

## • 综述 •



开放科学  
(资源服务)  
标识码(OSID)

## 周细胞在肾间质纤维化中的研究进展

封怡多 刁宗礼 刘文虎

首都医科大学附属北京友谊医院肾内科, 北京 100050

通信作者: 刘文虎, Email: wenhuliu@mail.ccmu.edu.cn

**【摘要】** 周细胞是与内皮细胞接触并部分包埋于血管基底膜的间充质细胞。周细胞具有分化能力, 其表面标志物根据不同组织、不同发育阶段、不同病理生理环境而发生变化。研究表明, 周细胞是肾脏肌成纤维细胞的主要来源, 多种信号通路参与了周细胞/成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞的过程。本文综述了周细胞在肾间质纤维化发病机制中的研究进展, 提出了周细胞作为靶点治疗肾间质纤维化的价值。

**【关键词】** 周细胞; 肾间质纤维化; 肌成纤维细胞; 转分化

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2022. 01. 013

### Research advances of pericytes in renal interstitial fibrosis

Feng Yi-duo, Diao Zong-li, Liu Wen-hu

Department of Nephrology, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050

Corresponding author: Liu Wen-hu, Email: wenhuliu@mail.ccmu.edu.cn

**【Abstract】** Pericytes are mesenchymal cells in contact with endothelial cells and partially embedded in the basement membrane of blood vessels. Pericytes possess the capability of differentiating and their surface markers change according to different tissues, various developmental stages and diverse pathophysiological environments. Numerous studies have demonstrated that pericytes are a major source of kidney myofibroblasts and multiple signal pathways are involved in the process of pericytes/fibroblasts transdifferentiation into myofibroblasts. Pericyte-endothelial cell interaction also plays an important role in the development of renal fibrosis. This review summarized the latest advances of pericytes in the pathogenesis of renal interstitial fibrosis and targeted therapy for pericytes may be an effective anti-kidney fibrosis strategy.

**【Key words】** Pericytes; Renal interstitial fibrosis; Myofibroblast; Transdifferentiation

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2022. 01. 013

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在全球范围内发病率逐年递增, 肾脏疾病进展至终末期肾衰竭可呈现共同的肾脏病理表现: 肾小球硬化, 肾小管萎缩伴肾单位丢失, 管周毛细血管破坏, 炎症细胞聚集以及纤维化。肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是肾功能改变的最重要影响因素<sup>[1]</sup>。深入研究肾脏纤维化的发病机制是获取慢性肾脏疾病治疗靶点, 延缓肾脏病进展的重点。近年来, 周细胞在肾间质纤维化中的作用受到了越来越多的关注, 本文就周细胞的特点以及其参与肾间质纤维化的可能机制加以综述, 探寻周细胞作为靶点治疗肾间质纤维化的价值。

#### 一、周细胞的生物学特性

##### (一)周细胞的定义及定位

周细胞存在于包括肾脏在内的所有微血管系统中。是与内皮细胞接触并部分包埋于血管基底膜的间充质细胞。肾脏周细胞被认为是FoxD1谱系的后代。在肾组织发生过程中, FoxD1基因表达于后肾间质。除周细胞外, 血管平滑肌细胞、管周成纤维细胞、系膜细胞等均有FoxD1的表达。也有研究通过微阵列及原位杂交数据表明足细胞也是FoxD1谱系的成员之一<sup>[2]</sup>。周细胞这种与多种细胞的基因同源性可能成为其结构及功能多样化的重要影响因素。体内及体外的研究表明<sup>[3]</sup>, 周细胞可分化成为不同的细胞, 包括血管平滑肌细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞。当机体环境发生变化, 周细胞通过改变表型来进行应答。

由于周细胞的异质性,它可存在于皮质中肾小球内及肾小球周围,也可存在于髓质中肾直小管以及管周毛细血管里,其通过缝隙连接、紧密连接以及榫-穴样接触与内皮细胞接触并发挥功能。在不同的器官中,周细胞的分布密度不同。在肾小管旁毛细血管,内皮细胞与周细胞的比例为 2.5:1。

