

肾脏疾病的内皮细胞自噬

庞冉 段美丽 李昂 刘景峰

100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院(庞冉、段美丽、刘景峰);100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院(李昂)

通讯作者:段美丽, Email: beauty9659@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.028

【摘要】 自噬是一个高度保守的过程,可降解细胞中长寿命的蛋白质和细胞器。越来越多的证据表明,自噬途径的失调与肾脏功能障碍以及老化的发病机制有关,肾脏微血管参与了许多生理过程,如调节血管舒张及收缩,增加血管渗透性,白细胞募集和抗血栓形成等。因此,内皮细胞功能障碍可能导致肾功能不全,并可能促进慢性肾脏疾病和肾脏纤维化的进展。但目前关于内皮细胞自噬在肾脏疾病中的研究相对较少,鉴于内皮细胞功能障碍在肾脏疾病中的重要性,现就肾脏疾病中内皮细胞的自噬进行总结。

【关键词】 内皮细胞; 自噬; 肾脏疾病

基金项目: 国家自然科学基金(81471849)

Endothelial cell autophagy in kidney disease Pang Ran, Duan Meili, Li Ang, Liu Jingfeng

Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Pang R, Duan ML, Liu JF); Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China (Li A)

Corresponding author: Duan Meili, Email: beauty9659@hotmail.com

【Abstract】 Autophagy is a highly conservative process that degrades long-lived proteins and organelles in cells. There are increasing evidences that the disorder of autophagic pathways is related to the pathogenesis of kidney dysfunction and aging. Renal microvasculature is involved in many physiological processes, such as regulating vascular dilatation, contraction, permeability, leukocyte recruitment, anti-thrombosis, etc. Therefore, endothelial dysfunction may lead to renal insufficiency and may promote the progression of chronic kidney disease (CKD) and kidney fibrosis. However, at present, there is relatively little research on endothelial cell autophagy in kidney diseases, and because of its importance in pathogenesis of various renal diseases, it is necessary to summarize the autophagy of endothelial cells in kidney diseases.

【Key words】 Endothelial cell; Autophagy; Kidney disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471849)

肾脏疾病包括急性肾损伤(AKI),在临床工作中很常见,肾脏疾病的发病机制较为复杂,包括肾小球、肾小管等的病变,而自噬是一种保守的细胞分解代谢途径,在细胞内稳态,包括维持细胞功能和活力中起关键作用。有研究表明在内毒素导致的肾损伤中自噬被激活以保护肾脏,即自噬对于某些肾脏疾病起保护作用,但是目前大部分研究着眼于肾脏疾病肾小管上皮细胞的损伤、坏死、凋亡、自噬等,事实上,在肾脏疾病中血管内皮细胞作为血液屏障更容易受到损伤,目前针对肾脏毛细血管内皮细胞自噬的研究较少,但鉴于内皮细胞自噬在肾脏疾病中有潜在的作用,现就目前肾脏疾病与内皮细胞自噬之间关系的研究进行综述,从而为未来研究提供新的思路。

1 关于自噬

自噬是细胞中的一种“自我消化”过程,自噬可促进细胞内组分从细胞质向溶酶体或细胞液泡传递以进行末端降解和再循环^[1]。细胞自噬主要包括巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬(CMA)3种形式。降解的细胞内容物将被重新用于合成新的大分子物质和细胞器。许多最近的研究表明,自噬在生理过程以及疾病发病机制中都起关键作用;在正常生理条件下,细胞也会发生低水平的自噬,通过调节受损蛋白质和细胞器的再利用来维持细胞稳态;在病理条件下包括细胞饥饿、缺氧、营养和生长因子剥夺、氧化剂损伤、遗传毒性剂和其他有害物质的损伤均会诱导细

胞自噬^[2-4]。在病理条件下诱导的自噬对细胞存活具有适应性和保护性^[5-6]。目前对饥饿诱导自噬的研究表明,其通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、腺苷单磷酸激酶(AMPK)和sirtuins介导^[2,7-8]。

在过去的10余年中,自噬研究的重点多集中于阐明其基本分子机制,确定其在人类健康和疾病中的作用^[9]。研究表明,自噬在生理和病理条件下对维持肾功能有重要作用^[10-11]。自噬途径失调与许多肾脏疾病,如AKI、多囊肾病(PKD)、糖尿病肾病(DN)、梗阻性肾病、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)和其他潜在肾脏疾病的发病机制有关^[12-15]。

