

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.047

维生素 D 与 PTH 相关性研究进展*

冯雨来¹ 张杰² 代政学¹ 王昕² 冯大跃^{1△}

(1 中央军委机关事务管理总局保健处 北京 100034; 2 政治工作部老干部服务管理局门诊部 北京 100036)

摘要: 维生素 D 是人体必需的一种脂溶性营养素,随着科学技术不断进步,维生素 D 对人类健康的作用逐渐被发现。已有研究表明,维生素 D 不仅与多种骨代谢相关疾病有关,并与心血管疾病、代谢综合征、感染、肿瘤、自身免疫疾病等关系密切。在骨代谢方面,维生素 D 的缺乏可能会导致软骨病、佝偻病、骨质疏松症,甚至会导致急性跌倒事件的发生和骨折的形成,而甲状旁腺激素(PTH)是骨代谢过程中的关键分子。本文综述了维生素 D 代谢过程及维生素 D 受体多样性及维生素 D 与甲状旁腺激素(PTH)相关性,以便有助于探究维生素 D 与骨代谢之间的关系。

关键词: 维生素 D; PTH; 骨代谢

中图分类号: R977.24; R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)02-385-04

Relationship of Vitamin D and PTH*

FENG Yu-lai¹, ZHANG Jie², DAI Zheng-xue¹, WANG Xin², FENG Da-yue^{1△}

(1 Health Department of services Administration in Central Military Commission, Beijing, 100034, China;

2 Health Department of veteran Services Authority in Political Work Department, Beijing, 100036, China)

ABSTRACT: Vitamin D is an essential fat-soluble nutrient, with science and technology advance, the role of vitamin D on human health has gradually been founded. Studies have shown that vitamin D is not only related with a variety of bone metabolism related diseases, but also cardiovascular disease, metabolic syndrome, infection, cancer, autoimmune diseases. In terms of bone metabolism, the lack of vitamin D may cause osteomalacia, rickets, osteoporosis, and lead to the formation and occurrence of acute fractures fall events. At the same time, parathyroid hormone (PTH) is a key molecule in the process of bone metabolism. This review summarized the metabolism of vitamin D and diversity of vitamin D receptor, and explores the relationship of Vitamin D and parathyroid hormone (PTH) to explore the relationship between vitamin D and bone metabolism.

Key words: Vitamin D; PTH; Bone metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R977.24; R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-385-04

前言

维生素 D 是脂溶性维生素的一种,与人的生长发育、骨骼健康、心血管疾病、肿瘤、糖尿病等发生有关^[1]。近年来,维生素 D 缺乏的问题在各个年龄阶段均日益突出,因其不足导致的各种疾病问题日趋严重,针对维生素 D 的研究成为了热点,而其在调节骨代谢,维持骨骼健康等方面研究颇为深刻^[2]。

骨代谢伴随着我们持续终生,包括骨形成和骨吸收两个生化过程。这一过程受到多方面因素的影响。其中,体液调节占有很重要的比例。而甲状旁腺激素(PTH)作为一种体液调节因子在调节钙、磷代谢及骨转换的过程中起着重要作用。现有文献表明,PTH 能通过成骨与破骨两方面双向调节骨的形成^[3]。本文搜集整理各年龄阶段不同人群中维生素 D 与 PTH 研究现状,旨在对维生素 D 与 PTH 的关系加以归纳、小结。

1 维生素 D 与维生素 D 受体

目前已知的维生素 D 分为维生素 D₂(麦角骨化醇)和维生素 D₃(胆钙化醇)两种。而自然界以维生素 D₃ 居多。人体内维生素 D₃ 一方面是由皮肤组织中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转变而来,另一方面则通过小肠直接吸收获得。而这两种方式形成的维生素 D₃ 并不具备生物学活性,需要通过与特异性的维生素 D 结合蛋白(DBP)转运到肝脏,并在肝细胞 25-羟化酶的催化下,脱氢形成 25(OH)D₃,而这部分维生素 D 必须通过肾脏的 1- α 羟化酶作用下形成维生素 D 的活化状态 1,25(OH)₂D₃^[4]。经催化产生的 1,25(OH)₂D₃ 则需与靶组织中细胞核内的维生素 D 受体(VDR)结合,影响基因转录而调控相应蛋白的合成,从而发挥生物学效应^[5]。

