

文章编号 1006-8147(2016)03-0204-04

论 著

阿霉素肾病大鼠血清 IL-17、IL-6 的动态变化及其意义

张文晓¹, 张碧丽²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市儿童医院肾脏科, 天津 300134)

摘要 目的:探究阿霉素肾病大鼠血清白细胞介素(IL)-17、IL-6 的动态变化意义及泼尼松通过2种因子对阿霉素肾病的干预机制。方法:将81只大鼠随机分为空白对照组、模型组、泼尼松干预组,每组27只,通过分次尾静脉注射法建立阿霉素肾病大鼠模型,检测4、6、8周末大鼠血生化、24h尿蛋白定量及尿肌酐变化,计算内生肌酐清除率;应用ELISA检测大鼠血清IL-17、IL-6水平的变化。结果:实验第4周末,与空白对照组比较,模型组和泼尼松干预组大鼠出现大量蛋白尿、低白蛋白血症和高脂血症($P<0.05$),提示模型建立成功;模型组和泼尼松干预组大鼠血清IL-17、IL-6水平高于空白对照组。实验第6、8周末,与模型组比较,泼尼松干预组24h尿蛋白定量、血肌酐、总胆固醇显著降低($P<0.05$),血清总蛋白、白蛋白、内生肌酐清除率显著升高($P<0.05$);泼尼松干预组大鼠血清IL-17、IL-6水平明显低于模型组($P<0.05$)。结论:IL-17、IL-6参与了阿霉素肾病的免疫发病机制,泼尼松可能通过降低血清IL-17、IL-6水平参与阿霉素肾病的治疗过程。

关键词 阿霉素肾病;肾病综合征;Th17细胞;IL-17;IL-6;大鼠

中图分类号 R692

文献标志码 A

Dynamic changes and significance of serum IL-17 and IL-6 in adriamycin-induced nephropathy rats

ZHANG Wen-xiao¹, ZHANG Bi-li²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Nephrology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

Abstract **Objective:** To explore the significance of dynamic change of serum interleukin (IL) -17, IL-6 in adriamycin (ADR)-induced nephropathy rats and the mechanism of prednisone intervention in ADR-induced nephropathy. **Methods:** Eighty-one rats were randomly divided into control group, model group, and prednisone intervention group. ADR model was induced by a tail intravenous injection of ADR twice. The blood biochemical indexes and 24 h urinary protein, urine creatinine were measured at the end of 4, 6 and 8 weeks. The values of creatinine clearance (Ccr) were calculated by the formula. The expressions of serum IL-17 and IL-6 were detected by ELISA. **Results:** heavy proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipemia were measured in other groups at the end of 4 weeks compared with control group, indicating that the models were successfully established. The levels of IL-17 and IL-6 in model group and prednisone intervention group were higher than control group at the end of 4 weeks ($P<0.05$). At the end of 6 and 8 weeks, compared with model group, 24 h proteinuria, urine creatinine, total cholesterol, serum creatinine, blood urea nitrogen in prednisone intervention group were decreased significantly ($P<0.05$), while serum total protein, albumin, endogenous creatinine clearance rate were increased significantly ($P<0.05$). The expressions of serum IL-17 and IL-6 in prednisone intervention group were lower than control group ($P<0.05$). **Conclusion:** IL-17 and IL-6 may be involved in the immune pathogenesis of ADR-induced nephropathy rats. Prednisone could treat ADR-induced nephropathy by reducing the serum levels of IL-17 and IL-6.

