, 采用无血清培养液处理 12h 使细胞达到同步化后, 用于实验。首先, 应用不同浓度 TGF- β 1 (0、2、5、10、15、20ng/ml) 刺激 48h, 应用 Western blot 法检测 E-cadherin 和 α -SMA 表达量的变化, 探索不同浓度 TGF- β 1 对肾小管上皮细胞转分化的影响; 应用 2ng/ml TGF- β 1 刺激不同时间 (0、12、24、48、72h), 探索不同时间刺激下 TGF- β 1 对细胞转分化的影响。以选取最佳刺激时间和刺激浓度。进而, 分别给予 TGF- β 1 和 (或) 不同浓度的 Renalase 与细胞共同孵育, 观察细胞形态的变化, 检测相关蛋白标志物, 观察 Renalase 对 EMT 的影响并探讨其可能的分子生物学机制。

2. 细胞的免疫荧光染色: 刺激结束后, 用 PBS 洗涤细胞, 4% 多聚甲醛室温固定 30min, 0.1% Triton X-100 透化 20min, 最后向细胞内分别加入兔抗人 E-cadherin 或 α -SMA 的一抗, 4℃ 过夜, PBS 洗涤后再加入 FITC 标记的羊抗兔二抗, 室温下孵育 1h, 用共聚焦显微镜观察并摄片。

3. 实时荧光定量 PCR (RT-PCR): 将生长在培养瓶中的细胞用胰酶消化, Trizol 提取总 RNA, 紫外分光光度计检测 mRNA 纯度并计算其浓度。取上述提取的总 RNA 进行反转录, 反应条件: 42℃ 反应

60min, 95℃ 反应 5min, 冰上骤冷结束反应, cDNA 产物置于 -20℃ 保存。根据 Genbank 序列, 设计 E-cadherin、 α -SMA 和 β -actin 引物序列并合成。按下列参数进行荧光扩增: 50℃ 2min, 95℃ 10min, 95℃ 15s, 60℃ 1min, 共 40 个循环。以各产物与 β -actin 产物量的比值表示样本中待检测指标的 mRNA 相对表达量 (表 1)。

表 1 RT-PCR 引物序列

引物名称	引物序列 (5'→3')	产物长度 (bp)
α -SMA_F	ACTGCCTTGCTGTGTGACAA	224
α -SMA_R	TCCCAGTTGGTGATGATGCC	
E-cadherin_F	TCATGAGTGTCCTCCCGGTAT	240
E-cadherin_R	TCTTGAAGCGATTGCCCAT	
β -actin_F	TGACGTGGACATCCGCAAAG	205
β -actin_R	CTGGAAGGTGGACDGCAGG	

4. Western blot 法检测: 各组细胞刺激达到预定时间后, RIPA 裂解细胞, BCA 法测定蛋白浓度, 99℃ 10min 变性蛋白, 上样量约 20 μ g, 行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳; NC 转膜; 5% 脱脂奶粉封闭; 加入相应的一抗, 缓慢震荡 2~3h, 4℃ 过夜, TBST 洗膜; 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 缓慢震荡 1h, TBST 洗膜; ECL 化学发光法显色, 图像分析软件分析结果。以 α -SMA、E-cadherin、p-Smad-2/3、p-ERK 1/2、p-p38 与 GADPH 产物量的比值表示样本中目的蛋白的表达量。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异采用单因素方差分析, 计量资料采用 q -检验进行不同组的两两比较, 计数资料进行 χ^2 检验, 应用多元线性回归分析各参数间的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Renalase 呈浓度依赖性抑制 TGF- β 1 所致的肾小管上皮间充质转分化和纤维化: 首先构造 EMT 细胞模型, WB 结果显示应用不同浓度 TGF- β 1 刺激细胞后, 上皮细胞标志物 E-cadherin 表达下降、间充质细胞标志物 α -SMA 表达增加, 且该现象在 TGF- β 1 刺激浓度为 2ng/ml 时已明显, 随着刺激浓度的增加 E-cadherin 下降及 α -SMA 上调程度并无明显变化, 这可能与细胞膜表面 TGF- β 受体饱和相关; 应用 TGF- β 1 (2ng/ml) 刺激细胞不同时间, WB 结果显示 E-cadherin 在刺激 24h 下降最明显, 而