维生素 D 受体为亲核蛋白,在体内广泛分布于心、脑、骨、肝脏、肾脏、胃肠道、泌尿生殖系统、甲状旁腺等,其是由 VDR 基因编码产生的类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员,是一种配体依赖的基因转录调节蛋白,包含 427 氨基酸残基,其分子量为 48.3KD^[6]。已有研究表明,VDR 基因的多态性与骨密度

* 基金项目:全军医疗卫生保健基金项目(14BJZ43)

作者简介:冯雨来,男,主治医师,研究方向:保健医学,医院管理,E-mail: fengyulai1980@163.com

△ 通讯作者:冯大跃,男,主任医师,研究方向:保健医学、老年医学,E-mail: dyfeng060@sina.com

(收稿日期:2016-06-22 接受日期:2016-07-16)

关系密切,关于骨密度相关性研究的 VDR 多态性位点主要有 BsmI、FokI、TaqI、ApaI、Cox2 以及 Tru9I 等。不同基因突变的 VDR 对骨密度影响不一。

2 25OHD 与 PTH 关系探究

25OHD 与核内多种 VDR 结合后导致基因选择性表达,从而产生不同生物学效应,其中骨代谢方面的研究最为广泛。25OHD 一方面可以通过影响 PTH 进而对钙、磷的代谢产生作用,另一方面可以对骨代谢相关指标进行直接影响^[7]。其中,对于 25OHD 与 PTH 关系的研究尚未形成统一,现将观点表达如下:

2.1 25OHD 与 PTH 呈负相关

众所周知,维生素 D 在维持骨骼发育,促进钙的吸收方面有着重要作用。国外一项研究表明^[8],成人长期缺乏维生素 D 可引起 PTH 水平的升高。而 PTH 分泌的亢进能导致骨转换水平增加,血钙上升,骨质流失,使骨折发生率增高。而这种观点在国外对女性的一组对照研究中得到证实。该研究显示^[9],女性 25OHD 平均 $<19\text{ ng/mL}$ 时发生髌部骨折风险增加。还有不少研究表明,体内合适浓度的 25OHD 和 PTH 对骨骼健康有重要作用,并直接影响了骨质疏松和脆性骨折的发生^[10,11]。

在老年人群中,维生素 D 的缺乏很常见,维生素 D 与 PTH 的关系也有很多报道。在对沈阳老年人的调查中,周波等发现维生素 D 与 PTH 呈现负相关^[12]。而这一结论也被国外作者 Kestenbaum B 等证实^[13]。更重要的是,这种相关性没有性别差异,在对北京市部分老年男性的调查中,研究者发现 25OHD₃ 水平与 PTH 呈负相关($r = -0.240, P = 0.000$)^[14]。而刘颖在对北京地区 400 名老年绝经妇女进行调查后,也得出了相同的结论^[15]。

科学家们除了对老年人进行探究外,对青年人也有一定的研究。钱云峰等^[16]通过双变量分析显示,青年男性血清 25(OH)D 水平与 PTH 负相关($r = -0.264, P = 0.042$)。在青年女性的一项研究中也发现,当血清 25(OH)D 处于高水平时,PTH 将会处于低水平的状态,而 BMD 明显增高^[17,18]。

不仅是这样,在一些特殊群体也发现了类似的关系。黄文卿等^[19]发现,妊娠晚期随着 25-(OH)D₃ 的不断降低 PTH 及 BALP 会逐渐升高,且具有显著性差异。而该文也提示,在妊娠晚期妇女中,维生素 D 缺乏引起的 PTH 及 BALP 的改变较 Ca、P 的改变明显。因此,测量妊娠妇女血清 PTH 及 BALP 水平对分析骨代谢状况有很重要意义。杨立颖等^[20]在对新生儿血清内这两种物质关系的研究中也得到了负相关的结论。其中早产儿相对于足月儿具有更强的相关系数,说明早产儿 25OHD 的缺乏更容易引起 PTH 的上升。

