

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.023

糖尿病肾病患者 CD147 的表达和意义*

孙 燕 高妍婷 王 琼 王晓明 董倩兰[△]

(陕西省人民医院肾病血透中心 陕西 西安 710068)

摘要 目的:研究 CD147 在 2 型糖尿病肾病不同分期的表达,分析 CD147 与疾病进展的关系和意义。**方法:**选择 2017 年 1 月至 2017 年 12 月于陕西省人民医院肾病内科和内分泌科住院的 2 型糖尿病患者为研究组,根据糖尿病肾病的诊断标准分为微量白蛋白尿组(A 组),大量白蛋白尿组(B 组),肾功能损害组(C 组),以及糖尿病正常白蛋白尿为对照组(D 组),收集受试者的临床资料,采用 ELISA 方法检测各组研究对象的血清及尿液 CD147、血清转化生长因子(transforming growth factor beta,TGF- β 1)并进行对比分析。**结果:**A 组、B 组、C 组的血清 CD147,尿 CD147 逐渐升高,C 组与 A 组、B、D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$),B 组与 A 组及 D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$)。C 组血 TGF β 1 与 A 组、B 组、D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$)。糖尿病肾病患者血清 CD147 与尿 CD147 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.618($P<0.01$),糖尿病肾病患者血清 CD147 与 UACR 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.503($P<0.01$),与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.557($P<0.05$)。尿 CD147 水平与 UACR 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.425($P<0.01$)与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.312($P<0.05$)。血 TGF β 1 水平与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.22($P<0.05$)。**结论:**CD147 与糖尿病肾病进展有关,并对糖尿病肾病间质纤维化诊断具有一定的早期诊断价值。

关键词:糖尿病肾病;CD147;转化生长因子;间质纤维化

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)19-3711-04

Expression and Clinical Significance of CD147 in Diabetic Nephropathy*

SUN Yan, GAO Yan-ting, WANG Qiong, WANG Xiao-ming, DONG Qian-lan[△]

(Renal Disease Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and clinical significance of CD 147 in patient with type 2 diabetic nephropathy.

Methods: Patients with type 2 diabetes who were hospitalized in the Department of Nephrology and Endocrinology of Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2017 to December 2017 were selected as the study group. According to the diagnostic criteria of diabetic nephropathy, they were divided into the microalbuminuria group (Group A), The proteinuria group (group B), renal function impairment group (group C), and diabetic normal albuminuria were used as the control group (group D). The clinical data of the subjects were collected, and the serum and Urine CD147, TGF- β 1 were compared. **Result:** Serum CD147 and urine CD147 gradually increased in groups A, B, and C. Compared with groups A, B, and D, there was a statistically significant difference in group C($P<0.05$). Groups B and A and D There was a statistically significant difference between the groups ($P<0.05$). Compared with group A, group B and group D, TGF β 1 in group C had statistically significant differences ($P<0.05$). There was a positive correlation between serum CD147 and urine CD147 in patients with diabetic nephropathy, and the correlation coefficient r was 0.618 ($P<0.01$). There was a positive correlation between serum CD147 and UACR in patients with diabetic nephropathy, and the correlation coefficient r was 0.503 ($P<0.01$). The correlation coefficient r was -0.557 ($P<0.05$). There was a positive correlation between urine CD147 level and UACR, with a correlation coefficient r of 0.425 ($P<0.01$) and a negative correlation with eGFR, and the correlation coefficient r was -0.312 ($P<0.05$). There was a negative correlation between blood TGF β 1 level and eGFR, and the correlation coefficient r was -0.22 ($P<0.05$). **Conclusion:** CD147 may be related with DN progression and could be biomarkers of early stage diagnosis for DN interstitial fibrosis.

Key words: Diabetic nephropathy; CD147; TGF- β 1; Interstitial fibrosis

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3711-04

前言

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是最常见的糖尿病并发症,经典的 DN 病理表现为糖尿病肾小球硬化症,也是比

较晚期的表现^[1,2]。有研究发现, DN 早期即可发生肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF),且可不依赖肾小球病变而直接导致肾损害及肾功能恶化^[3,4]。目前国内外尚无针对 DN 肾间质纤维化的有效治疗办法。研究已经证实多种分子参与了这一过

* 基金项目:陕西省重点研发项目(2018SF-168)