α -SMA 上调在刺激 48h 时最明显(图 1)。由此本研究选择应用 2ng/ml TGF- β 1 刺激细胞 48h 构造 EMT 模型观察转分化和纤维化。随后,应用不同浓度 Renalase 与 TGF- β 1 共孵育, WB(图 2B)和 RT-PCR(图 2C)结果显示,应用 TGF- β 1 刺激 HK-2 细胞后,在蛋白和基因水平均发现 E-cadherin 表达下降, α -SMA 表达上调,与上述实验结果一致;而应用不同浓度 Renalase 共孵育后,下调的 E-cadherin 稍有回升而上调的 α -SMA 表达下降,且呈浓度依赖性。免疫荧光结果显示,应用 TGF- β 1 刺激细胞后, E-cadherin 表达下降, α -SMA 表达增加(图 2A),添加 Renalase 共孵育后上述改变被部分逆转。进一步检测纤维化标志物 FN 和 Col-I,发现 TGF- β 1 刺激后 FN 和 Col-I 表达亦明显增加的,而应用不同浓度 Renalase 共孵育后,上调的 FN 和 Col-I 回落(图 2B)。以上说明在体外, Renalase 呈浓度依赖性抑制 TGF- β 1 所致的肾小管上皮细胞间充质转分化和纤维化。

2. Renalase 抑制 TGF- β 1 介导的 EMT 与非经典

途径相关: Renalase 呈浓度依赖性抑制 TGF- β 1 所致的肾小管上皮细胞间充质转分化和纤维化。进而,笔者检测了 TGF- β 1 诱导 EMT 机制的相关信号通路的关键分子。结果显示,与单纯 TGF- β 1 刺激组相比, Renalase 与 TGF- β 1 共孵育组 p-ERK1/2 表达明显下调,差异有统计学意义; p-smad2/3、p-p38 虽稍有下降,差异无统计学意义(图 3)。由此, Renalase 抑制 TGF- β 1 所致的 EMT 可能与抑制 ERK 信号通路的激活相关。

3. ERK 信号通路在 Renalase 抑制 EMT 及纤维化中的作用: 上述研究表明 Renalase 抑制 TGF- β 1 所致的 EMT 可能与抑制 ERK 信号通路的激活相关,为进一步明确 ERK 信号通路的作用,我们应用质粒过表达 ERK 信号通路,观察 Renalase 是否仍可以抑制 EMT 的发生。首先,构造过表达细胞模型,分别应用低剂量和高剂量转染试剂转染质粒过表达 ERK 信号通路,检测 p-ERK1/2 表达,转染 24h 后,与其他组相比,低剂量和高剂量组 p-ERK1/2 表达均明显增加,但两组并无明显差异。随着转染时间的延长,与

