

# 足细胞损伤的机制及与肾小球疾病的关系研究进展

安梦丽, 何平

中国医科大学附属盛京医院肾内科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** 肾小球脏层上皮细胞(足细胞)与内皮细胞、基底膜(GBM)共同构成具有半透膜性质的滤过膜。足细胞是终末分化细胞,不可再生,通过稀疏的足突附着于基底膜上。足细胞损伤、凋亡、脱落,导致肾小球基底膜裸露,滤过屏障受损,蛋白滤出,形成蛋白尿,蛋白尿加速肾小球硬化。有多种因素可引起足细胞的损伤,关于其损伤机制越来越受关注。足细胞损伤与多种肾小球疾病密切相关。本文就足细胞损伤的机制及与膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化、乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎、糖尿病肾病、微小病变型肾病等肾小球疾病的关系做一简单综述。

**关键词:** 足细胞损伤; 膜性肾病; 乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎; 局灶节段性肾小球硬化; 糖尿病肾病; 微小病变型肾病

**中图分类号:** R 692.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1427-05

近年来足细胞损伤与肾小球疾病的关系越来越受重视。足细胞(podocyte)是肾小球滤过屏障的重要组成部分。足细胞损伤形态学表现为足细胞肥大变性及足突融合、消失、细胞凋亡等。非形态学表现细胞特异蛋白分子及细胞骨架成分变化<sup>[1]</sup>。足细胞是产生蛋白尿的重要环节,多种损伤因素可直接或间接地引起足细胞的损伤,形成蛋白尿<sup>[2]</sup>。非选择性蛋白尿是多种肾脏疾病的共同表现之一。大量非选择性蛋白尿能够通过一系列不同的机制表现出肾脏毒性<sup>[3]</sup>。足细胞损伤导致蛋白尿形成,从而进展为肾小球硬化。而足细胞损伤与多种肾小球疾病密切相关,如膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、局灶节段性肾小球硬化(focal stage glomerulosclerosis, FSGS)、乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, HBV-GN)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、微小病变型肾病(minimal change nephropathy, MCD)等。

## 1 足细胞概述

肾小球毛细血管壁由内皮细胞、基底膜(glomerular basement membrane, GBM)、脏层上皮细胞(足细胞)构成,形成半透膜性质的滤过膜。足细胞是终末分化细胞,通过稀疏的足突覆盖在肾小球基底膜上。足细胞按结构和功能不同分为细胞体、主突和足突。足突呈指状交叉覆盖于基底膜表面,并通过黏附分子和蛋白多糖分子与基底膜相连。两相邻足突之间的裂隙称为裂孔,直径约 40 nm,表面覆盖一层拉链状结构-裂孔膜(slit diaphragm, SD),是血浆蛋白滤过的最后屏障<sup>[4]</sup>。足细胞是维持肾小球滤过膜最后屏障功能与结构的主要细胞,足细胞能够合成肾小球基底膜的完整成分,保持基底膜的正常形态结构,调节电荷屏障并平衡肾小球内毛细血管的静水压和维持肾小球毛细血管网的空间结构<sup>[5-6]</sup>。足细胞损伤

早期病理改变为足突融合,而后当足细胞从肾小球基底膜上脱落,丢失达到一定程度时,可引起基底膜裸露,毛细血管袢塌陷,破坏肾小球滤过屏障,足细胞的数量和密度减少,大量的蛋白从滤过膜漏出形成蛋白尿<sup>[7]</sup>。足细胞损伤是 MCD、FSGS、MN 等足细胞病的共同病理生理变化<sup>[8]</sup>,特征性改变为肌动蛋白细胞骨架重组,足突消失、裂孔膜断裂等<sup>[9]</sup>。

## 2 足细胞损伤的机制

足细胞损伤的因素有很多,包括代谢因素(如高血糖、高血脂等)、血流动力学异常、细胞因子(TGF- $\beta$ )、基因突变(如 nephrin、 $\alpha$ -actinin、CD2AP 等)、免疫损伤、感染(如 HIV、HBV、HCV 等)、活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)、毒素和药物(如氨基糖苷类抗生素、非类固醇类抗炎药、阿霉素)等等。

