

急性冠状动脉综合征行 PCI 术后氯吡格雷和替格瑞洛引起心律失常的比较

马小春 周晶晶

摘要 **目的** 分析急性冠状动脉综合征(ACS)患者行冠状动脉介入(PCI)术后氯吡格雷和替格瑞洛引起心律失常的作用差异。**方法** 选择 PCI 择术期 224 例 ACS 患者为研究对象,按入院顺序随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,每组 112 例。所有患者在 PCI 术后给予 100mg/d 阿司匹林基础治疗,在此基础上,替格瑞洛组给予负荷剂量 180mg,维持剂量为 90 毫克/次,2 次/天,氯吡格雷组给予负荷剂量 300mg,维持剂量为 75 毫克/次,1 次/天。随访 1 年,分别在 PCI 术后 1、6 和 12 个月时,对两组患者进行 24h 动态心电图监测,记录两组患者的心律失常相关的不良事件。**结果** 术后 1 个月和 6 个月,两组患者的心率(HR)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期径(LVESD)和左心室舒张末期径(LVEDD)无明显变化($P > 0.05$);12 个月后,替格瑞洛组的 HR 和 LVEF 明显下降,LVESD 和 LVEDD 明显增高,与氯吡格雷组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组患者在术后 1、6 和 12 个月时,无明显症状的快速性心律失常发生率、缓慢性心律失常发生率和总心律失常发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者发生房性期前收缩和室性期前收缩的次数亦均无显著变化($P > 0.05$)。另外,术后 12 个月,替格瑞洛组停搏 11 例(9.82%),明显高于氯吡格雷组的 7 例(6.25%),差异有统计学意义($P < 0.01$);在两组患者中, $\geq 4s$ 的停搏率、多次停搏率和白天停搏率均高于 2~4s 停搏率、1 次停搏率和夜间停搏率,在术后 12 个月时,以上差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** PCI 术后抗血小板治疗中,使用替格瑞洛导致的无症状心律失常不良事件主要以心脏停搏为主,其发生率明显高于氯吡格雷,必要时可给予抗心律失常药物。

关键词 氯吡格雷 替格瑞洛 急性冠状动脉综合征 心律失常 不良事件

中图分类号 R9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.030

Comparison of the Effects of Clopidogrel and Tigrine on Arrhythmia Induced by PCI in Patients with Acute Coronary Syndromes. Ma Xiaochun, Zhou Jingjing. Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To investigate the effect of clopidogrel and tigrine on arrhythmia induced by percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndromes (ACS). **Methods** A total of 224 patients with PCI were selected as the study subjects. The patients were randomly divided into Tegrello group ($n = 112$) and clopidogrel group ($n = 112$). On the basis of 100mg/d aspirin after PCI, Ticagrelor group was given loading dose of 180mg and maintenance dose of 90mg/d, 2 times for one day. And Clopidogrel group was given loading dose of 300mg and maintenance dose of 75mg/d, once one day. All patients were followed up for 1 year. The two groups were monitored by twelve lead Holter in 24 hours in 1, 6 and 12 months after PCI. The arrhythmia - related adverse events were recorded in both groups. **Results** There were no significant changes in heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) in both groups ($P > 0.05$). After 12 months, HR and LVEF were significantly decreased, LVESD and LVEDD were significantly increased in the Tegrello group, compared with clopidogrel group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no significant differences in the incidence of asymptomatic tachyarrhythmias, chronic arrhythmia and the total arrhythmia between the two groups at 1, 6 and 12 months after operation ($P > 0.05$). At the same time, there was also no significant changes in atrial premature beats and ventricular premature beats in both groups ($P > 0.05$). In addition, after 12 months of PCI, 11 cases (9.82%) stopped in the tigrine group was significantly higher than that in the clopidogrel group (7.25%) ($P < 0.01$). In the two groups, the incidence of ≥ 4 arrest, multiple arrest and daytime arrest were higher than the incidence of 2-4s arrest, arrest once and nocturnal arrest. In 12 months after PCI, the above differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** In patients with anti - platelet therapy after PCI, the incidence of asymptomatic arrhythmia adverse events caused by tigrinolil is mainly due to arrest, the incidence is significantly higher than clopidogrel, and antiarrhythmic

drugs may be given if necessary.