作者简介:孙燕(1980-),女,副主任医师,研究方向:肾脏病理学,电话:18629517591, E-mail:Yanzi7591@163.com

[△] 通讯作者:董倩兰(1985-),女,主治医师,研究方向:肾脏病学,电话:18991367434, E-mail:370934846@qq.com

(收稿日期:2020-03-05 接受日期:2020-03-30)

程,如TGFβ1等^[56]。CD147也叫Basigin、EMMPRIN(细胞外基质金属蛋白酶诱导因子),是一种分子量约为43-66 kDa的跨膜糖蛋白,属于免疫超家族成员。CD147分子在肝脏、肺脏纤维化中均发挥重要作用^[7-10],在肾脏组织,CD147分子表达于肾小管上皮,参与了肾间质纤维化的发展^[11]。CD147分子属于与DN的相关性研究甚少,以往的研究表明,CD147可以从细胞表面脱落或分泌进入外周血液,使得血液中水平上升。CD147表达部位主要在肾小管上皮细胞的基底膜处,与肾间质损伤呈正相关,而DN患者糖代谢紊乱导致肾小球过滤下降,导致CD147水平增加^[12]。TGF-β1是目前公认的肾脏促纤维化因子,在肾间质纤维化过程中起重要作用,当糖尿病伴有微量蛋白尿时,血清中TGF-β1表达会增加^[13],因此本研究探讨糖尿病肾病患者的血、尿CD147和血清TGF-β1水平与临床指标的相关性,为疾病的诊断和治疗提供新的线索。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2017年1月至2017年12月于陕西省人民医院肾病内科和内分泌科住院的2型糖尿病肾病患者,均符合WHO制定的2型糖尿病诊断标准,根据《糖尿病肾病防治专家共识2014版》^[14]将研究对象分为4组:微量白蛋白尿组(A组)(30 mg/g<UACR<300 mg/g)46例,大量白蛋白尿组(B组)(UACR>300 mg/g)50例,肾功能损害组(C组)(eGFR<60 mL/min/1.73m²)48例,选择同期例糖尿病正常白蛋白尿(UACR<30 mg/g)50例为对照组(D组)。排除标准:(1)其它原发及继发肾脏病(2)合并肿瘤、自身免疫病、慢性消耗性疾病(3)妊娠期及哺乳期妇女(4)严重感染、低血糖昏迷、酮症酸中毒、创伤等应急状态患者(5)严重心、肝、脑、肺疾病。本研究患

者均签署知情同意书,获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

收集患者性别、年龄、糖尿病病程等一般临床资料。禁食10~12 h后,于次日清晨空腹抽取静脉血5 mL检测血糖、血脂、肝肾功。留取24 h尿检测尿白蛋白和肌酐水平,计算尿白蛋白/肌酐比值。

1.3 观察指标

(1)各组生化相关指标检测:糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿白蛋白肌酐比(urinary albumin creatinine ratio, UACR)、血肌酐(serum creatinine, Scr)等常规生化项目在全自动生化分析仪上检测。根据CKD-EPI公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。(2)血、尿标本使用2000×g离心5 min,存于-80℃。血清、尿CD147,血清TGFβ1的检测使用商业ELISA试剂盒,根据试剂盒操作步进行检测。尿的检测结果根据尿肌酐值校正。

1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0,正态分布的计量资料,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用%表示,组间比较采用卡方检验;两变量的相关性采用Spearman相关分析, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组性别、年龄、BMI、SPB、DPB比较无差异($P>0.05$)。C组糖尿病病程最长,长于A组、B组及D组,B组病程长于A组和D组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 4组一般资料比较

Table 1 Comparison of 4 groups of general information

Groups	n	Gender (male/female)	Age (Year)	Course of disease (year)	BMI (kg/m ²)	SPB (mmHg)	DPB(mmHg)
A group	46	24/22	45.2± 9.05	6.11± 3.2	26.4± 3.7	133.6± 8.8	85.3± 8.51
B group	50	26/24	47.3± 6.08	9.1± 4.3* [#]	26.3± 2.8	134.6± 7.9	87.5± 9.55
C group	48	24/24	48.1± 7.62	15.2± 5.1* ^{##}	25.8± 3.3	133.5± 10.1	89.1± 9.42
D group	50	26/24	46.1± 7.06	6.1± 2.5	25.2± 2.4	130.3± 6.25	84.65± 9.33

Note: Compared with group D, * $P<0.05$, compared with group A, [#] $P<0.05$, compared with group B, ^{##} $P<0.05$, same as below.

