

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01140

塞来昔布通过抑制 COX-2 活性抑制 Han:SPRD 大鼠肾囊肿生长

许涛^{1,2}, 王素霞^{1,3}, 叶朝阳¹, 梅长林^{1*}

1. 第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海 200003

2. 济南军区总医院肾内科, 济南 250031

3. 济南军区总医院血液净化科, 济南 250031

[摘要] **目的:** 观察塞来昔布 (celecoxib, CXB) 对常染色体显性遗传性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 模型 Han:SPRD 大鼠肾囊肿生长的作用, 探讨其可能的作用机制。 **方法:** 3 周龄杂合 (cy/+) Han:SPRD 大鼠随机分成 3 组 ($n=19$): 小剂量 ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、大剂量 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) CXB 作用组及空白对照组。大鼠饲养至 16 周龄, 称取体质量 (TBW) 及双肾质量 (2K), 计算 2K/TBW; 取肾组织行 H-E 染色及特殊染色, 观察肾间质炎细胞浸润程度, 测定囊肿指数、纤维化指数; 采用免疫荧光共聚焦扫描法检测肾组织环氧化酶 (COX)-2、增殖细胞核抗原 (PCNA) 共染的荧光斑表达丰度, 采用 Western 印迹法检测肾组织 COX-2、PCNA 蛋白表达量。 **结果:** 小剂量 CXB 作用组大鼠 2K/TBW 低于空白对照组, 差异有统计学意义 [$(1.10 \pm 0.009)\%$ vs $(1.33 \pm 0.02)\%$, $P < 0.05$]。与空白对照组相比, 小剂量、大剂量 CXB 作用组大鼠肾间质炎细胞浸润程度评分减轻 [(2.6 ± 0.26) 、 (2.8 ± 0.31) vs (3.7 ± 0.33) , $P < 0.05$], 肾囊肿指数 [(42.9 ± 6.56) 、 (47.1 ± 7.28) vs (64.8 ± 6.71)]、纤维化指数 [(11.2 ± 2.63) 、 (10.1 ± 3.30) vs (16.3 ± 4.16)] 明显降低 ($P < 0.05$)。小剂量 CXB 作用组大鼠肾组织 COX-2、PCNA 共染的荧光斑强度较空白对照组明显减弱, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与空白对照组相比, 小剂量、大剂量 CXB 作用组大鼠肾组织 COX-2 [(0.326 ± 0.011) 、 (0.409 ± 0.008) vs (0.814 ± 0.012) , $P < 0.05$]、PCNA 表达量明显降低 [(0.763 ± 0.051) 、 (0.925 ± 0.042) vs (0.988 ± 0.031) , $P < 0.05$]。 **结论:** 3、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 塞来昔布可能通过抑制 COX-2 活性, 减轻炎细胞浸润而发挥抑制 Han:SPRD 大鼠肾囊肿生长的作用。

[关键词] 塞来昔布; 环氧化酶 2; 常染色体显性多囊肾; 囊肿; 细胞增殖

[中图分类号] R 692.14

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2009)10-1140-05

Celecoxib inhibits proliferation of Han:SPRD rat renal cyst through inhibiting COX-2 activity

XU Tao^{1,2}, WANG Su-xia^{1,3}, YE Chao-yang¹, MEI Chang-lin^{1*}

1. Department of Nephrology, Kidney Disease Research Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Nephrology, General Hospital of PLA, Ji'nan Military Area Command, Jinan 250031