Key words Clopidogrel; Tigrine; Acute coronary syndrome; Arrhythmia; Adverse events

急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂而导致的心血管疾病,一旦心肌严重而持久的急性缺血达到 30 min 以上则会发生心肌梗死,严重危机患者生命^[1]。目前对于 ACS 患者而言,经皮冠脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已成为首选的有效、安全的治疗方法^[2]。阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板聚集药物也成为 ACS 患者 PCI 术后抗血小板治疗的基础用药。替格瑞洛作为新型的抗血小板凝集的药物,相比氯吡格雷其具有显著的净临床获益,可有效降低中远期心血管不良事件发生率和全因病死率,并有较高安全性^[3,4]。阿司匹林联合替格瑞洛多应用于对氯吡格雷低反应、其他抗血小板药物出现不良反应的 ACS 患者或 PCI 术后的 ACS 患者的抗血小板治疗^[5-7]。但也有研究表明,使用替格瑞洛时有可能发生与用药相关的心律失常^[8]。但替格瑞洛和氯吡格雷在 ACS 患者行 PCI 术后进行抗血小板治疗中引起药源性心律失常的临床特点等及作用差异等研究较少。本研究将进一步对比 ACS 患者 PCI 术后,替格瑞洛和氯吡格雷引起的心律失常不良事件,旨在为临床医生使用替格瑞洛的抗血小板治疗提供理论支持。

资料与方法

1. 一般资料:收集笔者医院于 2016 年 6 月 ~ 2016 年 12 月收治 ACS 患者 224 例,诊断标准为非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2012, 中华医学会心血管分会)^[9]。(1) 患者纳入标准:① 年龄 > 18 岁且 < 80 岁,性别不限;② PCI 择术期患者;③ ACS 心功能分级为 I ~ II 级。(2) 排除标准:① 临床资料不完整者;② 已经发生氯吡格雷抵抗的患者 (氯吡格雷抵抗的判断标准:以 $5\mu\text{mol/L}$ 的二磷酸腺苷诱导,血小板聚集抑制率 $\leq 10\%$ ^[10]);③ 对替格瑞洛、氯吡格雷、阿司匹林等药物不耐受者;④ 强 CYP3A 抑制剂/诱导剂治疗者;⑤ 哺乳期或妊娠期女性;⑥ 具有病态窦房结综合征、严重高血压、II/III 房室传导阻滞、因心动过缓而晕厥等心律失常风险者。(3) 退出标准:① 未按照研究方案接受用药或中途换药或联合用药对试验结果影响较大者;② 因不良事件或特殊生理变化不宜继续进行研究者;③ 各种原因失访、退出者。患者年龄 32 ~ 79

岁,平均年龄为 56.3 ± 9.4 岁;其中,男性 141 例 (62.95%),女性 83 例 (37.05%);吸烟 66 例 (29.46%),饮酒 55 例 (24.11%)。纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 I 级 147 例 (65.63%),II 级 77 例 (34.37%)。按照随机数字表将所有患者随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,每组 112 例。在研究的第 11 周,替格瑞洛组因严重缓慢型心律失常退出 1 例,其他整个过程中没有退出或失访的患者,所有患者在本研究开始前均已签署知情同意书。

2. 治疗方法:两组患者在入院后给予阿司匹林、低分子肝素钙等常规治疗,并择期进行 PCI 手术。术后患者在口服 100mg/d 阿司匹林 (100mg ,拜耳医药保健有限公司)的基础上,替格瑞洛组给予负荷剂量为 180mg 、维持剂量为 180mg/d (2 次/天) 的替格瑞洛 (90mg ,阿斯利康制药有限公司),氯吡格雷组给予负荷剂量为 300mg 、维持剂量为 75mg/d (1 次/天) 的氯吡格雷 (75mg ,赛诺菲制药有限公司)。两组患者的给药时间均至术后 1 年,治疗期间所有患者均戒烟、戒酒。

3. 观察指标:两组患者随访时间均为术后 1 年。采用门诊随访和电话随访相结合的随访方式,于 PCI 术后第 1、6 和 12 个月,患者需于门诊采用十二导联全息动态心电图机 (200A 型,美国 PI) 进行 24h 心电图监测,观察两组患者的心率 (HR)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室舒张末期内径 (LVEDD),快速性心律失常 (室性心动过速、室上性心动过速等) 和缓慢性心律失常 (心率降低、心动过缓、停搏等) 发生率。

4. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用率表示,计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验,计量资料进行 Levene's 检验变量方差齐性后采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基数资料的比较:两组在平均年龄、性别、合并症和合并用药等一般资料方面无明显区别 ($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