**2.1 足细胞凋亡的原因及机制** 足细胞凋亡是足细胞数量减少和密度减低的重要原因之一。足细胞凋亡发生时,足细胞出现细胞膜起泡,细胞皱缩,核出现染色质边集、核固缩、核碎裂等特征性表现。足细胞凋亡可使足细胞数量减少,肾小球滤过膜受损,产生蛋白尿,最终导致肾小球硬化。

**2.1.1 高血糖及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)激活诱导足细胞凋亡** Yang 等<sup>[10]</sup>研究表明高水平葡萄糖诱导 ROS 从而介导瞬时受体电位阳离子通道 6 (TRPC6) 表达和 TRPC6 依赖性  $Ca^{2+}$  流入。高葡萄糖水平产生 RhoA 活性增加,并且这种作用被 TRPC6 敲低所消除,得出 TRPC6 通过 RhoA/ROCK 途径参与高葡萄糖诱导的足细胞凋亡。另外血管紧张素(Ang) II 可以诱导足细胞的凋亡,这种诱导反应呈时间和剂量依赖性<sup>[11]</sup>。Ang II 1 型受体和 2 型受体(AT1 和 AT2)均参与 Ang II 诱导的大鼠足细胞凋亡,Ang II 可能引起 AT1 和 AT2 受体之间相互作用或刺激两种受体的共同事件,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.10.033

**基金项目:** 辽宁省博士科研启动基金(201501005); 辽宁省教育厅科研项目(L2013295); 辽宁省重点研发计划项目(2018225008)

**通讯作者:** 何平, E-mail: doctorhe@126.com

如产生细胞因子,导致细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

醛固酮(Aldo)是 RAS 系统的关键组成部分,越来越被认为与肾脏疾病发生和进展有关。Aldo 在体内和体外引起足细胞损伤,Aldo 阻断剂在肾脏损伤中具有治疗作用。Aldo 诱导的肾近端肾小管上皮细胞损伤由 ROS 介导<sup>[13]</sup>。线粒体功能障碍(MID)涉及几种疾病和进行性疾病过程,包括肾小球硬化。MID 的特征是同时具有较高的超氧化物酶产生和膜电位的破坏,并且通常与细胞内 ATP 合成和 mtDNA 损伤有关<sup>[14]</sup>。过氧化物酶增殖物激活受体(PPARs)是核激素受体和配体激活的转录因子<sup>[15]</sup>。Zhu 等<sup>[16]</sup>研究表明线粒体衍生的氧化应激介导 Aldo 诱导的足细胞损伤,并且 PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮通过抑制线粒体产生 ROS 保护足细胞损伤。

### 2.1.2 转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 信号通路介导的足细胞凋亡

慢性肾脏病的特征是滤过屏障(主要是足细胞和基底膜)的改变和细胞外基质的过度沉积。TGF- $\beta$  有 5 种异构体(TGF- $\beta$ 1~5),人体内只有 TGF- $\beta$ 1-3,其中 TGF- $\beta$ 1-3 含量最丰富,活性最强,在大多数细胞内调节生长、分化和凋亡。在足细胞疾病中如 FSGS<sup>[17]</sup>、MN<sup>[18]</sup>、Denys-Drash 综合征(DDS)<sup>[19]</sup>和 Alport 肾病<sup>[20]</sup>均有 TGF- $\beta$  mRNA 的表达,TGF- $\beta$  可能参与肾小球基底膜增厚和细胞外基质(ECM)的异常沉积,另外 TGF 活性增强可能导致足细胞凋亡和或足细胞脱落,引起肾小球硬化。在体外培养的足细胞经 TGF- $\beta$ 1 处理后可以导致足细胞  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 整合素水平下降,并促进足细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

Smad 蛋白是 TGF- $\beta$  家族的信号介质,并且涉及一系列生物活性。其中 Smad7 已被证实是 TGF- $\beta$ /Smad 信号一种负性调节蛋白。p38MAPK 为 TGF- $\beta$ 1 系统下游的一个通路。在多种动物模型中已经证实促凋亡 p38MAPK 途径激活肾小球疾病模型,包括嘌呤霉素诱导的肾病<sup>[22]</sup>、新月体肾小球肾炎<sup>[23]</sup>等。Schiffer 等<sup>[24]</sup>研究表明在 TGF- $\beta$ 1 转基因小鼠进行性肾小球硬化的早期阶段中,足细胞的凋亡与 Smad7 的表达上调有关。TGF- $\beta$ 1 和 Smad7 的表达通过不同机制促进足细胞的凋亡,TGF- $\beta$  通过激活 p38MAPK 途径和 caspase-3,而 Smad7 可能是通过抑制细胞核因子(NF- $\kappa$ B)信号传导,诱导足细胞凋亡。