在对新兵人群的研究中发现,新兵中普遍存在 25OHD 的缺乏,而集训导致了维生素 D 缺乏的加剧,研究者猜测其中可能激活了体内甲状腺激素通路^[21]。光照是维生素 D 形成的重要一环,光照充足会使 25OHD 合成增多,而使 PTH 下降。这在国外一项对专业足球运动员的研究中得到证实。Aleksandra Kope 等^[22]研究发现,专业足球运动员在夏天血液内的 25OHD 和钙比在冬天显著增高,而 PTH 则相反。

以上的研究主要集中在不同人群在不同环境下维生素 D

的客观变化和 PTH 随之改变的情况,属于观察性研究。而郑振等^[23]则探究了不同维生素 D 制剂处理,对育龄女性血清甲状旁腺激素的影响。他们选择了 78 例体检健康的未绝经女性,随机分组后,维生素 D 组给予每周 40 万单位维生素 D₂ 注射液肌肉注射,对照组给予口服药物。八周后,发现维生素 D 组较口服药物组血清 PTH 明显降低。差异具有统计学意义。这项研究也再次向我们证明了 25OHD 与 PTH 呈负相关。

总之,已有的部分研究表明,25OHD 与 PTH 呈现负向的关系。而患者年龄、性别、职业、体力活动程度、是否妊娠等都不能影响这种负相关。

2.2 25OHD 与 PTH 存在平台期

虽然 25OHD 与 PTH 呈现负向关系,但是研究者发现,这种负向关系并不是完全线性的。国内一项研究显示,当 25OHD 水平为 $9.8\text{--}15.6\text{ ng/mL}$ 时,血清 PTH 出现平台期,即当 $25\text{OHD} < 9.8\text{ ng/mL}$ 时 PTH 显著增高。PTH 升高的主要风险是增加骨吸收,增加骨折风险^[14]。而现行评估维生素 D 状态的标准为:维生素 D 严重缺乏:血清 25OHD 小于 10 ng/mL ,维生素 D 缺乏:血清 25OHD 为 $10\text{--}20\text{ ng/mL}$,维生素 D 不足:血清 25OHD 为 $20\text{--}30\text{ ng/mL}$,维生素 D 充足:血清 25OHD 大于 30 ng/mL 。而孟萍的研究通过 LOESS 回归分析显示,25OHD₃ 的平台期为 $9.8\text{--}15.6\text{ ng/mL}$ 时,这提示,对于老年男性,尤其是高龄老年男性,25OHD 降低导致 PTH 增加的阈值较低,明显低于目前公认的维生素 D 适宜水平的标准(30 ng/mL)。国内另一项研究则将平台期定义为 $16\text{--}20\text{ ng/mL}$ ^[23]。这两者的差异与选择的人群样本和实验检测误差有一定关系。

国外不少研究者对平台期也有一定的阐述。有的研究认为,维生素 D 的充足状态为 $25\text{OHD} > 30\text{ ng/mL}$,此时能充分抑制 PTH,并使其达到平台期;当 $25\text{OHD} < 20\text{ ng/mL}$ 、甚至 $<10\text{ ng/mL}$ 时,可出现肠钙吸收减少、继发性甲状旁腺功能亢进、骨转换增加,最终导致骨丢失并增加骨折风险;更低的 25OHD 水平还将导致骨软化的发生^[24]。而 Sai AJ 等^[25]则认为,25OHD 小于 25 ng/mL (62.4 nmol/L) 是抑制 PTH 的临界值。