2 关于内皮细胞

血管内皮细胞是覆盖于血管内膜表面的单层扁平或多角形细胞。血管内皮细胞通过分泌因子来感知和反应,从而启动跨细胞和细胞内信号转导,调节凝血功能、血管收缩和舒张以及免疫功能等。血管内皮还是溶质运输和渗透平衡的重要屏障。由于血管内皮细胞直接与循环血液接触,因此很容易受到血液中活性物质的影响。在糖尿病、高血脂、高血压等多种疾病和氧化应激、炎症反应时,内皮细胞极易受到损伤而导致一系列病理生理的改变。

肾小球内皮细胞和其他内源性肾小球细胞一起形成复杂的三维肾小球过滤表面,内毒素、病毒、抗原/抗体复合物、血流动力学的改变导致内皮细胞损伤后使肾小球滤过率下降引起蛋白尿,其机制可能包括内皮糖萼的改变、窗孔

尺寸和密度的减小、内皮细胞毛细血管扩张和对毛细血管腔的侵蚀、血管内剪切力增加以及功能丧失区组织微血栓的形成^[16]。内皮细胞功能障碍可导致肾功能不全,并可能促进慢性肾脏病(CKD)和肾脏纤维化的进展。

3 自噬调节内皮细胞分泌

3.1 血管性假血友病因子(vWF):vWF 是由内皮细胞和巨核细胞合成并分泌的一种多聚糖蛋白,它可以参与凝血、促进血小板的黏附,是血管内皮损伤的重要标志物之一。vWF 在血栓形成过程中的一个重要作用是与血小板结合,对高剪切力作用下血小板的黏附、聚集功能产生影响。vWF 要结合到血小板,首先需要被激活发生结构改变,进而其 A1 区与血小板表面的血小板膜糖蛋白受体 b(GPIIb)IV~V 复合物结合^[17-18],这种结合也可发生在非激活的血小板^[19]。内皮损伤后内皮下组织暴露,vWF 结合到内皮下而被激活^[20]。

内皮细胞的细胞外分泌是血管损伤的第一道防卫屏障。内皮细胞内的特殊分泌颗粒称为怀布尔-帕拉德小体(WPB),含有大量的生物活性分子和丰富的 vWF^[21-22]。Torisu 等^[23]研究证明,某些情况下 WPB 可在自噬体附近或内部被发现,并且内皮细胞自噬体含有丰富的 vWF 蛋白。自噬的药理学抑制剂或敲除基本自噬基因 Atg5 或 Atg7 可抑制 vWF 的体外分泌。尽管内皮细胞特异性缺失 Atg7 小鼠有正常的血管结构和毛细血管密度,但这些动物均表现出受肾上腺素刺激的 vWF 释放受损、高相对分子质量 vWF 多聚体水平降低以及出血时间延长。Atg5 的内皮缺失或自噬流的药理学抑制可导致体内类似止血的改变。因此,自噬通过调节内皮细胞 vWF 分泌和自噬通量的暂时药理学抑制可能是预防血栓事件的有效策略^[23]。

有报道指出肾小球毛细血管很容易受过量的 vWF 活化和血小板血栓形成的影响,推测这可能是由于血小板暴露于基膜组件,如 vWF 窗孔的密度很高所致^[16]。

3.2 骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂(BAMBI):BAMBI 是与转化生长因子- β (TGF- β) 超家族相关的跨膜蛋白。Xavier 等^[24]的研究表明,BAMBI 仅表达于肾小球内皮细胞、一些管周毛细血管和鼠科动物以及人肾脏的动静脉中。血清饥饿可诱导自噬,使 BAMBI 降解明显增加,雷帕霉素通过抑制 mTOR 激活自噬,并导致 BAMBI 蛋白降解。目前认为 BAMBI 是一种伪蛋白受体,将参与 TGF- β 以及 Wnt 信号通路的调节,从而引起一系列病理生理反应,参与肾脏纤维化的进程^[24]。Guillot 等^[25]观察到在 BAMBI 基因敲除大鼠肾小球中内皮细胞显著肿胀,滤过间隙明显减小,其最终研究结论是 BAMBI 水平变化会干扰内皮细胞的自我稳定,从而改变组织损伤中的血管重塑,影响血管内皮的各种疾病。

4 肾脏疾病中内皮细胞的自噬

4.1 内皮细胞自噬与脓毒症 AKI:脓毒症导致的多器官功能不全与患者的病死率密切相关,AKI 是与脓毒症有关并发症之一,是脓毒症患者常见且较为严重的并发症,其患者的住院率和病死率均较高。脓毒症 AKI 的发病机制目前并不十分明确,已知脓毒症几乎影响内皮细胞功能的所有方面,内皮细胞功能障碍是脓毒症器官衰竭进展的关键因素^[26]。