Key words adriamycin-induced nephrosis; nephrotic syndrome; Th17 cells; IL-17; IL-6; rat

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一组以大量蛋白尿、低白蛋白血症和高脂血症为主要表现的临床综合征,目前已成为儿童最常见的肾脏疾病之一,但其发病机制至今尚未充分阐明。近几十年,CD4⁺T细胞分泌紊乱在NS的免疫发病机制中的意义一直是学者们研究的重点,按产生的细胞因子不

同,其亚群可分为Th1、Th2、Th17和调节性T细胞4种。既往实验对NS发病机制的研究主要集中于Th1/Th2细胞失衡理论,然而其具体失衡方向却一直颇受争议^[1-2]。自2005年Th17细胞作为一种独立的Th细胞亚群提出^[3],大量学者将NS免疫发病机制的研究重点转向Th17细胞及其相关细胞因子的分泌紊乱。IL-17是Th17细胞分泌的主要细胞因子,其血清水平主要受Th17细胞的影响,可以有效提示生物体内Th17细胞的分化情况。IL-6在Th17细胞的分化产生过程中发挥着重要作用,通过诱导

基金项目 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目基金资助(13JCYBJC22300)

作者简介 张文晓(1990-),女,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:张碧丽, E-mail: zhangbili218@163.com。

某些特定因子的表达,促进初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化^[4]。本实验通过观察阿霉素肾病大鼠血清 IL-17、IL-6 水平的动态变化及二者经泼尼松治疗前后的改变,探讨阿霉素肾病的免疫发病机制及泼尼松对其可能的干预机制。

1 材料及方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 注射用盐酸多柔比星(阿霉素)10 mg/只,批号:130710,浙江海正药业股份有限公司。醋酸泼尼松片 5 mg/片,批号:130820,天津力生制药股份有限公司。大鼠 IL-17、IL-6 ELISA 试剂盒,批号 LOT201505,美国 R&D 公司。金属代谢笼由天津实验动物中心提供。

1.1.2 实验动物 健康雄性 Wistar 大鼠 81 只,体质量 180~200 g,鼠龄(40±5) d,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,SPF 级,许可证编号:SCXK(京)2012-0001。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与模型制造 81 只大鼠适应性喂养 7 d,将全部大鼠随机分为空白对照组(A 组)、模型组(B 组)、泼尼松干预组(C 组),每组 27 只。除 A 组外,其余两组大鼠采用小剂量间隔 1 周 2 次尾静脉注射阿霉素法造模,第 1 次注射 0.1%阿霉素 4 mg/kg,第 2 次注射 3.5 mg/kg。A 组大鼠尾静脉注射同等剂量的生理盐水。实验第 4 周末,检测各组大鼠血生化指标及 24 h 尿蛋白定量、尿肌酐,B、C 组大鼠出现大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症,提示造模成功。实验第 5 周开始每日晨起给予 C 组大鼠泼尼松水溶液灌胃 1 次,剂量为 12.5 mg/(kg·d)[药物等效剂量换算公式:大鼠剂量=折算系数(6.25)×人的剂量(2 mg/(kg·d))];A、B 组大鼠予等剂量生理盐水灌胃 1 次。给药期间各组大鼠均自由摄取基础饲料及进水。

1.2.2 观测指标与检验方法 观察大鼠一般情况:按时记录大鼠体质量动态变化,观察大鼠精神状态、毛发色泽、活动及水肿情况。

实验第 4、6、8 周末,将全部大鼠置于代谢笼禁食不禁水,收集 24 h 尿液,记录 24 h 总尿量,检测 24 h 尿蛋白定量、尿肌酐;每次留尿后每组随机抽取 9 只处死,取血检测血生化,包括血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血清总蛋白(Tp)、血清白蛋白(Alb)、血清球蛋白(Glo)、血清总胆固醇(TCho),计算内生肌酐清除率(Ccr)[mL/(min·kg)]=[尿肌酐浓度(μmol/L)×每分钟尿量(mL/min)]/[Scr 浓度(μmol/L)×体质量(kg)]。

