

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.002
文章编号: 1005-8982 (2019) 08-0007-07

活性维生素 D₃ 对阿霉素肾病大鼠 CD2AP 的影响

陈亚茹¹, 赵丹², 杨晓萍², 罗星¹, 刘馨馨¹, 马国英¹

(1. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832002; 2. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆 石河子 832002)

摘要: 目的 探讨活性维生素 D 类似物骨化三醇对阿霉素 (ADR) 肾病大鼠足细胞 CD2 相关蛋白 (CD2AP) 表达的影响。**方法** 随机法选取 60 只 Sprague-Dawley 大鼠, 单次尾静脉注射 ADR 7.5 mg/kg 复制 ADR 肾病模型。2 周后检测 24 h 尿蛋白、血清总蛋白 (TP)、血浆白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、血清肌酐 (Scr) 水平。将模型大鼠随机均分为模型组 (ADR)、治疗组 (ADR+VitD₃), 另取 30 只大鼠作为对照组。于模型复制成功后 2、4、6、8 和 10 周检测 24 h 尿蛋白。取大鼠肾组织, 用 Masson 染色观察肾小球的病理损伤, 透射电子显微镜观察足细胞超微结构, 免疫组织化学染色和 Western blotting 检测 CD2AP 定位和表达。**结果** 2 周后 3 组 24 h 尿蛋白、TP、ALB、Scr、TC 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示模型复制成功。大鼠 24 h 尿蛋白随治疗周数延长而减少 ($P < 0.05$)。组织病理学结果显示, 模型组肾组织大量纤维增生, 肾小管扩张和肾间质纤维化。透射电子显微镜结果显示, 模型组肾足细胞结构损伤, 足突广泛融合, 核畸形, 脂滴聚集; 治疗组较模型组有所改善。免疫组织化学染色结果显示, 模型组 CD2AP 表达较低, 活性维生素 D₃ 治疗后阳性表达面积增加 ($P < 0.05$)。各组大鼠 CD2AP 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组降低, 治疗组随时间延长表达增强 ($P < 0.05$)。**结论** 活性维生素 D₃ 通过上调 CD2AP 表达, 减轻足细胞的损伤, 抑制肾组织病理纤维化增生, 发挥肾保护功能, 减少蛋白尿的产生。

关键词: 肾病; 阿霉素 / 多柔比星; 活性维生素 D₃; 大鼠; 足细胞; CD2 相关蛋白 / 蛋白

中图分类号: R692

文献标识码: A

Effect of active vitamin D₃ on CD2AP in rats with adriamycin-induced nephropathy

Ya-ru Chen¹, Dan Zhao², Xiao-ping Yang², Xing Luo¹, Xin-xin Liu¹, Guo-ying Ma¹

(1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of active vitamin D analogue (calcitriol) on the expression of CD2AP in podocytes of rats with adriamycin (ADR) nephropathy. **Methods** Sixty Sprague-Dawley rats were selected randomly and injected by single tail vein injection of doxorubicin (7.5mg/kg). The levels of 24h urine protein and total protein (TP), albumin (ALB), total cholesterol (TC) and serum creatinine (Scr) were measured to judge the model success after 2 weeks. These rats were randomly divided into model group (ADR group) and calcitriol treatment group (ADR+VitD₃ group). The other 30 rats were used as a blank control group. 2, 4, 6, 8, 10 weeks after the injection of ADR, 24 h urine proteins were detected and kidney tissues were taken. The pathological damages of glomerulus were observed by Masson staining, and the ultrastructure of podocytes were observed by transmission electron microscope. Immunohistochemical staining and western blotting were used to detect the localization and expression of CD2-related proteins. **Results** There were significant differences in urine protein quantitation, TP, ALB,