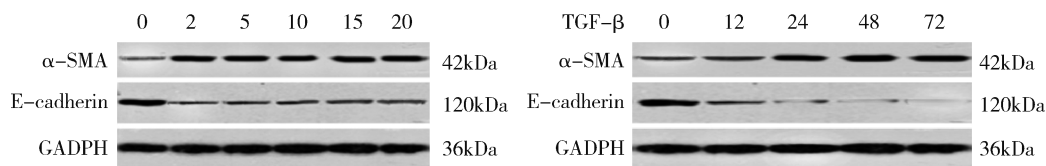
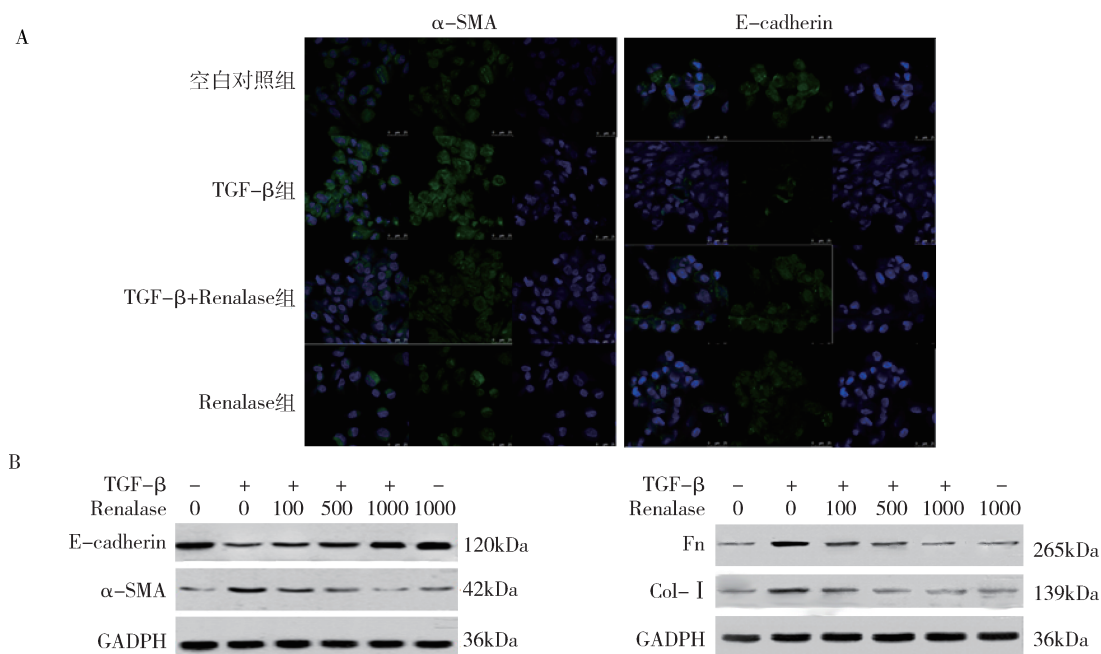


