

文章编号 1006-8147(2020)04-0329-04

论著

缺血性脑卒中小鼠肾功能损害的相关研究

李文奎¹, 苏悦¹, 刘啸轩¹, 乌日吉木斯¹, 袁荃¹, 阎涛^{1,2}

(1.天津医科大学总医院神经病学研究所,天津 300052;2.天津医科大学总医院神经内科,天津 300052)

摘要 目的:研究小鼠缺血性脑卒中后的肾功能和肾组织改变,探讨缺血性脑卒中和肾功能损害的关系。方法:采用光化学法诱导局灶性大脑皮层缺血性脑卒中模型。在造模第3、28天,对小鼠进行血肌酐(PCr)、血尿素氮(BUN)检测以及肾脏病理评分(RPS)、肾小球基底膜厚度(TGBM)、肾组织纤维化程度(RFR)测评;在造模后第3、7、14、28天,检测尿白蛋白(UA)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)和尿肌酐(UCr)。结果:小鼠缺血性脑卒中后第3天,BUN、UA、尿 β_2 -M、RPS、TGBM和RFR升高($t=6.885, 2.638, 3.804, 2.181, 4.262, 7.366$, 均 $P<0.05$)。缺血性脑卒中后第28天,RPS、RFR继续升高($t=2.791, 6.187$, 均 $P<0.05$)。结论:小鼠缺血性脑卒中可导致急性肾功能损害,同时可以导致急性和慢性肾脏病理损害。

关键词 缺血性脑卒中;急性肾功能损害;肾组织病理损害

中图分类号 R743.3

文献标志码 A

Correlative study on renal damage in mice with ischemic stroke

LI Wen-kui¹, SU Yue¹, LIU Xiao-xuan¹, WU Ri-jimusi¹, YUAN Quan¹, YAN Tao^{1,2}

(1. Tianjin Neurological Institute, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To study the changes of renal function and renal tissue after ischemic stroke in mice, and to explore the relationship between ischemic stroke and renal dysfunction. **Methods:** A model of focal cerebral ischemic stroke was induced by photochemical method. On the 3rd and 28th day after modeling, plasma creatinine(PCr), blood urea nitrogen(BUN), renal pathology score(BPS), thickness of glomerular basement membrane(TGBM) and renal fibrosis rate(RFR) were detected in mice. On the 3rd, 7th, 14th, and 28th days after modeling, urine albumin(UA), urine β_2 -microglobulin(β_2 -M), and urine creatinine(UCr) were detected. **Results:** On the third day after ischemic stroke in mice, BUN, UA, urine β_2 -M, RPS, TGBM, and RFR were increased($t=6.885, 2.638, 3.804, 2.181, 4.262, 7.366$, all $P<0.05$). On the 28th day after ischemic stroke, RPS and RFR were continued to increase ($t=2.791, 6.187$, all $P<0.05$). **Conclusion:** Ischemic stroke in mice can cause acute renal damage, as well as acute and chronic renal pathological damage.

Key words stroke;renal damage;renal pathological damage

研究表明,脑卒中不仅会损害神经系统本身,而且还会对心脏、肠道等多种器官的功能造成损害^[1-4]。临床研究发现,肾功能损害是脑卒中住院患者中常见的并发症^[5]。但是,目前对于脑卒中后肾功能损害发生率差异也很大,脑卒中患者人群中的肾功能改变研究甚少,一些研究是在不同的人种以及不同的脑卒中类型中进行的^[6]。无论是在临床还是在基础研究中,脑卒中与肾功能损害的关系仍不清楚。在本研究中,笔者观察小鼠缺血性脑卒中肾功能改变,为将来进一步理论研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 成年雄性 C57BL/6 小鼠, 20~25 g, 8~12 周龄;购买于北京维通利华实验动物技术有限公司。实验动物许可证号:SCXK(京)2019-

