

Interstitial Disease of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Lin Weng, Yingli Jia, Yi Sun, Baoxue Yang, Hong Zhou*

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing

Email: *rainbow_zhou@126.com, wenglinconan@163.com

Received: Jun. 17th, 2014; revised: Jul. 2nd, 2014; accepted: Jul. 8th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease is a common single-gene genetic disease. It is one of the most important causes of end-stage renal failure. Its incidence is about 1/1000-1/400, accounting for about 10% of end-stage renal disease etiology. There are no effective drugs currently. In recent years, domestic and oversea researchers have conducted a lot of studies and discussions related to the pathogenesis, diagnosis and treatment, focused on the cyst development and secretion of cyst fluid secretion. But there is little research on renal interstitial disease, including interstitial inflammation and fibrosis. In this review, we mainly discuss the pathogenesis of ADPKD and effectiveness of interstitial disease in ADPKD.

Keywords

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Polycystin, TGF- β 1, Interstitial Disease

常染色体显性遗传多囊肾病间质病变

翁琳, 贾英丽, 孙逸, 杨宝学, 周虹*

北京大学医学部基础医学院药理学系, 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京

Email: *rainbow_zhou@126.com, wenglinconan@163.com

收稿日期: 2014年6月17日; 修回日期: 2014年7月2日; 录用日期: 2014年7月8日

*通讯作者。

摘要

常染色体显性遗传多囊肾病(Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是一种常见的单基因遗传病。它是导致终末期肾衰的重要疾病之一, 发病率约为1/1000~1/400, 约占终末期肾病病因的10%。目前尚缺乏有效治疗药物。近年来, 国内外对其发病机制、诊断及治疗方面进行了很多相关的研究及其论述, 主要集中在囊泡的发生发展和囊液分泌等方面, 对肾脏间质参与的病变过程, 如间质的炎症和纤维化, 探讨较少。本文主要综述ADPKD发病机制及其间质病变在ADPKD发病中的作用。

关键词

常染色体显性遗传多囊肾病, 多囊蛋白, 转化生长因子- β 1, 间质病变

1. 引言

常染色体显性遗传多囊肾病(Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是一种较常见的单基因遗传病, 发病率约为 1/1000-1/400[1], 是导致终末期肾衰的重要疾病之一, 约占终末期肾病病因的 10%。多在成年后出现症状, 囊肿在出生时即已存在; 或在成年时发生和发展。以双肾充满囊液的囊肿进行性发生发展为主要病变特点, 并常伴发肝、胰、脾等器官囊性病变及颅内动脉瘤、心脏瓣膜异常, 高血压等心脑血管病变。临床表现为腰痛及上腹痛(82.5%)、高血压(56.8%)、血尿(39.6%)、腹部肿块(30.1%)、尿路感染(6.2%)、肾绞痛(6.7%)及并发尿路结石(10.6%), 囊肿进行性生长, 对肾脏结构和功能的损害日益加重, 50%的患者在 60 岁前发展为终末期肾病(ESRD) [2]。目前, 主要采用手术治疗方法: 囊肿去顶减压术, 保护剩余正常肾单位免遭囊性组织的进一步的挤压和损伤。对于肾功能不全的终末期及晚期患者, 需进行肾透析和肾移植。本文主要综述近年来 ADPKD 发病机制, 尤其是间质病变的相关研究进展。

2. ADPKD 发病机制及其病程进展

已发现与 ADPKD 发病相关的 3 个基因 PKD1、PKD2、PKD3。其中 PKD1 定位于 16 染色体短臂 1 区 3 带(16p13), PKD2 定位于 4 号染色体长臂 2 区 1 带至 3 带之(4q21-23), 分别编码多囊蛋白 1(polycystin-1, PC1)和多囊蛋白 2(polyeystin-2, PC2)。多囊蛋白(PC)可以调控增殖, 分化及肾小管的发生。PC1 作为膜受体广泛分在肾脏、肝脏、胰腺、小肠等组织的细胞膜上, 主要分布在肾小管上皮细胞细胞膜的 3 个位置上: 细胞-基质局部粘附复合体, 细胞间的粘附连接, 纤毛。其氨基端位于细胞外, 羧基端位于细胞内。它是一种力敏感性蛋白, 参与维持纤毛正常感知。纤毛具有运动及感知外界信号的功能纤毛在维持多囊蛋白正常功能中起重要作用, 任何引起纤毛功能缺陷的基因突变(如 PC1、PC2)都会导致多囊肾病[3] [4]。