图 1 TGF- β 1 诱导 EMT 细胞模型的建立



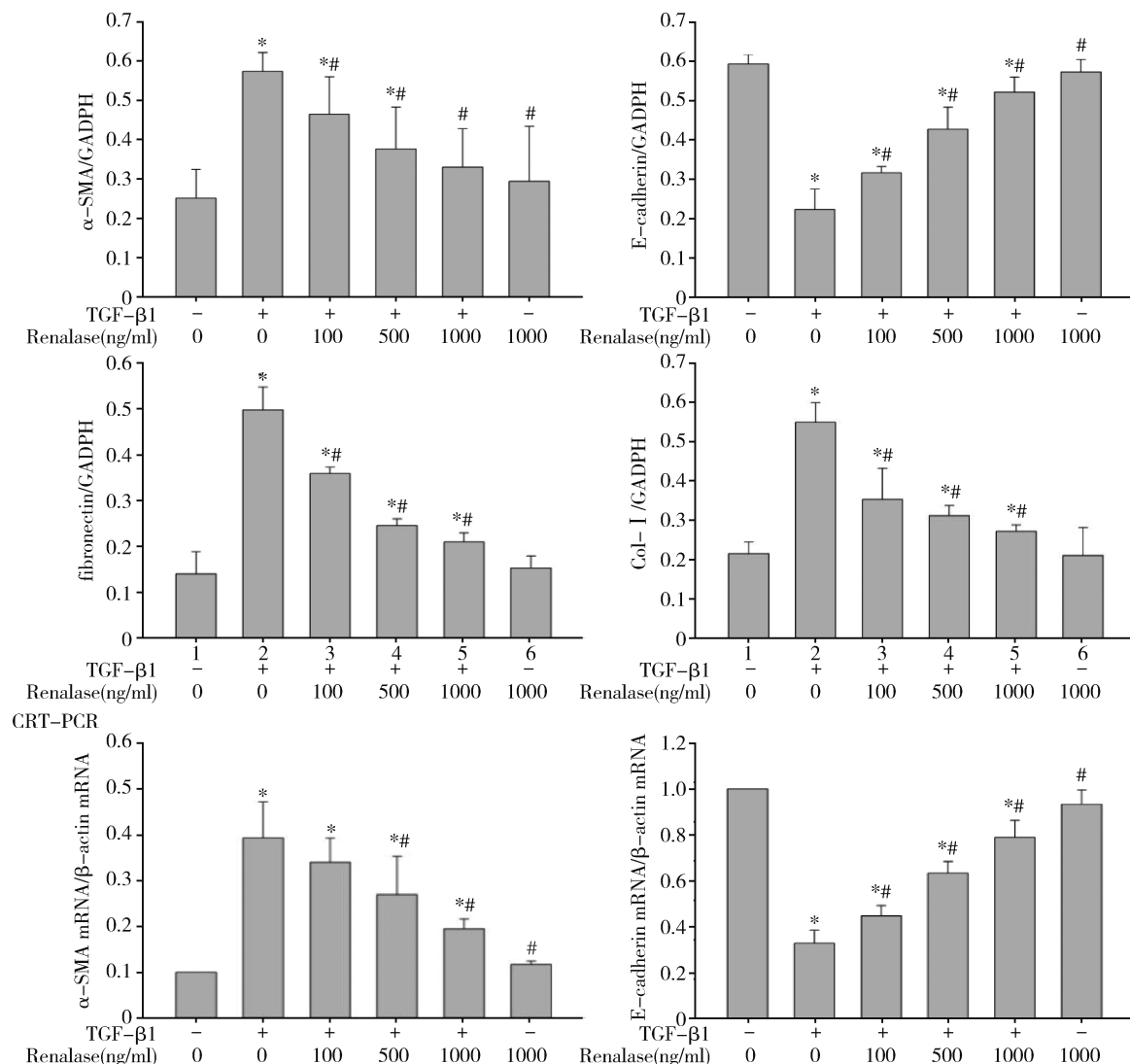


图 2 Renalase 抑制 TGF-β1 所致的肾小管上皮间充质转分化和纤维化

A. 免疫荧光染色; B. Western blot 法检测; C. RT-PCR。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 TGF-β1 刺激组比较, # $P < 0.05$; 每组 $n = 3$

对照组相比转染组 p-ERK1/2 表达仍明显增加, 且高剂量组高于低剂量组, 差异有统计学意义 (图 4A)。因此, 应用高剂量转染试剂转染质粒过表达 ERK 信号通路。应用 TGF-β1 刺激转染后细胞, 加或不加 Renalase 共孵育, Western blot 法检测结果显示, 过表达 ERK 信号通路后, Renalase 不能改善 TGF-β1 所致的 E-cadherin 下调及 α-SMA、FN、Col-I 上调 (图 4B), 即应用质粒过表达 ERK 信号通路后, Renalase 抑制 TGF-β1 介导的 EMT 和纤维化的作用被抵消, 说明 Renalase 抑制 TGF-β1 所致 EMT 的作用与抑制 ERK 信号通路的激活相关。

讨 论

进行性间质纤维化是各种病因所致 CKD 的主要病理特征^[7]。然而目前并没有延缓肾间质纤维化的

有效方法, 需要结合肾间质纤维化发生发展的分子机制, 探索新型延缓肾间质纤维化的药物。研究表明, Renalase 作为一种新型细胞因子, 有心脏和肾脏保护作用, 猜测 Renalase 对于延缓肾间质纤维化的进展亦有一定的作用^[6]。TGF-β1 介导的肾小管上皮细胞间充质转分化是肾间质纤维化的发生、发展的一个重要机制, 该研究证实, Renalase 可以抑制 TGF-β1 介导的肾小管上皮细胞间充质转分化和纤维化, 该作用可能与抑制非经典信号通路 ERK 的激活相关。说明 Renalase 对于肾间质纤维化的发生、发展有一定的治疗意义, 可能延缓 CKD 的进展。

