

肾纤维化Wnt/ β -Catenin、Hedgehog、Klotho 信号通路的最新研究进展

鲍苗^{1,2*}, 呼延逸然^{1,2}, 鲁滢新^{1,2}, 朱燕亭², 李振江^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院肾病血透中心, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月25日; 录用日期: 2022年11月21日; 发布日期: 2022年11月28日

摘要

肾纤维化是指肾脏在各种原发或继发因素下导致其功能损伤、结构改变, 逐渐出现肾小球、血管及间质纤维基质沉积增加, 最终导致慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)及终末肾衰竭。为了给纤维化诊治提供新的理论依据, 作者就肾纤维化信号通路及其最新致病机制进行综述。

关键词

肾纤维化, 慢性肾脏病, 信号通路

Recent Advances in Wnt/ β -Catenin, Hedgehog and Klotho Signaling Pathways in Renal Fibrosis

Miao Bao^{1,2*}, Yiran Huyan^{1,2}, Yanxin Lu^{1,2}, Yanting Zhu², Zhenjiang Li^{2#}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Dialysis Center for Kidney Disease, People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 25th, 2022; accepted: Nov. 21st, 2022; published: Nov. 28th, 2022

Abstract

Renal fibrosis refers to the kidney in a variety of primary or secondary factors leading to function-

*第一作者。

#通讯作者 Email: 774348687@qq.com

al damage, structural changes, the gradual increase in glomerular, vascular and interstitial deposition of fibrous matrix, the result is chronic kidney disease (CKD) and end-stage chronic kidney disease failure. In order to provide a new theoretical basis for the diagnosis and treatment of renal fibrosis, the author reviews the signal pathway of renal fibrosis and its latest pathogenesis.

Keywords

Renal Interstitial Fibrosis, Chronic Kidney Disease, Signaling Pathways

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

CKD 是各种肾脏疾病发展的最终归路,我国常见的成人 CKD 发病率为 13.4% [1],据统计 CKD 发病率还在不断提高,每年高达 7% 以上[2]。肾纤维化是各种 CKD 发展的最终信号通路及主要的病理过程之一[3]。目前已知的肾纤维化信号通路有 Wnt/ β -catenin、Hedgehog、Klotho 等,本文通过对上述机制进行总结,为理解肾纤维化的发病过程提供了完善的理论基础。

2. Wnt/ β -Catenin 信号通路在肾纤维化中的作用

2.1. Wnt/ β -Catenin 信号通路的起源及机制

Wnt1 基因初始命名 Int-1,来源于小鼠乳腺肿瘤的整合酶-1,1982 年被 Nusse 和 Varmus 发现。随后研究发现变异果蝇无翼基因(Wingless, wg)与其同源,这两个基因功能相似,研究人员将这两个术语合并为 Wnt 基因,该信号通路被称为 Wnt 信号通路[4] [5]。 β -Catenin 最早发现是一种粘附因子,由 781 个氨基酸组成,其核心结构为 12 个重复序列(第 138-664 个残基),以及固有的 N-末端和 C-末端区域[6]。随着研究的深入,发现 β -Catenin 是一种多功能蛋白,在多种发育和稳态过程中起着至关重要的作用[7]。 β -catenin 蛋白是钙粘蛋白-E 的相关细胞黏附分子,也是经典 Wnt 信号进入细胞核的重要转录因子。故两者合称 Wnt/ β -catenin 信号通路[8]。

Wnt/ β -catenin 信号通路分为经典和其他两类。1) 经典的 Wnt 信号通路。Wnt 通路激活是指 Wnt 配体与卷曲蛋白(Frizzled, FZD)受体结合,进而与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor related protein5, LRP5)和 LRP6 形成复合体,启动 β -catenin 蛋白依赖的信号传导。当 Wnt 与该复合物结合时,支架蛋白(Disheveled, DVL)被募集并防止 β -catenin 蛋白降解[9]。随后, β -catenin 蛋白积聚以内吞方式作用进入细胞核,进行 T 细胞因子-淋巴增强因子(TCF-LEF)的激活,从而触发 Wnt 信号通路[9]。2) 其他 Wnt 信号通路:包括 Wnt/平面细胞极性途径(Wnt/PCP 途径)和 Wnt/钙途径(Wnt/ Ca^{2+} 途径) [10]。根据下游效应,所有 Wnt 配体分为两类:一类是 canonical,诱导 β -catenin 依赖通路的 Wnt 配体。经典途径激活剂包括 Wnt1、2、3、8a、8b、10a 和 10b,这对于经历结构变化的上皮细胞和间充质细胞之间的定向信息传递和交流非常重要。其他途径包括 Wnt4、5a、5b、6、7a、7b 和 11 [11]。Wnt 分子通过与 FZD 受体和辅助受体 LRP5/6 相互作用,将细胞内信号传递到细胞内基质中,形成成熟的多泡体来转导 Wnt 信号。