PC2 表达于内质网、细胞膜底外侧及初级绒毛中, 包括六个跨膜区域, 其氨基端和羧基端都位于细胞内, PC2 与电压激活性钙离子通道同源, 起非选择性阳离子通道作用, 可通过影响细胞内钙离子浓度, 独立或与多囊蛋白 1 共同发挥作用, 调节细胞增殖分化, 参与 ADPKD 的发生发展。约 85%的 ADPKD 患者由 PKD1 突变所致, 约 15%患者由 PKD2 突变引起, 两者症状相似, PC1 和 PC2 对细胞内钙的浓度有很大影响[5], Pkd1 编码的多囊蛋白-1 (PC1)功能缺陷被认为是肾囊泡发生发展的主要原因。多囊蛋白分布广泛, 并参与细胞-细胞、细胞-基质间的相互作用。有研究表明 PC1 还可利用螺旋结构与细胞外基质直接作用, 引起剂量依赖的增值抑制[6]。Weston 等[7]通过实验证实其在体外可与某些胶原蛋白相结合, 并可被可溶性糖类抑制。同时 PC1 可以调节胶原, 纤维结合素, 层粘连蛋白及囊液层粘连蛋白碎片的结合反应。2006 年 Jiang[8]等建立的 Pkd1 基因突变小鼠模型, 该模型的正常 PC1 减少, 证实了 Pkd1 剂量的

降低可导致 1 型 ADPKD 囊肿的形成。2000 年 Pritchard[9]、2006 年 Thivierge[10]等均证实了 Pkd1 基因的表达同样会导致囊肿的形成。Pkd1 过表达或低表达均可引起囊肿的形成。

充液囊肿的发生发展和间质纤维化是导致终末期肾功能衰竭的主要原因。Liu 等[11]证实了 PC1 基因的缺失可以通过增加 TGF- β 下游信号通路分子, 如 CTGF、p-smad2/3, 对 TGF- β 的反应活性, 进而促进 TGF- β 信号通路的表达。实验表明[12]人类 ADPKD 肾脏囊肿上皮细胞内 TGF- β 及其通路的相关信号分子均高表达。而 TGF- β 是导致间质纤维化的重要信号分子, 参与了 ADPKD 间质纤维化及其病程的进展。近十年来, 因肾衰竭加重住院患者比例明显增加[13], 延缓肾衰竭治疗逐步得到重视。

3. 间质病变

3.1. 细胞外基质(ECM)积聚及其间质纤维化

ADPKD 囊肿的发生发展一般伴有进行性间质细胞数增加、细胞外基质(ECM)的堆积、肾小管间质的纤维化和肾小管基底膜增厚。肾小管间质纤维化的特点是渐进性的 ECM 积聚。ECM 是由各种大分子, 包括胶原蛋白, 纤连蛋白, 弹性蛋白, 层粘连蛋白, 蛋白多糖和非胶原糖蛋白构成的。基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)是一种可以分解多种细胞外基质组分, 促进细胞增殖迁移的蛋白酶家族。在正常组织中, MMPs 表达量很少, ADPKD 患者血清及肾组织中 MMP-1, MMP-9 和组织金属蛋白酶抑制因子 1 (TIMP1)均有升高[14] [15]。尽管 MMP-2 被认为可以通过促进 ECM 降解而抑制间质纤维化, 但其过表达可一定程度通过促进 EMT 而加重纤维化[16]。TIMPs 可通过抑制 MMPs 的活性促进 ECM 的积聚。但 TIMP-1 的基因缺失并不能减少纤维化反应[17]。而 TIMP-3 的基因缺失加剧肌纤维母细胞活化[18]。ADPKD 的病理改变可能与 MMPs/TIMPs 基因表达失衡有关[19]。ADPKD 是 ECM 异常合成与降解共同作用的结果[18]。细胞外基质的重塑为囊肿生长提供了条件。有研究表明[20]PKD 肾脏中细胞外基质胶原蛋白的过表达和 MMPs 活性的增加可导致囊肿的形成和发展。MMPs 通过调节基质蛋白的合成分解促进多囊肾病发展。巴马司他是一种广谱的金属蛋白酶抑制剂, 已被证明能够通过抑制金属蛋白酶参与的细胞外基质的异常降解而减少 Han: SPRD 大鼠 PKD 模型的肾囊肿数量和肾脏体积[21]。还有研究显示, ADPKD 囊肿上皮细胞中 β -1 整合蛋白的粘合力得到了巩固和加强, 使其粘胞外基质中的胶原蛋白和层粘连蛋白的能力比正常细胞强 2~5 倍[22]。