Howell 等^[27]采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制小鼠脓毒症 AKI 模型,比较老年和成年小鼠脓毒症 AKI 进展的差异,

在透射电镜下观察肾脏皮质的变化,用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)观察自噬相关蛋白水平,结果表明,通过雷帕霉素激活自噬可在一定程度上防止 AKI 的进展,成年和老年小鼠自噬相关蛋白表达差异有统计学意义,说明年龄可以影响自噬的进程^[27]。

多项研究表明,AMPK 激活可增加包括自噬在内的适应性细胞有关信号反应^[27-30]。此外,自噬已被证实是脓毒症的保护性反应^[28, 31-34],Escobar 等^[35]通过 CLP 复制脓毒症模型,同时体外培养肾脏内皮细胞,结果显示无论是体内还是体外,激活 AMPK 可以增强自噬,起到保护器官功能、减少炎症因子产生和内皮细胞激活的作用。

4.2 内皮细胞自噬与 DN:肾小球内皮细胞功能障碍可导致肾功能不全,并可能导致 DN 的发展^[36]。

Lenoir 等^[37]用内皮细胞特异性 Atg5 缺陷型小鼠和链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型评估了自噬在 DN 内皮细胞中的作用,结果显示,与对照组比较,内皮细胞特异性 Atg5 缺陷型糖尿病小鼠蛋白尿更严重。说明自噬在发挥保护小鼠糖尿病肾小球和内皮细胞作用的同时,自噬受损也可能加重 DN。

Fan 等^[38]研究显示,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)缺乏糖尿病小鼠和 DN 患者活检组织分离肾小球中 BAMBI 下调。此外,研究还显示,BAMBI 在 STZ 诱导的糖尿病 BAMBI 缺陷小鼠糖尿病肾小球损伤的发展中起保护作用,BAMBI 缺陷小鼠蛋白尿更显著,与 BAMBI 野生型小鼠相比,BAMBI 缺陷小鼠替代性 TGF- β 途径在肾小球和肾皮质中活化。因此,BAMBI 可能是 DN 的保护因子。然而,自噬可调节肾脏内皮细胞中 BAMBI 蛋白的周转,导致 BAMBI 水平降低。

4.3 其他:Matsuda 等^[39]研究显示,在生理条件下肾小球内皮细胞内表现出明显的自噬活性;研究也分析了内皮细胞和造血细胞特异性 Atg5 缺陷小鼠的关系,结果显示,4 周龄 Atg5 缺陷小鼠的肾小球表现出稍微扩张的毛细血管环,并伴随着活性氧簇(ROS)的积累;8 周龄 Atg5 缺陷小鼠肾小球表现出小叶型,毛细血管环和系膜基质扩张增厚,但其他器官的脉管系统得以保存,Atg5 缺陷小鼠死于 12 周龄,可能是由于造血系统缺陷导致的全血细胞减少;因此,对 4 周龄 Atg5 缺陷小鼠进行照射,然后用正常同窝小鼠进行骨髓移植,结果显示,12 周龄移植小鼠出现肾小球滤过下降和肾小球硬化,肾功能明显恶化,给予 Atg5 缺陷小鼠 ROS 清除剂 N-乙酰基-L-半胱氨酸后肾小球表型明显改善。表明内皮自噬保护肾小球免受氧化应激,并维持肾小球毛细血管完整性。

Hsu 等^[40]研究表明,高磷血症可能通过抑制蛋白激酶 B(Akt)/mTOR 信号通路诱导内皮细胞的自噬活性,抑制高磷诱导的自噬可增加内皮细胞的凋亡,表明自噬可能对高磷血症诱导的内皮功能障碍发挥保护作用。自噬对预防 CKD 动脉粥样硬化发病机制中高磷血症相关的内皮功能障碍有积极作用。

5 结论与展望

由于内皮细胞分布的特殊性导致其在疾病的发病过程中容易受到损害,尤其在脓毒症患者中,脓毒症几乎可以影响到内皮细胞的各个功能。自噬作为细胞的一种保护机制是目前的研究热点。诱导自噬可能在治疗肾脏疾病中有广

