

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1128.027\(2024-11-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1128.027(2024-11-08))

VEGF 及 VEGFR2 在儿童原发性肾病综合征中的价值研究*

李园园¹, 房有福^{1△}, 马璐娟², 董雪颖¹, 刘静¹, 殷常龙¹

(山东省第二医科大学附属潍坊市益都中心医院:1. 儿内科;2. 检验科, 山东青州 262500)

[摘要] **目的** 分析原发性肾病综合征(PNS)患儿血、尿血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)水平,并与 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)实验指标进行相关性分析。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月该院儿内科收治的未经激素治疗的 30 例 PNS 患儿为研究对象,根据糖皮质激素治疗效果将研究对象分为激素敏感型肾病综合征(SSNS)组($n=12$)和激素依赖型肾病综合征(SDNS)组($n=18$),另选取同期儿内科接诊的 20 例与 PNS 患儿性别和年龄匹配的健康儿童作为对照组。比较 3 组血、尿 VEGF 及 VEGFR2 水平差异,并分析其与实验指标的相关性。**结果** 与对照组比较,SDNS 组血 VEGF、尿 VEGF、BUN 水平升高,SSNS 组和 SDNS 组血 VEGFR2、尿 VEGFR2、24 h 尿蛋白定量、TC 水平升高,ALB 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血 VEGF 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$);尿 VEGF 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 Scr 水平呈负相关($P<0.05$);血 VEGF2 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$);尿 VEGF2 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血、尿 VEGF 和 VEGFR2 可作为 PNS 患儿早期诊断、预测及激素敏感性评估的新指标。

[关键词] 肾病综合征;血管内皮细胞因子;血管内皮细胞因子受体 2;足细胞;肾功能

[中图分类号] R726.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0464-05

Research on value of VEGF and VEGFR2 in children with primary nephrotic syndrome*

LI Yuanyuan¹, FANG Youfu^{1△}, MA Lujuan², DONG Xueying¹, LIU Jing¹, YIN Changlong¹

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Clinical Laboratory, Yidu Central Hospital, Shandong Second Medical University, Qingzhou, Shandong 262500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) in serum and urine of the children patients with primary nephrotic syndrome (PNS), and to conduct the correlation analysis on the experimental indexes of 24 h urine protein quantitation, blood albumin (ALB), total cholesterol (TC), blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Scr). **Methods** Thirty children patients with PNS without hormone treatment admitted and treated in this hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the study subjects and divided into the hormone sensitive nephrotic syndrome (SSNS) group ($n=12$) and steroid dependent nephrotic syndrome (SDNS) group ($n=18$) according to the cortical hormone treatment effect. Twenty healthy children with matched age and sex visiting in the pediatric department during the same period served as the control group. The differences of VEGF and VEGFR2 levels in blood and urine were compared among 3 groups and their correlation with the experimental indexes was analyzed. **Results** Compared with the control group, the blood VEGF level, urine VEGF and BUN levels in the SDNS group were increased, blood VEGFR2 and urine VEGFR2, 24 h urine protein quantitation and TC level in the SSNS group and SDNS group were increased, the ALB level was decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that blood VEGF level was positively correlated with the 24 h urine protein quantitation and TC level, and negatively correlated with the ALB level ($P<0.05$); the urine VEGF level was positively correlated with 24 urine protein quantitation and TC level, and negatively correlated with the Scr level ($P<0.05$); blood VEGF2 level was positively correlated with the 24 h urine protein quantitation and the TC level, and negatively correlated with the ALB level ($P<0.05$); the urine VEGF2 level was positively correlated with the 24 h urine protein quantitation and TC level, and negatively correlated with the ALB level ($P<0.05$). **Conclusion** The

* 基金项目:山东省潍坊市卫生健康委员会科研项目(WFWSJK-2021-166)。△ 通信作者, E-mail:fangyoufu2022@163.com。

blood and urine VEGF and VEGFR2 may serve as the novel indicators for the early diagnosis, prediction and hormone sensitivity evaluation in the children patients with PNS.