收稿日期: 2018-10-06

[通信作者] 罗星, E-mail: luoxin@shu.edu.cn; Tel: 13677553905

Scr and TC among the control group, the model group, and the treatment group at 2 weeks ($P < 0.05$), suggesting that the model was successful. The 24 h urine protein quantitation of rats decreased with the number of weeks of treatment ($P < 0.05$). Histopathology showed a large amount of fibrous hyperplasia, tubular dilatation and renal interstitial fibrosis in the renal tissue of the model group. Transmission electron microscopy showed that structural damage of the renal foot cells in the model group, extensive fusion of the foot processes, nuclear malformation, and lipid droplet aggregation. The treatment group was better than the model group. The results of immunohistochemistry showed that the expression of CD2AP was lower in the model group than control group, and the positive expression areas were significantly increased after treatment with 1, 25-(OH)₂D₃ ($P < 0.05$). Western blotting showed that the expression of CD2AP in each group was significantly different ($P < 0.05$), and decreased in the model group. The expression of the treatment group was increased with the number of weeks ($P < 0.05$). **Conclusions** Active vitamin D₃ can up-regulate the expression of CD2-related proteins, reduce the damage of podocytes, inhibit the pathological fibrosis and proliferation of renal tissues, and exert renal protective function to reduce the production of proteinuria.

Keywords: kidney diseases; doxorubicin; calcitriol; rats; podocytes; CD2-associated protein/protein

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是以肾功能损害、蛋白尿排泄率升高为主要特征的临床常见疾病^[1]。近年来, 随着对 CKD 尿蛋白分子机制的深入研究, 发现肾足细胞表面维生素 D 受体是活性维生素 D₃ 发挥抗蛋白尿的重要靶点^[2]。CD2 相关蛋白 (CD2AP), 作为足细胞标志分子, 具有维持细胞良好形态, 调节细胞分化、凋亡及细胞信号转导的功能^[3]。本实验研究骨化三醇对阿霉素 (Adriamycin, ADR) 肾病大鼠足细胞 CD2AP 表达的影响, 探讨活性维生素 D₃ 的肾保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

90 只 6 周龄雄性 SPF 级健康 Sprague-Dawley 大鼠, 体重 (200 ± 20)g, 由新疆医科大学实验动物中心提供。生产许可证号: SCXK (新) 2013-0001。

1.2 实验试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 ADR (深圳万乐药业有限公司, 批号: 1409E1), 骨化三醇 (上海罗氏制药有限公司, 批号: J20150011), CD2AP 兔多克隆抗体 (美国 Bioworld Technology 公司), GAPDH 鼠单抗 (北京康为世纪生物科技有限公司), 蛋白预染 Marker 26616 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), 免疫组织化学染色二步法检测试剂盒 (北京中杉桥生物技术有限公司)。

1.2.2 实验仪器 全自动生化分析仪 BC6800 (深圳迈瑞医疗国际有限公司), 透射电子显微镜 (日本 Olympus Optical 公司), 电泳及电转膜仪 (美国 Bio-Rad 公司), Gel Doc 2000 凝胶成像分析系统 (美国

Bio-Rad 公司)。

1.3 动物模型的复制及分组

采用随机数字表法将 60 只大鼠经单次尾静脉注射 ADR 7.5 mg/kg 复制模型, 另取 30 只为对照组。2 周后, 3 组随机选取 6 只大鼠检测 24 h 尿蛋白、血清总蛋白 (total protein, TP)、血浆白蛋白 (plasma albumin, ALB)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平, 判断模型是否复制成功。将模型复制成功的 SD 大鼠随机均分为模型组和治疗组。治疗组给予 0.25 μg/(kg·d) 骨化三醇灌胃治疗, 对照组、模型组给予等量花生油灌胃。模型复制成功后每 2 周每组取 6 只大鼠检测 24 h 尿蛋白, 取肾组织冷冻保存。第 10 周实验结束。

1.4 观察指标

1.4.1 尿蛋白、血生化检测 治疗 2、4、6、8 和 10 周后代代谢笼留 24 h 尿, 检测 24 h 尿蛋白。经大鼠腹主动脉采血, 用全自动生化分析仪检测 TP、ALB、TC、Scr 水平。