2.2. Wnt/ β -Catenin 通路在肾纤维化中的作用

Wnt/ β -catenin 通路是导致肾脏疾病的关键信号之一。越来越多的研究表明,该通路通过控制与肾纤维化有关的各种下游介质的表达,在促进肾纤维化中起关键作用[12] [13]。例如,严重的缺血/再灌注损伤导致 Wnt/ β -catenin 持续过度活化,伴有间质肌成纤维细胞活化和细胞外间质沉积,最终导致肾脏发生纤维化[13]。还有研究发现,在不同肾脏损伤中,发现 Wnt/ β -catenin 表达升高,会使下游信号 snail、MMP7 表达上升,导致钙粘蛋白-E 降低,发生上皮-间充质转化, α -平滑肌蛋白增多,并发生细胞外间质沉积,I型胶原、纤维粘连蛋白增多,最终发生肾纤维化[14]。

2.3. Wnt/ β -Catenin 通路的最新发现

最新研究发现糖蛋白 Dickkopf-3 (Dkk3)通过经典的 Wnt/ β -catenin 蛋白信号通路促进肾纤维化。Dkk3 属于调节 Wnt 信号通路的糖蛋白(DKK1-4)家族,它们由 DKK 基因编码,该基因包括一个由四个成员(Dkk1-4)和 Dkk3 相关基因 soggy 组成[15]。一些研究表明 Dkk 蛋白在实验性 CKD 模型中对 Wnt/ β -catenin 信号传导有显著影响[16] [17]。费德里科等人[18]提供了证据表明 Dkk3 在发育中的肾脏中表达,在成年期被抑制,并且在病理条件下(即肾组织损伤)新表达。在 Dkk3 缺陷小鼠中,与单侧输尿管结扎后的野生型小鼠以及腺嘌呤肾病小鼠模型相比,肾小管上皮损伤和肾间质纤维化显著降低。在抗体介导的 DKK3 阻断后获得了类似的结果。同时,作者观察到 Dkk3 的肾脏内 T 淋巴细胞(即主要是 Foxp3⁺调节性 T 细胞和产生 γ 干扰素的 Th1 细胞)的积累出现在^{-/-}小鼠单侧输尿管结扎后。然而,研究发现,通过使用 Dkk3fl/FIPax8Cre 小鼠,肾小管上皮细胞内 Dkk3 的遗传缺陷足以预防单侧输尿管结扎后的肾纤维化和肾小管损伤[19]。这就说明肾小管上皮细胞在肾纤维化过程中起主要作用[18]。综上所述, Dkk3 为肾脏疾病的预后、评估及治疗开辟了新径。

3. Hedgehog (Hh)信号通路在肾纤维化中的作用

3.1. Hh 信号通路的起源及机制

1980 年, Nusslein-Volhard 和 Wieschaus 博士第一次在果蝇中鉴定出 Hh 信号,接着在三个脊椎动物中发现 Hh 基因的同源基因,这一信号通路在组织模式、细胞生长以及细胞分化中扮演重要角色[20]。Hh 包括三种配体: Sonic Hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh)和 desert hedgehog (Dhh),全是脂质修饰蛋白[21]。在这三种蛋白中, Shh 分布最广,阳性率也最高。在人类组织中, Hh 分子通过与 Ptch1 受体(patchd1 基因编码)结合启动信号传递,这导致 G 蛋白偶联受体样蛋白 Smoothened (Smo)激活,并介导 Gli 蛋白转位至细胞核,从而激活 Hh 靶基因 Gli1、Ptch1、CyclinD1、Myc、Jag2、Bcl2 和 Snail 的表达。在 Hh 蛋白缺失的情况下, Smo 的纤毛定位受到抑制,导致 Gli 蛋白的失活。在蛋白裂解后, c 端缩短的 Gli 抑制因子与 DNA 结合,抑制靶基因转录。Gli 转录因子对 Hh 信号的传导起着重要的介导作用,其包括 Gli1-3, Gli1 仅起激活作用, Gli2 和 Gli3 被认为具有激活和抑制功能[22]。