3. Department of Hemodialysis, General Hospital of PLA, Ji'nan Military Area Command, Jinan 250031

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of celecoxib (CXB), a specific COX-2 inhibitor, on the proliferation of Han:SPRD-cy rats' renal cyst, and to probe into the related mechanism. **Methods:** Totally 57 3-week-old male Han:SPRD heterozygous (cy/+) rats were randomly divided into 3 groups ($n=19$): control group (fed with normal forage), low dosage CXB group ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and high dosage CXB ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) treatment groups. The animals and their bilateral kidneys were weighed; the 2-kidney weight/total body weight (2K/TBW) ratio was calculated. The renal cystic index (CI), fibrosis index, and inflammatory cell infiltration in interstitium were observed by pathologic renal tissue slices. The co-expression of PCNA and COX-2 was analyzed by double immunofluorescence labeling technique and laser scanning confocal microscopy. The expression of PCNA and COX-2 protein was examined by Western blotting analysis. **Results:** The 2K/TBW ratio of the low dosage group [$(1.10 \pm 0.009)\%$] was significantly lower than that of the control group [$(1.33 \pm 0.02)\%$] at the 16-week old, ($P < 0.05$). Compared with the control group, the inflammatory cell infiltration in other two groups was

[收稿日期] 2009-04-14

[接受日期] 2009-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金 (30330640, 30271523, 30570867). Supported by National Natural Science Foundation of China (30330640, 30271523, 30570867).

[作者简介] 许涛, 博士, 主治医师. E-mail: taouxu@163.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885411, E-mail: chlmei1954@126.com

significantly decreased ($[2.6 \pm 0.26], [2.8 \pm 0.31]$ vs $[3.7 \pm 0.33]$), $P < 0.05$). The fluorescence intensities of COX-2, PCNA in the low dosage CXB group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the other two groups had significantly decreased expression of COX-2 ($[0.326 \pm 0.011], [0.409 \pm 0.008]$ vs $[0.814 \pm 0.012]$, $P < 0.05$) and PCNA ($[0.763 \pm 0.051], [0.925 \pm 0.042]$ vs $[0.988 \pm 0.031]$, $P < 0.05$). **Conclusion:** CXB at $3, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ can reduce inflammatory cell infiltration and inhibit the proliferation of Han:SPRD rat's renal cyst, probably through inhibition of COX-2.

[KEY WORDS] celecoxib; cyclooxygenase 2; autosomal dominant polycystic kidney; cysts; cell proliferation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1140-1144]

常染色体显性遗传性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是最常见的肾脏遗传性疾病, 发病率约为 $1/1\ 000 \sim 1/400$, 主要病理特征为双肾广泛囊肿形成, 囊肿进行性长大, 最终破坏肾脏的结构和功能^[1]。感染在 ADPKD 疾病进展中起着至关重要的作用, 囊肿生长过程中, 囊肿上皮细胞分泌大量炎症因子, 这些炎症因子又促进囊肿增殖, 最终导致肾小管间质炎细胞浸润、纤维化^[2-7]。

我们的前期研究^[8]发现特异性环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂——塞来昔布 (celecoxib, CXB) 体外能有效抑制囊肿衬里上皮细胞增殖, 抑制作用与其部分阻断 MAPK 信号转导通路有关。本研究在前期研究的基础上进一步探讨 CXB 对在体 ADPKD 模型大鼠肾囊肿增殖的影响, 并探讨其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 兔抗大鼠 COX-2 (sc-7951)、小鼠抗大鼠 PCNA (sc-25280) 均为 Santa Cruz 公司产品, 异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记山羊抗兔 IgG 和罗丹明 (TRITC) 标记山羊抗兔 IgG 分别为 Dako 公司和上海康成生物有限公司产品, 辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 羊抗兔和 HRP 兔抗小鼠二抗为北京中山生物技术有限公司产品。

1.2 动物分组及处理 Han:SPRD 大鼠于 2003 年从美国 Mayo Clinic 医学院引进, 第二军医大学 SPF 级动物实验中心饲养、繁殖。选取 57 只杂合 (cy/+) 第 4 代雄性、3 周龄、体质量约 $(68.5 \pm 16.6) \text{ g}$ 大鼠, 随机分为 3 组 ($n=19$) 进行实验, 每只分笼饲养。根据预实验结果, 平均每只大鼠每日摄入 10% 体质量的饲料, 拟给药剂量为 0、3、10 mg/kg, 因此按 0、30、100 mg/kg 的比例与饲料均匀搅拌、混合, 制成对照组、小剂量 CXB 作用组和大剂量 CXB 作用组 3 种饲料组, ^{60}Co 辐照 24 h 以达到灭菌消毒作用。进