1.4.2 Masson 染色 将 4 μm 厚的大鼠肾组织石蜡切片梯度酒精脱蜡、脱二甲苯处理。经核染液染色 60 s, 浆染液染色 30 ~ 60 s, 黄色分色液分色 6 ~ 8 min, 直接用苯蓝 / 光绿液复染 5 min 左右, 梯度酒精脱水, 晾干, 中性树胶封片。

1.4.3 透射电子显微镜 实验结束时, 各组随机选取 3 只大鼠取其新鲜肾皮质约 1 mm × 1 mm × 1 mm, 经 2.5% 戊二醛初固定, 1% 锇酸再固定, 脱水、包埋、半薄切片、定位修块, 超薄切片机制成 50 ~ 60 nm 的超薄切片, 经醋酸铀和柠檬酸铅双重染色, 封片、镜检、摄像。

1.4.4 免疫组织化学染色 将 4 μm 厚的肾组织石蜡切片常规脱蜡、微波高温抗原修复, 3% 过氧化氢内源性过氧化物酶封闭, 滴加 CD2AP (1 : 400) 4℃ 孵育过夜, 滴加辣根过氧化物酶标二抗, PBS 漂洗 3 次, DAB 显色, 苏木精复染, 透明, 封片。每张切片随机选取 5 个肾小球视野, 根据肾小球和肾小管间质单位内阳性信号面积与总面积的比值, 计算 CD2AP 表达水平。

1.4.5 Western blotting 检测 从 -80℃ 冰箱取出 100 mg 肾组织, 加 1 ml 裂解液研磨 (裂解液在使用前按 1 : 100 比例加入 10 μl PMSF), 所有操作在冰上进行。研磨充分, 取上清用 BCA 法测定蛋白浓度, 配平。加入蛋白上样缓冲液, 100℃ 煮 8 min, 上样量 50 μg/孔。SDS-PAGE 电泳浓缩胶: 83 V, 30 min; 分离胶: 100 V, 1 h; 电转: 23 V, 100 min; 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 滴加一抗 (CD2AP 1 : 1 000, GAPDH 1 : 1 000) 4℃ 孵育过夜, TBST 洗, CD2AP 山羊抗兔二抗 (1 : 5 000) 和 GAPDH 山羊抗小鼠二抗 (1 : 2 000) 室温孵育 2 h, TBST 洗二抗, 用 ECL 发光试剂暗室曝光, Image Lab 系统图像摄取, 以 GAPDH 作为内参。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况

注射 ADR 后 2 周, 模型组与对照组 2 周后大鼠 24 h 尿蛋白和血生化检测结果比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 模型组 TP、ALB 低于对照组, 24 h 尿蛋白、Scr、TC 高于对照组, 提示模型复制成功 (见表 1)。对照组大鼠被毛有光泽, 精神状况良好, 作息较规律; 模型组毛皮暗淡无光, 易嗜睡, 反应迟缓, 饮食欠佳; 治疗组较模型组饮食、精神状态均有不同程度改善。

2.2 各组大鼠的 24 h 尿蛋白比较

实验前, 3 组大鼠 24 h 尿蛋白比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 (*F* = 0.369, *P* = 0.697), 具有可比性。对照组、模型组、治疗组大鼠活性维生素 D₃ 治疗 2、4、6、8 和 10 周后 24 h 尿蛋白比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ① 不同时间点的 24 h 尿蛋白有差别 (*F* = 566.288, *P* = 0.000)。② 3 组大鼠 24 h 尿蛋白有差别 (*F* = 6 679.977, *P* = 0.000); 模型组较对照组升高, 活性维生素 D₃ 治疗后 24 h 尿蛋白水平降低。③ 3 组大鼠 24 h 尿蛋白变化趋势有差别 (*F* = 843.349, *P* = 0.000)。见表 2 和图 1。