0008,批号:1103221911011874]全部饲养于天津医科大学总医院神经病学研究所的动物实验中心,饲养环境为 SPF 级专业鼠房。采用简单随机抽样,将动物分为对照组、脑梗死 3 d 组、脑梗死 28 d 组,每组 8 只小鼠。小鼠在适应环境 1 周后进行造模处理,在脑梗死 3 d 后或者脑梗死 28 d 后将小鼠处死。

1.2 实验方法

1.2.1 缺血性脑卒中模型 本研究采用光化学法诱导局灶性大脑皮层缺血性脑卒中模型(photothrombotic models of ischemic stroke),可以造成持续的局灶性缺血病变,死亡率更低。主要建立方法:将预先配置好玫瑰红染料注射到小鼠的腹腔中,经过腹腔吸收进入血液循环,然后暴露小鼠颅骨,用绿光光源照射特定的区域 20 min,局部大脑皮层血液中的玫瑰红在绿光照射后,发生化学反应,造成特定区域血管的阻塞,模拟缺血性脑卒中^[7]。缺血性脑卒中模型构建结束以后,对缺血性脑卒中

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC36100)

作者简介 李文奎(1992-),男,硕士在读,研究方向:神经病学;通信

作者:阎涛, E-mail: yantao78@hotmail.com。

后的小鼠进行神经功能的评分^[4],把评分 ≥ 3 分的小鼠,纳入实验组;对于无症状、评分 < 3 分的小鼠或者术后1 d内死亡的小鼠排除实验组。本次实验中,每组建模10只小鼠,实验过程中每组死亡2只,最终每组8只小鼠纳入实验研究。

1.2.2 小鼠标本的收集 采用代谢笼搜集小鼠造模前和造模后第3、7、14、28天的尿液,搜集期间,小鼠在代谢笼内饮食和活动自由,分别提供12 h的光照和12 h的黑夜,保证其正常的睡眠节律。搜集到的尿液经过离心后取上清,在 -80°C 的条件下进行冷冻保存备用。采用眼球摘除法搜集缺血性脑卒中3 d和28 d的小鼠血液,然后离心取上清,在 -80°C 的条件下进行冷冻保存备用。将缺血性脑卒中3 d和28 d的小鼠进行麻醉后处死,摘取肾脏后,将肾脏制成石蜡标本,备用。

1.2.3 肾脏代谢指标的检测 使用小鼠尿白蛋白(urine albumin,UA) ELISA试剂盒(ab108792,Abcam, Cambridge, UK)、小鼠尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -M) ELISA试剂盒(KE1592,ImmunoWay)和肌酐比色测定试剂盒(500701,Cayman)测量UA、尿 β_2 -M和尿肌酐(urine creatinine,UCr)浓度。分别使用肌酐比色测定试剂盒(700460,Cayman)和Quanti Chrom™尿素测定试剂盒(DIUR-500,BioAssay System, USA)测量血肌酐(plasma creatinine,PCr)和血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)浓度。所有实验过程完全按照实验说明书进行操作。

1.2.4 肾脏病理染色 为了评估缺血性脑卒中后小鼠的肾脏损害程度,在缺血性脑卒中后3 d和28 d使用苏木素和伊红(HE,hematoxylin-eosin)对肾组织进行染色,进行肾脏病理评分。为了确定缺血性脑卒中对肾小球基底膜的影响,在缺血性脑卒中后3 d和28 d采用高碘酸-席夫试剂(PAS,periodic acid-schiff)染色,增厚的基底膜被染成紫色的面积就会增大。为了确定缺血性脑卒中后的肾纤维化程度,在缺血性脑卒中后第3天和第28天采用天狼猩红(PSR,picosirius red)染色,肾脏组织中的纤维增生部分会被染成红色。

1.2.5 肾脏组织学和病理学评估

1.2.5.1 肾脏病理学评分 使用半定量病理评分系统对肾脏进行肾组织病理评分(renal pathology score, RPS),简而言之,肾组织病理损害包括肾小管刷状缘膜缺失、肾小管的扩张、肾组织细胞肿胀、肾脏管腔碎片、核固缩和核缺失,这可以通过分级系统进行评分(0、1、2、3):0分:在高倍镜视野中无可见病灶;1分:在高倍镜视野中损伤范围 $< 1/3$;2分:

在高倍镜视野中,损伤范围 $< 2/3$;3分:在高倍镜视野中,损伤范围 $> 2/3$ 小管中的病理损伤。每个肾脏计数20个视野(400倍)。每个肾脏的总得分是来自20个视野的所有得分的总和。

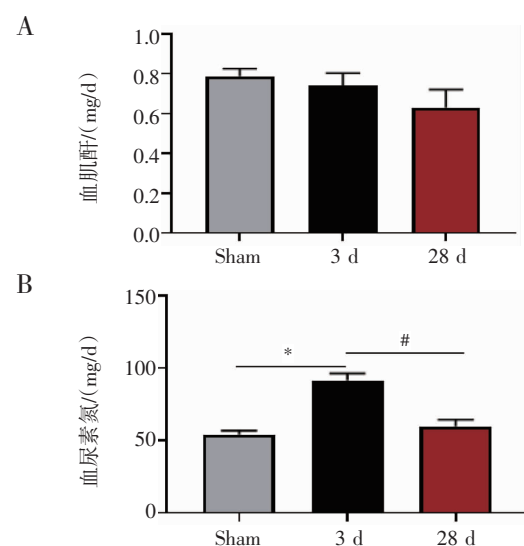
1.2.5.2 肾小球基底膜厚度(thickness of glomerular basement membrane,TGBM)测量 肾组织切片用PAS染色以评估基底膜的增厚和肾小球系膜的扩张。总共计数30个肾小球,使用光学显微镜(Olympus, Tokyo, Japan)对肾组织进行400倍的放大^[8],所有实验均采用盲法进行计算和评估。

1.2.5.3 肾组织纤维化程度(renal fibrosis rate, RFR)测评 肾脏切片用PSR染色,以计算胶原蛋白在肾组织中的沉积。在高倍镜下,采用随机原则,选择5个视野进行计算,使用高倍显微镜将其放大200倍;计算每个肾组织切片^[9]。每个区域中的阳性面积百分比都要进行统计。因此,每个肾脏的得分就是5个视野的阳性面积的百分比的平均值。所有实验均采用盲法进行计算和评估。

1.3 统计学分析 本次实验的所有数据都采用Graphpad Prism 8.0进行统计分析,以 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 表示实验结果。两独立样本之间的比较采用非配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性脑卒中对BUN和PCr的影响 脑梗死后第3天,与对照组相比,BUN显著升高($t=6.885$, $P < 0.05$),PCr差异无统计学意义($P > 0.05$);脑梗死后第28天,与第3天相比,BUN明显下降($t=4.815$, $P < 0.05$),PCr差异无统计学意义($P > 0.05$),见图1。