SPF 级动物中心时紫外线消毒 30 min, 褪去外包装袋。每只每天给料量相等, 进行实验。CXB 为美国 Pfizer 公司产品, 按照后续给药中塞来昔布的含量分为空白对照组 ($0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、小剂量 CXB ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和大剂量 CXB ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 作用组。喂食 13 周后注射戊巴比妥 (40 mg/kg) 麻醉大鼠, 取出双肾, 去除肾脏包膜, 分析天平称取肾质量、体质量, 计算双肾质量/体质量 (2K/TBW), 甲醛溶液固定肾组织, 乙醇系列脱水并包埋, 进行 $3 \mu\text{m}$ 厚的连续切片, 清洁玻片作常规 H-E 染色和特染染色。 -80°C 冻存肾组织, 涂多聚赖氨酸玻片作冰冻切片。正常 3 周龄雄性 SD 大鼠 19 只 (第二军医大学实验动物中心), 体质量 $(63.1 \pm 10.3) \text{ g}$ 。

1.3 肾组织病理学观察及分析 取组织切片行 H-E、PAS 和 Masson 染色。分别采用 H-E 染色和 PAS 染色切片分析囊肿指数 (cyst index) 和炎细胞浸润程度; 采用 Masson 染色切片分析纤维化指数 (fibrosis index)^[9]。囊肿指数: IDA-2000 图文分析软件测定 H-E 染色切片每个视野囊肿腔所占面积百分比; 纤维化指数: IDA-2000 图文分析 Masson 染色切片上每个视野中被染成蓝绿色的胶原纤维占肾实质的面积百分比。肾脏间质炎细胞浸润评分: PAS 染色切片中 0 分为没有浸润, 1 分为局灶轻度浸润, 2 分为局灶中度浸润, 3 分为弥漫轻度浸润, 4 分为弥漫中重度浸润。每组随机取 5 只大鼠肾脏切片各观察 20 个视野, 计算平均值。

1.4 免疫荧光共聚焦扫描法检测肾组织 COX-2、增殖细胞核抗原 (PCNA) 荧光表达丰度 冰丙酮固定 15 min, PBS 冲洗 $3 \text{ min} \times 3$ 次, PBS 稀释兔抗大鼠 COX-2 和小鼠抗大鼠 PCNA 一抗至适当终浓度 $1:200$, 分别滴加抗体稀释液于组织切片上, 阴性对照滴加 PBS, 置于湿盒中, 4°C 孵育过夜。PBS 冲洗 $3 \text{ min} \times 3$ 次, 以 PBS $1:30$ 稀释 FITC-山羊抗兔 IgG, 滴加于组织切片上, 室温下避光孵育 20 min,

PBS 冲洗 3 min×3 次,滴加 1 : 20 稀释的 TRITC-山羊抗兔 IgG,室温下避光孵育 20 min,PBS 冲洗 3 min×3 次,缓冲甘油封片,于激光共聚焦显微镜 (Leica) 下观察荧光斑强度,COX-2 染色阳性为绿色光斑,PCNA 阳性为红色光斑,两者共染为橙色。

1.5 Western 印迹法检测肾组织 COX-2 和 PCNA 蛋白表达 从液氮罐中取出短暂冻存的肾组织标本,称质量 100 mg 肾组织剪碎,加入 1 ml 预冷的 RIPA 缓冲液,置冰上充分匀浆,4℃,14 000×g 离心 20 min,上清即为组织总蛋白,BCA 蛋白测定试剂盒(美国 Pierce 公司产品)测定每组蛋白浓度,取 60 μg 总蛋白行丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE,分离胶浓度 12%),100 V 电转 2 h 至硝酸纤维素膜,5%脱脂奶粉封闭 1 h,分别加入兔抗大鼠 COX-2 (1 : 200),小鼠抗大鼠 PCNA(1 : 1 000)4℃孵育过夜,洗膜,分别加入 HRP 羊抗兔二抗和 HRP 兔抗小鼠二抗(1 : 2 000),室温轻摇 2 h,洗膜,加入 ECL 反应液,暗室显色 5 min,压片 3 min,显影,定影后将胶片扫描,蛋白条带的光密度(D)值采用 Smart View

