

# VEGF 靶向药导致肾脏毒性的机制研究进展

周佳琪<sup>1</sup> 综述 梁伟峰<sup>1,2</sup> 审校

1. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室

国家感染性疾病临床医学研究中心 感染性疾病诊治协同创新中心, 浙江 杭州 310013;

2. 康大夫国际医院, 浙江 杭州 311215

**【摘要】** 血管内皮生长因子(VEGF)靶向药是目前最常用的抗肿瘤靶向药,在肾癌、结肠癌等肿瘤中被广泛使用,主要分为单抗类、VEGF融合肽和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)三类。虽然 VEGF 靶向药对许多肿瘤都有治疗效果,但是很多报道证实其治疗的同时伴有肾毒性作用。血栓性微血管病变(TMA)和微小病变性肾病(MCD)/局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是最常见的两类病理类型。本文将讨论 VEGF 靶向药导致两类病理类型的机制。

**【关键词】** 血管内皮生长因子;肾毒性;RelA;c-maf 诱导蛋白

**【中图分类号】** R979.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0231-05

**Progress in the mechanism of renal toxicity induced by VEGF-targeting drugs.** ZHOU Jia-qi<sup>1</sup>, LIANG Wei-feng<sup>1,2</sup>.

1. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of College of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou 310013, Zhejiang, CHINA; 2. Dr.kang International Medical Center, Hangzhou 311215, Zhejiang, CHINA

**【Abstract】** Vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted anti-cancer drugs are currently most used in the targeted anti-cancer therapy, and widely used in tumors such as kidney cancer and colon cancer. VEGF-targeted drugs are mainly divided into three classes: anti-VEGF monoclonal antibody, VEGF trap and tyrosine kinase inhibitor (TKI). Although VEGF-targeted drugs have achieved the promising results, renal toxicity has been confirmed many times in related studies. Thrombotic microangiopathy (TMA) and minimally diseased nephropathy (MCD)/focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are the two most common types of pathology. This article would review the mechanism by which VEGF-targeted drugs cause two types of pathology.

**【Key words】** Vascular endothelial growth factor (VEGF); Renal toxicity; RelA; c-Maf protein

血管内皮生长因子(VEGF)靶向药是目前最常用的抗肿瘤靶向药,在多种肿瘤如肾癌、结肠癌等肿瘤中被广泛使用,主要分为单抗类、VEGF融合肽和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)三类。VEGF 靶向药在治疗肿瘤的同时会累及各种器官,肾脏是主要的受累器官之一。肾脏受累临床表现主要为蛋白尿和高血压,蛋白尿严重的患者可发展为肾病综合征。近年来研究发现血栓性微血管病变(TMA)和微小病变性肾病(MCD)/局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是肾脏受累主要的两种病理类型。

## 1 VEGF 及其受体

1.1 VEGF 特点及分型 VEGF 之前又被称为血管通透因子(VPF)<sup>[1]</sup>,家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(PlGF)。其中 VEGF-A 作为主要的调节因子,常常直接被称作 VEGF<sup>[2]</sup>,其生物活性有空间特异性和时间特异性。它的主要作用是促进血管生成和扩增,调节内皮细胞的

增殖、迁移和存活等<sup>[3]</sup>。由于 VEGF 基因外显子剪接方式的不同,VEGF 可分为 5 种亚型,分别为 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189、VEGF206<sup>[1]</sup>。

1.2 VEGF 受体特点及分型 VEGF 主要通过与其的受体结合后发挥作用,受体主要有三种亚型,分别为 VEGFR1 (Flt-1)、VEGFR2 (KDR/Flk-1)和 VEGFR-3 (Flt-4)。VEGF 受体本质为酪氨酸激酶受体,由三部分组成:细胞内酪氨酸激酶结构域、跨膜区域和细胞外配体结合域<sup>[1]</sup>。配体和受体结合后,受体二聚化并且磷酸化<sup>[2]</sup>,继而导致细胞内信号通路的激活。VEGFR-1 主要在单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞中表达;VEGFR-2 主要在血管内皮细胞中表达;VEGFR-3 主要在淋巴内皮细胞中表达<sup>[4]</sup>。VEGFR-1 主要被 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF 激活,VEGFR-2 主要被 VEGF-A 激活,而 VEGFR-3 主要由 VEGF-C 和 VEGF-D 激活<sup>[4]</sup>。在这三种受体中,VEGFR-2 是在血管内皮细胞中表达,因此,VEGFR-2 在血管生成中起着主要的效用。