(二)周细胞的功能

在不同的位置,周细胞发挥着不同的作用。除了维持脉管系统的结构稳定,它还有许多已被证实以及推测可能存在的其他功能,比如血流和血管张力的调节<sup>[4]</sup>、与内皮细胞的相互作用<sup>[5]</sup>、血管再生<sup>[6]</sup>、伤口愈合<sup>[7-8]</sup>、造血<sup>[9]</sup>、免疫调节<sup>[3,10]</sup>、祖细胞功能<sup>[11-12]</sup>以及损伤后的营养效应<sup>[11,13]</sup>等等。

(三)周细胞的表面标记

周细胞的表面标志物根据不同组织、不同发育阶段、不同病理生理环境而发生变化。目前,周细胞由于缺乏敏感、特异及稳定的表面标志物,其准确的鉴定受到了限制。因此,周细胞需要根据定位、形态、基因/蛋白表达综合判断鉴定。现在比较公认的肾脏周细胞表面标志物有:血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)-β、CD146、α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、神经胶质细胞 2 型硫酸软骨素糖蛋白(neuron-glia antigen 2, NG2)<sup>[3,14-15]</sup>。另外,CD73、CD248、PDGFR-α、结蛋白、G 蛋白信号转导调控因子 5(regulator of G protein signalling 5, RGS5)以及细胞表面神经节苷脂 3G5 也被应用于周细胞的鉴定中<sup>[16]</sup>。

二、周细胞参与肾间质纤维化的可能机制

(一)周细胞是肾脏肌成纤维细胞的主要来源

纤维化是许多组织对器官的慢性或重复损伤的共同病理生理反应,肾活检样本中间质纤维化的严重程度是判断肾功能预后的重要指标。近年来,肌成纤维细胞的起源问题已成为纤维化研究的主要焦点,随着被称为周细胞或成纤维细胞的离散间充质细胞被识别,我们对于肾脏纤维化的发生机制有了新的理解。这些细胞在肾脏皮质和髓质中形成了广泛的网络,可能构成了 2.5%~5.0%的肾脏细胞。Lin 等<sup>[17]</sup>报道,周细胞附着在肾小管周围毛细血管(peritubular capillaries, PTCs)壁上,是小鼠肾脏肌成纤维细胞的主要来源。研究通过使用在胶原 1α1(collagen1-α1)启动子调控下表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的小鼠模型(Coll-GFP 小鼠),通过动力学数学建模,追踪了 Coll-GFP+周细胞的轨迹,在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)炎症纤维化模型中,损伤后早期,周细胞从毛细血管分离并迁移到间质,分化为肌成纤维细胞,继而增殖和激活肌成纤维细胞基因,如纤维胶原和层粘连蛋白,并直接参与病理基质沉积,导致瘢痕组织、进行性肾脏纤维化和肾功能恶化。并行的研究表明,肾脏上皮细胞以及单核细胞来源的树突状细胞不直接分化为肌成纤维细胞<sup>[18-19]</sup>,另一项 Humphreys 等<sup>[20]</sup>的研究则使用基因命运映射技术证明了这一观点。用 Six2-cre 和 HoxB7-cre 标记小鼠的肾脏上皮细胞,

并分别建立 UUO 和单侧缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)模型,诱导间质纤维化。对这两个基因的追踪结果显示,间质中没有上皮细胞标志物阳性的细胞,而阳性细胞均未表达 α-sMA 或 FSP-1 等任何成纤维细胞或肌纤维母细胞的标志物。与此同时,小鼠的肾脏间质细胞被 FoxD1-cre 标记,并表达 LacZ。而 LacZ+细胞不能表达内皮细胞、巨噬细胞标志物和 α-SMA,但可表达 CD73 和 PDGFR-β,在 UUO 模型中,这些 LacZ 阳性的细胞获得了 α-SMA 的表达并大量增殖,且 α-SMA 阳性的细胞 100%都表达 LacZ,这就为肌纤维母细胞来源于 FoxD1 祖细胞衍生的周细胞提供了强有力的证据。但是内皮细胞和髓系单核细胞亚群是否转分化为肌成纤维细胞尚存在争议。有观点认为白细胞,包括巨噬细胞和内皮细胞,可能通过细胞信号等间接机制导致纤维化和疾病,而不是通过直接转分化作用<sup>[21]</sup>。