2.3 活性维生素 D₃ 对 ADR 肾病大鼠肾组织病理学改变的影响

Masson 染色结果显示, 对照组大鼠肾小球及肾小管基底膜的胶原成分被苯胺蓝染成蓝色, 仅少量胶原分布, 肾组织其他部分未见明显胶原沉积。模型组大

表 1 3 组大鼠 24 h 尿蛋白和血生化检测结果比较 (*n* = 6, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白 /mg	TP/ (g/L)	ALB/ (g/L)	Scr/ (μmol/L)	TC/ (mmol/L)
对照组	7.353 ± 0.370	63.273 ± 3.951	33.530 ± 1.922	26.855 ± 0.761	1.603 ± 0.226
模型组	33.269 ± 2.598	44.948 ± 6.510	21.878 ± 3.014	57.649 ± 4.893	3.228 ± 0.220
<i>t</i> 值	5.562	5.390	3.935	6.307	1.027
<i>P</i> 值	0.004	0.043	0.037	0.031	0.001

表 2 3 组大鼠不同时间点的 24 h 尿蛋白比较 (*n* = 30, mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周
对照组	6.430 ± 0.145	8.763 ± 0.095	8.530 ± 0.146	9.387 ± 0.184	9.967 ± 0.154
模型组	33.233 ± 0.963	39.390 ± 0.224	42.983 ± 0.845	66.063 ± 0.723	79.163 ± 0.563
治疗组	29.850 ± 0.130	30.083 ± 0.219	27.490 ± 0.341	25.998 ± 0.459	21.153 ± 0.323

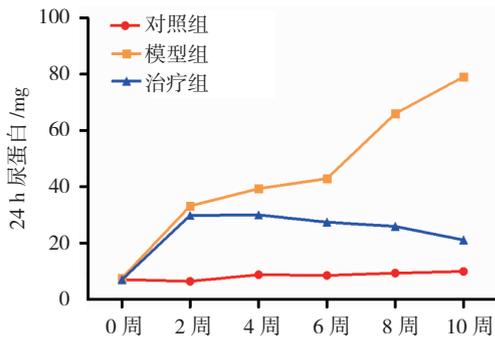


图 1 3 组大鼠 24 h 尿蛋白变化趋势 (n=30, $\bar{x} \pm s$)

鼠的肾小球和肾小管基底膜增厚, 肾间质中染成蓝色的胶原纤维增多, 并出现片状淡蓝色纤维样坏死。治

疗组大鼠肾间质胶原纤维增生减轻, 第 10 周末治疗效果明显, 提示活性维生素 D₃ 能减轻肾小球结构的损伤。见图 2。

2.4 活性维生素 D₃ 对 ADR 肾病大鼠肾足细胞超微结构的影响

大鼠肾组织透射电子显微镜结果显示, 对照组大鼠足细胞形态结构正常, 基底膜平滑均匀无增厚, 钉突状足突清晰可见, 向外延伸, 彼此连接, 细胞核形态规则。模型组大鼠足细胞足突回缩, 熔蜡般广泛融合, 细胞核畸形且胞内有脂滴聚集。活性维生素 D₃ 治疗后, 足细胞损伤减轻, 细胞核形态良好, 足突完整, 偶见融合与少量的脂滴凝集。见图 3。