注:Sham:对照组;3 d:脑梗死3 d组;28 d:脑梗死28 d组;与对照组相比,* $P < 0.05$;与脑梗死3 d组相比,# $P < 0.05$

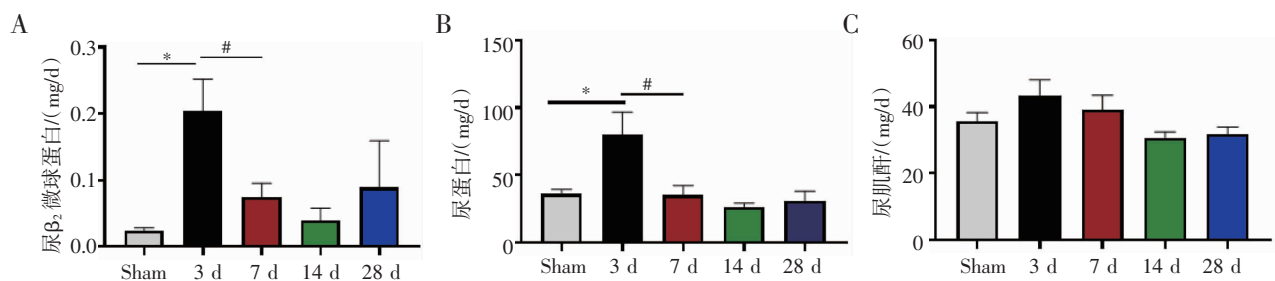
图1 缺血性脑卒中对血肌酐和血尿素氮的影响

Fig 1 Effects of ischemic stroke on plasma creatinine and blood urea nitrogen

2.2 缺血性脑卒中对尿 β_2 -M、UA 和 UCr 的影响 脑梗死后第3天,与对照组相比,尿 β_2 -M 和 UA 显著升高($t=3.804, P<0.05; t=2.638, P<0.05$)。脑梗死后第7天,与第3天相比,尿 β_2 -M 和 UA 明显下降($t=2.521, P<0.05; t=2.521, P<0.05$)。脑梗死后 UCr 始终无明显变化($P>0.05$),见图2。

2.3 缺血性脑卒中对 RPS、TGBM 和 RFR 的影响 脑

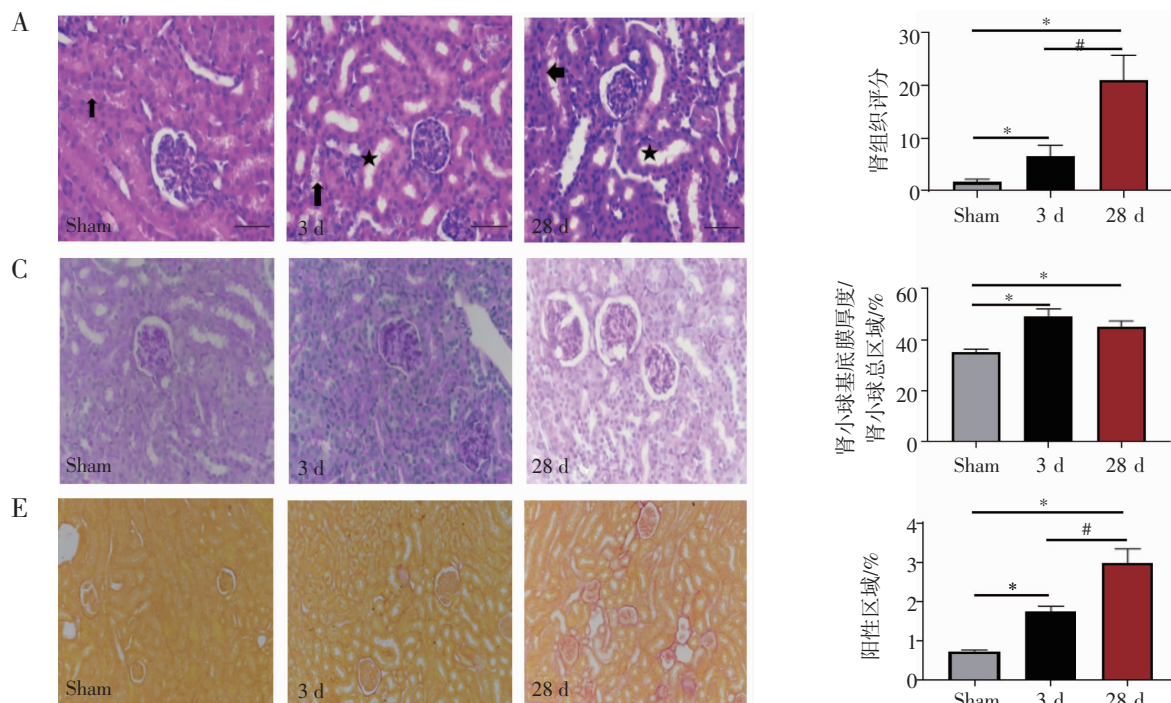
梗死后第3天,与对照组相比,RPS、TGBM 和 RFR 明显升高($t=2.181, P<0.05; t=4.262, P<0.05; t=7.366, P<0.05$)。脑梗死后第28天,与第3天相比,RPS 和 RFR 明显升高($t=2.791, P<0.05; t=6.187, P<0.05$);梗死后第28天,与对照组相比,RPS、TGBM 和 RFR 明显升高($t=4.065, P<0.05; t=4.005, P<0.05; t=6.178, P<0.05$),见图3。