3.2. Hh 信号通路在肾纤维化中的作用

研究发现, Hh 及其相关基因在健康人和小鼠肾脏中的表达水平较低,很难在健康人和小鼠肾脏中检测到。体外研究发现, Shh 主要分布在肾小管,以远曲小管多见,足够诱导肌成纤维细胞增殖和纤维化发展[23]。用 Shh 体外处理鼠肾成纤维细胞,显示 α -平滑肌蛋白表达增加和细胞周期相关基因表达[24]。在缺血再灌注损伤小鼠模型和阻塞性肾脏病等纤维化小鼠模型中,环巴胺(一种 Smo 的抑制剂)对 Hh 信号进行传导抑制,显著减弱了肾纤维化的发展[25]。过去几年的研究确定了 Gli 和 Gli⁺表达对成纤维细胞在介导 Hh 信号传导在纤维化进程中起关键作用[23]。肾纤维化中的肌成纤维细胞表达高水平的 Gli⁺,这

些 Gli⁺细胞在体外和体内也表现出干细胞特性。Gli⁺细胞的基因消融减少了肾纤维化小鼠模型中的肾损伤。这些研究显示, HH 信号通路在肾纤维化发展过程中扮演着关键角色, 主要机制是上皮细胞分泌 Hh 配体和肌成纤维细胞上调 Gli⁺在肾纤维化中起核心作用[26]。

3.3. Hedgehog 信号通路的最新进展

最新报告指出, 胰岛素样生长因子结合蛋白-6 (Insulin-like growth factor-binding protein-6, IGFBP-6) 通过 Hh 信号通路的调节参与细胞发育[27], 可能在纤维化过程中激活 SHh 通路中起核心作用[28]。IGFBP-6 是最小的 IGFBP, mRNA 的相对分子量为 25.3KDa, IGFBP-6 在肾脏中的蛋白表达水平较高。在糖尿病患者血糖控制不佳时, 胰岛素样生长因子-II (Insulin-like growth factor-II, IGF-II)所致 IGFBP-6 的表达亦会增高, 而 IGF-II 表达增加是糖尿病肾病过度沉积细胞外基质成分的肾小球基底膜之一[29]。在这项研究中, 我们还发现 IGFBP-6 升高伴有糖尿病并发症, 如肾脏、视网膜病及冠心病, 提示这些组织/血管区中 IGF 作用的抑制升高。IGFBP6 的主要功能是抑制 IGF-II 的抗凋亡来介导糖尿病肾病的凋亡。研究显示, CKD 或 ESRD 的成人和儿童血浆中 IGFBP-6 的水平均显著上调[30]。与这些一致的是, 肾移植前后和排斥时血浆 IGFBP-6 的监测表明 IGFBP-6 指示 CKD 患者肾功能状态, 随着肾功能的下降, IGFBP-6 水平显著增加 8~25 倍[31]。随着肾脏发育, IGFBP-6 在尿中含量逐渐增加, 表明它与肾脏发育过程有关。IGFBP-6 作为一种促凋亡蛋白, 可能通过调节肾细胞的凋亡参与发育和纤维变性[31]。如在肾脏疾病中, 先天性梗阻性尿路病变尤其以间质纤维化为特征, 这是继肾梗阻后肾损害的典型征象。在此背景下, IGFBP-6 在先天性梗阻性尿路病动物模型的梗阻肾脏中显著上调。

4. Klotho 信号通路在肾纤维化中的作用

4.1. Klotho 基因的概念

1997 年 Kuro-o 等人[32]鉴定的衰老抑制基因被命名为 Klotho 基因, Klotho 蛋白家族由 α klotho、 β klotho、 γ klotho 三个成员组成, 都是单程跨膜蛋白。大量的小鼠实验证实, klotho 基因的损伤会加速衰老、导致过早死亡、多器官功能的改变, 如生殖腺发育不良、胸腺过早退化、皮肤萎缩、中枢神经系统减退、异位性钙化、骨矿化不全、肺气肿、听力减退和组织器官纤维化等[33]。Klotho 主要高度表达在肾脏远端肾小管上皮, 可以促进肾纤维化。Klotho 蛋白分为两类[34]。1) 跨膜型 Klotho 蛋白: 与成纤维细胞受体(FGF)结合形成复合物, 同时作为 FGF23 的强制性协同受体, 参与钙磷代谢调节, 造成肾小管损伤, 引起肾间质纤维化。2) 分泌型 Klotho 蛋白: 是一种体液因子, 主要作用是调整细胞表面包括离子通道和生长因子受体在内的多种糖蛋白的活性。如与 IGF-1 受体、Wnt 配体和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)受体结合, 从而抑制由这些生长因子介导的信号传导。