基金项目:国家“十三五”重大专项(编号:2017ZX10203202-003)

通讯作者:梁伟峰,主任医师,E-mail:11518295@zju.edu.cn

## 2 VEGF靶向药及其肾脏毒性

2.1 VEGF靶向药作用机制及分类 FOLKMAN<sup>[5]</sup>曾提出一个假说:肿瘤的生长和转移是依赖于血管生成的。细胞生长需要氧气和营养物质,肿瘤细胞的生长更需要上述物质。他指出新生血管的生成为肿瘤生长提供了必备条件,因而减少新生血管的生成可以抑制肿瘤细胞的生长<sup>[6]</sup>。因此,现在最常用的抗肿瘤靶向药物的主要作用是抗新生血管生成<sup>[7]</sup>。VEGF家族(尤其是VEGF<sub>A</sub>)对新生血管的生成有着重要促进作用,因此阻断VEGF的作用可以抑止新生血管的生成,从而阻止肿瘤细胞生长,达到治疗效果。VEGF靶向药在肾癌、结肠癌、乳腺癌和其他肿瘤中都被广泛使用<sup>[8-10]</sup>,主要分为三类:单抗类、VEGF融合肽和TKI<sup>[11]</sup>。单抗类靶向药和VEGF融合肽主要与VEGF配体结合,导致配体无法和VEGFR结合,继而阻断信号通路;TKI主要和内皮细胞受体结合,抑制激酶活性,导致配体和受体结合后,受体细胞内酪氨酸激酶无法诱导下一步信号通路,继而阻断细胞内下游的信号途径。VEGF单抗类靶向药主要是贝伐珠单抗和雷珠单抗;VEGF融合肽主要是阿柏西普和康柏西普;TKI类药物主要是舒尼替尼、阿西替尼、索拉非尼和乐伐替尼等<sup>[11-12]</sup>。

2.2 肾脏毒性的病理机制 肾小球滤过膜主要由三部分组成:内皮细胞、基底膜和足细胞<sup>[2]</sup>。在肾小球中,足细胞分泌VEGF,内皮细胞和系膜细胞分泌VEGFR,它们在肾小球的形成过程中起着重要的作用<sup>[3]</sup>。足细胞和内皮细胞不仅是肾小球滤过膜的重要组成部分,更是肾小球自身功能的重要保障。VEGF靶向药主要作用于VEGF或VEGFR,阻断信号通路的同时破坏了肾小球的功能。临床上常见的肾脏副作用是蛋白尿和高血压,严重程度和靶向药剂量有关<sup>[4]</sup>。IZZEDINE等<sup>[15]</sup>曾将100例接受VEGF靶向药治疗后出现肾脏副作用的患者行肾脏活检,发现VEGF靶向药导致的肾脏损伤主要分为两种病理类型,即TMA和MCD/FSGS。本文主要探讨目前VEGF靶向药导致上述两种病理类型的机制。

## 3 TMA

3.1 TMA特点 TMA既是一种临床综合征,也是一种病理类型<sup>[16]</sup>。肾脏的TMA主要表现为肾小球内皮细胞增生肿胀、毛细血管管壁增厚、管腔内微血栓填充<sup>[17-18]</sup>。研究发现TMA主要是由单抗类VEGF靶向药和VEGF融合肽导致<sup>[15]</sup>。单抗类靶向药和VEGF融合肽主要是针对VEGF配体,证明TMA与肾脏中的VEGF减少有关。TMA往往会累及肾小球滤过膜,因此TMA的严重程度常根据患者蛋白尿程度来评估<sup>[19]</sup>。

3.2 单抗类VEGF靶向药减少肾脏VEGF EREMINA等<sup>[20]</sup>实验发现接受单抗类VEGF靶向药治疗的患者发生TMA主要与肾脏VEGF的减少直接相关,并