[Key words] nephrotic syndrome; vascular endothelial cytokines; vascular endothelial cytokine receptor 2; podocyte; renal function

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是小儿常见的肾小球疾病之一,是由于肾小球滤过膜对血浆白蛋白通透性增加,导致大量血浆白蛋白从尿中丢失,从而发生了一系列病理生理改变的综合征^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在内皮细胞分化、生成、增加血管通透性中起重要作用,但也会加重肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的蛋白尿^[2]。血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)是 VEGF 的其中一种受体,可以完全表达在内皮细胞上,而且 VEGF/VEGFR2 通路在肾脏血管形成中承担着重要角色^[3]。PNS 按激素治疗的反应分为激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS)、激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS)和激素依赖型肾病综合征(steroid dependent nephrotic syndrome, SDNS)。SSNS 常见的病理类型为微小病变型,而 SRNS 常见的病理类型为局灶阶段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)^[4]。肾组织活检是确诊 NS 病理类型的金标准,对指导治疗有重要意义,但其有创伤性,可能存留并发症,故有必要寻找敏感的 PNS 生物标志物以判断治疗效果和预后情况。因此,本研究旨在检测 PNS 患儿的血、尿 VEGF 和 VEGFR2 水平,并与 24 h 尿蛋白定量、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血清白蛋白(blood albumin, ALB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)的相关性分析,从而判断其在 PNS 患儿诊断及激素治疗中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月本院儿内科收治的未经激素治疗的 30 例 NS 患儿为研究对象。纳入标准:(1)经临床确诊为 PNS;(2)入组前未应用激素和免疫抑制剂治疗;(3)患儿法定监护人知情同意,签署同意书。排除标准:(1)继发性和先天性 NS;(2)不耐受糖皮质激素治疗或过敏;(3)严重感染;(4)血液、心脑血管系统疾病。选取同期 20 例本院儿内科

接诊的与 PNS 患儿性别和年龄匹配的健康儿童作为对照组。本研究获得所有研究对象法定监护人同意,签署知情同意书,并通过本院伦理委员会批准(审批号:YDCH2024-018)。

1.2 方法

1.2.1 诊断及激素治疗评估

PNS 诊断标准如下,(1)大量蛋白尿:24 h 尿蛋白定量 >50 mg/kg;(2)低蛋白血症:血清白蛋白 <25 g/L;(3)高脂血症:血胆固醇 >5.7 mmol/L;(4)不同程度的水肿^[1],符合以上标准,且排除继发性 NS。SSNS 诊断标准:足量泼尼松治疗超过 4 周后尿蛋白转阴。SDNS 诊断标准:对激素敏感,但连续两次激素减量或停药 2 周内复发。根据糖皮质激素治疗效果将研究对象分为 SSNS 组($n=12$)和 SDNS 组($n=18$)。

1.2.2 实验室检查

PNS 患儿治疗前及健康儿童采集静脉血 3 mL 注入 EP 管后室温下静置,待血液凝固后取上层液离心(1 000 r/min,离心 15 min)分离血清, -80 °C 保存待检。应用 ELISA 法检测 3 组血、尿 VEGF、VEGFR2 水平。VEGF ELISA 试剂盒(EK0539 25319114122)和 VEGFR2 ELISA 试剂盒(EK0544 25818117122)购自武汉博士德生物工程;罗氏 8000 型全自动生化分析仪检测 BUN、Scr、ALB、TC;放射免疫法(GC-1 200 γ 放射免疫计数器)检测 24 h 尿蛋白定量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;Pearson 检验分析相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

与对照组比较,SDNS 组血 VEGF、尿 VEGF、BUN 水平升高,SSNS 组和 SDNS 组血 VEGFR2、尿 VEGFR2、24 h 尿蛋白定量、TC 水平升高,ALB 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

项目	对照组($n=20$)	SSNS 组($n=12$)	SDNS 组($n=18$)	$\chi^2/H/F$	P
男/女(n/n)	12/8	9/3	14/4		0.497
年龄 $[M(Q_1, Q_3)]$,岁	2.50(2.00,5.00)	4.50(2.25,8.00)	3.50(2.00,6.00)	2.088	0.352
身高($\bar{x} \pm s$),cm	87.80 \pm 10.84	95.33 \pm 13.02	95.67 \pm 15.62	2.047	0.140
血 VEGF $[M(Q_1, Q_3)]$,pg/mL	270.69(50.21,458.45)	490.14(403.32,503.27)	580.69(521.30,599.78) ^a	15.238	<0.001
尿 VEGF $[M(Q_1, Q_3)]$,pg/mL	114.13(11.51,195.06)	175.25(136.21,198.81)	233.08(153.27,514.86) ^a	10.610	0.005