4.2. Klotho 在肾纤维化中的作用

研究表明, Klotho 通过多种方式进行肾纤维化的调节。如 TGF- β 1、Wnt/ β -catenin、成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23)等信号通路, Shasha Yin 等研究发现 Klotho 是肾纤维化的负调节剂, 是治疗肾纤维化相关肾脏疾病的关键靶点[35]。

4.2.1. 抑制 TGF- β 1 信号通路

研究发现, TGF- β 1 因子对肾纤维化具有致病作用, 与其严重程度呈正相关[36]。在各种肾脏疾病中, Klotho 水平降低时 TGF- β 表达升高, 显示两者作用明显相反[35]。丁华琳等人[37]观察发现, 在糖尿病肾病中, Klotho 蛋白表达降低而 TGF- β 1 的表达会升高。在糖尿病 db/bd 小鼠模型中, 当血清及肾脏组织中 TGF- β 1 升高时 Klotho 蛋白水平也会降低。刘曼等人[38]通过 IgA 肾病模型发现, 随着肾纤维化程度加重,

TGF- β 1 的表达逐渐上调而 Klotho 的表达受到抑制, 另一方面, 敲除 Klotho 基因会进一步加重肾纤维化程度。上述研究证明 Klotho 通过抑制 TGF- β 1 及其下游信号在抗肾纤维化中起作用。

4.2.2. 抑制 Wnt/ β -Catenin 信号通路

Klotho 是 Wnt/ β -catenin 信号传导的内源性拮抗剂。陈燕玲等人[39]通过碘普罗胺对肾脏影响研究发现, 随着浓度增加, 人肾近曲小管上皮细胞 Klotho 表达显著下调, 而 Wnt、 β -catenin 表达明显上升。Qi Wang 等人[40]在糖尿病肾病中通过蛋白质印迹分析, 高血糖刺激下肾小球内皮细胞表达 Wnt/ β -catenin 途径相关蛋白(Wnt1、 β -catenin 蛋白)水平显著上调, klotho 水平下调。基于补充外源性 klotho, 发现显著消除了高血糖诱导的肾损伤。拜霖楠等人[41]实验证明, 瘦素通过拮抗 Klotho 的作用, 刺激 wnt2b、Wnt5a、Wnt6、Wnt7a 的 mRNA 上调, 并能阻遏 β -catenin 蛋白磷酸化过程, 故而启动 Wnt/ β -catenin 信号通路。上述研究表明, Wnt 和 β -catenin 蛋白的作用被 Klotho 抑制从而使 Wnt/ β -catenin 信号通路失去作用。

4.2.3. 成纤维细胞生长因子-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23)信号通路

在肾脏中, FGF-23 的生理功能是通过与其受体(FGFR)及其特定的辅助受体 Klotho 的结合复合体来实现的[42]。FGF-23 是一种激素, 主要产生于成熟成骨细胞和骨细胞。具有维持磷酸盐内环境稳态和抑制 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 PTH 产生的作用[43]。FGF-23 作用于肾脏的机制: 1) 通过抑制肾小管细胞中的 II 型 Na $^+$ /Pi 依赖性共同转运诱导磷酸尿症; 2) 通过增加编码 1 α -羟化酶的 Cyp27b1 基因的表达和降低编码 24-羟化酶的 Cyp24 基因的表达来逆向调节维生素 D, 其中编码 1 α -羟化酶的酶从其无活性的前体 25-(OH)D $_3$ 合成 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ [44]。结果, 在 CKD 早期, 随着血磷升高, FGF-23 降低来反向调节磷酸盐升高。随着 CKD 病程的进展肾小球滤过率逐渐降低, 机体自身调节机制紊乱导致血磷酸盐增加及 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 减少, 而 FGF-23 持续升高, 肾脏 Klotho 表达减少, 导致肾纤维化逐渐加重, 不可逆转[45]。因此, FGF-23 被作为是 CKD 患者早期肾脏损伤的灵敏筛查指标[46]。