2.1.3 乙型肝炎病毒 x(HBx)基因诱导足细胞凋亡 HBx 基因位于 HBV 基因组 1 374~1 838 位核苷酸之间,编码 145~154 氨基酸组成的分子量约 17 kD 的蛋白质。HBx 是一种多功能的病毒调节因子,通过调节细胞及病毒的转录活性、蛋白质降解、信号转导通路等直接和间接地影响 HBV 的复制和增殖。也可以影响细胞周期调控、细胞凋亡。HBx 具有双向调控作用,可诱导<sup>[25-26]</sup>和抑制<sup>[27-28]</sup>肝细胞的凋亡。HBx 可通过调节 Caspases 家族成员活性<sup>[29]</sup>,抑制 P53 促凋亡活性<sup>[30]</sup>,激活 Rel 家族<sup>[31]</sup>等途径抑制肝细胞凋亡,还可通过调节 Bel-2 家族蛋白的表达,抑制 P53 抗凋亡活性<sup>[25]</sup>,直接或间接作用于 Fas/FasL 等途径促进细胞凋亡。最近研究证明 HBx 也可以诱导足细胞凋亡。张瑜等<sup>[32]</sup>在体外细胞实验中,将 HBx 基因导入足细胞株 MPC5,发现腺病毒感染 48 h 后,Ad-HBx 足细胞除有丝分裂受阻外,足细胞凋亡明显。光镜下可见胞体缩小、胞核浓染固缩,凋亡率明显升高。另外通过 Annexin V-PI

双染法观察到,与空白对照组及 Ad 空载体感染组相比,Ad-HBx 组细胞凋亡率明显升高( $P < 0.05$ ),G<sub>2</sub>/M 期阻滞。说明 HBx 可以抑制 MPC5 足细胞的增殖,促进其凋亡,并且导致足细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞。He 等<sup>[33]</sup>研究发现,体外培养足细胞转染 HBx 基因后, $\alpha$ 3 $\beta$ 1 整合素表达水平明显下降,足细胞黏附功能减低,凋亡率明显增加。

### 2.2 足细胞黏附功能减低导致足细胞从基底膜脱落及机制

足细胞通过许多分子锚定在基底膜上,如  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 整合素、 $\alpha$  $\beta$  蛋白聚糖复合物、辅肌动蛋白( $\alpha$ -actinin)、组织蛋白酶-L、尿激酶纤维蛋白酶原激活剂受体(UPAR)等。已经明确人<sup>[34]</sup>和动物模型<sup>[35]</sup>中足细胞减少是慢性肾功能不全进展的基础。Kriz 等<sup>[36]</sup>认为足细胞脱落依赖于特定的下游作用:高血压、超滤以及过度的肾小球生长,特别是滤过裂隙膜剪应力升高,机械力量是造成肾小球疾病进展至肾功能衰竭的重要因素。在体外培养的足细胞中,TGF- $\beta$ 1 和机械拉伸显著降低  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 整合素表达使足细胞黏附功能减低从而促进足细胞脱落和凋亡<sup>[21]</sup>。有研究检测到 podocalyxin 标记的足细胞存在于许多肾脏疾病患者尿沉渣中,尿足细胞的数量可能反映肾脏疾病患者肾小球上皮细胞的损伤程度<sup>[37-38]</sup>。Vogelmann 等<sup>[39]</sup>研究发现足细胞不仅存在于肾小球疾病患者也存在于健康受试者尿液中。足细胞可以通过几种标记物被识别,其中最具有代表性的是 podocalyxin。用细胞离心涂片方法定量足细胞排泄,通过尿肌酐含量标准化足细胞数,发现健康对照和无活动性肾脏病患者脱落的足细胞数量明显低于活动性肾小球疾病患者。足细胞排泄数量能在一定程度上反映疾病活动及疾病类型。活动性狼疮肾炎患者中尿足细胞定量高于 FSGS 患者,Vogelmann 等<sup>[39]</sup>认为尿足细胞排泄量与相应肾脏疾病中肾功能损伤程度也相符合。