注:Sham:对照组;3 d:脑梗死3 d组;7 d:脑梗死7 d组;14 d:脑梗死14 d组;28 d:脑梗死28 d组;与对照组相比,* $P<0.05$;与脑梗死3 d组相比,# $P<0.05$

图2 缺血性脑卒中对尿 β_2 -M、UA 和 UCr 的影响

Fig 2 Effects of ischemic stroke on urine β_2 -microglobulin, urine albumin and urine creatinine



注:A:缺血性脑卒中后肾组织 HE 染色(400 倍),星号:肾小管扩张,箭头:嗜酸性物质沉积;B:各组间比较;C:缺血性脑卒中后肾组织 PAS 染色(400 倍);D:各组间比较;E:缺血性脑卒中后肾组织 PSR 染色(200 倍);F:各组间比较;Sham:对照组;3 d:脑梗死3 d组;28 d:脑梗死28 d组;与对照组相比,* $P<0.05$;与脑梗死3 d组相比,# $P<0.05$

图3 缺血性脑卒中对 RPS、TGBM 和 RFR 的影响

Fig 3 Effects of ischemic stroke on renal pathology score, thickness of the glomerular basement membrane and renal fibrosis

3 讨论

临床研究表明,肾功能损害在脑卒中患者中很常见^[5, 10-11],并且肾脏疾病本身也是脑卒中的危险因素^[12]。研究表明,和普通人相比,缺血性脑卒中患者肾功能损害的发病率明显升高^[10]。但是,关于缺血性脑卒中后肾功能损害的发生率差异很大^[13]。目前没

有足够的证据表明肾功能损害与脑缺血性脑卒中之间存在因果关系。因此,研究缺血性脑卒中后肾脏功能损害具有重要意义。

在本次实验中,笔者观察了小鼠缺血性脑卒中后肾功能的变化,明确了缺血性脑卒中可以引起肾功能损害和肾组织病理损害。缺血性脑卒中会诱发

急性肾脏功能损害,主要表现为缺血性脑卒中后 BUN、UA、尿 β_2 -M 一过性升高。同时,缺血性脑卒中也可以导致肾组织病理损害,在脑梗死后第 3 天和第 28 天,笔者发现其 RPS、TGBM、RFR 明显升高。总而言之,缺血性脑卒中可以导致急性肾脏功能损害,同时可以导致急性和慢性肾脏病理损害,脑肾之间存在着必然联系。

白蛋白尿是公认的肾脏疾病现象,也是影响肾功能衰竭进展和过程的独立危险因素。 β_2 -M 的分子量相对较小,血液中的 β_2 -M 主要经过肾小球滤过,其中滤出的 99.9% 的 β_2 -M 在肾脏近曲小管中被重新分解吸收,因此尿液中 β_2 -M 的浓度极低^[14]。尿 β_2 -M 是早期检测急性肾脏损害(acute kidney injury, AKI)的标志物^[15]。在一项前瞻性研究中,对 252 例急诊科儿童进行尿 β_2 -M 检测,表明尿 β_2 -M 在预测 AKI 方面具有良好的准确性^[16]。同时,尿 β_2 -M 是肾小管和肾小球损害的重要标志物^[17]。此外,尿白蛋白也是肾小管和肾小球损害的重要标志物^[18]。肾小球阴离子电荷滤过屏障受到损害时,将会出现选择性白蛋白尿。其中尿液中出现白蛋白,通常意味着肾小球基底膜的结构严重受损^[18]。笔者在缺血性脑卒中后第 3 天发现,尿 β_2 -M 和 UA 明显升高,说明在缺血性脑卒中后,发生了急性肾脏功能损害,主要表现为肾小管和肾小球的损害。这与笔者在缺血性脑卒中后发现肾组织中肾小管扩张和肾小球基底膜增厚的现象是一致的。