4.2.4. Klotho 信号通路最新发现

最新报道, 核因子-红 2-相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)在氧化应激中扮演重要角色[47]。氧化应激是糖尿病肾病的中心环节, 而足细胞在此环节中非常容易受到损伤[48]。在糖尿病肾病中, Nrf2 活化可以改善由高糖引起的氧化应激、纤维变性[49]。Klotho 已被证明是氧化应激的重要调节剂, 补充 Klotho 蛋白可激活 db/db 小鼠 Nrf2 信号通路, 并抑制了糖尿病诱导的氧化应激和足细胞凋亡, 改善肾功能及减少肾小球硬化。因此, 我们推测 Klotho 的肾脏保护作用可能归因于 Nrf2 的抗氧化能力[50]。

从机制上讲, Klotho 可以通过促进 FoxO3 介导超氧化物歧化物 2(SOD $_2$)表达[51]、增强硫氧还蛋白/过氧还蛋白(Trx/Prx)系统[52]或抑制 PKC α /p66SHC 激活[53]来阻遏转录因子 Nrf2 在氧化应激中的作用, 调节细胞氧化还原稳态。Klotho 和 Nrf2 之间的联系已经在使用 klotho 突变小鼠的研究中确立, Klotho 缺陷小鼠的细胞质和核 Nrf2 水平显著降低, 而 Klotho 过表达小鼠的核水平 Nrf2 表达和活性增加[50]。在 Lina 等人[50]的研究中发现, 在高糖条件下的足细胞及糖尿病 db/db 小鼠中, Klotho 过度表达激活了足细胞中 Nrf2 信号传导, 从而抑制了足细胞的氧化应激及细胞凋亡作用, 使用 Nrf2 抑制剂治疗后显著消除了这种作用。这些结果表明, Nrf2 是 Klotho 赋予足细胞保护的下游效应子, 并且 Klotho-Nrf2 途径可能是对抗氧化应激的常见机制。

5. 结论

肾纤维化是慢性肾脏病常见的病理机制, 常见的肾纤维化途径多种多样, 本文阐述了 Wnt/ β -catenin、Hedgehog、Klotho 信号通路导致肾纤维化的发病机制及最新研究进展, 为完善肾纤维化提供了最新理论