(二)周细胞致肾脏纤维化相关信号通路

目前研究表明,多种信号通路参与了周细胞/成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞的过程。

1. Wntless/Int 通路 Ren 等<sup>[22]</sup>发现,在两种不同的小鼠模型中,随着疾病的发生,活化的周细胞和肌成纤维细胞在 WNT 细胞传导通路的激活中占了主导地位。研究人员使用腺病毒合成了一种天然的可溶性蛋白 WNT 抑制剂,称为 DKK1(dickkopf-related protein-1)。DKK1 可以结合到 WNT 的共同受体 LRP5 以及 LRP6,阻断 WNT 信号通路。研究发现,DKK1 能有效地抑制 WNT/β-catenin 信号传导、纤维化发生和周细胞活化,同时肾脏炎症和毛细血管破坏也被减轻。研究小组继续分析 WNT 通路对原代周细胞或肌成纤维细胞的作用机制。他们发现 DKK1 阻断了细胞对 PDGF、TGFβ 和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的反应,这些因子都与纤维形成有关,表明 PDGF、TGFβ 和 CTGF 均激活了 WNT 受体 LRP6 的信号传递。研究人员认为,虽然肌成纤维细胞参与了 WNT 经典通路在疾病中的激活,但是,WNT 配体及其受体在表面形成复合物,这对于通过细胞内激酶信号级联转导其他信号通路更为重要,该信号构成了一种新的非典型 WNT 信号通路。目前,DKK1 已被报道用于改善足细胞疾病和系膜细胞疾病<sup>[23]</sup>。在肾小球疾病中,DKK1 也可能抑制包括 TGF-β 和 PDGF 在内的信号通路<sup>[24]</sup>。

2. PDGFR 通路 PDGFRβ 以及 PDGFRα 均在周细胞中表达,大量研究表明 PDGFB/PDGFRβ 信号通路在周细胞聚集、间充质细胞分化和壁细胞增殖中起着重要作用。Lin 等<sup>[17]</sup>以及 chen 等<sup>[25]</sup>通过阻断受体,阻断了 PDGFR-β 以及 PDGFR-α 的信号转导。这些研究发现,阻断此信号通路非常有效的阻断了肌成纤维细胞的形成、周细胞的脱离以及纤维化的发生。此外,对于毛细血管损伤以及炎症巨噬细胞的聚集也有改善作用。另外,Smith 等<sup>[26]</sup>针对跨膜蛋白 CD248 进行了研究,CD248 仅在周细胞以及常驻的成纤维细胞中表达,在内皮细胞中不表达。在间质疾病的研究中,CD248 位点的遗传突变明显减弱了纤维化的发生和毛细血管破坏。

CD248 被认为是 PDGFR- $\beta$  信号在眼周和肿瘤中的辅助因子,但还需要进一步的研究来证实它是否通过 PDGFR 在间质性肾脏疾病中起作用。

3. TGF- $\beta$  通路 Wu 等<sup>[27]</sup>探讨了 TGF- $\beta$  在体内对周细胞和常驻成纤维细胞的作用机制,证实了 TGF- $\beta$  在体内周细胞转分化中的重要作用。他们还证实了受损的上皮细胞能够通过结合 PDGF- $\beta$  释放活性 TGF- $\beta$  来刺激血管周围细胞转分化。然而,在他们的研究中,阻断 TGF- $\beta$  仅部分有效地限制了纤维发生和周细胞转分化,强调了其他因素在纤维化中的重要性。另有研究通过体外周细胞-假定内皮祖细胞共培养表明,假定的内皮足细胞通过旁分泌途径抑制 TGF- $\beta$  导致的周细胞/肌成纤维细胞转分化<sup>[28]</sup>。