排除了VEGF靶向药影响肾脏滤过膜的发育,继而间接导致TMA的可能性。他们同时发现足细胞产生的VEGF对肾小球内皮细胞的生长和功能有着重要作用<sup>[20]</sup>。他们后续实验中在出现肾功能损害的老年鼠中给药低剂量的VEGF121,肾脏损伤未见明显好转<sup>[20]</sup>。但是其他实验发现在发生了TMA的小鼠中,给药外源性VEGF可以减小肾脏损伤,保留肾小球内皮细胞和血管<sup>[21]</sup>。另有研究人员在子痫前期的小鼠中给药高剂量的VEGF121后,发现肾损伤发生了缓解<sup>[22]</sup>。因此外源性VEGF针对肾脏损伤的疗效可能与其剂量有关。KIM等<sup>[21]</sup>发现发生严重TMA的小鼠内皮细胞表达的NO大大减少,给药外源性VEGF后可以维持内皮细胞分泌NO,增加肾小球内皮细胞的存活,说明了VEGF对于内皮细胞存活的重要性。研究发现VEGF靶向药引起的TMA和子痫前期十分类似<sup>[23]</sup>,均可表现为蛋白尿、高血压和肾小球内皮细胞增生<sup>[24]</sup>。子痫前期发生主要是因为患者体内可溶性VEGF受体1(sVEGFR1)大大增加<sup>[25]</sup>,sVEGFR1作为VEGFR1的一种亚型,可以和血液中循环的VEGF结合,导致VEGF无法与肾小球内皮细胞受体结合<sup>[26]</sup>,继而抑制VEGF的作用。sVEGFR1的作用机制和单抗类VEGF靶向药十分相似,可以间接证明肾脏VEGF的减少是导致肾脏TMA的重要原因。

3.3 VEGF靶向药致TMA与ADAMTS13关系 ERPENBCK等<sup>[27]</sup>发现ADAMTS13缺乏的小鼠接受抗VEGF作用后更易发生严重的TMA,注射外源性ADAMTS13可以缓解TMA症状。ADAMTS13的作用是切割血管性血友病因子(vwf)多聚体,阻断vwf多聚体的促血栓作用<sup>[28]</sup>,而sVEGFR1可以促进内皮细胞释放vwf<sup>[27]</sup>,sVEGFR1的作用与单抗类VEGF靶向药类似,推测单抗类VEGF靶向药也可以促进肾小球内皮细胞释放vwf,促进血栓的形成。研究报道在转移性疾病的患者中,ADAMTS13活性可下降50%~95%<sup>[29]</sup>,接受VEGF靶向药治疗的患者往往都是肿瘤患者,因此体内的ADAMTS13活性一般较低,接受单抗类靶向药治疗后体内vwf释放增加,易发生血栓填充,更易发生TMA。

3.4 单抗类靶向药促进RelA表达 IZZEDINE等<sup>[30]</sup>进一步探究了VEGF靶向药导致肾脏TMA的机制。他们发现在接受VEGF靶向药治疗的患者中,肾脏活检结果为TMA的患者体内低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和RelA较正常肾脏大大增加。HIF-1 $\alpha$ 往往是缺氧情况下诱导生成,用以促进VEGF的生成分泌<sup>[31]</sup>,RelA是一种NF- $\kappa$ B转录因子,主要调控炎症基因的转录翻译,炎症刺激可以促进其分泌<sup>[32]</sup>。TMA导致组织和细胞缺氧,促进HIF-1 $\alpha$ 分泌,缺氧作为一种炎症刺激形式,可以促进RelA分泌。因此HIF-1 $\alpha$ 和RelA可作为判断单抗类VEGF靶向药导致TMA的指标,具

体机制仍有待进一步研究。EREMINA 等<sup>[20]</sup>发现单抗类靶向药引起的 TMA 在蛋白尿刚刚产生时主要累及肾小球内皮细胞,尚未累及足细胞。IZZEDINE 等<sup>[30]</sup>发现正常肾脏中 RelA 仅足细胞表达,而在发生 TMA 的肾脏中除了足细胞,内皮细胞和血管壁中均有大量的 RelA 表达,他们发现在 TMA 中单抗类靶向药首先且主要影响内皮细胞,继而可能影响足细胞,这与 EREMINA 等<sup>[20]</sup>的发现也是相符合的。综上所述,单抗类靶向药主要累及内皮细胞,导致 TMA 的发生。