## 3 足细胞损伤与肾小球疾病的关系

3.1 足细胞损伤与 MN MN 是成人肾病综合征的一个常见病因,好发于中老年人,男性多见。绝大多数病例病因不明,称为特发性膜性肾病。由系统性自身免疫性疾病、感染、药物、肿瘤等所致者称为继发性膜性肾病,约占膜性肾病的 1/3。研究发现,该疾病约 70% 的病例与足细胞上的抗 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)的抗体有关<sup>[40]</sup>,因而形成初级 MN 自身免疫性肾小球疾病。关于其病理学机制大部分理解来自大鼠的实验模型,即 Heymann 肾炎膜模型。已经发现抗 PLA2R 水平与疾病活动强度相关,抗体消失与蛋白尿缓解相关,抗体的再次出现预示肾病综合征复发<sup>[41]</sup>。另外,人类白细胞抗原(HLA)-DQA1 和 PLA2R 风险等位基因遗传易感性与环境因素的相互作用可能在肾小球疾病发展中发挥作用,如 IGA 肾病和原发性 MN<sup>[42-43]</sup>。肾小球硬化的进展与肾小球毛细血管丛上足细胞数量或密度的减少有关。足细胞损伤脱落后,肾小球内足细胞数量和密度减少,肾小球 GBM 裸露,破坏了滤过膜的分子屏障和电荷屏障,导致蛋白尿,使 GBM 失去了来自足突的反向作用,从而引起相应的毛细血管袢与包曼氏囊黏连,从而启动肾小球硬化<sup>[44]</sup>。

3.2 足细胞损伤与 HBV-GN HBV 感染呈全球普遍流行,我

国为 HBV 感染高发区。据统计 8% ~ 20% 乙肝患者有肾病损害,但 HBV-GN 的发病机制至今尚未完全阐明。HBV 抗原、抗体形成的免疫复合物沉积在肾组织是最早公认的学说。目前认为,HBV 因其泛嗜性而直接感染肾组织细胞,产生病毒的杀细胞效应,导致细胞破坏、死亡,是引起 HBV-GN 主要发病机制之一<sup>[45]</sup>。Sakai 等<sup>[46]</sup>研究 1 例 HBV 感染相关 FSGS,发现其肾穿刺标本足细胞数量下降,尿中足细胞数量增多,应用 PCR 法检测到尿足细胞存在 HBV-DNA 复制。抗病毒治疗后,FSGS 病情改善,且与尿足细胞 HBV-DNA 的下降水平相一致。HBV 引起的难治性 FSGS 应用抗病毒治疗有效。He 等<sup>[33]</sup>在体外研究中显示 HBx 基因导致足细胞黏附功能下降及足细胞凋亡,并参与到 HBV-GN 发生发展中。张瑜等<sup>[47]</sup>观察 HBV-GN 患儿肾活检组织中足细胞数目、凋亡及 HBx 表达情况,应用免疫组织化学方法对 19 例 HBV-GN 患儿及 8 例薄基底膜病患儿(对照组)肾脏病理切片的足细胞进行 Wilms 瘦蛋白 1 特异染色,应用 Weibel-Gomez 点计算法计算足细胞数目,采用 TUNEL 标记法观察 15 例 HBV-GN 患儿肾组织及正常肾组织中凋亡现象,结果发现 HBV-GN 患儿单位肾小球足细胞绝对数目及相对密度较对照组显著下降( $P < 0.01$ ),93% HBV-GN 患儿的肾小球内可见 TUNEL 阳性足细胞,而正常肾组织的肾小球未见 TUNEL 阳性足细胞。说明足细胞凋亡是 HBV-GN 患儿足细胞减少的重要原因。