PC1 具有特殊的能够与多种细胞外基质相互作用的功能域。PC1 表达异常会引起细胞外基质的异常。PC1 具有募集 E-cadherin 的作用, E-cadherin 是间质纤维化的重要标志之一, 可维持细胞形态、运动及粘附功能, 当 PC1 异常时, E-cadherin 减少, 提示 ADPKD 病程中有间质纤维化的参与。Norman 等[23]报道, ADPKD 肾中取出的间质成纤维细胞具有更强的增殖能力, 可产生和分泌更多的成纤维细胞因子-1 (fibroblast growth factor-1, FGF-1)和转化生长因子 β (TGF- β), 可能参与了 ADPKD 纤维化反应, 且 FGF-1 可诱发细胞内蛋白更为快速和持续的酪氨酸磷酸化。匹格列酮可能通过上调 E-cadherin、抑制酪氨酸磷酸化, 延缓肾囊肿发展。Northern 印迹显示, ADPKD 中各基质蛋白的 mRNA 增加, 且基质成分的合成增加[24]。PC1 的功能之一是通过与 mTOR 形成复合物抑制 mTOR 的活性; 在 ADPKD 中由于 PC1 缺失, 不能形成抑制性复合物, mTOR 通路可影响胶原蛋白的合成与稳定, 还与 TGF- β 等信号通路相互作用影响细胞外基质的产生。mTOR 通路被激活后, 可引起细胞增生及纤维化最终引起囊肿[25]。PC2 也可能通过调控蛋白质合成等方式与 ECM 相联系。在 Pkd2 基因突变小鼠和 ADPKD 患者体内, 囊肿的发展和间质纤维化水平有着密切的关系[26]。

综上所述, 细胞外基质重塑和间质纤维化与 ADPKD 病程关系密切, 而抑制细胞外基质重构和间质纤维化进程可减缓 ADPKD 病程的进展。

3.2. 间质炎症

炎症可能在 ADPKD 的发病中起着重要作用。纤维化标志之一是持续性炎症浸润。对 ADPKD 终末期肾脏基因进行分析显示有免疫及炎症反应相关基因的表达[12]。Karihaloo 等[27]运用基因敲除方法构建的 PKD 小鼠模型发现, 囊肿壁旁活化巨噬细胞的含量明显增加, 巨噬细胞的浸润可促进囊肿内壁细胞的增生及 PKD 的进展, 去除巨噬细胞可抑制上皮细胞的增生及囊肿的生成, 还有研究[28]发现在 ADPKD 患者尿液中出现单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP1), 且该蛋白在尿液中的高表达与囊肿生长密切相关。因此, 抑制巨噬细胞的聚集、及相关炎症信号分子(如 IL-1 β , TNF- α 和 IL-2) 可作为一个新的治疗方向。Berthier 等[29]研究发现, ADPKD 的 SPRD 小鼠模型中 MMP-2 和基质 MMP-14 有明显的过表达, 而免疫抑制剂西罗莫司可明显改善两者的过表达, 减少基质、肾小管基底膜和囊肿的病变。免疫抑制剂雷帕霉素(rapamycin, RAPA)可抑制 PKD 肾脏增大及囊肿生长, 保护肾功能[30]。