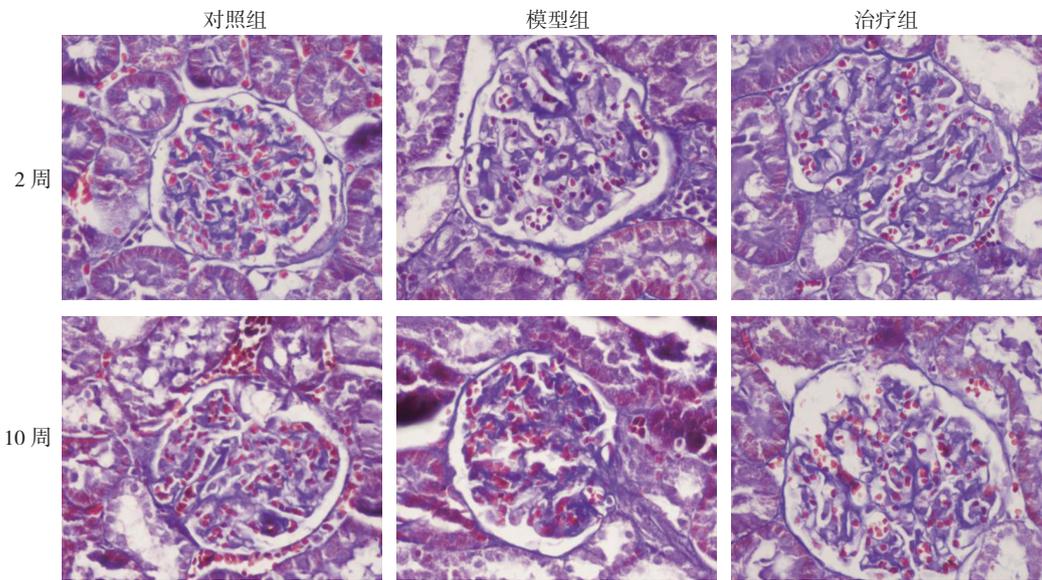


图 2 3 组大鼠肾组织病理学改变 (Masson 染色 × 400)

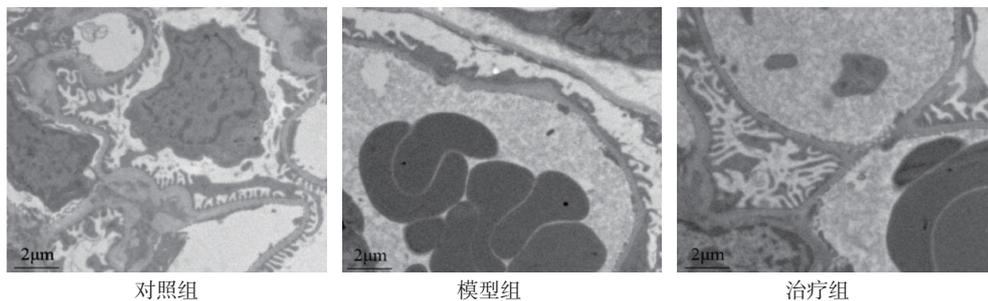


图 3 3 组大鼠肾组织超微结构改变 (透射电子显微镜)

2.5 活性维生素 D₃ 对 ADR 肾病大鼠肾小球 CD2AP 分布的影响

免疫组织化学染色结果可以看出 CD2AP 主要定位于肾小球的足细胞胞浆内, 呈黄褐色或淡黄色片状分布。CD2AP 蛋白在对照组、模型组、治疗组的相对表达量分别为 (0.094 ± 0.002)、(0.041 ± 0.014)

和 (0.080 ± 0.019), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 19.802, P = 0.000$); 治疗组 CD2AP 蛋白表达水平高于模型组 ($P < 0.05$), 可见活性维生素 D₃ 可抑制 ADR 诱导大鼠足细胞 CD2AP 表达降低, 上调肾足细胞 CD2AP 的表达, 伴随尿蛋白减少。见图 4。