阔前景。但目前有关自噬的细胞保护作用研究也仅局限于啮齿动物模型,到目前为止,尚未发现可用于临床疾病的证据。迄今为止,临床药物中常用的自噬诱导剂就是 mTOR 抑制剂西罗莫司和依维莫司,在临床上广泛用作免疫抑制剂。然而,现在人们已经确定,这些 mTOR 抑制剂对肾移植后代偿性肾上皮细胞肥大和缺血的恢复具有不利影响^[41-43]。此外,西罗莫司与糖尿病、全身炎症或水肿等许多不良反应有关^[41]。因此,在很多情况下,使用 mTOR 抑制剂作为自噬诱导剂似乎不是一种可行的策略。由于目前疾病的复杂性和多样性,任何疾病的治疗都需要综合考虑,自噬激活用于治疗临床疾病仍然任重道远。

参考文献

- [1] Crotzer VL, Blum JS. Autophagy and adaptive immunity [J]. Immunology, 2010, 131 (1): 9–17. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03321.x.
- [2] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response [J]. Mol Cell, 2010, 40 (2): 280–293. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.023.
- [3] Kundu M, Thompson CB. Autophagy: basic principles and relevance to disease [J]. Annu Rev Pathol, 2008, 3: 427–455. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.091842.
- [4] Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (9): 709–730. DOI: 10.1038/nrd3802.
- [5] Livingston MJ, Dong Z. Autophagy in acute kidney injury [J]. Semin Nephrol, 2014, 34 (1): 17–26. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.11.004.
- [6] Li L, Wang ZV, Hill JA, et al. New autophagy reporter mice reveal dynamics of proximal tubular autophagy [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25 (2): 305–315. DOI: 10.1681/ASN.2013040374.
- [7] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147 (4): 728–741. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
- [8] Russell RC, Yuan HX, Guan KL. Autophagy regulation by nutrient signaling [J]. Cell Res, 2014, 24 (1): 42–57. DOI: 10.1038/cr.2013.166.
- [9] Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2010, 90 (4): 1383–1435. DOI: 10.1152/physrev.00030.2009.
- [10] Wang Z, Choi ME. Autophagy in kidney health and disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20 (3): 519–537. DOI: 10.1089/ars.2013.5363.
- [11] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging [J]. Autophagy, 2012, 8 (7): 1009–1031. DOI: 10.4161/auto.19821.
- [12] Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2012, 61 (1): 23–29. DOI: 10.2337/db11-0555.
- [13] Kume S, Uzu T, Maegawa H, et al. Autophagy: a novel therapeutic target for kidney diseases [J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16 (6): 827–832. DOI: 10.1007/s10157-012-0695-2.
- [14] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging [J]. Autophagy, 2012, 8 (7): 1009–1031. DOI: 10.4161/auto.19821.
- [15] Weide T, Huber TB. Implications of autophagy for glomerular aging and disease [J]. Cell Tissue Res, 2011, 343 (3): 467–473. DOI: 10.1007/s00441-010-1115-0.
- [16] Obeidat M, Obeidat M, Ballermann BJ. Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier [J]. Exp Cell Res, 2012, 318 (9): 964–972. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.032.
- [17] Miura S, Li CQ, Cao Z, et al. Interaction of von Willebrand factor domain A1 with platelet glycoprotein Ibalph-(1–289): slow intrinsic binding kinetics mediate rapid platelet adhesion [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (11): 7539–7546. DOI: 10.1074/jbc.2000-010101.
- [18] Bonnefoy A, Yamamoto H, Thys C, et al. Shielding the front-strand beta 3 of the von Willebrand factor A1 domain inhibits its binding to platelet glycoprotein Ibalph [J]. Blood, 2003, 101 (4): 1375–1383. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1818.
- [19] Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors: a dual role for glycoprotein IIb-IIIa (integrin alpha IIb beta 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein I-b-von Willebrand factor [J]. J Biol Chem, 1992, 267 (16): 11300–11306. DOI: 10.1074/jbc.267.16.11300.
- [20] Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor [J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 395–424. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395.
- [21] Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15 (8): 302–308. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.09.005.
- [22] Valentijn KM, Sadler JE, Valentijn JA, et al. Functional architecture of Weibel-Palade bodies [J]. Blood, 2011, 117 (19): 5033–5043. DOI: 10.1182/blood-2010-09-267492.
- [23] Torisu T, Torisu K, Lee IH, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor [J]. Nat Med, 2013, 19 (10): 1281–1287. DOI: 10.1038/nm.3288.