4. 转化生长因子- β (TGF- β)激活的信号通路在间质病变中的作用

肾小管上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肾小管间质纤维化的重要机制之一, 而 TGF- β 是最重要的诱导上皮细胞转分化的细胞因子, 其诱导 EMT 的过程也是在病理状态下导致肾间质纤维化的主要途径[31]。TGF- β 属于一组调节细胞生长和分化的 TGF- β 超家族。在哺乳动物至少发现有 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 1 β 2 四个亚型。其中 TGF- β 1 在人血小板和哺乳动物骨中含量最高。TGF- β 1 可激活下游的 Smad2/3, CTGF 等信号通路参与间质纤维化过程。并可通过激活 ERK 等旁途径影响细胞增殖和某些炎症反应。研究表明[32]在 ADPKD 患者肾组织中 TGF- β 1、T β R I、T β R II、CTGF 的蛋白及 mRNA 的表达较正常肾组织明显增加, 主要分布在萎缩的肾小管、囊壁细胞、间质血管周围。肾间质纤维化的程度与 TGF- β 1、CTGF 的 mRNA 和蛋白的阳性表达均呈明显正相关。TGF- β 纤维化细胞因子在人 ADPKD 的囊泡上皮细胞[12] [33]和 Pkd-1 敲除小鼠模型中均高表达[34]。除 TGF- β 1 外的大部分生长因子, 均可刺激体外囊肿衬里上皮细胞的增殖, 在 ADPKD 肾脏囊液中的浓度也高于正常组织及 ADPKD 患者血浆和尿液中的浓度。这些生长因子通过自分泌和旁分泌促进囊泡发生发展[35]-[40]。尽管纤维化过程有多种纤维化因子的参与, 但 TGF- β 1 在所有肾脏纤维化疾病中均有表达的上调, 其下游 Smad 信号通路是纤维化的一个标志[41]。有研究结果表明[37], ADPKD 患者肾脏囊泡衬里上皮细胞的细胞核内 P-Smad 增加, 且其集聚主要发生在 PKD 进展阶段, 而非起始阶段。TGF- β 也主要在囊泡的进展以及 ADPKD 纤维化进程中发挥作用, 而非囊泡的起始形成过程。TGF- β 1 能通过激活 Smad 通路增强 CTGF 启动子活性。CTGF 不仅能促进胶原 I、II、IV 及纤维连接蛋白(fibronectin, FN)等多种 ECM 成分的产生, 还能通过抑制胶原酶、基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活因子(TMP)的活性及促进纤溶酶激活物抑制因子(PAI)和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)的表达抑制 ECM 的降解。此外, CTGF 还能介导细胞黏附。TGF- β 1 还作用于许多其他非 Smad 信号通路, 如 MAPKs 信号通路中的 ERK、JNK/p38, PI3K-Akt 和 WNT/GSK3/ β -catenin 等[42], 这些通路被证明在纤维化过程中被激活, 如 TGF- β 1 可通过激活 p38MAPK 活化 CREB 等转录因子, CREB 可以诱导 FN mRNA 的表达增加参与诱导 ECM 合成。此外, 在 ADPKD 中, TGF- β 在正常肾小管上皮细胞中抑制 EGF 引起的细胞增殖的功能发生缺失。MAPK/ERK 特异性抑制剂 PD98059 可以抑制由 TGF- β 引起的 FN mRNA 的表达及 FN 的分泌, 表明 MAPKs 在系膜细胞中 TGF- β 引起的细胞外基质产生有着重要作用[43]。

ADPKD 病人囊泡上皮细胞中存在着显著的 Wnt 信号通路的激活。研究表明 Wnt 信号转导通路在肾间质纤维化的发生发展中发挥着重要作用[44]。已证实[44] [45] Wnt 信号通路的激活可引起 Twist、E-cadherin、FN、MMP-7、 α -SMA 等与纤维化相关基因的增强或减弱。Wnt 信号通路还与 TGF- β 1 通路, PI3K/Akt 通路和 ILK 之间有着紧密联系。TGF- β 1 可以促进 Wnt 蛋白的分泌, 进而促进 EMT[46]。