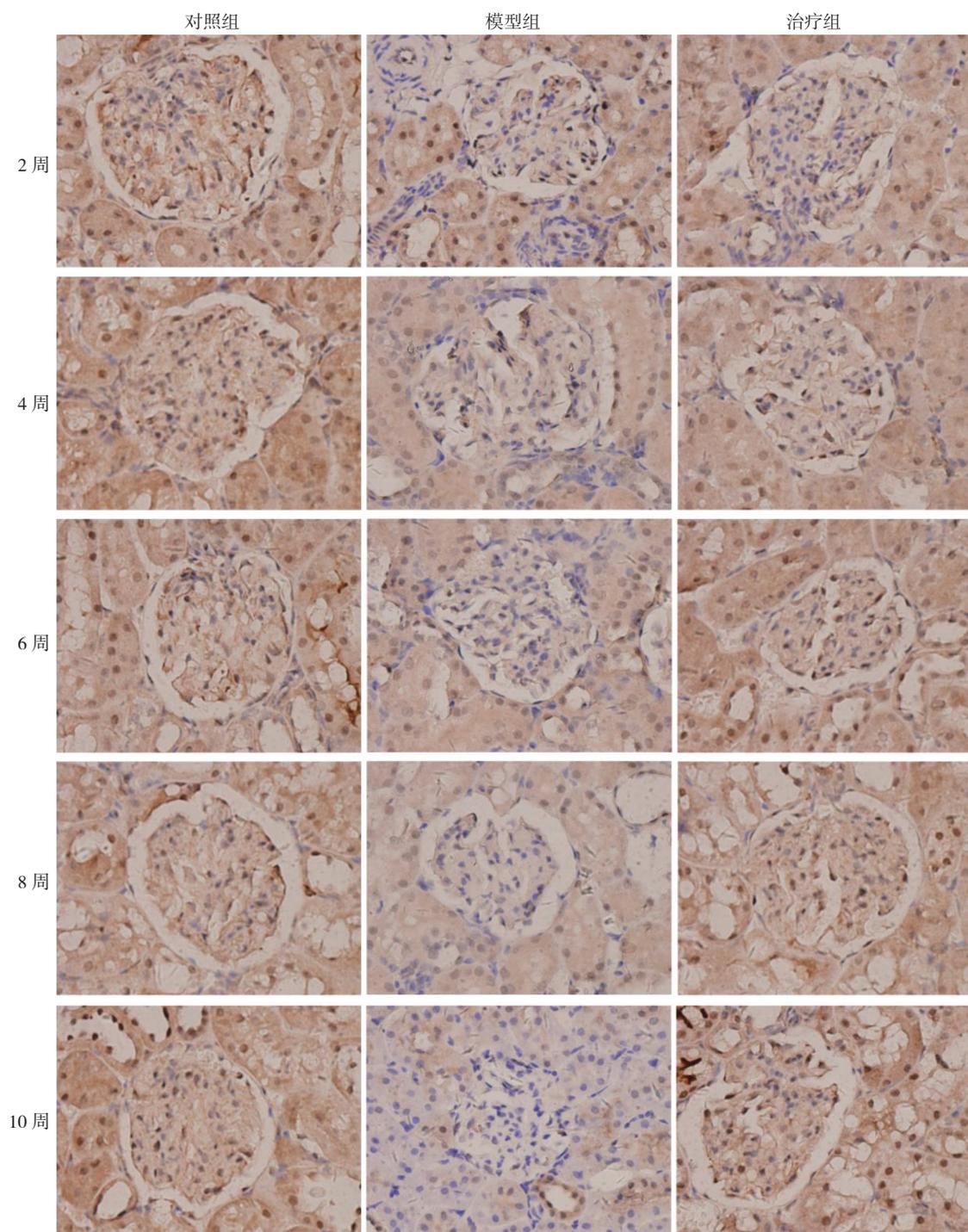


图 4 ADR 肾病大鼠肾组织 CD2AP 蛋白的表达 (IHC×400)

2.6 活性维生素 D₃ 对 ADR 肾病大鼠肾小球 CD2AP 蛋白表达的影响

对照组、模型组、治疗组大鼠 2、6 和 10 周的肾小球 CD2AP 蛋白相对表达量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点大鼠肾小球 CD2AP 蛋白表达水平比较, 差异有统计学意义

($F=111.181, P=0.000$)。②3 组大鼠肾小球 CD2AP 蛋白表达水平比较, 差异有统计学意义 ($F=4613.574, P=0.000$), 治疗组高于对照组和模型组。③3 组大鼠肾小球 CD2AP 蛋白表达水平变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=95.446, P=0.000$)。见表 3 和图 5。