4. Hedgehog 通路 Hedgehog 信号通路在血管生成和从内皮到周细胞的双向信号中起着重要作用,在成人肾脏疾病中,肾小管是 Hedgehog 配体的重要来源,但 Hedgehog 通路转录调节因子 Gli-1 和 Gli-2 仅限于周细胞和血管周围成纤维细胞<sup>[29]</sup>。近期研究结果表明,一小部分 PDGFR $\beta^+$  间质血管周围细胞表达锌指转录因子 Gli-1,经鉴定是间充质干细胞样细胞,在损伤后的肾脏纤维化中起到重要作用<sup>[7]</sup>。而健康小鼠肾脏 Gli-1<sup>+</sup> 细胞的缺失导致短暂的亚临床肾小管上皮损伤和肾毛毛细血管的受损、丢失,进而发生缺氧,提示 Gli-1<sup>+</sup> 细胞在肾微血管稳态中的重要作用<sup>[8]</sup>。Kramann 等<sup>[7]</sup>的结果也表明,急性肾损伤直接导致 Gli-1<sup>+</sup> 肾周细胞脱离毛细血管,而周细胞的丢失引发了暂时性的肾小管损伤和永久性的管周毛细血管稀疏。

(三)周细胞-内皮细胞相互应答在肾间质纤维化中的作用

最近的研究表明,周细胞和内皮细胞间的相互应答导致了肾脏损伤后纤维化和血管稀疏的进展<sup>[17]</sup>,周细胞作为旁分泌细胞提供血管生成因子以支持血管的完整性,而内皮细胞向周细胞发出的 PDGF 信号对于周细胞增殖以及维持血管生长和稳定是必不可少的。如果周细胞在损伤后没有分离,那么纤维化发生很有可能会有所减少。分离过程目前刚处于研究初始阶段,但是几项研究均表明金属蛋白酶参与了这一过程,包括 ADAM (A disintegrin and metalloproteinase) 和 ADAMTS (ADAM with thrombospondin motifs) 家族。这些金属蛋白酶切开包括 CBM 蛋白在内的特殊蛋白,而且调节迁徙过程,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路以及抑制正常的血管生成<sup>[30-31]</sup>。在肾脏中,ADAMTS1 被发现是损伤后早期周细胞中最高度上调的基因之一。其天然抑制剂、金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP)-3 正常情况下具有很强的表达能力,但损伤后迅速下调。Schimpf 等<sup>[30]</sup>研究表明, TIMP-3 基因敲除小鼠易发生间质纤维化,并表现出内在的过度激活的周细胞,表达高水平的 ADAMTS1。对于肾损伤刺激 (IRI 模型),TIMP-3 基因敲除小鼠表现出比野生型更严重的毛细血管丢失和纤维化。TIMP-3 是 ADAMs 以及 ADAMTS1 的抑制剂,也是 VEGF 信号和周细胞迁移的调节

因子<sup>[30]</sup>。虽然需要进一步的研究来阐明金属蛋白酶的具体作用机制,但其似乎在调节肾脏微血管平衡中起着重要作用。确定其在肾损伤后血管生成中的确切作用将带来新的治疗靶点。

在皮肤以及肿瘤方面的研究表明, Eph: ephrinB 双向信号通路在维持正常周细胞-内皮细胞连接中起着重要作用,中断这个信号通路导致纤维化以及病理性微血管疾病<sup>[32-33]</sup>。此信号通路在肾脏微血管内皮系统以及周细胞中存在,当被破坏时,它会影响到内皮功能和周细胞维持微血管稳定的能力<sup>[34]</sup>。这种细胞信号通路可能是一种重要的稳态通路,可以作为刺激正常修复过程的靶点。研究人员研究了 EphrinB 突变对肾脏内皮细胞的影响,发现微血管内皮细胞对 VEGF 信号的响应较差,进而影响损伤后的血管生成过程。