国内外的研究均表明,25OHD 与 PTH 存在平台期。而平台期的范围尚无统一的标准。

2.3 25OHD 与 PTH 不相关

虽大部分研究者得出的结论均为 25OHD 与 PTH 负相关,但在对福建畲族健康人群的调查中显示,该地区在冬季的维生素 D 普遍不足,但与 PTH 没有相关^[26]。该研究分析了 634 例畲族人群在冬季维生素 D 的状态并检测了 PTH 的含量,发现血清 25OHD 与性别年龄无相关,与骨密度呈正相关,但与 PTH 无相关。至于相关原因,作者并没有做相应分析。而一项来自于北京友谊医院的老年骨折患者的研究也发现受试者的血清 PTH 与 25OHD 水平无明显相关性。作者分析其可能原因与实验组患者例数较少有关^[9]。

刘丹丹等^[26]在对男性 2 型糖尿病患者 25OHD 与 PTH 研究中也发现,糖尿病时,高血糖的渗透性利尿作用可使尿钙、磷排除增加,血钙、磷水平降低,刺激 PTH 分泌增加,破骨作用增强,而钙、磷水平的降低会代偿性使 25OHD 升高。另一方面,糖尿病的并发症如糖尿病肾病、植物神经功能紊乱等可导致活性

维生素 D3 合成减少。因此,在混杂因素的影响下 PTH 与维生素 D 不相关。

3 小结与展望

维生素 D 对人体健康,尤其是在骨代谢中起了非常重要的作用,而 PTH 是维生素 D 对钙磷作用的中间关键分子。从目前的基础临床结论来看,25OHD 与 PTH 负向的关系较为明确及稳定,但这种负相关存在平台期,平台期的范围尚无统一的标准。而在其他混杂因素的影响下,25OHD 与 PTH 关系并不明显,这些因素包括年龄,地区,基础疾病等。因此,对 25OHD 和 PTH 关系的研究应该分层化,进行不同环境的对比参考,得到较为准确的实验结果。并可以将实验结果综合整理,得到较为可靠的询证医学证据。在以后的实验过程中,要尽量将骨代谢指标纳入到研究设计中,不但要检测 25OHD 及 PTH 的关系,更要探究他们与骨代谢指标方面的联系,这样才能进一步 25OHD 对骨代谢影响的立体效应。

参考文献(References)