2.2 各组生化相关指标比较

B组和C组HbA1C、TC高于A组和D组,A组、B组、C组eGFR逐渐下降,UACR逐渐增多,A组UACR量高于D

组,差异有统计学意义($P<0.05$),而4组的TG对比均无差异($P>0.05$),见表2。

表2 4组生化指标比较

Table 2 Comparison of 4 groups of biochemical indicators

Groups	n	HbA1C (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	UACR (mg/g)
A group	46	7.3± 1.6 [△]	4.6± 0.98 [△]	1.9± 0.54	120.33± 20.12 [△]	230.12± 30.25* [△]
B group	50	8.8± 1.7*	5.4± 0.53*	2.2± 1.6	80.68± 19.15*	513.76± 70.13*
C group	48	8.5± 1.8* [#]	5.1± 1.31* [#]	2.2± 1.8	38.45± 21.03* ^{##}	955.11± 85.13* ^{##}
D group	50	7.0± 1.5	4.6± 0.52	1.8± 0.44	131.24± 16.18	12.1± 6.4

2.3 各组血、尿 CD147、血 TGFβ1 水平的比较

A 组、B 组、C 组的血清 CD147、尿 CD147 逐渐升高,C 组与 A 组、B、D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$),B 组与 A

组及 D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$)。C 组血 TGFβ1 与 A 组、B 组、D 组相比,有统计学显著性差异($P<0.05$),见表3。

表 3 4 组血清、尿 CD147、血 TGFβ1 水平的比较

Table 3 Comparison of blood, urine CD147, and blood TGFβ1 levels in the 4 groups

Groups	n	Serum CD147(pg/mL)	Urine CD 147 (μg/gCr)	Serum TGFβ1(μg/L)
A group	46	3015± 620	11.3± 2.01	16.12± 3.95
B group	50	3933± 862* [#]	20± 6.53* [#]	17.21± 3.92
C group	48	6316± 953* ^{#Δ}	40.4± 10.68* ^{#Δ}	30.41± 0.83* ^{#Δ}
D group	50	2982± 520	10.2± 4.11	14.21± 0.63

2.4 血、尿 CD147、血 TGFβ1 的相关性及与其它指标相关性分析

糖尿病肾病患者血清 CD147 与尿 CD147 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.618($P<0.01$),糖尿病肾病患者血清 CD147 与 UACR 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.503($P<0.01$),与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.557($P<0.05$)。尿 CD147 水平与 UACR 呈正相关关系,相关系数 r 为 0.425($P<0.01$)与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.312($P<0.05$)。血 TGFβ1 水平与 eGFR 呈负相关关系,相关系数 r 为 -0.22($P<0.05$)。

3 讨论

在 DN 中,肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)的程度是反映肾功能下降严重程度和判断预后的重要指标^[15,16],通常认为随着病程进展,肾小球硬化的增多,RIF 也逐渐加重。Fioretto 等^[17]发现部分糖尿病肾损害的病理表现为肾小球病变轻微,无经典的弥漫性或结节性肾小球硬化表现,但出现了严重肾小管损害及间质纤维化,提示 DN 早期即可发生 RIF,且可不依赖肾小球病变而直接导致肾损害及肾功能恶化。较之肾小球硬化,RIF 的程度与肾功能减退的关系更为密切^[18-20]。目前除肾活检外,用于判断肾间质纤维化的可靠指标较少,寻找早期发现肾间质纤维化的无创生物标记物对于判断糖尿病肾病的病情进展,保护肾功能,延缓进入终末期肾病具有重要意义。

CD147 是一种高度糖基化的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族^[21,22],CD147 表达于多种类型细胞表面,如:造血细胞、免疫细胞及肿瘤细胞等。CD147 的生物学功能涉及肿瘤、免疫、炎症、组织纤维化等各个方面^[23,24]。血清 CD147 来源于白细胞,尿 CD147 来源于损伤退化的肾小管上皮细胞。日本学者发现 CD147 在肾间质纤维化的动物模型受损的近端小管上皮细胞中呈高表达,CD147 可能是肾间质纤维化病变过程的重要调节分子^[25]。本研究的结果表明,大量白蛋白尿组以及肾功能损伤组的糖尿病患者血 CD147、尿 CD147 与正常白蛋白尿、微量白蛋白尿组的糖尿病患者相比均升高,肾功能损伤组的血 CD147、尿 CD147 高于大量白蛋白尿组,大量白蛋白尿组的血 CD147、尿 CD147 高于微量白蛋白尿组。血、尿 CD147 与血肌酐水平、尿蛋白量呈正相关,与 eGFR 呈负相关,与国内学者赵阿丽^[26]的研究类似,发现原发性 IgAN 患者肾组织中 CD147 的表达与肾脏纤维化密切相关,可以做为预测患者肾脏预后的一