Analysis Program 测定。在同一张膜上测定 GAP-DH(上海康成)蛋白表达作为参照。每组实验至少重复 3 次。

1.6 统计学处理 采用 SAS 6.12 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验、方差分析和相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 实验过程中各组大鼠均无死亡,摄食和摄水量均无统计学差异。小剂量 CXB 作用组大鼠 2K/TBW 低于空白对照组,差异有统计学意义 [$(1.10 \pm 0.009)\% vs (1.33 \pm 0.02)\%$, $P < 0.05$]; 大剂量 CXB 作用组 2K/TBW 为 $(1.221 \pm 0.452)\%$,低于空白对照组,但差异无统计学意义 ($P = 0.08$)。

2.2 肾脏病理改变程度 结果(图 1、表 1)表明:与空白对照组相比,小剂量、大剂量 CXB 作用组大鼠多囊肾囊肿缩小,肾间质炎细胞浸润程度减轻,肾囊肿指数、纤维化指数明显降低($P < 0.05$)。

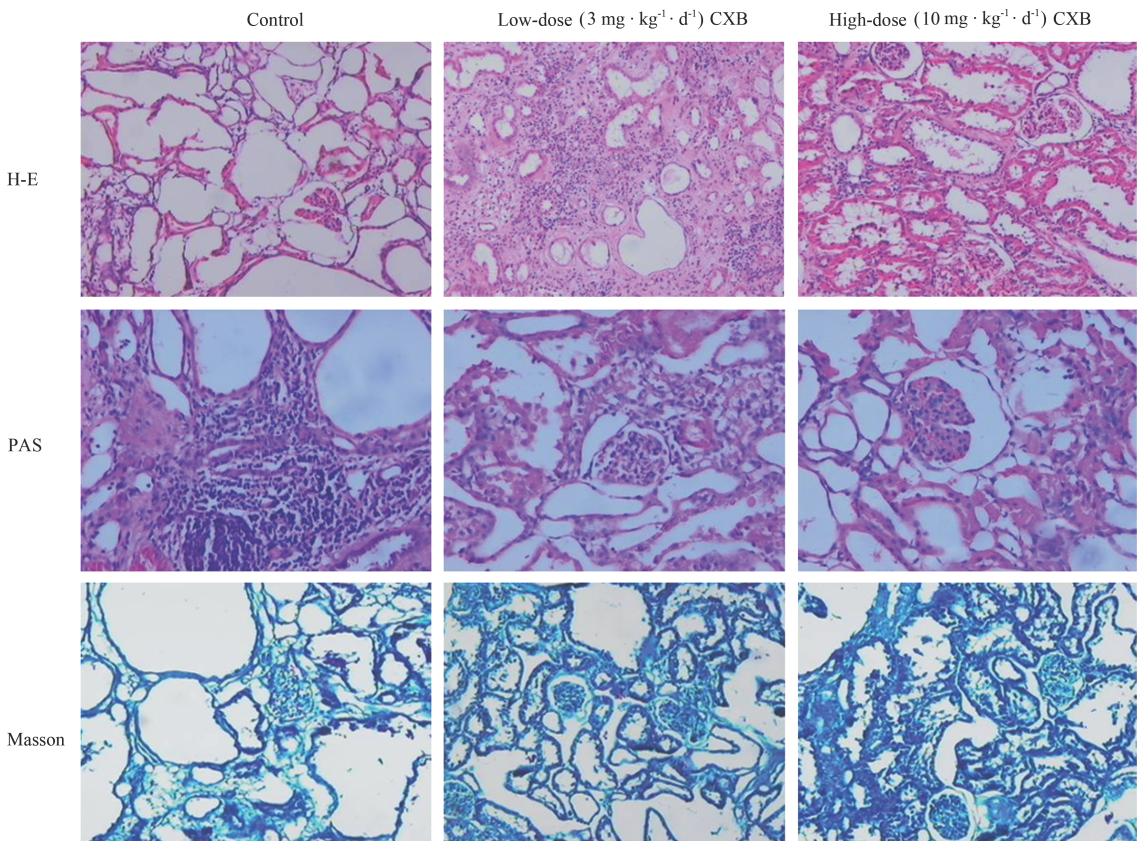


图 1 各组大鼠肾脏组织病理学改变

Fig 1 Pathologic changes of renal tissues of Han:SPRD rats in each group

Original magnification: ×100(H-E, Masson staining); ×200(PAS staining)

表 1 各组大鼠肾囊肿的增殖指标

Tab 1 Proliferation index in renal cysts of Han:SPRD rats in each group

Group	Cyst index	Fibrosis index	(n=19, $\bar{x} \pm s$)
			Inflammatory cells infiltration in renal interstitium