#### 4 MCD/FSGS

**4.1 MCD/FSGS 特点** MCD 光镜下一般无明显异常,电镜下主要表现为足细胞融合<sup>[33]</sup>。FSGS 主要表现为部分肾小球硬化,伴有肾小球部分毛细血管祥硬化,往往伴有足细胞的融合。因此,MCD 和 FSGS 被很多人认为是同一病理类型的不同阶段<sup>[34]</sup>。MCD/FSGS 主要是由 TKI 类靶向药引起<sup>[15]</sup>,TKI 类靶向药主要是针对 VEGFR,阻断受体被激活,继而抑制下游信号通路。

**4.2 TKI 类靶向药促进 c-maf 诱导蛋白(c-maf inducing protein, c-mip)过表达** IZZEDINE 等<sup>[30]</sup>发现 TKI 类靶向药导致 MCD/FSGS 的患者体内 c-mip 大量增加,而在正常肾脏和 TMA 中未检测到 c-mip。因此,推测 c-mip 和 MCD/FSGS 的发生有着重要的关系。研究发现 MCD/FSGS 患者的肾脏足细胞中可检测到大量的 c-mip;在转基因小鼠中,发现足细胞过量表达 c-mip,同时发现足细胞的足突融合消失<sup>[35]</sup>。这和 MCD 的病理改变类似,证明了 c-mip 是导致 MCD/FSGS 的重要蛋白。IZZEDINE 等<sup>[30]</sup>发现 RelA 可以和 c-mip 的启动子结合,抑制 c-mip 的转录。因此,在正常肾脏和 TMA 肾脏中均不能检测到 c-mip。他们也在老鼠足细胞中发现索拉菲尼可以抑制 RelA 磷酸化,抑制其发挥作用,另有研究发现索拉菲尼可以抑制 NF- $\kappa$ B<sup>[36]</sup>。因此结论是使用 TKI 类靶向药的患者肾脏中 c-mip 的大量表达导致 MCD/FSGS。

**4.3 Nephrin 蛋白和 Fyn 的作用** Nephrin 蛋白是肾小球足细胞中的裂孔蛋白,在维持足细胞形态结构<sup>[37]</sup>和肾小球滤过功能两方面有着重要作用<sup>[38]</sup>。Fyn 是一种酪氨酸激酶,作为 Nephrin 蛋白的激酶,是足细胞结构功能调节的基础。它可以募集并磷酸化足细胞细胞膜中的 Nephrin 蛋白,磷酸化后的 Nephrin 蛋白和 Podocin 与 CA2AP 相互作用,募集 PI3K 的 p85 亚基,激活 Akt 信号通路,维持足细胞的存活<sup>[39]</sup>。Nephrin 蛋白磷酸化后同时会募集 Nck 和 N-WASP,激活下游一系列信号通路,促进细胞骨架重排,维持足细胞结构功能<sup>[40]</sup>。因此,Nephrin 蛋白和 Fyn 在维持足细胞结构和功能中起着重要作用。

**4.4 微小病变性肾病/局灶节段性肾小球硬化的**

**信号机制** MCD/FSGS 患者中 c-mip 大大增加,而 Fyn 在 Nephrin 蛋白的作用中起着最初的激活作用,推测 c-mip 可能导致 Fyn 不能激活 Nephrin 蛋白,继而导致下游信号无法激活,导致足细胞足突融合消失。研究发现转基因老鼠中足细胞表达过多的 c-mip 会导致足细胞足突消失,且无炎症病灶和免疫复合物沉积;c-mip 会与 Fyn 结合并阻断 Nephrin 蛋白的磷酸化,继而抑制下游信号通路,最终导致细胞骨架破坏和蛋白尿<sup>[35,41]</sup>。图 1 展示了 TKI 类靶向药导致肾脏发生 MCD/FSGS 的具体信号机制。因此,TKI 类靶向药导致 MCD/FSGS 的主要原因是足细胞内 c-mip 大大增加,阻断 Fyn 激活 Nephrin 蛋白,导致足细胞结构功能损伤。