肾间质纤维化进展与否, 取决于成纤维细胞数目及细胞外基质产生和降解之间的动态平衡。越来越多的证据表明肾小管上皮细胞在肾脏纤维化的发展

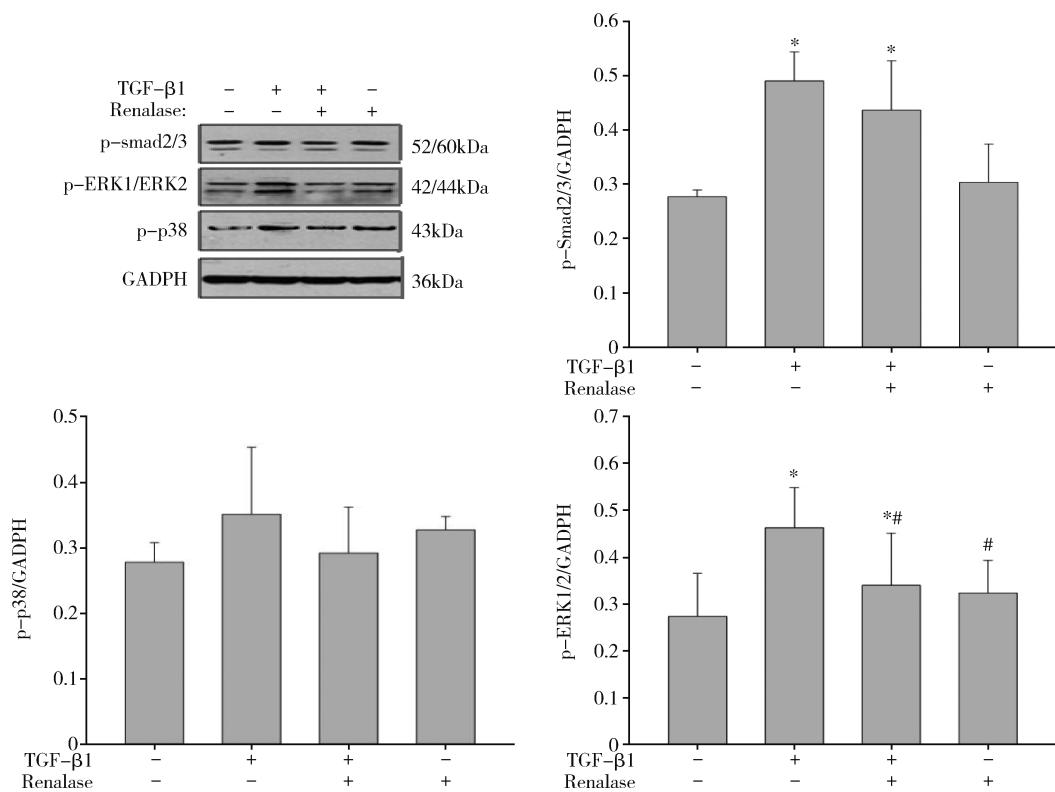
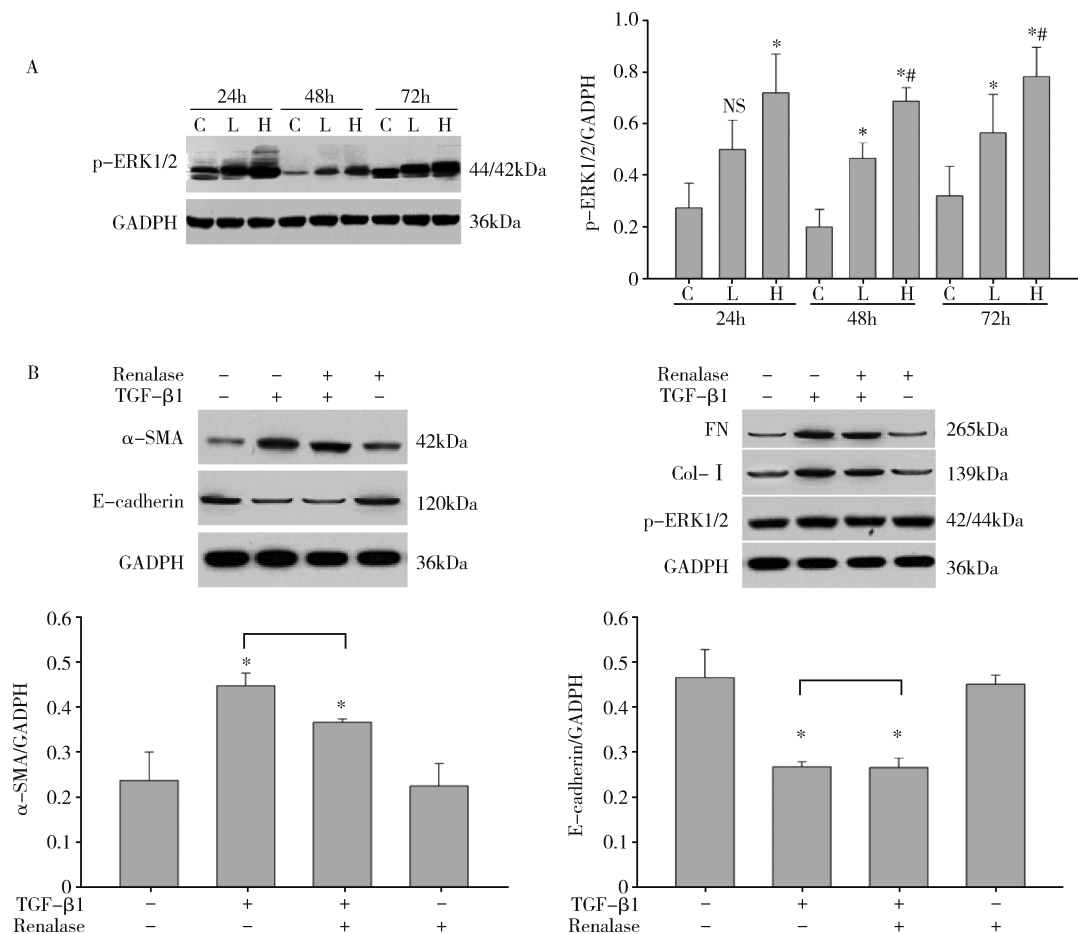