PCr、UCr 和 BUN 在肾脏疾病的诊断中具有重要意义^[19-21]。本研究显示,缺血性脑卒中中可以引起 BUN 升高,但是对于 PCr 和 UCr 并无影响。有研究指出,在肾脏损害 50% 的情况下,PCr 浓度有不升高的情况,具体原因不详^[22]。笔者推测可能是因为有部分肾功能的替代作用,使得肌酐清除并没有受到明显影响。

缺血性脑卒中引起脑实质的损害,进而影响了中枢神经系统,中枢神经系统的内侧前额叶皮层、下丘脑的损害,都可以对肾脏功能产生影响^[23]。缺血性脑卒中引起交感神经兴奋,释放大量儿茶酚胺入血,引起肾动脉收缩,减少肾小球血流量,影响肾小球滤过率和加剧肾脏组织纤维化。此外,交感神经激活引起下丘脑视上核和室旁核释放抗利尿激素,通过 V1 和 V2 受体对肾脏功能产生影响。缺血性脑卒中可以对下丘脑-垂体-肾上腺轴产生影响,进而调节糖皮质激素的释放,影响肾小球和肾小管的功能^[23]。而且,缺血性脑卒中可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血管紧张素 II 通过诱导白细胞介

素 6 的产生,在肾组织纤维化中起着重要作用^[24-25]。有研究发现,缺血性脑卒中引起大脑自主调节功能下降,进而引起肾小球滤过率的下降^[26]。此外,缺血性脑卒中激活炎症和免疫反应,增加 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子进入组织和血液,进一步加剧肾脏损害,因此全身性炎症和免疫反应可能在促进缺血性脑卒中后肾功能损害中起重要作用。此外,细胞外囊泡也参与了缺血性脑卒中后的免疫反应调节过程,与肾脏的纤维化等病理损害有关^[27-28]。笔者发现,在缺血性脑卒中后,肾组织纤维化程度明显加重。其中缺血性脑卒中第 28 天比第 3 天的肾组织纤维化程度增高。除此之外,肾组织病理损害评分也呈进行性增加趋势。总的来说,缺血性脑卒中后导致急性肾组织病理损害和慢性肾脏病理损害。有研究指出,肾脏结构受损后,会激活肾脏修复系统,其中肾脏修复系统的失控,最终导致间质纤维化和组织破坏,形成恶性循环,造成肾组织病理损害进行性加重。这与笔者的实验结论是一致的。

实验结果表明,缺血性脑卒中导致急性肾功能损害和急慢性肾组织病理损害。缺血性脑卒中主要通过破坏肾组织结构的破坏,影响肾脏功能,主要造成肾小管的扩张、肾组织纤维化、肾小球基底膜的增厚,引起 BUN、UA、尿 β_2 -M 的升高。本研究将为进一步研究缺血性脑卒中后肾功能损害的机制奠定基础。

参考文献:

- [1] Arya A K, Hu B. Brain-gut axis after stroke[J]. *Brain Circ*, 2018, 4(4): 165
- [2] Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Heart interaction: cardiac complications after stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 451
- [3] Chen J, Cui C, Yang X, et al. MiR-126 affects brain-heart interaction after cerebral ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(4): 374
- [4] Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 163
- [5] Arnold J, Ng P, Sims D, et al. Incidence and impact on outcomes of acute kidney injury after a stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 283
- [6] Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2012, 78(24): 1909
- [7] Wilson C A, Hatchell D L. Photodynamic retinal vascular thrombosis. Rate and duration of vascular occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32(8): 235
- [8] Zhao T T, Zhang H J, Lu X G, et al. Chaihuang-yishen granule inhibits diabetic kidney disease in rats through blocking TGF- β /Smad3 signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90807.
- [9] Castiglione R C, Maron-Gutierrez T, Barbosa C M, et al. Bone marrow-derived mononuclear cells promote improvement in glomerular function in rats with early diabetic nephropathy[J]. *Cell Physiol Biochem*,