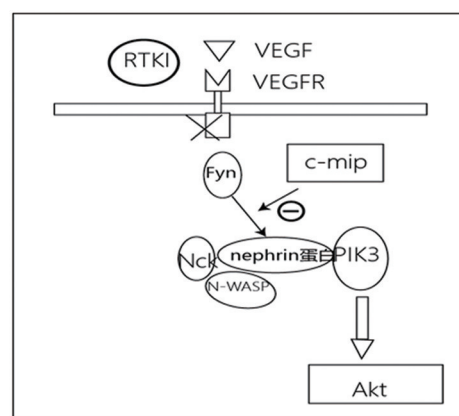


图 1 TKI 类靶向药导致细胞损伤通路

注:TKI 类靶向药作用于 VEGFR 后,内皮细胞内 c-mip 增多,抑制 Fyn 对 Nephrin 蛋白的活化作用,继而抑制下游信号通路。

**4.5 VEGFR2 导致 MCD/FSGS 的机制** GUAN 等<sup>[42]</sup>发现体外培养的分化的足细胞系中存在 VEGFR2;BERTUCCIO 等<sup>[43]</sup>发现不论是体内或体外,足细胞表面的 VEGFR2 可与 Nephrin 蛋白相互作用,继而和足细胞内 Nck 形成复合物,与肌动蛋白结合,调节足细胞结构和形状。LAMALICE 等<sup>[44]</sup>也发现 VEGF 和 VEGFR2 结合后会使得 Fyn 聚集,Fyn 和 Nephrin 蛋白的活化密切相关。OSTALSKA-NOWICKA 等<sup>[45]</sup>发现足细胞表面的 VEGFR2 减少是特发性肾病综合征的重要因素。因此,阻断足细胞表面的 VEGFR,一方面导致 Fyn 不能聚集,另一方面阻断 VEGFR2 和 Nephrin 蛋白的相互作用,继而导致 Nephrin 蛋白不能发挥作用,足细胞融合,形态结构改变,导致 MCD/FSGS,见图 2。

但是,其他研究在体内的足细胞中未检测到 VEGFR2,故认为即使足细胞表面有 VEGFR2,其表达的量也十分稀少<sup>[46]</sup>。这 GUAN 等<sup>[42]</sup>与 BERTUCCIO 等<sup>[43]</sup>的结果不一样。同时,该研究培育了敲除足细胞 VEGFR2 基因的小鼠,发现小鼠的肾功能无明显异常<sup>[46]</sup>。因此,阻断 VEGFR2 的功能是否会导致 MDC/FSGS 仍需要实验去证明。