续表 1 3 组一般资料比较

项目	对照组(n=20)	SSNS 组(n=12)	SDNS 组(n=18)	$\chi^2/H/F$	P
血 VEGFR2[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	12 354.37(10 059.22,14 230.67)	21 256.09(12 353.02,22 637.08) ^a	20 877.11(15 485.82,23 405.01) ^a	21.258	<0.001
尿 VEGFR2[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	233.86(201.74,384.55)	983.89(705.67,1 373.77) ^a	1 190.22(854.52,1 472.08) ^a	18.457	<0.001
24 h 尿蛋白定量[M(Q ₁ ,Q ₃),g]	0.06(0.05,0.07)	2.00(1.46,3.14) ^a	3.50(2.00,4.90) ^a	36.426	<0.001
ALB[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	44.80(43.58,46.33)	22.20(19.30,23.83) ^a	20.40(18.98,22.38) ^a	31.636	<0.001
BUN[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	3.30(2.40,4.83)	3.36(2.42,4.55)	4.65(3.43,6.15) ^a	7.402	0.025
Scr[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L]	25.35(24.00,29.25)	26.65(21.80,36.13)	26.55(20.83,42.33)	0.206	0.902
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.58 \pm 0.71	11.59 \pm 2.07 ^a	10.18 \pm 2.44 ^a	93.914	<0.001

^a: P<0.05,与对照组比较。

2.2 各实验指标与血、尿 VEGF 及 VEGFR2 之间的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,血 VEGF 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$);尿 VEGF 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 Scr 水平呈负相关($P<0.05$);血 VEGF2 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$);尿 VEGF2 水平与 24 h 尿蛋白定量、TC 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 各实验指标与血、尿 VEGF 及 VEGFR2 之间的相关性分析(r)

项目	血 VEGF	尿 VEGF	血 VEGFR2	尿 VEGFR2
24 h 尿蛋白定量	0.433 ^a	0.417 ^a	0.577 ^a	0.452 ^a
ALB	-0.418 ^a	-0.226	-0.500 ^a	-0.447 ^a
BUN	0.061	-0.012	-0.046	0.103
Scr	0.074	-0.316 ^a	-0.062	0.089
TC	0.438 ^a	0.327 ^a	0.565 ^a	0.669 ^a

^a: P<0.05。

3 讨 论

PNS 的临床特点是存在明显的蛋白尿、低白蛋白血症和水肿。约 90% 1~10 岁的患儿和 50% 10 岁以上的患儿最初是 PNS,大多数 PNS 对激素治疗有反应,80%~90% 的患儿复发,其中近 50% 为激素频繁复发,并可能成为激素依赖。有激素耐药或激素依赖临床病程的患儿需要额外的免疫抑制治疗,对激素有反应的患儿总体预后良好。约 1/3 的儿童在儿童期被诊断为 PNS,特别是那些病情较严重的患儿,在成年后可能复发^[5]。PNS 有许多不同的原因,但它们有一个共同的病理生理特征,即由于肾小球滤过屏障的缺陷,尿中大量蛋白质丢失^[6]。

VEGF 可增加血管的通透性,可以提升组织液的渗透压,从而使得血浆蛋白渗出至血管外,也分布于肾小球足细胞及肾小管上皮细胞,参与 PNS 蛋白尿形成过程,还能够促进内皮细胞的增生、迁移,甚至改变其基因表达^[7-8],在激素敏感的病例中,激素可以降低血、尿 VEGF 水平^[2]。VEGFR2 是 VEGF-A 的主要配体,VEGF-A 可以与足细胞内的 Nephrin 结合,从而影响足细胞的肌动蛋白细胞骨架,导致足突结构的改变。有报道显示,刺激 VEGF/VEGFR2 通路可

加重肾损伤^[9],而在动物实验中,阻断 VEGFR2 已被证明可改善肾损伤^[9-10]。本研究显示,SSNS 组和 SDNS 组血、尿 VEGFR2 水平高于对照组,而血、尿 VEGF 水平仅在 SDNS 组中明显高于对照组,证实了 VEGF/VEGFR2 通路参与 PNS 的发生,且血、尿 VEGF 和 VEGFR2 水平均明显升高提示患儿为 SDNS 的可能性大,且此类患儿后期肾脏病理类型发展为 FSGS 的概率也高。