- [24] Xavier S, Gilbert V, Rastaldi MP, et al. BAMB1 is expressed in endothelial cells and is regulated by lysosomal/autolysosomal degradation [J]. PLoS One, 2010, 5 (9): e12995. DOI: 10.1371/journal.pone.0012995.
- [25] Guillot N, Kollins D, Gilbert V, et al. BAMB1 regulates angiogenesis and endothelial homeostasis through modulation of alternative TGFβ signaling [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e39406. DOI: 10.1371/journal.pone.0039406.
- [26] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis [J]. Shock, 2016, 45 (3): 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
- [27] Howell GM, Gomez H, Collage RD, et al. Augmenting autophagy to treat acute kidney injury during endotoxemia in mice [J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e69520. DOI: 10.1371/journal.pone.0069520.
- [28] Guo L, Stripay JL, Zhang X, et al. CaMKIα regulates AMP kinase-dependent, TORC1-independent autophagy during lipopolysaccharide-induced acute lung neutrophilic inflammation [J]. J Immunol, 2013, 190 (7): 3620–3628. DOI: 10.4049/jimmunol.1102975.
- [29] Wang LT, Chen BL, Wu CT, et al. Protective role of AMP-activated protein kinase-evoked autophagy on an *in vitro* model of ischemia/reperfusion-induced renal tubular cell injury [J]. PLoS One, 2013, 8 (11): e79814. DOI: 10.1371/journal.pone.0079814.
- [30] Kim J, Guan KL. AMPK connects energy stress to PIK3C3/VPS34 regulation [J]. Autophagy, 2013, 9 (7): 1110–1111. DOI: 10.4161/auto.24877.
- [31] Carchman EH, Rao J, Loughran PA, et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice [J]. Hepatology, 2011, 53 (6): 2053–2062. DOI: 10.1002/hep.24324.
- [32] Fujishima Y, Nishiumi S, Masuda A, et al. Autophagy in the intestinal epithelium reduces endotoxin-induced inflammatory responses by inhibiting NF-κB activation [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 506 (2): 223–235. DOI: 10.1016/j.abb.2010.12.009.
- [33] Carchman EH, Whelan S, Loughran P, et al. Experimental sepsis-induced mitochondrial biogenesis is dependent on autophagy, TLR4, and TLR9 signaling in liver [J]. FASEB J, 2013, 27 (12): 4703–4711. DOI: 10.1096/fj.13-229476.
- [34] Watanabe E, Muenzer JT, Hawkins WG, et al. Sepsis induces extensive autophagic vacuolization in hepatocytes: a clinical and laboratory-based study [J]. Lab Invest, 2009, 89 (5): 549–561. DOI: 10.1038/labinvest.2009.8.
- [35] Escobar DA, Botero-Quintero AM, Kautza BC, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase activation protects against sepsis-induced organ injury and inflammation [J]. J Surg Res, 2015, 194 (1): 262–272. DOI: 10.1016/j.jss.2014.10.009.
- [36] Fu J, Lee K, Chuang PY, et al. Glomerular endothelial cell injury and cross talk in diabetic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308 (4): F287–297. DOI: 10.1152/ajprenal.00533.2014.
- [37] Lenoir O, Jasiek M, Hénique C, et al. Endothelial cell and podocyte autophagy synergistically protect from diabetes-induced glomerulosclerosis [J]. Autophagy, 2015, 11 (7): 1130–1145. DOI: 10.1080/15548627.2015.1049799.
- [38] Fan Y, Li X, Xiao W, et al. BAMB1 elimination enhances alternative TGFβ signaling and glomerular dysfunction in diabetic mice [J]. Diabetes, 2015, 64 (6): 2220–2233. DOI: 10.2337/db14-1397.
- [39] Matsuda J, Namba T, Takabatake Y, et al. Antioxidant role of autophagy in maintaining the integrity of glomerular capillaries [J]. Autophagy, 2018, 14 (1): 53–65. DOI: 10.1080/15548627.2017.1391428.
- [40] Hsu YJ, Hsu SC, Huang SM, et al. Hyperphosphatemia induces protective autophagy in endothelial cells through the inhibition of Akt/mTOR signaling [J]. J Vasc Surg, 2015, 62 (1): 210–221.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.02.040.
- [41] Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors [J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12 (2): 177–186. DOI: 10.1517/14740338.2013.752814.
- [42] McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, et al. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation [J]. Am J Transplant, 2003, 3 (4): 416–423.
- [43] Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis *de novo* [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2 (2): 326–333. DOI: 10.2215/CJN.03751106.

(收稿日期: 2018-07-16)