另留 4、6、8 周末处死大鼠血分离血清冻存,待实验结束,用 ELISA 试剂盒分别检测血清中 IL-17、IL-6 水平。具体步骤:准备试剂、样品和标准品;加入准备好的样品和标准品,37℃反应 30 min;洗板 5 次,加入酶标试剂,37℃反应 30 min;洗板 5 次,加入显色液 A、B,37℃反应 10 min;加入终止液,15 min 内读 OD 值,根据 OD 值在标准曲线上查其浓度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。本研究数据属于正态分布资料,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;两组间比较,方差齐者采用 LSD 法,方差不齐者采用 Dunnett T3 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察 A 组大鼠一般状况好,体质量增加(10±5)mg/d,色毛光泽,活动自如,未见水肿。B、C 组大鼠在第 2 次阿霉素注射后开始出现进食减少,体质量减轻,至 4 周末可见色毛粗糙蓬松,触之反应激烈,阴囊出现水肿;B 组大鼠 4 周后,一般状况持续较差,体质量未见上升,至 6~8 周出现四肢水肿,活动迟缓,还有多只出现腹水。C 组大鼠 4 周后随药物干预治疗,一般状况逐渐改善,进食增多,体质量上升,阴囊水肿减轻,少见四肢水肿,无腹水出现。

2.2 各组大鼠血、尿生化指标检测结果 见表 1。

2.2.1 实验第 4 周末血、尿生化指标检测结果 实验第 4 周末,B、C 组大鼠 24 h 尿蛋白定量、SCr、TCho 均明显高于 A 组($P<0.05$),Tp、Alb、Ccr 均明显低于 A 组($P<0.05$),提示模型建立成功。

2.2.2 实验第 6 周末血、尿生化指标检测结果 实验第 6 周末,C 组大鼠 24 h 蛋白尿定量、SCr、TCho 明显低于 B 组($P<0.05$),Tp、Alb、Ccr 明显高于 B 组($P<0.05$);与 4 周末比较,B 组大鼠 24 h 蛋白尿定量、SCr、TCho 升高($P<0.05$),C 组降低($P<0.05$),B 组大鼠 Tp、Alb、Ccr 降低($P<0.05$),C 组升高($P<0.05$)。

2.2.3 实验第 8 周末血、尿生化指标检测结果 实验第 8 周末,C 组大鼠 24 h 蛋白尿定量、SCr、TCho 显著低于 B 组($P<0.05$),Tp、Alb、Ccr 显著高于 B 组($P<0.05$);与 6 周末比较,B 组大鼠 24 h 蛋白尿定量、SCr、TCho 进一步升高($P<0.05$),C 组明显降低($P<0.05$),B 组大鼠 Tp、Alb、Ccr 进一步降低($P<0.05$),C 组明显升高($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平 实验第 4 周末,B、C 组大鼠与 A 组比较,血清 IL-17、IL-6 水平显著升高($P<0.05$)。实验第 6 周末,C 组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平低于 B 组($P<0.05$);与 4 周末比较,B 组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平升高($P<0.05$),

C组降低 ($P<0.05$)。实验第 8 周末,C 组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平低于 B 组 ($P<0.05$); 与 6 周末比