有大鼠实验指出,VEGF/VEGFR2 信号通路主要是通过 VEGF 与其受体相结合行信号传递,从而发挥生物学效应。因此抑制大鼠升高的 VEGF 与其受体 VEGFR2 的结合,可升高 Nephrin 的表达和降低瞬时受体电位阳离子通道 Canonical 亚族成员 6 (transient receptor potential canonical 6,TRPC6) 的表达,改善大鼠足细胞损伤,降低大鼠 24 h 尿蛋白及血 BUN 水平^[11]。本研究也发现,BUN 水平升高提示患儿为 SDNS 的可能性大。有研究发现,VEGF/VEGFR2 通路可由前列腺素 E2 (production of prostaglandin E2,PGE2) 介导,并对于肾小球微血管的维持起着至关重要的作用,它可以控制肾血管内皮活化和血栓形成状态,进而导致肾小球滤过屏障异常^[12]。在临床病例中,PNS 患儿由于肾小球滤过屏障障碍,尿蛋白丢失的越多,ALB 会越低,从而引发水肿,甚至出现高血压。明显水肿、高血压、严重低蛋白血症的患儿病理类型为 FSGS 的概率高^[13]。本研究发现,患儿血、尿 VEGF 及 VEGFR2 水平与 24 h 尿蛋白定量呈正相关,与 ALB 呈负相关,说明在 PNS 患儿中血、尿 VEGF 和 VEGFR2 水平升高,提示患儿的尿蛋白排泄增加,与此同时患儿 ALB 丢失增加,故 VEGF/VEGFR2 通路对 PNS 患儿的肾脏起到关键性调节作用,可以通过检测 PNS 患儿中血、尿 VEGF 和 VEGFR2 及 BUN 水平,预测患儿尿蛋白排泄量和 ALB 丢失的趋势,从而预测 PNS 患儿对激素的敏感程度,同时结合患儿肾功能判断病情及预后。

肾小球滤过膜由外向内分为脏层上皮细胞(足细胞)、基底膜、有窗孔的毛细血管内皮细胞。足细胞及其足突上可以表达功能性 VEGFR2,故 VEGFR2 是肾脏的重要靶点。狭缝隔膜的基本跨膜蛋白是 Nephrin 蛋白,VEGF-A 与足突上的 VEGFR2 复合物在足细胞上结合,通过足细胞肌动蛋白及其细胞骨架将其信号进行传递,调节狭缝横膈膜的性能和保持肾

小球滤过屏障的平衡^[13-14]。肾小球滤液携带 VEGF 可以逆流入内皮细胞内,足细胞可以通过对 VEGF-A 的旁分泌及自分泌作用进行调节,从而影响肾小球滤过膜的发育和完整性。在肾皮质中,肾小管也表达 VEGF-A^[14-15]。有临床资料显示, FSGS 患儿应用 VEGF 抑制剂后,在不应用激素的前提下,病情得以改善^[16],本研究结果符合此项观点。本研究发现, PNS 患儿血、尿 VEGF、VEGFR2 水平与 24 h 尿蛋白定量呈正相关,而血、尿 VEGFR2 水平与 ALB 水平呈负相关。说明 PNS 患儿血 VEGFR2 水平与尿 VEGFR2 水平的变化趋势相似,从而也证实了 VEGFR2 可以通过肾小球滤过膜进入尿液,同时在肾小管中也有表达,也证实了 VEGF/VEGFR2 通路也可以在肾小球和肾小管中表达。

然而有研究发现,血栓性微血管病变的肾损伤患者应用 VEGF 抑制剂后,可导致高血压、蛋白尿、慢性肾损伤和肾小球疾病恶化^[17]。有学者指出,严格调控 VEGF-A 是建立和维持正常肾小球滤过膜所必需的,应用 VEGF 和 VEGFR2 抑制剂可以加重肾损伤,引发尿蛋白^[18]。还有动物实验发现,给予小鼠 VEGF/VEGFR2 通路抑制剂,可以使小鼠产生大量蛋白尿,小鼠肾活检的肾脏病理类型为微小病变或 FSGS^[3]。在正常肾脏中,VEGF-A 主要由足细胞产生并与内皮细胞表面的 VEGFR2 结合以维持其结构及内皮细胞的功能^[19]。VEGF-A 抑制剂可以通过阻断 VEGF-A/VEGFR2 通路后,出现相关的肾损伤与内皮损伤,同时也伴足细胞损伤。VEGF 抑制剂贝伐单抗可以引发高血压、蛋白尿、肾功能障碍、肾毒性和肾小球疾病^[20-21],肾毒性是由于血栓形成微血管病变所致,同时 PNS 患儿血压升高及大量蛋白尿会加重 VEGF 消耗^[22-23],本研究也证实了此项观点。本研究发现, PNS 患儿尿 VEGF 水平和 Scr 水平呈负相关, PNS 患儿尿 VEGF 水平越高, Scr 水平越低,故而肾功能越差。这说明通过同时检测血及尿 VEGF、VEGFR2 水平,可以帮助一些判断 PNS 患儿肾功能的情况及其相应的预后情况,也说明 VEGF 在某种程度上可以反映儿童的肾功能,完全抑制 VEGF 可加重肾损伤。