支持, 也为进一步治疗肾纤维化提供了新思路。

参考文献

- [1] 霍明真, 李长红. 慢性肾脏病患者 FGF23 与 PTH 及血钙、血磷的关系[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(2): 145-147.
- [2] 王善志, 朱永俊, 唐文庄, 等. 中国成人及老年人群慢性肾脏病患病率 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5384-5388.
- [3] 杨舒贺, 康晓明, 孟庆云, 等. 福辛普利对 UUO 大鼠肾纤维化组织中 Klotho 蛋白、Wnt/ β -catenin 通路及 MMP7 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(1): 6-8.
- [4] 曾庆敏, 李均. Wnt 和 Notch 信号通路在肾纤维化中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(12): 1124-1126.
- [5] Liu, I., Xiao, Q., Xiao, J.N., et al. (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [6] Li, S.-S., Sun, Q., Hua, M.-R., et al. (2021) Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway as a Potential Therapeutic Strategy in Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article ID: 719880. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719880>
- [7] 肖争. β 连环蛋白翻译后修饰与肾间质纤维化[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(3): 269-273.
- [8] Yu, J.E., Kim, S.-O., Hwang, J.-A., et al. (2021) Phosphorylation of β -Catenin Ser60 by Polo-Like Kinase 1 Drives the Completion of Cytokinesis. *EMBO Reports*, 22, e51503. <https://doi.org/10.15252/embr.202051503>
- [9] 谢莹, 宋泽庆, 王亚红, 等. LRP5 蛋白在纤维化疾病中的作用及机制研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(13): 1727-1731.
- [10] Colozza, G. and Koo, B. (2021) Wnt β -Catenin Signaling: Structure, Assembly and Endocytosis of the Signalosome. *Development, Growth & Differentiation*, 63, 199-218. <https://doi.org/10.1111/dgd.12718>
- [11] Acebron, S.P. and Niehrs, C. (2016) β -Catenin-Independent Roles of Wnt/LRP6 Signaling. *Trends in Cell Biology*, 26, 956-967. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.07.009>
- [12] Schunk, S.J., Floege, J., Fliser, D., et al. (2021) WNT- β -Catenin Signalling—A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nature Reviews Nephrology*, 11, 172-184. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00343-w>
- [13] Feng, Y.-L., Chen, D.-Q., Vaziri, N.D., et al. (2020) Small Molecule Inhibitors of Epithelial-Mesenchymal Transition for the Treatment of Cancer and Fibrosis. *Medicinal Research Reviews*, 40, 54-78. <https://doi.org/10.1002/med.21596>
- [14] Chen, F.T., Chen, L., Li, D., et al. (2022) Relaxin Inhibits Renal Fibrosis and the Epithelial-to-Mesenchymal Transition via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Renal Failure*, 44, 513-524. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2044351>
- [15] Lee, E.-J., et al. (2020) Dickkopf-3 in Human Malignant Tumours: A Clinical Viewpoint. *Anticancer Research*, 40, 5969-5979. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14617>
- [16] Gröne, E.F., Federico, G., Nelson, P.J., et al. (2017) The Hormetic Functions of Wnt Pathways in Tubular Injury. *Pflügers Archiv*, 469, 899-906. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2018-7>
- [17] Zhou, D., Tan, R.J., Fu, H.Y., et al. (2016) Wnt/ β -Catenin Signaling in Kidney Injury and Repair: A Double-Edged Sword. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 96, 156-167. <https://doi.org/10.1038/abinvest.2015.153>
- [18] Federico, G., Meister, M., Mathow, D., et al. (2016) Tubular Dickkopf-3 Promotes the Development of Renal Atrophy and Fibrosis. *JCI Insight*, 1, e84916. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.84916>
- [19] Schunk, S.J., Speer, T., Petrakis, I., et al. (2021) Dickkopf 3—a Novel Biomarker of the “Kidney Injury Continuum”. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36, 761-767. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa003>
- [20] 廖永丽, 李均. 基于 Hedgehog 信号通路的中药抗肾纤维化研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(16): 3137-3142.
- [21] Li, L.Y., Zhou, G., Fu, R., et al. (2021) Polysaccharides Extracted from *Balanophora Polyandra* Griff (BPP) Ameliorate Renal Fibrosis and EMT via Inhibiting the Hedgehog Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25, 2828-2840. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16313>
- [22] Effendi, W. and Nagano, T. (2021) The Hedgehog Signaling Pathway in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Resurrection Time. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, Article No. 171. <https://doi.org/10.3390/ijms23010171>
- [23] 李庆. Hedgehog 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(10): 1089-1093.