较,B 组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平进一步升高 ($P<0.05$),C 组降低 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 A 组、B 组、C 组血、尿生化指标的动态变化 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Blood and urine biochemical indexes of group A, group B and group C ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	24 h 尿蛋白/(mg/d)			Alb/(g/L)		
		4 周	6 周	8 周	4 周	6 周	8 周
A 组	9	4.40±0.82	4.75±0.84	4.23±0.65	40.32±4.92	40.74±3.65	42.54±2.32
B 组	9	221.14±74.53 ^a	287.78±54.83 ^{ac}	354.83±70.87 ^{acdf}	24.87±3.32 ^a	20.96±4.77 ^{ac}	16.77±3.15 ^{def}
C 组	9	222.17±77.68 ^a	101.14±9.00 ^{abc}	65.64±8.71 ^{abdef}	25.83±3.40 ^a	34.34±2.83 ^{abc}	37.80±2.73 ^{abdef}
<i>F</i>		16.425	129.638	152.243	27.089	44.731	155.836
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	例数	Tp/(g/L)			TChol/(mmol/L)		
		4 周	6 周	8 周	4 周	6 周	8 周
A 组	9	64.47±4.72	66.39±5.31	65.68±4.05	2.63±0.46	2.63±0.49	2.61±0.46
B 组	9	51.70±3.21 ^a	47.49±1.80 ^{ac}	44.52±3.30 ^{acdf}	4.95±0.64 ^a	5.75±0.47 ^{ac}	8.71±1.60 ^{def}
C 组	9	53.83±3.19 ^a	59.48±2.21 ^{abc}	62.50±2.55 ^{abdef}	4.88±0.69 ^a	3.73±0.16 ^{abc}	3.10±0.18 ^{def}
<i>F</i>		24.376	47.377	93.609	22.540	104.602	99.838
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	例数	SCr/(μmol/L)			Ccr/[mL/(min·kg)]		
		4 周	6 周	8 周	4 周	6 周	8 周
A 组	9	21.77±1.13	23.62±2.06	22.41±2.91	2.07±0.19	2.17±0.40	2.12±0.41
B 组	9	38.49±3.60 ^a	46.82±3.40 ^{ac}	51.98±4.99 ^{acdf}	1.32±0.24 ^a	0.75±0.21 ^{ac}	0.31±0.14 ^{def}
C 组	9	39.38±2.12 ^a	31.78±2.16 ^{abc}	26.94±3.66 ^{abdef}	1.25±0.33 ^a	1.49±0.09 ^{abc}	1.80±0.12 ^{def}
<i>F</i>		83.496	122.423	109.720	21.532	54.820	90.977
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与 A 组相比,^a $P<0.05$; 与 B 组相比,^b $P<0.05$; ^c $P<0.05$; 与 4 周相比,^d $P<0.05$; 与 6 周相比,^e $P<0.05$

表 2 A 组、B 组、C 组血清 IL-17、IL-6 水平 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Serum IL-17, IL-6 levels of group A, group B and group C ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-17			IL-6		
		4 周	6 周	8 周	4 周	6 周	8 周
A 组	9	14.03±2.42	14.66±2.44	14.11±1.49	11.53±2.71	10.69±2.47	11.16±2.71
B 组	9	22.38±2.51 ^a	26.69±3.70 ^{ac}	34.03±3.45 ^{acdf}	27.51±2.13 ^a	33.21±2.15 ^{ac}	42.99±4.44 ^{def}
C 组	9	21.43±2.42 ^a	18.54±0.36 ^{abc}	16.37±0.49 ^{abdef}	26.76±4.42 ^a	21.86±3.62 ^{abc}	19.87±3.16 ^{abc}
<i>F</i>		31.365	51.47	223.87	36.34	70.70	148.11
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与 A 组相比,^a $P<0.05$; 与 B 组相比,^b $P<0.05$; ^c $P<0.05$; 与 4 周相比,^d $P<0.05$; 与 6 周相比,^e $P<0.05$

3 讨论

阿霉素肾病大鼠模型的主要表现及病理变化类似于人类 NS,尤其是儿童最常见的微小病变型肾病(MCNS),目前已被国内外学者广泛用于儿童 NS 的研究。本实验采用 2 次尾静脉注射法建立肾病模型,于实验 4 周末出现大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症,提示模型建立成功。

大量研究证明,NS 患儿体内存在细胞免疫失衡及细胞因子的分泌紊乱^[5-6]。Th17 细胞是一种重要的促炎细胞,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义。Hünemörder 等^[7]在 2015 年研究发

现,在一些肾小球疾病中,肾组织 Th17 细胞表达增加,提示 Th17 细胞分化异常在肾脏疾病中发挥一定作用。IL-17 是由 Th17 细胞分泌的特征性细胞因子,与 Th17 细胞的生物学效应关系最为密切,具有强烈的促炎作用可引起炎症组织细胞浸润和组织破坏^[8]。此外也有研究证明,血清 IL-17 的异常分泌在多种自身免疫性疾病中扮演着重要角色^[9-10]。Th17 细胞的分化发育及分泌效应因子需要 TGF-β、IL-6、IL-23 等多种细胞因子共同参与,IL-6 在此过程中发挥首要作用。IL-6 在生物体内主要由活化的 T 细胞、成纤维细胞及一些抗原呈递细胞分泌,是一