表1 两组患者一般资料的对比结果

项目	替格瑞洛组	氯吡格雷组	χ^2/t	<i>P</i>
平均年龄(岁)	59.2 ± 13.7	57.3 ± 11.9	0.846	0.774
性别(%)				
男性	69.8	65.0	1.642	0.200
女性	30.2	35.0		
合并症(%)				
高血压	50.8	44.9	2.290	0.130
高血脂症	38.9	43.3	1.252	0.263
糖尿病	34.4	33.1	0.115	0.734
合并用药(%)				
β ₁ 受体阻滞剂	68.8	69.4	0.028	0.868
离子泵抑制剂	43.4	47.5	1.523	0.217
CYP3Y4拮抗剂/诱导剂	16.7	19.7	0.959	0.328
钙通道阻滞剂	10.6	9.6	0.193	0.661

2. 两组患者 HR、LVEF、LVESD 和 LVEDD 的比较:术后 1 和 6 个月,两组患者的 HR、LVEF、LVESD 和 LVEDD 无明显变化($P > 0.05$);术后 12 个月,替格瑞洛组的 HR 和 LVEF 明显低于氯吡格雷组,差异具有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$), LVESD 和 LVEDD 明显高于氯吡格雷组,差异亦有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),详见表 2。

3. 两组患者心律失常不良事件的比较:在替格瑞洛组和氯吡格雷组患者中,术后 1、6 和 12 个月发生快速心律失常发生率、缓慢性心律失常发生率和的总心律失常发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。替格瑞洛和氯吡格雷组患者在整个治疗过程中的最

表2 两组患者 HR、LVEF、LVESD 和 LVEDD 的比较

时间	组别	HR(次/分)	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
术后 1 个月	替格瑞洛组	75.33 ± 6.08	42.43 ± 5.12	44.12 ± 4.61	53.65 ± 5.76
	氯吡格雷组	72.35 ± 6.02	44.65 ± 3.91	43.61 ± 3.73	51.54 ± 4.91
术后 6 个月	替格瑞洛组	68.32 ± 6.01	48.63 ± 4.13	42.32 ± 5.71	48.44 ± 5.41
	氯吡格雷组	66.53 ± 5.23	50.21 ± 4.25	42.76 ± 4.78	47.09 ± 5.72
术后 12 个月	替格瑞洛组	59.35 ± 4.39*	51.30 ± 5.65**	39.76 ± 3.62*	46.76 ± 3.09**
	氯吡格雷组	64.82 ± 4.99	56.88 ± 3.76	36.38 ± 3.07	40.02 ± 4.65

与氯吡格雷组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

高心率为 137 次/分和 134 次/分,最慢心率为 33 次/分和 47 次/分,其中替格瑞洛组心率为 33 次/分的患者因严重的不良反应而退出研究,其他所有患者均未

接受抗心律失常药物治疗,也未发生不可逆的心律失常不良事件,详见表 3。

表3 两组发生心律失常不良事件的比较结果[n(%)]

时间	组别	快速心律失常	缓慢性心律失常	总心律失常
术后 1 个月	替格瑞洛组	0(0)	1(0.89)	1(0.89)
	氯吡格雷组	0(0)	0(0)	0(0)
术后 6 个月	替格瑞洛组	1(0.89)	3(2.68)	4(3.57)
	氯吡格雷组	1(0.89)	2(1.79)	3(2.68)
术后 12 个月	替格瑞洛组	2(1.79)	3(2.68)	5(4.46)
	氯吡格雷组	1(0.89)	3(2.68)	4(3.57)

4. 两组患者期前收缩不良事件的比较:在替格瑞洛组和氯吡格雷组患者中,术后 1、6 和 12 个月房性期前收缩和室性期前收缩次数均无显著变化($P > 0.05$)。替格瑞洛组和氯吡格雷患者在整个治疗过程中最高房性期前收缩为 1488 次/24h 和 1421 次/24h,最高室性期前收缩为 1534 次/24h 和 1481 次/24h,所有患者均未接受药物治疗,也未发生不可逆的心律失常不良事件,详见表 4。

表4 两组发生期前收缩数目的比较

时间	组别	房性期前收缩 (次/24h)	室性期前收缩 (次/24h)
术后 1 个月	替格瑞洛组	1234 ± 426	1356 ± 682
	氯吡格雷组	1201 ± 399	1376 ± 676
术后 6 个月	替格瑞洛组	1134 ± 591	1201 ± 541
	氯吡格雷组	1192 ± 601	1234 ± 591
术后 12 个月	替格瑞洛组	1123 ± 587	1194 ± 776
	氯吡格雷组	1173 ± 578	1132 ± 724

5. 两组患者停搏不良事件的比较:PCI 术后 1 和 6 个月时,两组患者总停搏率差异无统计学意义($P >$

0.05)。术后 12 个月,替格瑞洛组停搏 11 例(9.82%),明显高于氯吡格雷组的 7 例(6.25%),差

异具有统计学意义($P < 0.01$)。在停搏时间和停搏频率上,在术后1、6和12个月后,两患者 $\geq 4s$ 的停搏和多次停搏发生率均高于2~4s的停搏率和1次停搏发生率,其中在术后12个月时差异有统计学意义