Control	64.8 ± 6.71	16.3 ± 4.16	3.7 ± 0.33
CXB			
Low dose	42.9 ± 6.56**	11.2 ± 2.63*	2.6 ± 0.26*
High dose	47.1 ± 7.28*	10.1 ± 3.30**	2.8 ± 0.31*

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs control group

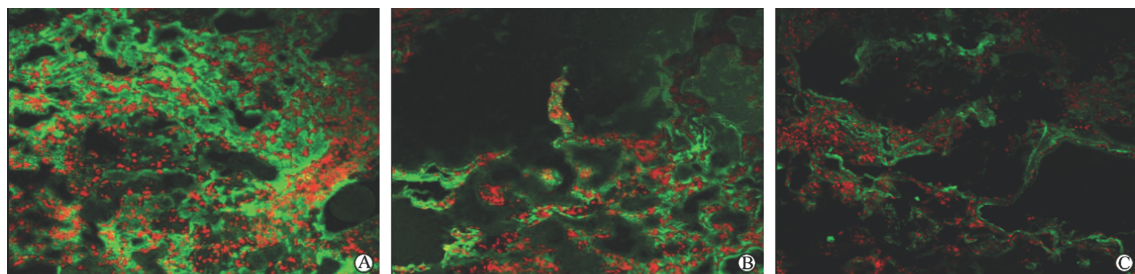


图 2 各组大鼠肾组织 COX-2、PCNA 共表达免疫荧光染色

Fig 2 COX-2 and PCNA co-expression in renal tissues of Han:SPRD rats in each group using immunofluorescence staining

A: Control group; B: Low-dose CXB group; C: High-dose CXB group. Original magnification: × 4 000

2.4 大鼠肾组织 COX-2、PCNA 蛋白的表达 结果(表 2、图 3)表明:COX-2 在正常大鼠肾组织仅微量表达,空白对照组大鼠高表达,小剂量、大剂量 CXB 作用组 COX-2 表达显著下调 (P < 0.05); PCNA 在正常大鼠肾组织仅微量表达,空白对照组显著高表达,小剂量、大剂量 CXB 作用组 PCNA 表达显著下调 (P < 0.05)。

2.3 大鼠肾组织 COX-2、PCNA 免疫荧光染色 结果(图 2)表明:空白对照组髓质出现 COX-2、PCNA 共染橙色区域;小剂量、大剂量 CXB 作用组 COX-2、PCNA 共染区域主要分布于肾小管周围,间质也有少量分布。IDA-2000 图文分析软件随机采集各组 5 个视野,分析光密度值,统计结果显示:小剂量组 (0.326 ± 0.011) 和大剂量组 (0.409 ± 0.008) 的荧光强度均较空白对照组 (0.814 ± 0.012) 显著减弱,差异有统计学意义 (P < 0.05)。