种多效性前炎症细胞因子,可与多种细胞因子共同作用于各种靶细胞,在许多炎症性疾病中高表达。

IL-17 和 IL-6 两种细胞因子不仅在 Th17 细胞的分化过程中各自发挥作用,二者还存在一定关联。IL-6 可以通过诱导 Th17 细胞胞内特征性表达的转录因子孤儿受体 γt (orphan nuclear receptor gamma t, ROR γt), 促进 CD4⁺细胞向 Th17 细胞的分化阶段^[11],继而分泌大量 IL-17。IL-17 又可以通过 NF- κB 信号通路引发 IL-6 产生的正反馈环,促进 IL-6 的产生及相关炎症反应。所以 IL-6 既是 Th17 细胞的上游调控因子,又是 IL-17 下游一个重要靶目标,二者相互影响与 Th17 细胞介导的免疫应答密切相关。在肾组织中,IL-17 和 IL-6 的异常分泌均可参与肾小球的损害,促发蛋白尿的产生,从而加速 NS 的进展。IL-17 能够促进上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等分泌大量趋化因子和细胞因子,这些因子可以集体动员、募集及活化中性粒细胞,促进大量炎症细胞在肾组织聚集,破坏肾组织结构,导致肾小球滤过膜通透性增加,从而出现蛋白尿,肾功能不全等继发改变。Wang 等^[12]在 2013 年研究发现在 NS 患儿外周血 Th17 细胞频率和肾组织 IL-17 水平升高,推测 Th17/IL-17 及其相关因子对 NS 儿童肾组织产生一定的破坏,并参与蛋白尿的产生过程。IL-6 在肾组织中由肾小球固有细胞如系膜细胞、内皮细胞、上皮细胞等分泌,其可通过自分泌和旁分泌的方式刺激系膜细胞增殖;同时,IL-6 又可与其他细胞因子相互作用启动或促进肾组织的炎症和损伤,影响蛋白尿的产生发展以及肾脏病理改变,从而导致肾功能的降低^[13]。2010 年 Wang 等^[14]研究发现在阿霉素肾病大鼠尿液和肾组织中 IL-6 水平均明显升高,并且与 24 h 尿蛋白定量呈正相关,推测 IL-6 在 MCNS 的发病中起到一定的作用,但有关直接证据及具体机制尚需进一步研究。

在本研究中,实验第 4 周末阿霉素肾病模型建立成功后,模型组及泼尼松干预组大鼠血清 IL-17、IL-6 水平明显高于空白对照组,提示阿霉素肾病大鼠体内 Th17 细胞分化活跃,导致其主要细胞因子 IL-17 分泌增多,同时可以推测,Th17 细胞及 IL-17 增多可能与其相关的前炎症因子 IL-6 的过度释放有关。另一方面,IL-17 过度释放也有可能进一步作用于其下游因子 IL-6,激活其正反馈环,使其过度释放。大量 IL-17、IL-6 可促进多种炎症介质向肾脏募集,并与之共同作用于肾组织破坏其正常病理结构。在实验第 6、8 周末,模型组大鼠 24 h 尿蛋白定量、SCr 水平持续上升,说明大鼠阿霉素肾病较人体

MCNS 发展迅速,这与之前大量实验的结果一致^[15-16],可能与大鼠和人类的异质性有关。同时,模型组大鼠血清 IL-17、IL-6 呈进行性升高,进一步说明 IL-17、IL-6 两种因子参与了大鼠阿霉素肾病的发生、发展,阿霉素肾病大鼠体内有可能存在 Th17 细胞的过度分化,两种因子的血清水平可以在一定程度上反映肾脏损害的程度。