(四)周细胞在糖尿病肾病纤维化中的可能机制

糖尿病伴随着各种微血管并发症,周细胞-内皮细胞之间的相互作用在糖尿病和高血糖条件下改变,导致微血管稳态失调、周细胞脱离以及内皮细胞的功能异常。周细胞生物学的变化被认为与糖尿病的生化改变直接相关,从而导致弥漫性微血管并发症。

糖尿病肾病的一个特点是系膜基质沉积增多,最终导致肾小球硬化和小管间质纤维化。周细胞被认为与糖尿病肾病的纤维化和发病机理有关。有研究表明,蛋白激酶 C 的激活是糖尿病肾病发病过程中周细胞功能失调的关键<sup>[35]</sup>。koya 等<sup>[36]</sup>通过研究显示在 2 型糖尿病小鼠模型中,抑制蛋白激酶 C $\beta$  可阻止糖尿病性肾小球系膜细胞扩张,减轻肾小球功能障碍,从而表明周细胞样系膜细胞的功能障碍在糖尿病肾病中的作用。蛋白激酶 C $\beta$  通过 NADPH 氧化酶诱导活性氧的形成,从而引起 TGF $\beta$  表达的增多,最终导致细胞外基质沉积和纤维化。

另外,动物实验表明,在糖尿病大鼠模型中肾脏 NG-2 表达上调;在大鼠系膜细胞系中,NG-2 过表达与细胞增殖和细胞外基质生成增加有关<sup>[37]</sup>。此外,肾小球高压可加速糖尿病相关并发症。在糖尿病的早期阶段,机械压力施加在系膜毛细血管会导致周细胞伸展,从而激活各种信号传导通路,促进基质沉积<sup>[38]</sup>。

三、周细胞作为靶点治疗肾间质纤维化的价值

因此,针对周细胞的靶向治疗可能是一种有效的抗肾脏纤维化策略。Chen 等<sup>[25]</sup>的研究表明,改变 PDGF/PDGFR- $\beta$  信号传导通路可预防肾间质纤维化,通过抗 PDGFR 抗体或伊马替尼 (一种 PDGFR- $\beta$  酪氨酸激酶抑制剂) 阻断这一通路,减少了周细胞增殖,巨噬细胞渗透以及肾脏纤维化。

microRNAs 是基因表达的主要调节因子,起着抑制基因表达的作用。因此,病理性的 microRNA 可能沉默有益的基因功能。最近的研究已经证实了间质性肾脏疾病中 microRNA 的失调<sup>[39]</sup>。并发现了一些病理性的 microRNA,如 miR-21,其主要功能是沉默线粒体中的 PPAR $\alpha$  活性和脂肪酸氧化,导致细胞活性氧产生增多,生物活性脂质代谢减少,能量产生减少。总的来说,这些效应有助于放大疾病反应。



在独立的几项研究中,阻断 miR-21 显著地减少了肾脏上皮细胞损伤和纤维化的发生<sup>[40-43]</sup>。间质性肾脏疾病发生后,周细胞中 miR-21 上调,似乎沉默脂肪生成(PPAR $\alpha$  依赖)途径促进了肌成纤维细胞分化的过程。在小鼠 UUO 模型中,miR-132 在周细胞向肌成纤维细胞转变过程中明显上调,miR-132 拮抗剂沉默这种 microRNA 可以有效减少肌成纤维细胞增殖、胶原沉积,并减弱几种涉及肾脏纤维化的信号通路<sup>[44]</sup>。因此,microRNA 将会是一个有吸引力的新治疗靶点。