- [1] 陈治卿. 维生素 D 与人体健康 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(1): 93-96
Chen Zhi-qing. Vitamin D and health [J]. Chinese Journal of loose bone, 2013, 19(1): 93-96
- [2] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1011-1030
Liao Xiang-peng, Zhang Zeng-li, Zhang Hong-hong, et al. Application Guide of vitamin D and adult bone health [J]. Chinese Journal of loose bone, 2014, 20(9): 1011-1030
- [3] 陈浩, 冯飞, 朱富强, 等. 老年骨折患者 25-羟基维生素 D 和甲状旁腺素与骨质疏松程度的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(1): 20-27
Chen Hao, Feng Fei, Zhu Fuqiang, et al. The relationship between 25-OH vitamin D and arathyroid hormone levels in elderly fracture patients [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and bone mineral salts disease, 2013, 6(1): 20-27
- [4] 王晓燕, 刘黎明. 1, 25 二羟基维生素 D3 生物学功能研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2010, 21(5): 685-687
Wang Xiao-yan, Liu Li-ming. The biological progress in function of 1,25Hydroxy vitamin D3 [J]. China Woman and Child Health Research, 2010, 21(5): 685-687
- [5] Gao L, Tao Y, Zhang L, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14: 15-23
- [6] Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(10): 3294-3298
- [7] 付强, 刘源. 钙、磷与维生素 D 对动物骨代谢的影响研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(8): 502-505
Fu Qiang, Liu Yuan. Effect of calcium, phosphorus and vitamin D on bone metabolism in animals progress [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2006, 16(8): 502-505
- [8] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications[J]. Endocr Rev, 2001, 22(4): 477-501
- [9] Saadi HF, Nagelkerke N, Benedict S, et al. Predictors and relationships of serum 25 hydroxyl vitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women[J]. Bone, 2006, 39: 1136-1143
- [10] Saquib N, von Mühlen D, Garland CF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12): 1734-1741
- [11] Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis[J]. Bone, 2004, 35(1): 312-319
- [12] 周波, 王晓红, 郭连莹, 等. 中国北方地区老年人冬季维生素 D 缺乏与骨量丢失 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(26): 4907-4910
Zhou Bo, Wang Xiao-hong, Guo Lian-ying, et al. Vitamin D deficiency and bone loss in chinese northern winter [J]. Journal of chinese Clinical Rehabilitation Tissue Engineering, 2011, 15 (26): 4907-4910
- [13] Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(14): 1433-1441
- [14] 孟萍, 胡亦新, 付淑宏, 等. 北京市部分老年男性 25 羟维生素 D 水平及其与骨代谢的关系 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(3): 186-192
Meng Ping, Hu Yix-in, Fu Shu-hong, et al. Part of Beijing old men 25-hydroxyvitamin D levels and its relationship with bone metabolism [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and bone mineral salts disease, 2012, 5(3): 186-192
- [15] 刘颖. 补充钙和维生素 D 对北京城区老年妇女体成分和骨量的影响[D]. 济南: 山东大学, 2010
Liu Ying. Effect of calcium and vitamin D for Beijing urban elderly women body composition and bone mass [D]. Jinan: Shandong University, 2010
- [16] 钱云峰, 邓伟民, 刘坚, 等. 青年男性血清 25 羟维生素 D、PTH 水平与区域骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 837-843
Qian Yun-feng, Deng Wei-min, Liu Jian, et al. Relationship between young men serum 25-hydroxy vitamin D, PTH levels and bone mineral density in the region[J]. Chinese Journal of loose bone, 2013, 19(8): 837-843
- [17] Manickam B, Washington Tm Villagrana NEm, et al. Determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in young physicians[J]. Endocr Pract, 2012, 18(2): 219-226
- [18] Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, et al. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(6): 682-688
- [19] 黄文卿, 范玲, 刘韬, 等. 妊娠晚期血清 25 羟维生素 D3 与胰岛素抵抗及骨代谢相关研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(4): 1145-1149
Huang Wen-qing, Fan Ling, Liu Tao, et al. Related research between 25-hydroxy vitamin D3 and insulin resistance in late pregnancy serum

- with bone metabolism[J]. CLINICIANS, 2013, 7(4): 1145-1149
- [20] 杨立颖, 张巍. 不同胎龄新生儿维生素 D 水平与甲状旁腺激素的相关性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 12(3): 1-4
- Yang Li-ying, Zhang Wei. Correlation analysis of different gestational age newborns vitamin D levels and parathyroid hormone [J]. Pharmaceutical Journal of Pediatrics, 2015, 12(3): 1-4
- [21] 王秀梅, 葛白晓, 张丽萍, 等. 新兵集训前后 25- (OH) 维生素 D 变化情况[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(9): 912-913
- Wang Xiu-mei, Ge Bai-xiao, Zhang Li-ping, et al. 25- (OH) vitamin D changes before and after recruit training [J]. PLA Medical College, 2014, 35(9): 912-913
- [22] Aleksandra Kope, Krzysztof Solarz, Filip Majda, et al. An Evaluation of the Levels of Vitamin D and Bone Turnover Markers after the Summer and Winter Periods in Polish Professional Soccer Players[J]. Journal of Human Kinetics volume, 2013, 38: 135-140
- [23] 郑振, 李世云, 李勤, 等. 不同维生素 D 制剂对育龄女性血清甲状旁腺激素及总抗氧化能力的影响 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(6): 626-628
- Zheng Zhen, Li Shi-yun, Li Qin, et al. Effects of different formulations of vitamin D in serum parathyroid hormone for women of childbearing age and total antioxidant capacity [J]. Chinese General Practice, 2014, 17(6): 626-628
- [24] 洪维, 朱汉民, 程群, 等. 血清维生素 D 水平与骨代谢状态的关联性: 附 1389 例观察 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4: 224-231
- Hong Wei, Zhu Han-min, Cheng Qun, et al. Correlation between serum vitamin D levels and bone metabolism status: a 1389 cases observed [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and bone mineral salt Diseases, 2011, 4: 224-231
- [25] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status[J]. Osteoporos Int, 2005, 16: 713-716
- [26] Sai AJ, Walters RW, Fang X, et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: E436-446
- [27] 王国荣, 杨俊华, 郑逊, 等. 福建畲族地区健康成人 25 羟维生素 D 及 PTH 水平与骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5): 458-478
- Wang Guo-rong, Yang Jun-hua, Zhen Xun, et al. Relations SHE Nationality in Healthy Adults 25 (OH) D and PTH levels and bone mineral density[J]. Chinese Journal of loose bone, 2012, 18 (5): 458-478
- [28] 刘丹丹, 常虹, 谈敏. 男性 2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D3 及骨代谢指标的变化分[J]. 安徽医药, 2015, 9(12): 288-291
- Liu Dan-dan, Chang Hong, Tan Min. Changes between 25-hydroxy vitamin D3 and calcium metabolism analysis in men with type 2 diabetes[J]. Anhui Medicine, 2015, 9(12): 288-291