($P < 0.01$)。而在昼夜停搏中,两组患者白天停搏率也均高于夜间停搏率,在术后12个月时差异亦有统计学意义($P < 0.01$),详见表5。

表5 两组停搏不良事件的比较[n(%)]

项目	PCI术后1个月		PCI术后6个月		PCI术后12个月	
	替格瑞洛组	氯吡格雷组	替格瑞洛组	氯吡格雷组	替格瑞洛组	氯吡格雷组
停搏患者总数	1(0.89)	0(0)	3(2.38)	2(1.79)	11(9.82)*	7(6.25)
停搏时间(s)						
2~4	0(0)	0(0)	1(33.33)	0(0)	3(27.27)	1(14.29)
≥ 4	1(100.00)	0(0)	2(66.67)	2(100.00)	8(72.73)#	6(85.71)#
停搏频率						
1次	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(18.18)	2(28.57)
多次	1(100.00)	0(0)	3(100.00)	2(100.00)	9(81.82) Δ	5(71.43) Δ
昼夜停搏						
白天	1(100.00)	0(0)	2(66.67)	1(50.00)	7(63.64) \blacktriangle	7(100.00) \blacktriangle
夜间	0(0)	0(0)	1(33.33)	1(50.00)	4(36.36)	0(0)

与氯吡格雷组比较,* $P < 0.01$;同组间2~4s停搏与 $\geq 4s$ 停搏的比较,# $P < 0.01$;同组间多次停搏与1次停搏的比较, $\Delta P < 0.01$;同组间白天停搏和夜间停搏的比较, $\blacktriangle P < 0.01$

讨 论

对于冠心病患者而言,各种心律失常都可以诱发或加重心肌缺血,严重者可猝死。ACS患者伴随发生的心肌缺血、炎症、损伤等会导致心肌细胞的电生理异常,进而导致心律失常的发生;药物、介入操作等刺激心肌、影响血流灌注等医源性因素也有可能诱发心律失常发生^[11]。氯吡格雷一直作为ACS患者PCI术后的抗血小板治疗的首选药物。但随着氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance)的发现,其长期疗效存在商榷之处^[12]。替格瑞洛与氯吡格雷的作用机制相同,均为选择性的腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)受体拮抗剂。但优势在于,替格瑞洛长期使用并不会导致血小板水平呈破坏性下降^[13]。大量的临床表明替格瑞洛相对于氯吡格雷而言,将会成为ACS治疗的更好选择。但也有研究表明替格瑞洛有可能引发与用药相关的心律失常^[8]。

本研究显示,PCI术后替格瑞洛所致的无症状心律失常不良事件尤其是停搏的发生率明显高于氯吡格雷,原因可能是由于一方面替格瑞洛对心脏自律性和电传导的直接影响;另一方面,腺苷水平上升可能增加心律失常的风险,而替格瑞洛通过抑制独立钠扩散型核苷转运蛋白,抑制腺苷吸收进而增加红细胞腺苷浓度^[14,15]。夏经钢等^[16]在研究替格瑞洛对急性ST段抬高型心肌梗死患者行急诊介入治疗的效果时发现,替格瑞洛具有起效快、抗栓强、出血风险低等优

点,提示其在抗血小板治疗中的有效性和安全性。James等^[17]研究显示,与氯吡格雷比较,ACS患者经替格瑞洛治疗后,心血管死亡、心肌梗死及脑卒中等风险均明显下降,这些研究均显示了替格瑞洛的众多优势。而本研究结论则说明替格瑞洛在抗血小板治疗中相对氯吡格雷的临床优势有待进一步全面考察。

综上所述,虽然大量临床研究证实替格瑞洛抗血小板聚集的临床疗效和安全性均较佳,但本研究结果证实,使用替格瑞洛与PCI术后患者心律失常不良事件的发生率,尤其是无明显症状的心脏停搏不良事件具有一定的关系,需考虑其使用的风险与患者获益的关系,必要时可给予抗心律失常药物。

参 考 文 献

- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(21): 2004 - 2013
- Badings EA, Remkes WS, Dambrink JHE, et al. Timing of intervention in high - risk non - ST - elevation acute coronary syndromes in PCI versus non - PCI centres [J]. *Netherlands Heart J*, 2016, 24(3): 181 - 187
- 许维忠, 刘俊, 陈金国, 等. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的疗效和安全性观察 [J]. *安徽医学*, 2015, 1: 40 - 44
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *New Eng J Med*, 2009, 361(11): 1045 - 1057
- 杨昭毅, 向倩, 周颖, 等. 新型抗血小板药物替格瑞洛临床应用分析 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(2): 235 - 240