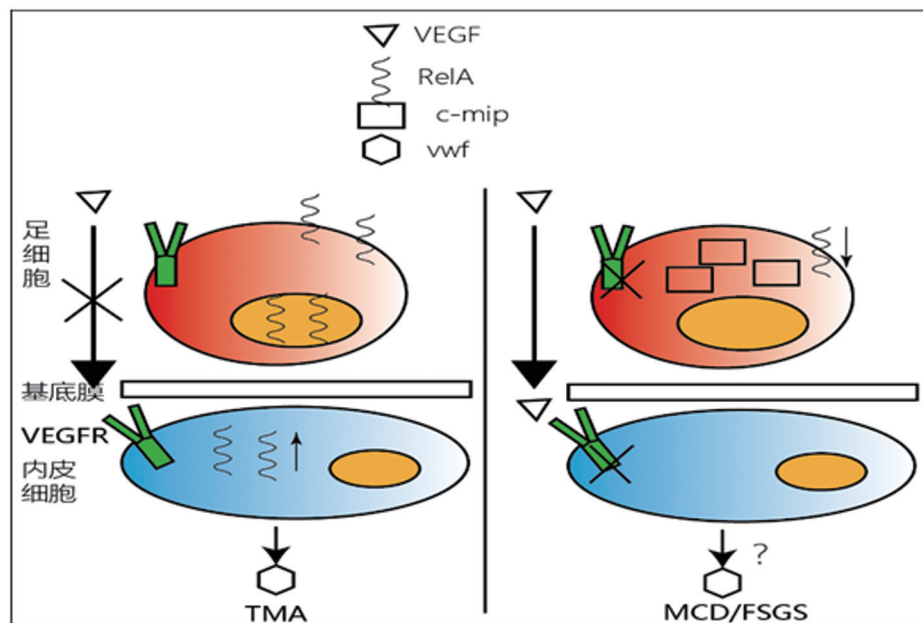


图2 TMA和MCD/FSGS信号机制

注:左图为TMA的信号机制,足细胞释放的VEGF被靶向药阻断,足细胞和内皮细胞内RelA增多,内皮细胞释放vwf,导致TMA;右图为MCD/FSGS信号机制,TKI类靶向药使得RelA减少,c-mip增多,导致MCD/FSGS。

## 5 结语

虽然肿瘤靶向药物种类越来越多,但VEGF靶向药仍然是目前使用最广泛的靶向药之一。VEGF靶向药引起的肾脏病理类型主要为TMA和MCD/FSGS。

现有的研究发现TMA主要与VEGF单抗类靶向药的直接作用和RelA大量表达有关,具体信号机制目前还不明确。一方面可能是足细胞分泌的VEGF被靶向药阻断后无法和受体结合,促进vwf释放,抑制NO释放,导致肾脏组织缺氧后HIF-1 $\alpha$ 增加,导致肾小球和毛细血管壁大量分泌RelA,促进炎症基因表达;另一方面,肿瘤患者体内ADAMTS13活性一般较低,更易形成TMA。具体的信号机制仍需要大量研究去证明。研究发现外源性ADAMTS13和VEGF可以缓解小鼠TMA症状,值得进行研究探究其是否可以应用于治疗单抗类靶向药导致的TMA。

大量研究发现MCD/FSGS的发病机制主要是c-mip抑制Nephrin蛋白的磷酸化,从而抑制下游的信号通路,导致足细胞结构破坏。但是足细胞是否表达VEGFR2及TKI类靶向药阻断足细胞表明VEGFR2是否会影响肾功能仍需大量研究。同时,现有治疗靶向药导致MCD/FSGS的主要手段是对症治疗和停用靶向药物,需要找到更合适的治疗方式,需要其他的研究。

### 参考文献

[1] NEUFELD G, COHEN T, GENGRINOVITCH S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors [J]. *FASEB J*, 1999, 13(1): 9-22.  
[2] BARTLETT CS, JEANSSON M, QUAGGIN SE. Vascular growth factors and glomerular disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 437-461.

[3] FERRARA N, GERBER HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis [J]. *Acta Haematol*, 2001, 106(4): 148-156.  
[4] VAN DEN MEIRACKER AH, DANSER AH. Mechanisms of hypertension and renal injury during vascular endothelial growth factor signaling inhibition [J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 17-23.  
[5] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.  
[6] GUREVICH F, PERAZELLA MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist [J]. *Am J Med*, 2009, 122(4): 322-328.  
[7] IZZEDINE H. Anti-VEGF cancer therapy in nephrology practice [J]. *Int J Nephrol*, 2014, 2014: 143426.  
[8] YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 427-434.  
[9] DENG T, ZHANG L, LIU XJ, et al. Bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) as the second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer, a multicenter study [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4): 752.  
[10] LANG I, BRODOWICZ T, RYVO L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): 125-133.  
[11] LEFEBVRE J, GLEZERMAN IG. Kidney toxicities associated with novel cancer therapies [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(4): 233-240.  
[12] HOMSI J, DAUD AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors [J]. *Cancer Control*, 2007, 14(3): 285-294.  
[13] FOSTER RR. The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of glomerular disease [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2009, 113(1): e8-e15.  
[14] SORIA JC, MASSARD C, IZZEDINE H. From theoretical synergy to clinical supra-additive toxicity [J]. *J Clin Oncology*, 2009, 27(9):