VEGF/VEGFR2 通路可促进延缓肾纤维化和改善肾功能^[24]。有研究表明, VEGF-A/VEGFR2 抑制剂通过介导足细胞和内皮细胞之间的异常串扰,突发中断 VEGF-A/VEGFR2 通路^[25]。VEGF/VEGFR2 通路在肿瘤新生血管生成过程中也起关键性作用。肿瘤微环境中免疫抑制的诱导可致 VEGF 水平过高^[26]。阻断 VEGF 功能的药物舒法替尼,除了抗癌作用外,还可能出现各种副作用,包括高血压、蛋白尿、血栓性微血管病、肾毒性、致命性心脏疾病等^[27-28]。VEGF-A 和 VEGF-C 对维持肾小球内皮细胞、足细胞和肾小管上皮细胞的生理功能至关重要,阻断 VEGF 信号通路可能通过以下机制导致免疫性肾病的发生:(1)激活细胞毒性 T 细胞;(2)减少 Treg 细胞数量;(3)诱导免疫 Th1 的偏斜和 M1 巨噬细胞

极化;(4)促进树突状细胞成熟和抗原提呈;(5)诱导补体级联激活。因此,免疫抑制和补体抑制治疗可以缓解 VEGF 信号通路抑制剂相关的肾脏疾病。肾靶向补充 VEGF 可能治疗与 VEGF 阻滞剂相关的肾脏疾病^[29-30]。以上研究均说明血、尿 VEGF 水平可维持儿童肾脏的正常功能,应用 VEGF 抑制剂或抑制 VEGF/VEGFR2 通路,在一定程度上会加重肾损伤。

综上所述,血、尿 VEGF 和 VEGFR2 水平对 PNS 患儿的早期诊断有提示意义,也是反映 PNS 患儿尿蛋白排泄水平、ALB 下降水平及判断 PNS 患儿激素敏感性的新指标,在一定程度上还可以维持儿童正常肾脏功能,这为 PNS 患儿未来的靶向治疗提供了新方向。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发、依赖肾病综合征诊治循证指南[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [2] RUSLIE R H, DARMADI D, SIREGAR G A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and Neopterin levels in children with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Med Arch, 2021, 75(2): 133-137.
- [3] OZAWA M, OHTANI H, KOMATSUDA A, et al. VEGF VEGFR2 inhibitor associated hyaline occlusive glomerular microangiopathy: a Japanese single center experience[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(11): 1193-1202.
- [4] 刘青, 朱军, 唐国英, 等. 肾病综合征患儿血清 ET-1、SDC-1 水平及其与激素治疗反应的相关性研究[J]. 天津医药, 2023, 51(4): 413-417.
- [5] MATTOO T K, SANJAD S. Current understanding of Nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Clin North Am, 2022, 69(6): 1079-1098.
- [6] POLITANO S A, COLBERT G B, HAMIDUZ-ZAMAN N. Nephrotic syndrome[J]. Prim Care, 2020, 47(4): 597-613.
- [7] 陈青, 董泽舞, 罗妍妍. 原发性肾病综合征患儿 VEGF、Hcy 水平及其与急性肾损伤的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(4): 70-73.
- [8] MENON R, OTTO E A, BARISONI L, et al. Defining the molecular correlate of arteriolar hyaline sclerosis in kidney disease progression by integration of single cell transcriptomic analysis and pathology scoring [EB/OL]. medRxiv. (2023-08-23) [2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37398386/>.
- [9] XU J, LIU Y, YANG F, et al. Mechanistic characterization of a Drosophila model of paraneoplastic