6 Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9): 1388 - 1398

7 赵敏捷, 周玉杰, 梁静, 等. 替格瑞洛联合阿司匹林用于经皮冠状动脉介入术后长期抗血小板治疗的安全性观察 [J]. *心脑血管病杂志*, 2016, 4: 260 - 265

8 Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, *et al.* The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial; results of the continuous electrocardiographic assessment substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1908 - 1916

9 Wenger NK. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the management of patients with unstable angina/non - ST - elevation myocardial infarction; highlights for the clinician [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(1): 3 - 8

10 Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, *et al.* Clopidogrel for coronary stenting [J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2908 - 2913

11 王春光, 赵小祺, 要彤, 等. 围术期心律失常的原因与机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 538 - 540

12 Mendolicchio GL. Clopidogrel resistance: case report [J]. *Reactions*,

2016, 1585: 80 - 23

13 James S, Budaj A, Aylward P, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function [J]. *Circulation*, 2010, 122(11): 1056 - 1067

14 Papageorgiou N, Providência R, Srinivasan N, *et al.* Adenosine - guided pulmonary vein isolation versus conventional pulmonary vein isolation in patients undergoing atrial fibrillation ablation: An updated meta - analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 151 - 160

15 Alsharif KF, Thomas MR, Judge HM, *et al.* Ticagrelor potentiates adenosine - induced stimulation of neutrophil chemotaxis and phagocytosis [J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 71: 201 - 207

16 夏经钢, 曲杨, 胡少东, 等. 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行急诊介入治疗的中期随访 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2015, 47(3): 494 - 498

17 James S, Åkerblom A, Cannon CP, *et al.* Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 599 - 605
(收稿日期: 2017 - 09 - 01)
(修回日期: 2017 - 09 - 13)

(上接第 116 页)

3 Yingjian L, Young Sun K, Chunsun D, *et al.* Epithelial - to - mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172: 299 - 308

4 Ying Q, Wu G. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update [J]. *Renal Fail*, 2017, 39(1): 474 - 5

5 李明红. 白藜芦醇对低氧内皮细胞的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016

6 Kuršvietienė L, Stanevicienė I, Mongirdienė A, *et al.* Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol [J]. *Medicina*, 2016, 52(3): 148 - 155

7 张志全, 高辉, 刘莹男, 等. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠氧化应激反应的影响研究 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(1): 88 - 90

8 梁瑾. 白藜芦醇对肾脏纤维化的保护作用及相关机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015

9 杨汝春, 朱晓玲, 张华琴, 等. 白藜芦醇对 TGF - β 1 诱导的肾小球足细胞转分化抑制作用研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12): 1677 - 1682

10 Grahammer F. New structural insights into podocyte biology [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(1): 1 - 6

11 Lin X, Zhen X, Huang H, *et al.* Role of MiR - 155 signal pathway in regulating podocyte injury induced by TGF - β 1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1469 - 1480

12 叶迅, 侯鹏超, 朱伶俐, 等. 雷公藤内酯醇干预高糖诱导足细胞转分化作用机制的研究 [J]. *浙江医学*, 2015, 37(17): 1428 - 1431

13 杨莉莉, 刘章锁. GSK - 3 β 在高糖环境下足细胞转分化效应中的作用 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(12): 1609 - 1612

14 赵敬, 王颖超, 赵宗江, 等. 糖肾平通过 TGF - β 1 - Smad2/3 - ILK 信号通路干预高糖 + LPS 诱导足细胞上皮间质转分化的分子机制研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 5: 392 - 396

15 Mahmood MQ, Reid D, Ward C, *et al.* Transforming growth factor (TGF) β 1 and Smad signalling pathways: a likely key to EMT - associated COPD pathogenesis [J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 133

16 Huang XZ, Wen D, Zhang M, *et al.* Sirt1 activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF - β /Smad3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(5): 996

17 曹端方. 白藜芦醇促进 SIRT1 去乙酰化酶活性的结构生物学研究 [D]. 中国科学院大学, 2015

18 Barletta GM, Kovari IA, Verma RK, *et al.* Nephrin and Neph1 co - localize at the podocyte foot process intercellular junction and form cis hetero - oligomers [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21): 19266

19 Sellin L, Huber TB, Gerke P, *et al.* NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins [J]. *FASEB J*, 2003, 17(1): 115
(收稿日期: 2017 - 08 - 24)
(修回日期: 2017 - 09 - 19)