也有研究指出[47],由正常人肾脏细胞和 ADPKD 肾脏细胞分泌的 TGF- β 2 均可抑制囊泡的形成和增长。

综上所述可知 TGF- β 1 在 ADPKD 间质病变进程中起着重要作用。

5. cAMP 信号通路与间质病变的关系

在 ADPKD 中由于 PC1 的突变,钙离子浓度的降低,cAMP 合成增多,降解减少使其在细胞内的浓度上升。cAMP 具有促进有丝分裂与抑制有丝分裂的作用。cAMP 在正常的肾脏上皮细胞中通过抑制 Ras/Raf/MEK/ERK 通路抑制细胞增生;在 ADPKD 上皮细胞中,cAMP 可以通过活化 PKA,进而激活 B-Raf/MEK/ERK 通路而诱导细胞增殖[48],cAMP 还可以通过 cAMP/PKA/CFTR 途径促进囊液分泌、囊肿增大[49]。cAMP 的这种作用由细胞内钙离子调控,正常肾脏上皮细胞中钙离子可抑制 B-Raf 信号通路的激活,抑制细胞内钙离子可以抑制 PI₃-K/Akt 通路,从而解除对 B-Raf 的抑制,激活 cAMP 下游信号通路[50]。以往研究认为,PKA 的活化可以抑制 TGF- β 诱导的下游信号通路如:ERK、p38 等,进而抑制胶原的合成,在 ADPKD 中,cAMP/PKA 信号通路的激活对囊液分泌、细胞增殖都有重要作用,但其对 TGF- β 引起的间质纤维化的作用尚不明确。

Epac (exchange protein directly activated by cAMP),主要表达在肾组织,是一种于 1998 年发现的新的 cAMP 信号通路下游的效应分子。Rap1 是 Ras 癌基因家族成员之一。cAMP/Epac/Rap1 信号通路具有广泛的生理效应,可激活 B-Raf、ERK 等下游效应分子,参与细胞内外整合素信号传递,增强细胞黏附功能,调节细胞增殖和凋亡等。Epac-Rap1 参与了多种肾脏疾病病理生理过程,包括肾脏纤维化、小管细胞的肥大、增殖与凋亡等。该信号通路是否也参与了 ADPKD 肾脏纤维化尚需进一步探讨和研究。

6. 问题与思考

ADPKD 的主要病变包括囊泡上皮细胞的增值,囊液的分泌,间质的纤维化和炎症。已证明 cAMP 信号通路可以通过影响细胞增殖,囊液分泌等途径影响 ADPKD 中囊泡的发生发展,那么该信号途径是否也参与 ADPKD 中间质病变过程?尚需进一步的探讨研究。

近几年有关 ADPKD 的致病基因及发病机制的研究取得了较大进展,但目前尚缺乏特异有效的治疗药物。目前治疗药物的研究主要集中在:减少环磷酸腺苷(cAMP)水平;抑制细胞增生;减少囊液分泌。ADPKD 中 PC1 基因的缺失,mTOR、Wnt 等信号通路的激活,细胞外基质异常的集聚,TGF- β 1 等相关纤维化因子的高表达,均与间质纤维化有着密切联系,提示 ADPKD 中间质病变参与了重要作用。为寻找新的延缓终末期肾病、治疗多囊肾病的有效措施,对间质病变的深入探讨研究有助于为治疗 ADPKD 寻找新的靶点。

项目基金

国家自然科学基金资助项目(No. 81370783)。

参考文献 (References)

- [1] Gabow, P.A. (1991) Polycystic kidney disease: Clues to pathogenesis. *Kidney International*, **40**, 989-996.
- [2] 邓博 (2013) 常染色体显性多囊肾病的新认识. *肾脏病与透析肾移植杂志*, **2**, 166-169.
- [3] Yoder, B.K. and Hou, X. (2002) The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, Polaris, and cystin are co-localized in renal cilia. *American Society of Nephrology*, **13**, 2508-2516.
- [4] Oin, H., Rosenbaum, J., Barr, M., et al. (2001) An autosomal recessive polycystic kidney disease gene homolog is involved in intraflagellar transport in *C. elegans* ciliated neurons. *Current Biology*, **11**, 457-461.
- [5] Hanaoka, K., Qian, F., Boletta, A., et al. (2000) Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable

- currents. *Nature*, **408**, 990-994.
- [6] Malhas, A.N., Abuknesha, R.A., Price, R.G., et al. (2002) Interaction of the leucine-rich repeats of polycystin-1 with extracellular matrix proteins possible role in cell proliferation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 19-26.
- [7] Weston, B.S., Bagneris, C., Price, R.G., et al. (2001) The polycystin-1 C-type lectin domain binds carbohydrate in a calcium-dependent manner, and interacts with extracellular matrix proteins in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1536**, 161-176.
- [8] Jiang, S.T., Chiou, Y.Y., Wang, E., et al. (2006) Defining a link with autosomal-dominant polycystic kidney disease in mice with congenitally low expression of Pkd1. *American Journal of Pathology*, **168**, 205-220.
- [9] Pritchard, L., Sloane-Stanley, J.A., Sharpe, J.A., et al. (2000) A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype. *Human Molecular Genetics*, **9**, 2617-2627.
- [10] Thivierge, C., Kurbegovic, A., Couillard, M., et al. (2006) Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 1538-1548.
- [11] Liu, D.Y., Wang, C.J., et al. (2014) A Pkd1-Fbn1 genetic interaction implicates TGF- β signaling in the pathogenesis of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 81-91.
- [12] Song, X, Di, G.V., He, N., et al. (2009) Systems biology of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Computational identification of gene expression pathways and integrated regulatory networks. *Human Molecular Genetics*, **18**, 2328-2343.
- [13] 戎戈, 马熠熠, 陈冬平等 (2012) 常染色体显性多囊肾病患者 652 次住院原因分析. *中华肾脏病杂志*, **28**, 10.
- [14] 崔心刚, 王立明, 朱有华 (2006) 常染色体显性遗传多囊肾差异表达基因的研究. *第二军医大学学报*, **2**, 182-185.
- [15] Nakamura, T., Ushiyama, C., Suzuki, S., et al. (2000) Elevation of serum levels of metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and type IV collagen, and plasma levels of metalloproteinase-9 in polycystic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, **20**, 32-36.
- [16] Cheng, S., Lovett, D.H., et al. (2003) Gelatinase A (MMP-2) is necessary and sufficient for renal tubular epithelial-mesenchymal transformation. *American Journal of Pathology*, **162**, 1937-1949.
- [17] Kim, H., Oda, T., Lopez-Guisa, J., et al. (2001) TIMP-1 deficiency does not attenuate interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 736-748.
- [18] Kassiri, Z., Oudit, G.Y., Kanadalam, V., et al. (2009) Loss of TIMP3 enhances interstitial nephritis and fibrosis. *American Journal of Nephrology*, **20**, 1223-1235.
- [19] 崔心刚, 安瑞华, 王立明等 (2006) 基质金属蛋白酶 1/组织金属蛋白酶抑制因子 1 在常染色体显性遗传性多囊肾组织中的表达. *第二军医大学学报*, **11**, 1174-1177.
- [20] Liu, B., Li, C.H., Liu, Z.J., et al. (2012) Increasing extracellular matrix collagen level and MMP activity induces cyst development in polycystic kidney disease. *BMC Nephrology*, **13**, 109.
- [21] Ruggenenti, P., Remuzzi, A., et al. (2005) Ondes P safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease, 1.
- [22] Brasier, J.L. and Henske, E.P. (1997) Loss of the polycystic kidney disease (PKD) region of chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, **99**, 194-199.
- [23] Kuo, N.T., Norman, J.T., Wilson, P.D., et al. (1997) Acidic FGF regulation of hyperproliferation of fibroblasts in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochemical and Molecular Medicine*, **61**, 178-191.
- [24] Norman, J., Kuo, N.T., Gathi, L., et al. (2006) Changes in fibroblast growth and extracellular matrix metabolism in ADPKD. *Kidney International*, **47**, 27-728.
- [25] Weimbs, T. (2006) Regulation of mTOR by polycystin-1. *Cell Cycle*, **21**, 2425-2429.
- [26] Chang, M.Y., Parker, E., Ibrahim, S., et al. (2006) Haploinsufficiency of Pkd2 is associated with increased tubular cell proliferation and interstitial fibrosis in two murine Pkd2 models. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 2078-2084.
- [27] Karihaloo, A., Koraihy, F., Huen, S.C., et al. (2011) Macrophages promote cyst growth in polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1809-1814.
- [28] Zheng, D., Wolfe, M., Cowley, Jr., B.D., et al. (2003) Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2588-2595.
- [29] Thong-Ngam, D., Tangkijvanich, P., Lerknimitr, R., Mahachai, V., Theamboonlers, A. and Poovorawan, Y. (2006) Diagnostic role of serum interleukin-18 in gastric cancer patients. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 4473-4477.