表 3 3 组大鼠不同时间点 CD2AP 蛋白表达水平比较
($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	2 周	6 周	10 周
对照组	0.854 ± 0.105	0.864 ± 0.201	0.896 ± 0.067
模型组	0.352 ± 0.150 ¹⁾	0.336 ± 0.124 ¹⁾	0.306 ± 0.017 ¹⁾
治疗组	0.490 ± 0.091 ¹⁾²⁾	0.510 ± 0.228 ¹⁾²⁾	0.734 ± 0.083 ¹⁾²⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

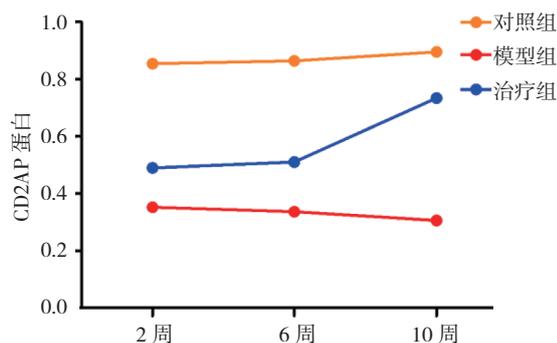


图 5 3 组大鼠 CD2AP 蛋白表达水平的变化趋势 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

3 讨论

肾小球疾病仍然是慢性和终末期肾病的主要原因。通过对动物模型的研究,学者对人类肾小球疾病的认识取得了重大进展^[4]。绝大多数 CKD 为肾小球上皮细胞的疾病。在科研实验中,啮齿动物能更好地诱导疾病,以利于研究其进展机制,确定潜在的目标和治疗方法^[5]。本实验根据文献报道,通过一次性尾静脉注射 ADR 7.5 mg/kg 获得非糖尿病足细胞疾病的动物模型,即 ADR 肾病模型^[6]。2 周末检测 24 h 蛋白尿、血生化指标显示,与对照组比较,模型组 24 h 尿蛋白升高,血清 TP、ALB 下降,Scr、TC 升高;且 2 周末大鼠精神状态欠佳,反射迟钝,饮食量减少,提示模型复制成功。

足细胞损伤,突变或丢失都是足细胞复杂结构的物理改变,一旦足细胞足突扁平或抹失,肾小球的滤过屏障就不再完整,血管中的蛋白质泄漏至尿液中,就产生了蛋白尿^[7]。蛋白尿是肾功能障碍重要的临床标志。

维生素 D 最活跃的代谢物是 1, 25-二羟维生素 D, 其是矿物体内平衡的中枢调节剂,对骨骼健康和矿物代谢至关重要^[8]。也有研究证实在结肠直肠癌中,活性维生素 D₃ 能够抑制增殖,促进结肠癌上皮分化^[5]。目前,关于 CKD 的研究热点是活性维生素 D₃ 如何减轻肾足细胞损伤,改善 CKD 的进程。研

究发现,在嘌呤霉素氨基核苷肾病、ADR 肾病、糖尿病肾病模型鼠中普遍存在维生素 D 的缺乏,给予活性维生素 D₃ 可以减轻肾组织损伤,显著减少蛋白尿的产生^[9-11],与本研究结果有高度一致性^[9-11]。笔者用 ADR 诱导的 CKD 模型肾组织损伤严重,Masson 染色可见大量蓝染的胶原纤维增生,肾小管间质内可见肾小管扩张和肾间质纤维化。但肾脏纤维化是否与 CD2AP 蛋白密切相关,目前尚没有报道。