种有效、可靠的新指标;国外 Yoshiko^[27]等学者的研究于本研究类似,发现血、尿 CD147 与 IgA 肾病患者的 eGFR 水平呈负相关,与肾组织的肾小管损伤、间质纤维化程度正相关,说明血、尿 CD147 可以反映糖尿病肾病的进展,可作为早期间质纤维化的生物学指标。分析其原因为糖尿病肾病患者 CD147 分子可以从细胞表面脱落或分泌进入外周血液,使得血液中水平上升,DN 患者糖代谢紊乱导致肾小球过滤下降 50%,并受到饮食、感染、肌肉容量等因素的影响,且患者肾功能不全,使得肾小管上皮细胞的基底膜处表达的 CD147 分子随着尿液排出,从而导致尿 CD147 水平增加^[12]。

肾纤维化状态主要涉及炎症细胞浸润、促纤维化细胞因子和生长因子产生、上皮细胞间质转化、细胞外基质过度积累等。其中,转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF-β)和下游的信号传导蛋白(Smad)信号通路是目前广泛认可的上皮细胞间质转化的主要途径^[28]TGFβ1 可诱导肾小管和肾小球细胞肥大,抑制细胞外基质降解,引发肾间质纤维化,亦参与尿蛋白的形成,与肾小球硬化密切相关^[29]。本研究观察糖尿病肾功能损伤组的血 TGFβ1 水平均高于糖尿病正常白蛋白尿组及微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组,且 TGFβ1 与 eGFR 呈负相关,与沈丽莎^[30]研究一致,发现 DN 患者 TGF-β1 水平显著高于对照组,eGFR 水平显著低于对照组,TGF-β1 水平与 eGFR 水平呈现负相关关系($r=-0.401, P<0.05$),国外学者 Jun Watanabe^[31]等的研究也与本研究结果一致,发现 TGF-β1 与 eGFR 成负相关($r=-0.376, P<0.05$)。说明 TGFβ1 参与了糖尿病肾病的病理进展过程,但其变化主要在肾功能明显下降时出现,提示 TGFβ1 不是糖尿病肾病进展及间质纤维化的早期敏感指标。与本研究不同的是,研究发现,肾小管上皮细胞上的 CD147 在 TGF-β1 刺激下诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)产生,驱动细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和降解,此外,成纤维细胞上的 CD147 与小管上皮细胞上的 MMPs 共同诱导透明质酸生成,促进成纤维细胞分化和肌成纤维细胞表型的维持。巨噬细胞上的 CD147 通过与 E-选择素结合促进巨噬细胞浸润到肾间质中^[32,33]。因此,CD147 可能通过调节 MMPs、透明质酸、巨噬细胞浸润和 TGF-β1 参与肾间质纤维化。但 CD147 与 TGF-β1 的关系仍有待进一步研究。本研究通过分析糖尿病肾病患者的血、尿 CD147 和血清 TGF-β1 水平与临床指标的相关性,取得了一定的结果,为疾病的诊断和治

疗提供新的线索。但是本研究也存在一定的不足,样本量少,CD147与TGF- β 1的相关性没有深入研究,后续需加大样本量,进一步探究CD147在糖尿病肾病中的参与通路与机制。