图3 Renalase抑制TGF-β1介导ERK信号通路的激活

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与TGF-β1刺激组比较, # $P < 0.05$; 每组 $n = 5$



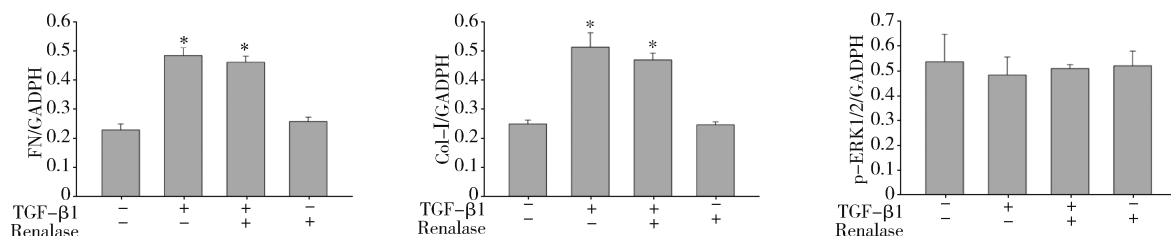


图 4 ERK 信号通路在 Renalase 抑制 EMT 及纤维化中的作用

A. 质粒转染过表达 ERK 信号通路。将 HK-2 细胞在不含抗生素的培养基中孵育。当细胞生长至 70% ~ 90% 时,开始转染。使用不同剂量的转染试剂,低剂量和高剂量观察转染效率。Western blot 法检测结果显示,与对照组比较,质粒转染组 p-ERK1/2 的表达明显增加,且 48 和 72h 时高剂量组高于低剂量组;图 A 中 C 表示对照组,L 表示低剂量转染试剂组,H 表示高剂量转染试剂组;
B. Renalase 对转染细胞中 TGF- β 1 诱导的 EMT 和纤维化的影响;与对照组比较,* $P < 0.05$;与低剂量组比较,# $P < 0.05$;每组 $n = 3$

中起重要作用^[8]。在促纤维化因子如 TGF- β 1 刺激后,肾小管上皮细胞经历 EMT,转化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,进一步产生细胞外基质,加重肾间质纤维化。因此,抑制肾小管上皮细胞 EMT 是延缓肾间质纤维化的重要措施^[9,10]。笔者的研究显示,Renalase 可以拮抗肾小管上皮 EMT。这与前人的研究结果符合。首先,研究发现 Renalase 可以调节血压,而高血压可以导致肾脏受损、肾间质纤维化,控制血压可以延缓高血压肾损害、延缓 CKD 进展^[11~13]。其次,氧化应激和炎症反应也是肾间质纤维化发生、发展的重要原因^[14,15];而 Renalase 可以减少氧化应激和炎症反应^[16,17]。然而氧化应激和炎症反应是否在该实验中亦有作用仍需进一步实验探讨。当然本结果也有一定的争议。近来研究发现 Renalase 可能是缺氧诱导因子 HIF-1 的靶基因^[18,19]。HIF 激活后,通过调节一系列基因表达引起肾小球损伤和肾间质纤维化进展。Renalase 作为 HIF 下游基因,可能参与诱发 EMT 和纤维化,究竟是否如此仍待进一步证实。