CD2AP 是足细胞裂孔隔膜特异表达的蛋白,能维持足细胞结构和功能的完整性,CD2AP 表达异常在蛋白尿的发生机制中发挥重要的作用。RUSSO 等^[12] 研究发现,CD2AP 基因敲除的小鼠,肾小球上皮细胞足突缺陷产生蛋白尿,最终肾衰竭而死。本研究发现,ADR 肾病大鼠肾组织损伤严重,超微结构显示肾足细胞核畸形,足突融合,脂滴形成,CD2AP 表达明显降低,这表明 CD2AP 表达降低是引起肾足细胞超微结构损伤的重要原因,进一步破坏肾小球滤过屏障,导致滤过膜通透性增强,产生蛋白尿。活性维生素 D₃ 治疗后,CD2AP 表达增强,大鼠 24 h 尿蛋白降低,肾组织纤维化症状减轻,足细胞超微结构显示胞核规则,胞膜光滑无增厚,足突清晰可见。

本研究通过复制 ADR 肾病模型,证明 ADR 能够诱导肾小球损伤,包括肾小球结构病理改变及足细胞超微结构的破坏,这些损伤参与慢性肾病蛋白尿的产生过程。活性维生素 D₃ 能够上调 CD2AP 表达,改善肾足细胞损伤,维持肾小球滤过膜的完整性,减少了蛋白尿的产生,发挥肾功能保护作用。近年来,众多学者对足细胞病、蛋白尿的分子机制和信号通路研究多集中在足细胞特异分子 Nephlin 引导的信号通路,而 CD2AP 独立于其他分子的功能研究相对较少^[13]。本研究证明 CD2AP 在活性维生素 D₃ 治疗慢性肾病,减少蛋白尿的发生、发展机制中承担重要的角色。目前,关于 CD2AP 的具体分子机制尚不完善,有待研究者多维度深入探讨。

参 考 文 献:

- [1] 高慧,王向托,杨立志. 维生素 D 与慢性肾脏疾病[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(7): 1710-1712.
- [2] LU M, WANG P, GE Y, et al. Activation of mineralocorticoid receptor by ecdysone, an adaptogenic and anabolic ecdysteroid, promotes glomerular injury and proteinuria involving overactive GSK3 β pathway signaling[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1-12.
- [3] WANG Y, DEB D K, ZHANG Z, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy[J].

- American Society of Nephrology Journal, 2012, 23(12): 179-191.
- [4] HOU Y C, WU C C, LIAO M T, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment[J]. Clin Chim Acta, 2018, 5(35): 179-191.
- [5] PIPPIN J W, BRINKKOETTER P T, CORMACK-ABOUD F C, et al. Inducible rodent models of acquired podocyte diseases[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296(2): 213-229.
- [6] DEEPA P R, VARALAKSHMI P. The cytoprotective role of a low-molecular-weight heparin fragment studied in an experimental model of glomerulotoxicity[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 478(2/3): 199-205.
- [7] ENDLICH N, SIEGERIST F, ENDLICH K. Are podocytes motile[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(7/8): 951-957.
- [8] KUTNER A, BROWN G, VITAMINS D. Relationship between structure and biological activity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 1-11.
- [9] SONNEVELD R, FERRÈ S, HOENDEROP J G J, et al. Vitamin D down-regulates TRPC6 expression in podocyte injury and proteinuric glomerular disease[J]. The American Journal of Pathology, 2013, 182(4): 1196-1204.
- [10] TROHATOU O, TSLIBARY E F, CHARONIS A, et al. Vitamin D₃ ameliorates podocyte injury through the nephrin signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2599-2609.
- [11] XIAO H, SHI W, LIU S, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) prevents puromycin aminonucleoside-induced apoptosis of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-signaling pathway[J]. Am J Nephrol, 2009, 30(1): 34-43.
- [12] RUSSO L M, SRIVATSAN S, SEAMAN M, et al. Albuminuria associated with CD2AP knockout mice is primarily due to dysfunction of the renal degradation pathway processing of filtered albumin[J]. FEBS Lett, 2013, 587(22): 3738-3741.
- [13] 杨芳, 何泽云. 禾肾丸对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 蛋白表达影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 158-163.

(董颖丹 编辑)