综上,糖尿病肾病患者CD147与病情进展有关,有望成为判断患者病理严重程度的生物学指标,有望作为糖尿病间质纤维化的无创诊断生物标记物早期判断病情,其与TGF β 1的互动作用及其中参与的具体分子机制仍有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Jeppe Skov, Jens Sandahl Christiansen, Per Løgstrup Poulsen. Hypertension and Diabetic Nephropathy[J]. *Endocr Dev*, 2016, 31: 97-107
- [2] Matej Završnik, Jernej Letonja, Jana Makuc, et al. Interleukin-4 gene (IL4) polymorphism rs2243250 is not associated with diabetic nephropathy (DN) in Caucasians with type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(4): 347-351
- [3] Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria [J]. *Diabetologia*, 1996, 39: 1569-1576
- [4] Wang JY, Gao YB, Zhang N, et al. miR-21 overexpression enhances TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 392(1-2): 163-172
- [5] 李莎莎. 阿托伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病的疗效及对肾间质纤维化指标的影响分析[J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(22): 5-6
- [6] Dei CA, Gnudi L. VEGF and angiopoietins in diabetic glomerulopathy: How far for a new treatment [J]. *Metabolism*, 2012, 61 (12): 1666-1673
- [7] Zhang DW, Zhao YX, Wei D, et al. HAb18G/CD147 promotes activation of hepatic stellate cells and is a target for antibody therapy of liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1283-1291
- [8] 吴雪峰, 孙洪帅, 李晓鸥, 等. CD147在多种肿瘤患者血清中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(10): 28-32
- [9] Lian C, Guo Y, Zhang J, et al. Targeting CD147 is a novel strategy for antitumor therapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(29): 4410-4421
- [10] Guillot S, Delaval P, Brinchault G, et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis[J]. *Exp Lung Res*, 2006, 32(3-4): 81-97
- [11] Moheimani F, Koops J, Williams T. Influenza A virus infection dysregulates the expression of microRNA-22 and its targets; CD147 and HDAC4, in epithelium of asthmatics [J]. *Respiratory Research*, 2018, 19: 145-161
- [12] 缪金林. CD147分子调控Th17细胞应答介导类风湿关节炎发病机制的研究[D]. 第四军医大学, 2016
- [13] 刁兵, 张道友. 氯沙坦联合骨化三醇对糖尿病肾病患者血清TGF- β 1的影响[J]. *辽宁医学院学报*, 2017, 32(13): 1475-1476
- [14] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801
- [15] Higgins DF, Kimura K, Iwano M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(9): 1128-1132
- [16] Strutz F, Muller GA, Neilson EG. Transdifferentiation: a new angle on renal fibrosis[J]. *Exp Nephrol*, 1996, 4(5): 267-270
- [17] Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(12): 1569-1576
- [18] Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(11): 1776-1784
- [19] Broder A, Mowrey WB, Khan HN, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: A retrospective cohort study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4): 545-551
- [20] Iris K. Minichmayr, André Schaefflein, Joseph L. Kuti, et al. Clinical Determinants of Target Non-Attainment of Linezolid in Plasma and Interstitial Space Fluid: A Pooled Population Pharmacokinetic Analysis with Focus on Critically Ill Patients[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2017, 56(6): 617-633
- [21] Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners [J]. *J Biochem*, 2016, 159 (5): 481-490
- [22] Kosugi Tomoki, Maeda Kayaho, Sato Waichi, et al. CD147 (EMMPRIN/Basigin) in kidney diseases: from an inflammation and immune system viewpoint[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(7): 1097-103
- [23] Yu-Kui Shang, Can Li, Ze-Kun Liu, et al. System analysis of the regulation of the immune response by CD147 and FOXC1 in cancer cell lines[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 12918-12931
- [24] Gabrielle J. Pennings, Leonard Kritharides. CD147 in Cardiovascular Disease and Thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40 (7): 747-755
- [25] Kato N, Kosugi T, Sato W, et al. Basigin/CD147 Promotes Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 572-579
- [26] 赵阿丽. CD147的表达预测IgA肾病患者的肾脏预后[D]. 第四军医大学, 2013
- [27] Yoshiko Mori. The clinical relevance of plasma CD147/basigin in biopsy-proven kidney diseases [J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2018, 22(4): 815-824
- [28] 孙晓婷, 邹春林. 上皮间质转化在糖尿病肾病肾间质纤维化中的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(7): 655-661
- [29] Shen N, Lin H, Wu T, et al. Inhibition of TGF β 1 receptor post translational core fucosylation attenuates rat renal interstitial fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 64-77
- [30] 沈丽莎, 李锦伟, 黄珊, 等. RAAS及血清TGF- β 1水平对糖尿病肾病伴高血压患者肾功能损伤的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(32): 6360-6363
- [31] Jun Watanabe, Yumi Takiyama, Jun Honjo, et al. Role of IGFBP7 in diabetic nephropathy: TGF- β 1 induces IGFBP7 via Smad2/4 in human renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Plos One*, 2016, 11(3): e0150897
- [32] Zhang YJ, Tian ZL, Yu XY, et al. Activation of integrin β 1 focal adhesion K inase Ras GTP pathway plays critical role in TGF beta1 induced podocyte injury[J]. *Cell signal*, 2013, 25(12): 2769-2779
- [33] 张振, 管海方, 朱文彬, 等. CD147与MMPs、VEGF在肿瘤发生发展中相互作用的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(24): 4798-4800