作为一种细胞因子,Renalase 与膜受体相互作用以调节蛋白激酶 B 和有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径^[5]。Renalase 对于这些信号通路的调节与其细胞保护作用密切相关。本实验中,Renalase 阻断肾小管上皮细胞 EMT 及纤维化的作用与抑制 ERK 通路激活相关,这与 WANG 的结果一致。然而,在 Renalase 与 AKI 的相关研究中,Renalase 通过激活 MAPK 信号通路发挥细胞保护作用。造成这种不一致的原因可能是因为疾病的模型、刺激物和刺激时间不同。AKI 是急性病,而其所用的体外模型亦是短时刺激,而笔者所用的纤维化模型是长时刺激^[5]。此外刺激物的不同信号通路的活化状态也不同。尽管 Renalase 抑制 TGF- β 1 所致的 EMT 及纤维化与

ERK 信号通路相关,但是 ERK 通路激活在 TGF- β 1 所致 EMT 的机制中并不占主要地位是否仍有其他的机制如氧化应激、炎症反应和凋亡参与 Renalase 抑制 EMT 的作用仍有待于进一步研究探讨,而且,本实验是体外实验,在体内 Renalase 是否仍有抗纤维化作用,有待于动物实验进一步探讨。

综上所述,本研究证实 Renalase 能够拮抗肾小管 EMT 和肾纤维化。Renalase 的抗纤维化作用是通过抑制 ERK 信号通路激活实现的,进而减少基质胶原产生、改善肾小管间质性病变。Renalase 可能是肾纤维化的潜在抑制剂,外源性补充 Renalase 可能是减缓或停止 CKD 进展的一种潜在治疗策略。

参考文献

- Eddy AA. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1): 2-8
- Prunotto M, Budd DC, Gabbiani G, et al. Epithelial-mesenchymal crosstalk alteration in kidney fibrosis[J]. *J Pathol*, 2012, 228(2): 131-147
- Meng XM, Tang PM, Li J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 82
- Luft FC. Renalase, a catecholamine-metabolizing hormone from the kidney[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6): 358-360
- Wang L, Velazquez H, Chang J, et al. Identification of a receptor for extracellular renalase[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122932
- Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Renalase, kidney and cardiovascular disease: are they related or just coincidentally associated[J]. *Adv Med Sci*, 2015, 60(1): 41-59
- Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(5): 475-481
- Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 213-217
- Das S, Becker BN, Hoffmann FM. Complete reversal of epithelial to mesenchymal transition requires inhibition of both ZEB expression and the Rho pathway[J]. *BMC Cell Biol*, 2009, 10: 94

(转第 19 页)

量,改善其预后,延长生存期。

综上所述,目前对于肿瘤患者营养状况的关注越来越多,但总体认识和重视程度还不足,相应的临床研究也较少,大多只是小样本单中心研究,期待将来更多关于营养支持方面的前瞻性随机对照试验,能为放化疗期间的鼻咽癌患者带来生存获益。

参考文献

- 1 张秀春,蔡勇君,胡彩容,等.鼻咽癌调强放疗现有靶区评估剂量与 ICRU83 号报告推荐剂量的偏差分析[J].实用癌症杂志,2012,27(3):300-302
- 2 付尚志,吴雷,李万平.鼻咽癌放疗后晚期并发症研究进展[J].临床军医杂志,2012,40(1):247-249
- 3 韦燕,莫显伟.鼻咽癌患者的营养状况及营养干预[J].医学综述,2013,19(10):1771-1773
- 4 潘玲,毛德强.NRS-2002 评估 473 例首诊恶性肿瘤患者营养状况[J].重庆医学,2013,42(10):1117-1121
- 5 Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review[J]. Nutrients, 2015,7(1):265-276
- 6 黄素宁,王仁生,梁菲菲,等.局部晚期鼻咽癌诱导化疗联合同期放疗的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(8):614-617
- 7 沈红梅,黄杰,贾立群,等.加味养阴清肺汤防治急性放射性口腔炎的疗效及对细胞因子的影响[J].重庆医学,2012,41(24):2469-2471
- 8 邱晨,杨宁,田光亮,等.鼻咽癌患者放疗前后营养状况的前瞻性研究[J].山东大学学报:医学版,2011,49(6):130-133
- 9 殷蔚伯,谷铎之,刘泰福,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:478
- 10 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1-10
- 11 刘明辉,陈萌蕾,顾筱莉,等.晚期恶性肿瘤患者心理状况初步分析[J].中国癌症杂志,2014,24(11):852-856
- 12 石汉平,李薇,齐玉梅,等.营养筛查与评估[M].北京:人民卫生出版社,2014