表 2 大鼠肾组织 COX-2、PCNA 蛋白的表达

Tab 2 COX-2 and PCNA expression in rat renal tissues

Group	(n=19, $\bar{x} \pm s$)	
	COX-2	PCNA
Normal control	0.106 ± 0.014	0.553 ± 0.044
Blank control	0.814 ± 0.012*	0.988 ± 0.031*
Low dose CXB	0.326 ± 0.011*△	0.763 ± 0.051*△
High dose CXB	0.409 ± 0.008*△	0.925 ± 0.042*△

* P < 0.05 vs Normal control group; △ P < 0.05 vs Blank control group

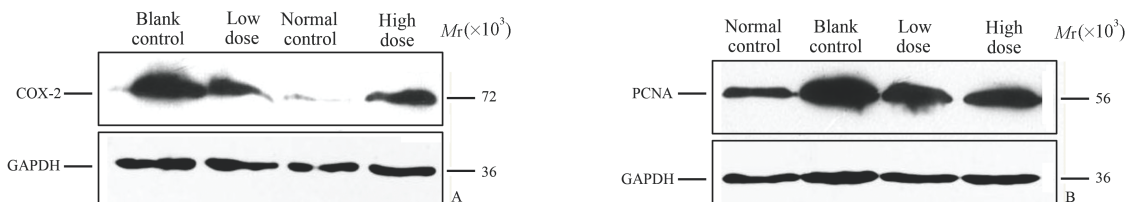


图 3 Western 印迹检测各组大鼠肾组织 COX-2(A)、PCNA(B) 蛋白的表达

Fig 3 COX-2(A) and PCNA(B) expression in rat renal tissues in each group using Western blotting analysis

3 讨论

本研究发现 16 周龄杂合子大鼠肾脏体积较同周龄正常大鼠增大,肾脏满布大小不一的囊肿,表面粗糙呈沙砾状,髓质所占比例增高,皮质受挤压;16 周龄小剂量组 2K/TBW 显著低于空白对照组 (P < 0.05),

说明小剂量 CXB 有抑制囊肿增殖,阻止肾脏体积增大的作用,大剂量 CXB 作用组 2K/TBW 也低于空白对照组,但差异无统计学意义,可能与样本数偏低有关。

囊肿指数是从动物个体微观角度分析肾囊肿增殖的可靠指标。本研究发现,小剂量和大剂量 CXB

作用组多囊肾囊腔较空白对照组缩小,肾囊肿指数明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。纤维化指数和间质炎细胞浸润均是评价肾间质炎性变和硬化的有效指标。本研究发现小剂量和大剂量 CXB 作用组间质炎细胞浸润和纤维化程度减轻,与空白对照组差异显著($P < 0.05$)。

COX-2 在正常肾组织中表达有限,只有在炎症刺激下,如:细菌脂多糖、IL-1、促肿瘤剂、癌基因及生长因子和细胞因子的诱导下,其表达才急剧增加,变化程度达 10~80 倍不等^[10-12]。本研究应用免疫荧光共聚焦扫描法检测肾组织 COX-2 和 PCNA 共染区域的分布情况,结果发现 Han;SPRD 大鼠在肾囊肿发展、长大的过程中存在炎症刺激,COX-2 在肾髓质区域高表达,同时 COX-2 高表达又促进了囊肿的增殖。

COX-2 抑制剂发挥抗肿瘤作用主要依赖两条途径:COX-2 途径及非 COX-2 途径^[13]。我们的前期体外研究^[8,14-15]发现,CXB 可能通过减少 VEGF、EGF 表达,部分阻断 MAPK 信号转导通路,从而抑制囊肿衬里上皮细胞增殖,诱导细胞凋亡,证实 CXB 可通过不依赖于 COX-2 途径抑制类肿瘤生长特性的 ADPKD 囊肿增殖。而本研究体内实验结果表明 COX-2 特异性抑制剂 CXB 小剂量和大剂量组 COX-2 和 PCNA 共染主要分布在 Han;SPRD 大鼠肾小管周围,间质也有少量分布,荧光强度较对照组减弱。Western 印迹结果表明 3、10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的 CXB 抑制 COX-2 下调 PCNA 的表达,说明囊肿增殖受抑制^[16]。结果证实 CXB 体内发挥抗多囊肾囊肿增殖可能是通过 COX-2 途径。体内外研究结果证实 COX-2 特异性抑制剂 CXB 具有抑制类肿瘤生长特性的 ADPKD 囊肿增殖的作用,该作用的实现主要依赖于 COX-2 及非 COX-2 途径,具体机制有待进一步探讨。