(下转第 345 页)

combinant human brain natriuretic peptide with saline hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography with or without concomitant percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(8):14166

- [20] Liu J M, Xie Y N, Gao Z H, et al. Brain natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention or coronary angiography[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12):1607
- [21] Wei X B, Jiang L, Liu X R, et al. Brain natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(11):1311
- [22] Le S G, Xiao J, Li W, et al. Continuous administration of recombinant human B-type natriuretic peptide can improve heart and renal function in patients after cardiopulmonary bypass surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(3): 692
- [23] Wichmann J L, Katzberg R W, Litwin S E, et al. Contrast-induced nephropathy[J].*Circulation*, 2015,132(20):1931

- [24] Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180: 99
- [25] Seeliger E, Lenhard D C, Persson P B. Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 358136
- [26] Yildiz I, Yildiz P O, Rencuzogullari I, et al. Association of serum osmolality with contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2019,70(7):627
- [27] Kelesidis I, Mazurek J, Khullar P, et al. The effect of nesiritide on renal function and other clinical parameters in patients with decompensated heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Congest Heart Fail*, 2012,18(3):158
- [28] McCullough P A, Adam A, Becker C R, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6A): 5K

(2020-02-02 收稿)

(上接第 332 页)

2013, 32(3): 699

- [10] Chwojncki K, Król E, Wierucki L, et al. Renal dysfunction in post-stroke patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0159775
- [11] Hayden D, McCarthy C, Akiyama L, et al. Renal dysfunction and chronic kidney disease in ischemic stroke and transient ischemic attack: A population-based study[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(7): 761
- [12] Tomiyama H, Yamashina A. Clinical considerations for the association between vascular damage and chronic kidney disease[J]. *Pulse(Basel)*, 2014, 2(1-4): 81
- [13] Jannot A S, Burgun A, Thervet E, et al. The diagnosis-wide landscape of hospital-acquired AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(6):874
- [14] Portman R J, Kissane J M, Robson A M, et al. Use of beta 2 microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children[J]. *Kidney Int*, 1986, 30(1): 91
- [15] Herrero-Morín J D, Mólaga S, Fernández N, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children[J]. *Crit Care*, 2007, 11(3):R59
- [16] Du Y, Zappitelli M, Mian A, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(2): 267
- [17] Shin J R, Kim S M, Yoo J S, et al. Urinary excretion of β 2 -microglobulin as a prognostic marker in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(3): 334
- [18] Vlasakova K, Erdos Z, Troth S P, et al. Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(1): 3
- [19] Qian Y, Guo X, Che L, et al. Klotho reduces necroptosis by targeting

oxidative stress involved in renal ischemic-reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6): 2268

- [20] He J, Gao H X, Yang N, et al. The aldose reductase inhibitor epalrestat exerts nephritic protection on diabetic nephropathy in db/db mice through metabolic modulation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 86
- [21] Siew E D, Matheny M E. Choice of reference serum creatinine in defining acute kidney injury[J]. *Nephron*, 2015, 131(2): 107
- [22] Lyman J L. Blood urea nitrogen and creatinine [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 1986, 4(2): 223
- [23] Zhao Q, Yan T, Chopp M, et al. Brain-kidney interaction: renal dysfunction following ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(2): 246
- [24] López-Novoa J M, Rodríguez-Peña A B, Ortiz A, et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 13
- [25] Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts[J]. *Kidney Int*, 1997, 52(6): 1497
- [26] Castro P, Azevedo E, Rocha I, et al. Chronic kidney disease and poor outcomes in ischemic stroke: Is impaired cerebral autoregulation the missing link[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 21
- [27] Zhang W, Zhou X, Zhang H, et al. Extracellular vesicles in diagnosis and therapy of kidney diseases[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(5):F844
- [28] Kwon S H. Extracellular vesicles in renal physiology and clinical applications for renal disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(3): 470

(2020-02-13 收稿)