- 1359-1361.
- [15] IZZEDINE H, ESCUDIER B, LHOMME C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center [J]. *Medicine*, 2014, 93(24): 333-339.
- [16] FRANCHINI M. Thrombotic microangiopathies: an update [J]. *Hematology*, 2006, 11(3): 139-146.
- [17] LUSCO MA, FOGO AB, NAJAFIAN B, et al. AJKD atlas of renal pathology: thrombotic microangiopathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(6): e33-e34.
- [18] MEJIA-VILET JM, CORDOVA-SANCHEZ BM, URIBE-URIBE NO, et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2017, 26(10): 1042-1050.
- [19] IZZEDINE H, SORIA JC, ESCUDIER B. Proteinuria and VEGF-targeted therapies: an underestimated toxicity? [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(5): 807-810.
- [20] EREMINA V, JEFFERSON JA, KOWALEWSKA J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [21] KIM YG, SUGA SI, KANG DH, et al. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(6): 2390-2399.
- [22] LI Z, ZHANG Y, YING MA J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2007, 50(4): 686-692.
- [23] VIGNEAU C, LORCY N, DOLLEY-HITZE T, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(2): 325-332.
- [24] MULLER-DEILE J, SCHIFFER M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy [J]. *J Pregnancy*, 2011, 2011: 176973.
- [25] CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, KIM YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 17(1): 3-18.
- [26] KEARNEY JB, KAPPAS NC, ELLERSTROM C, et al. The VEGF receptor flt-1 (VEGFR-1) is a positive modulator of vascular sprout formation and branching morphogenesis [J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4527-4535.
- [27] ERPENBECK L, DEMERS M, ZSENGELLER ZK, et al. ADAMTS13 endopeptidase protects against vascular endothelial growth factor inhibitor-induced thrombotic microangiopathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(1): 120-131.
- [28] ZHENG XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 211-225.
- [29] MANNUCCI PM, KARIMI M, MOSALAEI A, et al. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease) [J]. *Haematologica*, 2003, 88(4): 454-458.
- [30] IZZEDINE H, MANGIER M, ORY V, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 457-470.
- [31] FORSYTHE JA, JIANG BH, IYER NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(9): 4604-4613.
- [32] SANZ AB, SANCHEZ-NIÑO MD, RAMOS AM, et al. NF- $\kappa$ B in renal inflammation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(8): 1254-1262.
- [33] BERTELLI R, BONANNI A, CARIDI G, et al. Molecular and cellular mechanisms for proteinuria in minimal change disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 170.
- [34] HAYSLETT JP, KRASSNER LS, BENSCH KG, et al. Progression of "lipoid nephrosis" to renal insufficiency [J]. *N Engl J Med*, 1969, 281(4): 181-187.
- [35] ZHANG SY, KAMAL M, DAHAN K, et al. C-Mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(122): ra39.
- [36] ECHEVERRIA V, BURGESS S, GAMBLE-GEORGE J, et al. Sorafenib inhibits nuclear factor kappa B, decreases inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression, and restores working memory in APPswe mice [J]. *Neuroscience*, 2009, 162(4): 1220-1231.
- [37] NEW LA, MARTIN CE, SCOTT RP, et al. Nephin tyrosine phosphorylation is required to stabilize and restore podocyte foot process architecture [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2422-2435.
- [38] SIMONS M, SCHWARZ K, KRIZ W, et al. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(3): 1069-1077.
- [39] HUBER TB, HARTLEBEN B, KIM J, et al. Nephin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(14): 4917-4928.
- [40] JONES N, BLASUTIG IM, EREMINA V, et al. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes [J]. *Nature*, 2006, 440(7085): 818-823.
- [41] SENDEYO K, AUDARD V, ZHANG SY, et al. Upregulation of c-mip is closely related to podocyte dysfunction in membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 414-425.
- [42] GUAN F, VILLEGAS G, TEICHMAN J, et al. Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(2): F422-F428.
- [43] BERTUCCIO C, VERON D, AGGARWAL PK, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39933-39944.
- [44] LAMALICE L, HOULE F, HUOT J. Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(45): 34009-34020.
- [45] OSTALSKA-NOWICKA D, MALINSKA A, ZABEL M, et al. Nephrotic syndrome unfavorable course correlates with downregulation of podocyte vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(3): 472-478.
- [46] SISON K, EREMINA V, BAELDE H, et al. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10): 1691-1701.

(收稿日期: 2019-11-14)