#### 四、小结

综上所述,随着肾血管周细胞的生物学特性逐渐被阐明,越来越多的研究表明,周细胞在肾间质纤维化中发挥着重要的作用。然而,距离我们掌握它在体内的潜在功能机制仍存在着很大的差距。确定周细胞的激活及分化的关键步骤有可能成为干预和治疗肾脏纤维化,以及一系列肾脏疾病的靶点,需要进一步研究的证实。

**利益冲突** 所有作者均声明没有利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92 (3) : 158-167. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00764.x.
- [2] Brunskill EW, Georgas K, Rumballe B, et al. Defining the molecular character of the developing and adult kidney podocyte[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (9) : e24640. DOI: 10.1371/journal.pone.0024640.
- [3] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3):301-313. DOI:10.1016/j.stem.2008.07.003.
- [4] Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, et al. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207(2):212-225. DOI:10.1111/apha.12026.
- [5] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis [J]. *Cell*, 2011, 146 (6) : 873-887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
- [6] Lindblom P, Gerhardt H, Gerhardt H, et al. Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall [J]. *Genes Dev*, 2003, 17 (15) : 1835-1840. DOI:10.1101/gad.266803.
- [7] Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16 (1) : 51-66. DOI: 10.1016/j.stem.2014.11.004.
- [8] Murray IR, Gonzalez ZN, Baily J, et al. Av integrins on mesenchymal cells regulate skeletal and cardiac muscle fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 1118. DOI: 10.1038/s41467-017-01097-z.
- [9] Corselli M, Chin CJ, Parekh C, et al. Perivascular support of human hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Blood*, 2013, 121 (15):2891-2901. DOI:10.1182/blood-2012-08-451864.
- [10] Volz KS, Jacobs AH, Chen HI, et al. Pericytes are progenitors for coronary artery smooth muscle [J/OL]. *Elife*, 2015, 4: e10036. DOI:10.7554/eLife.10036.
- [11] Chen CW, Okada M, Proto JD, et al. Human pericytes for ischemic heart repair [J]. *Stem Cells*, 2013, 31 (2) : 305-316. DOI: 10.1002/stem.1285.
- [12] Meyers CA, Xu J, Zhang L, et al. Early immunomodulatory effects of implanted human perivascular stromal cells during bone formation [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24 (5/6) : 448-457. DOI:10.1089/ten.tea.2017.0023.
- [13] Tawonsawatruk T, West CC, Murray IR, et al. Adipose derived pericytes rescue fractures from a failure of healing: non-union [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22779. DOI:10.1038/srep22779.
- [14] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (11) : 669-682. DOI: 10.1038/nri3902.
- [15] Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis [J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55 (3) : 261-268. DOI: 10.1387/ijdb.103167dr.
- [16] Shaw I, Rider S, Mullins J, et al. Pericytes in the renal vasculature: roles in health and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (8) : 521-534. DOI:10.1038/s41581-018-0032-4.
- [17] Lin SL, Kisseleva T, Brenner DA, et al. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(6):1617-1627. DOI:10.2353/ajpath.2008.080433.
- [18] Bielez B, Sirin Y, Si H, et al. Epithelial Notch signaling regulates interstitial fibrosis development in the kidneys of mice and humans [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (11) : 4040-4054. DOI: 10.1172/jci43025.
- [19] Koesters R, Kaissling B, Lehir M, et al. Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177 (2) : 632-643. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091012.
- [20] Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176 (1) : 85-97. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090517.
- [21] Campanholle G, Ligresti G, Gharib SA, et al. Cellular Mechanisms of Tissue Fibrosis. 3. Novel mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Am J Physiol - Cell Physiol*, 2013, 304 (7) : C591-C603. DOI:10.1152/ajpcell.00414.2012.
- [22] Ren SY, Johnson BG, Kida Y, et al. LRP-6 is a coreceptor for multiple fibrogenic signaling pathways in pericytes and myofibroblasts that are inhibited by DKK-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(4):1440-1445. DOI:10.1073/pnas.1211179110.
- [23] Shkreli M, Sarin KY, Pech MF, et al. Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling [J]. *Nat Med*, 2011, 18 (1) : 111-119. DOI:10.1038/nm.2550.
- [24] Wang D, Dai CS, Li YJ, et al. Canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling mediates transforming growth factor- $\beta$ -driven podocyte injury and proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2011, 80 (11) : 1159-1169. DOI:10.1038/ki.2011.255.
- [25] Chen YT, Chang FC, Wu CF, et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2011, 80 (11) : 1170-1181. DOI:10.1038/ki.2011.208.