**3.3 足细胞损伤与 FSGS** FSGS 作为临床难治性肾病综合征常见病理类型,多表现为激素治疗耐药或药物依赖,导致近 50% 的儿童和成年患者出现肾脏纤维化,并在 5 ~ 10 年内进展为终末期肾病,尽管行肾脏替代治疗后,仍有约 55% 患者出现复发<sup>[48]</sup>。足细胞内含有由收缩细胞骨架纤维和相关蛋白组成的协调系统<sup>[49]</sup>,包括 actin、myosin II、synaptopodin、talin、vinculin 和  $\alpha$ -actinin-4。这些系统对维持足细胞的完整性,对抗肾小球病理微观变化至关重要。 $\alpha$ -actinins 是一系列细胞骨架蛋白,其结合肌动蛋白丝以维持细胞骨架结构和细胞形态<sup>[50]</sup>,编码基因为 ACTN4。ACTNs 由不同基因编码的四种肌动蛋白组成。ACTN2 和 ACTN3 在肌肉中高度表达,ACTN1 和 ACTN4 被普遍表达。ACTN4 通过激活肌细胞增强因子(MEF2)、雌激素  $\alpha$  受体、维生素 D3 受体增强转录<sup>[51]</sup>。ACTN4 外显子区杂合子突变导致显性遗传的家族性 FSGS<sup>[52]</sup>。Kos 等<sup>[53]</sup>认为  $\alpha$ -actinin-4 蛋白的突变影响了足细胞骨架的流动性,从而影响了足细胞与肾小球基底膜之间的黏附。Khurana 等<sup>[54]</sup>发现 FSGS 相关的 ACTN4 突变不能增强转录激活,可能是因为与野生型相比,它们有更多的细胞质定位。

**3.4 足细胞损伤与 DN** DN 发病机制涉及代谢紊乱、血流动力学异常、不同的基因背景等。这些因素首先引起足细胞损伤,破坏滤过屏障,引起蛋白尿;后者导致肾小管间质炎症反应,最后导致肾脏纤维化。

Notch 信号通路可能与 TGF- $\beta$  在疾病状态下的肾小球足细胞上相互作用。Niranjan 等<sup>[55]</sup>通过体外研究发现 Notch 配体 Jagged1 似乎是 TGF- $\beta$ 1 的直接转录目标。Jagged1 表达升高引起 Notch 剪切和活化,证明足细胞上表达的 Notch1 足以

引起小鼠肾小球硬化。TGF- $\beta$ 1 导致体外培养的足细胞 Notch1 的活化,Notch1 信号可能依赖性激活 P53,参与足细胞凋亡。足细胞的结构和功能通过  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 整合素和去糖基化、细胞骨架重排、黏附基底膜维持足细胞的结构和功能,表面负电荷、整合素表达的减少导致足细胞脱落增多<sup>[5]</sup>。糖尿病的高血糖是足细胞分离的重要原因<sup>[56]</sup>。高血糖诱导足细胞肌动蛋白细胞骨架、肌动蛋白动力度和肾小球基底膜的相互作用发生改变,导致足细胞从基底膜脱落<sup>[57]</sup>。

**3.5 足细胞损伤与 MCD** MCD 是引起原发性肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的常见病理类型,占儿童原发性 NS 的 80% ~ 90%,成人原发性 NS 的 10% ~ 20%,男性多于女性。约 30% ~ 40% 患者可在发病后数月自行缓解。电镜下 MCD 的主要表现为足细胞的足突消失和广泛融合。光镜下肾小球基本正常,免疫荧光下没有免疫复合物和补体沉积或仅有 IgM 和 C3 弱阳性。MCD 对糖皮质激素治疗敏感。对于 MCD 发病机制,目前尚未完全明确。

Shalhoub<sup>[58]</sup>认为 MCD 的发病可能与 T 细胞功能异常有关,其分泌一些循环通透因子,进而影响足细胞功能,最后产生大量蛋白尿。有学者认为足细胞可能作为抗原呈递细胞,表达细胞膜蛋白 B7-1,也称为 CD80。CD80 主要以单体形式表达于 B 细胞、NK 细胞以及其他抗原提呈细胞表面,在抗原提呈过程中,作为一种协同刺激分子,主要与 B 细胞表面的特异性受体 CD28 结合,促进 T 细胞的增殖和活化<sup>[59]</sup>。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原(CTLA)-4 是与 CD28 序列相似的一种 T 细胞表面分子,通过与 CD28 结合阻止共刺激信号的传递,抑制 T 细胞的增殖活化,从而起到抑制免疫反应及诱导免疫耐受作用。CTLA-4 竞争性结合 CD28,阻断 CD28-CD40 共刺激通路从而诱导 T 细胞凋亡<sup>[60]</sup>。