另外,实验第 6、8 周末,泼尼松干预组大鼠蛋白尿水平持续降低,且明显低于模型组,提示大鼠经泼尼松治疗病情有所好转,泼尼松对阿霉素肾病起到一定治疗作用。同时,其血清 IL-17、IL-6 水平持续下降,说明泼尼松可以下调阿霉素肾病大鼠血清 IL-17、IL-6 水平,抑制 Th17 细胞的过度分化。据此推测,泼尼松对阿霉素肾病的治疗作用可能与其对两种因子的调节及对 Th17 细胞的抑制有关。

综上所述,该实验证明阿霉素肾病大鼠体内存在 IL-17、IL-6 的分泌增加,也进一步证实 Th17 细胞的过度分化参与了阿霉素肾病的免疫发病过程。结合大鼠治疗前后血清 IL-17、IL-6 水平及血、尿生化值改变,推测泼尼松对肾脏的保护作用可能与其对血清 IL-17、IL-6 水平的调节作用有关。临床上还有待大量实验来探究,控制血清 IL-17、IL-6 水平及纠正 Th17 细胞过度分化的干预手段是否可以对 NS 起到一定的治疗作用,延缓 NS 的进程。

参考文献:

- [1] Pan Q, Wu J, Tao J, et al. Role of basophils in the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: A literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1027
- [2] Prasada N, Jaiswala A K, Agarwal V, et al. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in childhood nephrotic syndrome: A longitudinal study[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2): 190
- [3] Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the Thelper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6 (11):1123
- [4] Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 11(9):1697
- [5] Youn Y S, Lim H H, Lee J H. The clinical characteristics of steroid responsive nephrotic syndrome of children according to the serum immunoglobulin E levels and cytokines[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53 (4): 715
- [6] Valentin-Acevedo A, Covey L R, Gurkan S. B lymphocyte cytokine profile in a monozygotic twin pair discordant for nephrotic syndrome [J]. *Indian J Pediatr*, 2013, 80(10): 875
- [7] Hünemörder S, Treder J, Ahrens S, et al. Th1 and Th17 cells promote crescent formation in experimental autoimmune glomerulonephritis[J]. *J Pathol*, 2015, 237(1):62
- [8] Wei P, Hu G H, Kang H Y, et al. An aryl hydrocarbon receptor (下转第 217 页)

- glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma[J]. J Urol, 2012,188(2):405
- [8] Abd E A, Watts K E, Elson P, et al. The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor (s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy[J]. J Urol, 2013,189(4):1263
- [9] Yang M H, Yen C C, Chen P M, et al. Prognostic -factors -based risk -stratification model for invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder in Taiwan[J]. Urology, 2002,59(2):232
- [10] Lopez -Beltran A, Requena M J, Alvarez -Kindelan J, et al. Squamous differentiation in primary urothelial carcinoma of the urinary tract as seen by MAC387 immunohistochemistry[J]. J Clin Pathol, 2007,60(3):332
- [11] Antunes A A, Nesrallah L J, Dall'Oglio M F, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy[J]. Int Braz J Urol, 2007,33(3):339
- [12] Erdemir F, Tunc M, Ozcan F, et al. The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder[J]. Int Urol Nephrol, 2007,39(3):803
- [13] Chalasani V, Chin J L, Izawa J I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer[J]. Can Urol Assoc J, 2009,3(6 Suppl 4):S193
- [14] Mazzucchelli L, Bacchi M, Studer U E, et al. Invasion depth is the most important prognostic factor for transitional-cell carcinoma in a prospective trial of radical cystectomy and adjuvant chemotherapy [J]. Int J Cancer, 1994,57(1):15
- [15] Honma I, Masumori N, Sato E, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors[J]. Urology, 2004, 64(4):744
- [16] Jozwicki W, Domaniewski J, Skok Z, et al. Usefulness of histologic homogeneity estimation of muscle-invasive urinary bladder cancer in an individual prognosis: a mapping study[J]. Urology, 2005,66(5):1122
- [17] Gaisa N T, Braunschweig T, Reimer N, et al. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer[J]. Virchows Arch, 2011,458(3):301
- [18] Cao L, Zhou X D, Sens M A, et al. Keratin 6 expression correlates to areas of squamous differentiation in multiple independent isolates of As(+3)-induced bladder cancer[J]. J Appl Toxicol, 2010,30(5):416
- [19] Hayashi T, Sentani K, Oue N, et al. Desmocollin 2 is a new immunohistochemical marker indicative of squamous differentiation in urothelial carcinoma[J]. Histopathology, 2011,59(4):710
- [20] Ehdaie B, Maschino A, Shariat S F, et al. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy [J]. J Urol, 2012,187(1):74
- [21] Scosyrev E, Ely B W, Messing E M, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum -based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group - Directed Intergroup Study (S8710)[J]. BJU Int, 2011,108(5):693
- [22] Kastritis E, Dimopoulos M A, Antoniou N, et al. The outcome of patients with advanced pure squamous or mixed squamous and transitional urothelial carcinomas following platinum -based chemotherapy[J]. Anticancer Res, 2006, 26(5B): 3865
- [23] Mitra A P, Bartsch C C, Bartsch G J, et al. Does presence of squamous and glandular differentiation in urothelial carcinoma of the bladder at cystectomy portend poor prognosis? An intensive case-control analysis[J]. Urol Oncol, 2014,32(2):117
- [24] Rogers C G, Palapattu G S, Shariat S F, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 2006,175(6):2048
- [25] Coulson W F. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Clin Pathol, 1989, 42 (11):1227
- [26] Miller J S, Epstein J I. Noninvasive urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation: report of 24 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2009,33(8):1241
- [27] Frazier H A, Robertson J E, Dodge R K, et al. The value of pathologic factors in predicting cancer -specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate[J]. Cancer, 1993, 71(12):3993
- [28] Martin J E, Jenkins B J, Zuk R J, et al. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Clin Pathol, 1989,42(3):250
- [29] Billis A, Schenka A A, Ramos C C, et al. Squamous and/or glandular differentiation in urothelial carcinoma: prevalence and significance in transurethral resections of the bladder[J]. Int Urol Nephrol, 2001, 33(4):631
- (2015-10-27 收稿)
- (上接第 207 页)
- ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress the Th17 response in allergic rhinitis patients[J]. Lab Invest, 2014, 94(5):528
- [9] Hreggvidsdottir H S, Noordenbos T, Baeten D L. Inflammatory pathways in spondyloarthritis[J]. Mol Immunol, 2014, 57 (1):28
- [10] Zheng L, Ye P, Liu C. The role of the IL -23/IL -17 axis in the pathogenesis of Graves' disease[J]. Endocr J, 2013, 60(5):591
- [11] 盖丰丰,曹鹏,鲍浩,等. Th17 细胞及相关细胞因子与肾脏疾病 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012,21(2):170
- [12] Wang L, Li Q, Wang L, et al. The role of Th17/IL -17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(4/5):332
- [13] Savin V J, Sharma M, Zhou J, et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell-stimulating cytokine of the IL-6 family[J]. J Immunol Res, 2015, 2015:714
- [14] Wang L M, Chi Y J, Wang L N, et al. Expression of interleukin-6 in rat model of doxorubicin-induced nephropathy[J]. CJCP, 2010, 12 (11): 912
- [15] 杨维娜,于琳华,郭尚温,等. 改良阿霉素肾病大鼠模型的建立[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2009, 30(4):445
- [16] 王丽敏,邓李玲,郑婵娟,等. 白介素-18 结合蛋白对阿霉素肾病大鼠 Fractalkine 表达的影响[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(7):666
- (2015-11-20 收稿)