综上所述,CXB 可能通过抑制 COX-2 途径,下调炎症因子的表达,从而减轻炎细胞浸润,阻止囊肿增殖和间质纤维化,最终保护肾功能。

(志谢 本研究病理学方面的内容得到北京医科大学肾脏病研究所刘刚教授及第二军医大学电镜室汤莹老师的支持和帮助,在此一并表示感谢!)

[参考文献]

- Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13: 2384-2398.
- Ramasubbu K, Gretz N, Bachmann S. Increased epithelial cell proliferation and abnormal extracellular matrix in rat polycystic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 1998, 9: 937-945.
- Ibrahim S. Increased apoptosis and proliferative capacity are early events in cyst formation in autosomal-dominant, polycystic kidney disease[J]. ScientificWorldJournal, 2007, 7: 1757-1767.
- Sankaran D, Bankovic-Calic N, Ogborn M R, Crow G, Aukema H M. Selective COX-2 inhibition markedly slows disease progression and attenuates altered prostanoid production in Han;SPRD-cy rats with inherited kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 293: F821-F830.
- Scatliff C E, Bankovic-Calic N, Ogborn M R, Aukema H M. Effects of dietary conjugated linoleic acid in advanced experimental polycystic kidney disease[J]. Nephron Exp Nephrol, 2008, 110: e44-e48.
- McGrath-Morrow S, Cho C, Molls R, Burne-Taney M, Haas M, Hicklin D J, et al. VEGF receptor 2 blockade leads to renal cyst formation in mice[J]. Kidney Int, 2006, 69: 1741-1748.
- Cowley B D Jr. Recent advances in understanding the pathogenesis of polycystic kidney disease: therapeutic implications[J]. Drugs, 2004, 64: 1285-1294.
- 许涛, 曲巍, 梅长林, 叶朝阳, 王素霞, 付莉莉. 塞来昔布通过阻断丝裂原活化蛋白激酶信号途径抑制多囊肾囊肿衬里上皮细胞增殖[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27: 585-589.
- Xu T, Qu W, Mei C L, Ye C Y, Wang S X, Fu L L. Celecoxib inhibits proliferation of polycystic kidney cyst lining epithelial cells through blocking mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27: 585-589.
- Sweeney W E, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner E D. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor[J]. Kidney Int, 2000, 57: 33-40.
- Bonvalet J P, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron[J]. Am J Physiol, 1987, 253(3Pt2): F377-F387.
- Olsen S R. Taxanes and COX-2 inhibitors: from molecular pathways to clinical practice[J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59(Suppl 2): S306-S310.
- Pruzanski W, Stefanski E, Vadas P, Kennedy B P, van den Bosch H. Regulation of the cellular expression of secretory and cytosolic phospholipases A2, and cyclooxygenase-2 by peptide growth factors[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1403: 47-56.
- Raz A. Is inhibition of cyclooxygenase required for the anti-tumorigenic effects of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs)? *In vitro* versus *in vivo* results and the relevance for the prevention and treatment of cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 63: 343-347.
- 许涛, 梅长林, 曲巍, 叶朝阳, 付莉莉, 蔡厚安, 等. 塞来昔布对多囊肾囊肿衬里上皮细胞增殖及细胞周期的影响[J]. 中华内科杂志, 2006, 45: 844-845.
- 许涛, 梅长林, 曲巍, 叶朝阳, 付莉莉, 蔡厚安, 等. 塞来昔布诱导多囊肾囊肿衬里上皮细胞凋亡的实验研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22: 632-636.
- Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, Blick K E, Wheeler D E, Silva F G. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases[J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 5: 1462-1468.