## 4 展望

肾小球疾病特别是足细胞病,包括 MN、MCD、FSGS 等,均涉及足细胞损伤,产生蛋白尿,最后发展为肾小球硬化。明确足细胞损伤与肾小球疾病的关系,掌握足细胞损伤的机制,早期针对性治疗,将成为肾脏病患者的福音。明确诱导足细胞损伤的信号通路及细胞因子(TGF- $\beta$ )等,这些信号通路及细胞因子可能会成为肾脏疾病新的治疗靶点。对足细胞损伤机制深入研究以及阐明足细胞病变在肾小球疾病发生、发展中的作用,将为肾小球疾病的防治拓展广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Saleem MA, Ni L, Witherden I, et al. Co-localization of nephrin, podocin, and the actin cytoskeleton: evidence for a role in podocyte foot process formation [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161 (4): 1459 - 1466.
- [2] Menzel S, Moeller MJ. Role of the podocyte in proteinuria [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (10): 1775 - 1780.
- [3] Zoja C, Morigi M, Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 Suppl 1: S36 - S41.

- [4] Menzel S, Moeller MJ. Role of the podocyte in proteinuria [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10): 1775 - 1780.
- [5] Marshall CB, Shankland SJ. Cell cycle and glomerular disease: a minireview [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2006, 102(2): e39 - e48.
- [6] Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12): 2131 - 2147.
- [7] Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36041.
- [8] Hanamura K, Tojo A, Fujita T. Urinary and glomerular podocytes in patients with chronic kidney diseases [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(1): 95 - 103.
- [9] Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(2): 266 - 274.
- [10] Yang H, Zhao B, Liao C, et al. High glucose-induced apoptosis in cultured podocytes involves TRPC6-dependent calcium entry via the RhoA/ROCK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(2): 394 - 400.
- [11] Ding G, Reddy K, Kapasi AA, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(1): F173 - F180.
- [12] Cao Z, Kelly DJ, Cox A, et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(6): 2437 - 2451.
- [13] 董伟, 张舒, 陈源汉, 等. 活性氧自由基在肾小管上皮细胞 necrosis 中的作用 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(3): 246 - 250.
- [14] Fuenzalida K, Quintanilla R, Ramos P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma up-regulates the Bcl-2 anti-apoptotic protein in neurons and induces mitochondrial stabilization and protection against oxidative stress and apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(51): 37006 - 37015.
- [15] Iglesias P, Diez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(5): 613 - 621.
- [16] Zhu C, Huang S, Yuan Y, et al. Mitochondrial dysfunction mediates aldosterone-induced podocyte damage: a therapeutic target of PPAR $\gamma$  [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(5): 2020 - 2031.
- [17] Kim JH, Kim BK, Moon KC, et al. Activation of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2003, 64(5): 1715 - 1721.
- [18] Kim TS, Kim JY, Hong HK, et al. mRNA expression of glomerular basement membrane proteins and TGF- $\beta$ 1 in human membranous nephropathy [J]. *J Pathol*, 1999, 189(3): 425 - 430.
- [19] Patek CE, Fleming S, Miles CG, et al. Murine Denys-Drash syndrome: evidence of podocyte de-differentiation and systemic mediation of glomerulosclerosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(18): 2379 - 2394.
- [20] Sayers R, Kalluri R, Rodgers KD, et al. Role for transforming growth factor- $\beta$ 1 in alport renal disease progression [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(5): 1662 - 1673.
- [21] Dessapt C, Baradez MO, Hayward A, et al. Mechanical forces and TGF $\beta$ 1 reduce podocyte adhesion through  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 integrin downregulation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9): 2645 - 2655.
- [22] Koshikawa M, Mukoyama M, Mori K, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase activation in podocyte injury and proteinuria in experimental nephrotic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(9): 2690 - 2701.
- [23] Stambe C, Atkins RC, Hill PA, et al. Activation and cellular localization of the p38 and JNK MAPK pathways in rat crescentic glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2003, 64(6): 2121 - 2132.
- [24] Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF- $\beta$  and Smad7 [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(6): 807 - 816.
- [25] Kim H, Lee H, Yun Y. X-gene product of hepatitis B virus induces apoptosis in liver cells [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(1): 381 - 385.
- [26] Kim HJ, Kim SY, Kim J, et al. Hepatitis B virus X protein induces apoptosis by enhancing translocation of Bax to mitochondria [J]. *IUBMB Life*, 2008, 60(7): 473 - 480.
- [27] Chan C, Wang Y, Chow PK, et al. Altered binding site selection of p53 transcription cassettes by hepatitis B virus X protein [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(3): 485 - 497.
- [28] Geng M, Xin X, Bi LQ, et al. Molecular mechanism of hepatitis B virus X protein function in hepatocarcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(38): 10732 - 10738.
- [29] Kuo CY, Tsai JI, Chou TY, et al. Apoptosis induced by hepatitis B virus X protein in a CCL13-HBx stable cell line [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1): 127 - 132.
- [30] Wang XW, Gibson MK, Vermeulen W, et al. Abrogation of p53-induced apoptosis by the hepatitis B virus X gene [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(24): 6012 - 6016.
- [31] Terradillos O, de La Coste A, Pollicino T, et al. The hepatitis B virus X protein abrogates Bcl-2-mediated protection against Fas apoptosis in the liver [J]. *Oncogene*, 2002, 21(3): 377 - 386.
- [32] 张瑜, 周建华. 乙型肝炎病毒 X 蛋白抑制足细胞增殖 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(2): 116 - 122.
- [33] He P, Liu D, Zhang B, et al. Hepatitis B virus X protein reduces podocyte adhesion via downregulation of  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 integrin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(2): 689 - 700.
- [34] Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(2): 342 - 348.
- [35] Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 2941 - 2952.
- [36] Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 258 - 269.
- [37] Hara M, Yamagata K, Tomino Y, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 2913 - 2919.
- [38] Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Urinary excretion of podocalyxin