- [24] Kramann, R., Fleig, S.V., *et al.* (2015) Pharmacological GLI2 Inhibition Prevents Myofibroblast Cell-Cycle Progression and Reduces Kidney Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 2935-2951. <https://doi.org/10.1172/JCI74929>
- [25] Smelkinson, M.G. (2017) The Hedgehog Signaling Pathway Emerges as a Pathogenic Target. *Journal of Developmental Biology*, **5**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3390/jdb5040014>
- [26] Zhou, D., Tan, R.J. and Liu Y. (2016) Sonic Hedgehog Signaling in Kidney Fibrosis: A Master Communicator. *Science China Life Sciences*, **59**, 920-929. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-0020-y>
- [27] Schunk, S.J., Floege, J., Fliser, D., *et al.* (2021) WNT- β -Catenin Signalling—A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nature Reviews. Nephrology*, **17**, 172-184. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00343-w>
- [28] Longhitano, L., Tibullo, D., Vicario, N., *et al.* (2021) IGFBP-6/Sonic Hedgehog/TLR4 Signalling Axis Drives Bone Marrow Fibrotic Transformation in Primary Myelofibrosis. *Aging*, **13**, 25055-25071. <https://doi.org/10.18632/aging.203779>
- [29] Wang, S., *et al.* (2021) Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **29**, 89-103. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807119>
- [30] Wang, S.Q., *et al.* (2018) The Impact of the Glomerular Filtration Rate on the Human Plasma Proteome. *Proteomics—Clinical Applications*, **12**, Article ID: 1700067. <https://doi.org/10.1002/prca.201700067>
- [31] Liso, A., Santina, V., Daniela, C.A.R., *et al.* (2022) IGFBP-6: At the Crossroads of Immunity, Tissue Repair and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4358. <https://doi.org/10.3390/ijms23084358>
- [32] 王长江, 王岚, 邹新蓉, 等. Klotho 基因调节生长激素分泌机制的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(7): 643-645.
- [33] Neyra, J.A., Ming, C.H. and Moe, O.W. (2020) Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 162-176. <https://doi.org/10.2215/CJN.02840320>
- [34] 陈静, 章晓燕, 丁小强. Klotho 蛋白在慢性肾脏病中作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2018, 25(1): 129-131.
- [35] 刘其锋, 缪静龙. Klotho 抑制肾间质纤维化的作用及机制[J]. 医学综述, 2019, 25(20): 3985-3986.
- [36] Wu, W.J., *et al.* (2022) Smad3 Signatures in Renal Inflammation and Fibrosis. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2795-2806. <https://doi.org/10.7150/ijbs.71595>
- [37] 丁华琳, 李扬扬, 于丰源, 等. 达格列净通过 Klotho/TGF- β 1 通路抑制糖尿病肾病大鼠肾纤维化的作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(3): 75-80.
- [38] 曼刘, 春刘, 刚刘. IgA 肾病患者肾组织 Klotho 蛋白与肾纤维化的关系[J]. 吉林医学, 2019, 12(4): 2701-2704.
- [39] 陈燕玲, 罗婷, 高昕乐, 等. 碘普罗胺对 HK-2 细胞凋亡及对 Klotho/Wnt/ β -Catenin 信号通路的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 729-733.
- [40] Wang, Q., Ren, D.J., Li, Y.B., *et al.* (2019) Klotho Attenuates Diabetic Nephropathy in db/db Mice and Ameliorates High Glucose-Induced Injury of Human Renal Glomerular Endothelial Cells. *Cell Cycle*, **18**, 696-707. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1580495>
- [41] 拜霖楠, 程虹, 杨敏, 等. α -klotho 蛋白拮抗瘦素损伤小鼠足细胞的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 573-577.
- [42] Vogt, I., Dieter, H. and Leifheit-Nestler, M. (2019) FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*, **11**, Article No. 647. <https://doi.org/10.3390/toxins11110647>
- [43] Mace, M.L., Klaus, O. and Lewin, E. (2020) New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8810. <https://doi.org/10.3390/ijms21228810>
- [44] Kawai, M. (2016) The FGF23/Klotho Axis in the Regulation of Mineral and Metabolic Homeostasis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **28**, 55-67. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0068>
- [45] Komaba, H. and Lanske, B. (2018) Role of Klotho in Bone and Implication for CKD. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **27**, 298-304. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000423>
- [46] Scholze, A., Liu, Y., Pedersen, L., *et al.* (2014) Soluble α -Klotho and Its Relation to Kidney Function and Fibroblast Growth Factor-23. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, E855-E861. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4171>
- [47] Saha, S., Brigitta, B., Emiliano, P., *et al.* (2020) An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25**, Article No. 5474. <https://doi.org/10.3390/molecules25225474>
- [48] Hernandez, L.F., Eguchi, N., Whaley, D., *et al.* (2022) Anti-Oxidative Therapy in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, **14**, Article No. 14. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1402014>

-
- [49] Yao, H.K., Zhang, W.T., Yang, F., *et al.* (2022) Discovery of Caffeoylisocitric Acid as a Keap1-Dependent Nrf2 Activator and Its Effects in Mesangial Cells under High Glucose. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **37**, 178-188. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1998025>
- [50] Xing, L.N., Guo, H.J., Meng, S.X., *et al.* (2021) Klotho Ameliorates Diabetic Nephropathy by Activating Nrf2 Signaling Pathway in Podocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **534**, 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.061>
- [51] Lim, S.W., Jin, L., Luo, K., *et al.* (2017) Klotho Enhances FoxO3-Mediated Manganese Superoxide Dismutase Expression by Negatively Regulating PI3K/AKT Pathway during Tacrolimus-Induced Oxidative Stress. *Cell Death & Disease*, **8**, e2972. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.365>
- [52] Zeldich, E., Chen, C.-D., Colvin, T.A., *et al.* (2014) The Neuroprotective Effect of Klotho Is Mediated via Regulation of Members of the Redox System. *The Journal of Biological Chemistry*, **289**, 24700-24715. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.567321>
- [53] Jiang, W., Xiao, T.L., Han, W.H., *et al.* (2019) Klotho Inhibits PKC α /p66SHC-Mediated Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **494**, Article ID: 110490. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110490>