- plastic nephrotic syndrome[J]. *Nat Commun*, 2024,15(1):1241.
- [10] WANG X,JIANG L,LIU X Q, et al. Paeoniflorin binds to VEGFR2 to restore autophagy and inhibit apoptosis for podocyte protection in diabetic kidney disease through PI3K-Akt[J]. *Phytomedicine*,2022,106:154400.
- [11] 朱晓娜,王玉环,吴娟娟,等. VEGF 及 TRPC6 的表达与糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的相关机制[J]. *南方医科大学学报*,2018,38(3):296-304.
- [12] LIU D,DING Q,DAI D F, et al. Loss of diacylglycerol kinase ϵ causes thrombotic microangiopathy by impairing endothelial VEGFA signaling[J]. *JCI Insight*,2021,6(9):e146959.
- [13] 罗洁,戚月,李晶,等. TFEB 通路和自噬与 IgA 肾病临床进程的相关性研究[J]. *重庆医学*,2024,53(3):411-417.
- [14] 吴瑶,柯本,房向东,等. VEGF-A 在肾脏疾病中的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*,2022,62(1):89-94.
- [15] 唐君平,罗萍萍,黄洁平,等. 表现为少量蛋白尿脂蛋白肾病 1 例并文献复习[J]. *重庆医学*,2023,52(2):318-320.
- [16] KAKESHITA K,KOIKE T,IMAMURA T, et al. Nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis induced by intravitreal injections of vascular endothelial growth factor inhibitor[J]. *Intern Med*,2020,59(23):3051-3054.
- [17] HANNA R M,TRAN N T,PATEL S S, et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury induced after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors VEGF blockade-related TMA[J]. *Front Med*,2020,7:579603.
- [18] YAMADA R,OKAWA T,MATSUO K, et al. Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab:a case report[J]. *BMC Nephrol*,2019,20(1):14.
- [19] 余杨,吴洪坤,罗永金,等. 细胞直接接触对新生血管生成调控作用的研究[J]. *重庆医学*,2022,51(6):920-923.
- [20] JAIMES E A. Renal toxicity of systemic therapy for renal cell carcinoma[J]. *Semin Nephrol*,2020,40(1):49-58.
- [21] OBARA S,INOUE T,WATANABE Y, et al. A case of anti-vascular endothelial growth factor therapy-related nephrotic syndrome with marked intraglomerular macrophage infiltration[J]. *Cureus*,2023,15(12):e50496.
- [22] HANNA R M,AHDOOT R S,KIM M, et al. Intravitreal vascular endothelial growth factors hypertension, proteinuria, and renal injury: a concise review[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2022,31(1):47-56.
- [23] HANNA R M,LOPEZ E A,HASNAIN H, et al. Three patients with injection of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent exacerbation of chronic proteinuria and hypertension[J]. *Clin Kidney J*,2019,12(1):92-100.
- [24] DONG H,ZHOU Y,WANG Y, et al. The protective role of intermedin in promoting angiogenesis during renal fibrosis[J]. *Gene*,2019,10:688;34-43.
- [25] GU X,ZHANG S,ZHANG T. Abnormal crosstalk between endothelial cells and podocytes mediates tyrosine kinase inhibitor (TKI)-induced nephrotoxicity[J]. *Cells*,2021,10(4):869.
- [26] STACHYRA-STRAWA P,SZATKOWSKA-SI-ECZEK L,CISEK P, et al. Cardiac and nephrological complications related to the use of antiangiogenic and anti-programmed cell death protein 1 receptor/programmed cell death protein 1 ligand therapy[J]. *Genes*,2024,15(2):177.
- [27] ZHU W,WANG W,SHI Y, et al. Surufatinib-induced renal thrombotic microangiopathy: first case report and review of literature[J]. *Virchows Arch*,2023,483(4):561-567.
- [28] KIKUCHI Y,ODASHIMA Y,YOSHIKAWA K, et al. Renal thrombotic microangiopathy and nephrotic proteinuria induced by intravitreal injection of afibercept for diabetic macular edema[J]. *BMC Nephrol*,2022,23(1):348.
- [29] TONOOKA A,OHASHI R. Current trends in anti-cancer molecular targeted therapies: renal complications and their histological feature[J]. *J Nippon Med Sch*,2022,89(2):128-138.
- [30] LI J,LI X L,LI C Q. Immunoregulation mechanism of VEGF signaling pathway inhibitors and its efficacy on the kidney[J]. *Am J Med Sci*,2023,366(6):404-412.