- cytes in patients with diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(9): 1379 - 1383.
- [39] Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, et al. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 285(1): F40 - F48.
- [40] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11 - 21.
- [41] Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(5): 940 - 948.
- [42] Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1286 - 1291.
- [43] Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8): 1543 - 1550.
- [44] Camici M. Urinary biomarkers of podocyte injury [J]. *Biomark Med*, 2008, 2(6): 613 - 616.
- [45] 何平, 冯国和. 乙型肝炎病毒相关性肾炎中病毒直接损伤肾组织作用机制研究现状 [J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(2): 123 - 125.
- [46] Sakai K, Morito N, Usui J, et al. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of hepatitis B virus infection [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1): 371 - 373.
- [47] 张瑜, 周建华, 王洪涛. 乙型肝炎病毒相关性膜性肾病患者足细胞缺失的研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(5): 344 - 348.
- [48] Trachtman R, Sran SS, Trachtman H. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(10): 1793 - 1802.
- [49] Drenkhahn D, Franke RP. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man [J]. *Lab Invest*, 1988, 59(5): 673 - 682.
- [50] Otey CA, Carpen O. Alpha-actinin revisited: a fresh look at an old player [J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2004, 58(2): 104 - 111.
- [51] Khurana S, Chakraborty S, Cheng X, et al. The actin-binding protein, actinin alpha 4 (ACTN4), is a nuclear receptor coactivator that promotes proliferation of MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 1850 - 1859.
- [52] Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(3): 251 - 256.
- [53] Kos CH, Le TC, Sinha S, et al. Mice deficient in alpha-actinin-4 have severe glomerular disease [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(11): 1683 - 1690.
- [54] Khurana S, Chakraborty S, Lam M, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)-linked  $\alpha$ -actinin 4 (ACTN4) protein mutants lose ability to activate transcription by nuclear hormone receptors [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12027 - 12035.
- [55] Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease [J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 290 - 298.
- [56] Chen HC, Chen CA, Guh JY, et al. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes [J]. *Life Sci*, 2000, 67(19): 2345 - 2353.
- [57] Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(2): 288 - 295.
- [58] Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function [J]. *Lancet*, 1974, 2(7880): 556 - 560.
- [59] Zeybek C, Hachamdioglu Dö, Yavuz ST, et al. The roles of urine interleukin-13, CD80, CD28, matrix metalloproteinase-2 and granzyme B in the pathogenesis of childhood minimal change nephrotic syndrome [J]. *J Exp Med*, 2014, 5(3): 354 - 361.
- [60] Benda B, Ljunggren HG, Peach R, et al. Co-stimulatory molecules in islet xenotransplantation: CTLA4Ig treatment in CD40 ligand-deficient mice [J]. *Cell Transplant*, 2002, 11(7): 715 - 720.

收稿日期: 2018-04-17 修回日期: 2018-05-13 编辑: 王国品