(上接第 384 页)

- [21] Sabbatini M, Russo L, Cappellaio F, et al. Effects of combined administration of rapamycin, tolvaptan, and AEZ-131 on the progression of polycystic disease in PCK rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(10): F1243-1250
- [22] Torres V E, Harris P C. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities[J]. J Intern Med, 2007, 261(1): 17-31
- [23] Carone F A, Nakamura S, Punyari P, et al. Sequential tubular cell and basement membrane changes in polycystic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 1992, 3(2): 244-253
- [24] Evan A P, Gardner K D, Jr. Nephron obstruction in nordihydroguaiaretic acid-induced renal cystic disease[J]. Kidney Int, 1979, 15(1): 7-19
- [25] Pritchard L, Sloane-Stanley J A, Sharpe J A, et al. A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(18): 2617-2627
- [26] Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation [J]. Nat Genet, 1997, 17(2): 179-181
- [27] Starremans P G, Li X, Finnerty P E, et al. A mouse model for polycystic kidney disease through a somatic in-frame deletion in the 5' end of Pkd1[J]. Kidney Int, 2008, 73(12): 1394-1405
- [28] Fonseca J M, Bastos A P, Amaral A G, et al. Renal cyst growth is the main determinant for hypertension and concentrating deficit in Pkd1-deficient mice[J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1137-1150
- [29] Balbo B E, Amaral A G, Fonseca J M, et al. Cardiac dysfunction in Pkd1-deficient mice with phenotype rescue by galectin-3 knockout[J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 580-597
- [30] Stroope A, Radtke B, Huang B, et al. Hepato-renal pathology in pkd2ws25/- mice, an animal model of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Am J Pathol, 2010, 176(3): 1282-1291
- [31] Ravichandran K, Ozkok A, Wang Q, et al. Antisense-mediated angiotensinogen inhibition slows polycystic kidney disease in mice with a targeted mutation in Pkd2 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(4): F349-357
- [32] Huang L, Xiao A, Wecker A, et al. A possible zebrafish model of polycystic kidney disease: knockdown of wnt5a causes cysts in zebrafish kidneys[J]. J Vis Exp, 2014, (94)
- [33] Goldsmith J R, Jobin C. Think small: zebrafish as a model system of human pathology[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 817341
- [34] He J, Ye J, Li Q, et al. Construction of a transgenic pig model overexpressing polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene [J]. Transgenic Res, 2013, 22(4): 861-867
- [35] He J, Li Q, Fang S, et al. PKD1 mono-allelic knockout is sufficient to trigger renal cystogenesis in a mini-pig model[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(4): 361-369