- [26] Smith SW, Eardley KS, Croft AP, et al. CD248+stromal cells are associated with progressive chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(2): 199-207. DOI: 10.1038/ki.2011.103.
- [27] Wu CF, Chiang WC, Lai CF, et al. Transforming growth factor beta-1 stimulates profibrotic epithelial signaling to activate pericyte-myofibroblast transition in obstructive kidney fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 118-131. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.009.
- [28] Yang J, Wang M, Zhu F, et al. Putative endothelial progenitor cells do not promote vascular repair but attenuate pericyte-myofibroblast transition in UUO-induced renal fibrosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 104. DOI: 10.1186/s13287-019-1201-5.
- [29] Fabian SL, Penchev RR, St-Jacques B, et al. Hedgehog-Gli pathway activation during kidney fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(4): 1441-1453. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.039.
- [30] Schrimpf C, Xin C, Campanholle G, et al. Pericyte TIMP3 and ADAMTS1 modulate vascular stability after kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(5): 868-883. DOI: 10.1681/asn.2011080851.
- [31] Basile DP, Fredrich K, Chelladurai B, et al. Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): F928-F936. DOI: 10.1152/ajprenal.00596.2007.
- [32] Foo SS, Turner CJ, Adams S, et al. Ephrin-B2 controls cell motility and adhesion during blood-vessel-wall assembly [J]. *Cell*, 2006, 124(1): 161-173. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.034.
- [33] Salvucci O, Maric D, Economopoulou M, et al. EphrinB reverse signaling contributes to endothelial and mural cell assembly into vascular structures [J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1707-1716. DOI: 10.1182/blood-2008-12-192294.
- [34] Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, et al. EphrinB2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(4): 559-572. DOI: 10.1681/asn.2012080871.
- [35] Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, et al. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8 Suppl 3): S227-S232. DOI: 10.1097/01.asn.0000077407.90309.65.
- [36] Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes [J]. *Faseb J*, 2000, 14(3): 439-447. DOI: 10.1096/fasebj.14.3.439.
- [37] Xiong J, Wang Y, Zhu ZH, et al. NG2 proteoglycan increases mesangial cell proliferation and extracellular matrix production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(4): 960-967. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.113.
- [38] Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(1): 4-11. DOI: 10.3181/0705-mr-134.
- [39] Chau BN, Xin C, Hartner J, et al. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(121): 121ra18. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003205.
- [40] Zhong X, Chung AC, Chen HY, et al. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3): 663-674. DOI: 10.1007/s00125-012-2804-x.
- [41] El-Achkar TM. Modulation of apoptosis by ischemic preconditioning: an emerging role for miR-21 [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(11): 1149-1151. DOI: 10.1038/ki.2012.305.
- [42] Denby L, Ramdas V, McBride MW, et al. miR-21 and miR-214 are consistently modulated during renal injury in rodent models [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2): 661-672. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.04.021.
- [43] Dey N, Das F, Mariappan MM, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1, resulting in renal cell pathology in diabetes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(29): 25586-25603. DOI: 10.1074/jbc.m110.208066.
- [44] Bijkerk R, de Bruin RG, van Solingen C, et al. Silencing of microRNA-132 reduces renal fibrosis by selectively inhibiting myofibroblast proliferation [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1268-1280. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.029.

(收稿日期: 2020-10-16)