- 13 江志伟,黎介寿.肿瘤营养学的指南与实践[J].肠外与肠内营养,2012,19(1):1-2
- 14 罗艺侨,朱江.肺癌患者化疗期间联合营养支持治疗的研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17(12):865-869
- 15 韩东景,杨峥,赵楠,等.鼻咽癌放疗患者营养状况及营养干预的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志.2013,20(10):786-789
- 16 李红晨,汪卫平,诸葛燕红.胃肠外营养支持治疗对肺癌病人化疗后营养状况和免疫功能的影响[J].肠外与肠内营养,2012,19(4):201-203
- 17 石汉平,许红霞,李苏宜,等.营养不良的五阶梯治疗[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2015,2(1):29-33
- 18 石汉平.肿瘤营养疗法[J].中国肿瘤临床,2014,41(18):1141-1144
- 19 陈柳云,邹丽,韦运杰.鼻咽癌患者营养状况及营养干预现状[J].内蒙古中医药,2014,33(26):102-103
- 20 赵冰封,秦侃,范鲁雁.营养支持在恶性肿瘤患者治疗中的应用进展[J].安徽医药,2012,16(1):115-119
- 21 Kramer S, Newcomb M, Hessler J, *et al.* Prophylactic vs. reactive PEG tube placement in head and neck cancer[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014,150(3):407-412
- 22 林仙煌,关秀碧,吴庆彩,等.鼻咽癌同期放化疗期间体重变化相关研究[J].现代医院,2015,15(7):41-42,45
- 23 崔巍,韩磊.鼻咽癌患者同步放化疗期间营养状况变化及其营养支持治疗的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(18):1466-1469
- 24 常鑫,陈丽君.鼻咽癌患者营养不良现状及干预方法的研究进展[J].中国癌症防治杂志,2011,3(4):344-346
- 25 Langius JA, Bakker S, Rietveld DH, *et al.* Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy[J]. Br J Cancer, 2013,109(5):1093-1099
- 26 Li G, Gao J, Liu ZG, *et al.* Influence of pretreatment ideal body weight percentile and albumin on prognosis of nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcomes of 512 patients from a single institution[J]. Head Neck, 2014,36(5):660-666

(收稿日期:2016-11-03)

(修回日期:2016-11-21)

(接第 25 页)

- 10 Kaneyama T, Kobayashi S, Aoyagi D, *et al.* Tranilast modulates fibrosis, epithelial-mesenchymal transition and peritubular capillary injury in unilateral ureteral obstruction rats[J]. Pathology, 2010, 42(6):564-573
- 11 Xu J, Li G, Wang P, *et al.* Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5):1275-1280
- 12 Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, *et al.* Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage[J]. J Hum Hypertens, 2014, 28(2):74-79
- 13 Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, *et al.* Managing hypertension in Patients with CKD: A Marathon, Not a SPRINT[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(1):40-43
- 14 Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2014, 4(1):102-106

- 15 Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(3):289-300
- 16 Zhao B, Zhao Q, Li J, *et al.* Renalase protects against contrast-induced nephropathy in Sprague-Dawley rats[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e0116583
- 17 Lee HT, Kim JY, Kim M, *et al.* Renalase protects against ischemic AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3):445-455
- 18 Du M, Huang K, Huang D, *et al.* Renalase is a novel target gene of hypoxia-inducible factor-1 in protection against cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(2):182-191
- 19 Wang F, Zhang G, Xing T, *et al.* Renalase contributes to the renal protection of delayed ischaemic preconditioning via the regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(6):1400-1409

(收稿日期:2016-11-13)

(修回日期:2016-11-27)