- [30] Kawabata, T., Ichikura, T., Majima, T., Seki, S., Chochi, K., Takayama, E., Hiraide, H. and Mochizuki, H. (2001) Preoperative Serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, **92**, 2050-2055.
- [31] Rhyu, D.Y., Yang, Y., Ha, H., Lee, G.T., Song, J.S., Uh, S.T. and Lee, H.B. (2005) Role of reactive oxygen species in TGF- β -induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 667-675.
- [32] 汤兵, 梅长林, 孙田美, 等 (2005) 转化生长因子 β 1 在人多囊肾病发病中的作用. *医学研究生学报*, **9**, 793-799.
- [33] Wilson, P.D., Norman, J.T., Kuo, N., *et al.* (1996) Abnormalities in extracellular matrix regulation in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contributions to Nephrology*, **118**, 126-134.
- [34] Hassane, S., Leonhard, W.N., van der Wal, A., Hawinkels, L.J., Lantinga-van Leeuwen, I.S., ten Dijke, P., Breuning, M.H., de Heer, E. and Peters, D.J. (2010) Elevated TGF β -smad signalling in experimental Pkd1 models and human patients with polycystic kidney disease. *Journal of Pathology*, **222**, 21-31.
- [35] Yuan, A.H. and Mei, C.L. (2003) Expression of hepatocyte growth factor and its receptor in autosomal dominant polycystic kidney disease cyst-lining epithelial cells. *Chinese Journal of Nephrology*, **19**, 228-234.
- [36] Yuan, A.H. and Mei, C.L. (2004) Effects of hepatocyte growth factor on proliferation of autosomal dominant polycystic kidney disease cyst-lining epithelial cells and its signal transduction mechanism. *Chinese Journal of Nephrology*, **20**, 94-97.
- [37] Dai, B., Sun, T.M., Mei, C.L., *et al.* (2005) Expression of keratinocyte growth factor in renal cystic tissues of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **44**, 389-390.
- [38] Sun, T.M., Dai, B., Mei, C.L., Liu, S.Q., Shen, X.F., Wang, W.J., Tang, B., Zhang, S.Z., Zhao, H.D. and Song, J. (2003) Effect of keratinocyte growth factor on cell cycle and regulatory protein of cyst-lining epithelia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, **12**, 516-519.
- [39] Mei, C., Mao, Z., Shen, X., Wang, W., Dai, B., Tang, B., Wu, Y., Cao, Y., Zhang, S., Zhao, H. and Sun, T. (2005) Role of keratinocyte growth factor in the pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **20**, 2368-2375.
- [40] Wu, Y.M., Mei, C.L., Sun, T.M., *et al.* (2004) Role of insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Chinese Journal of Nephrology*, **20**, 290-294.
- [41] Liu, Y. (2006) Renal fibrosis: New insights into pathogenesis and therapeutics. *Kidney International*, **69**, 213-217.
- [42] Zhang, Y.E. (2009) Non-smad pathways in TGF- β signaling. *Cell Research*, **19**, 128-139.
- [43] Inoki, K., Haneda, M., Ishida, T., Mori, H., Maeda, S., Koya, D., Sugimoto, T. and Kikkawa, R. (2000) Role of mitogen-activated protein kinases as downstream effectors of transforming growth factor- β in mesangial cells. *Kidney International Supplements*, **77**, S76-S80.
- [44] He, W., Dai, C., Li, Y., Zeng, G., Monga, S.P. and Liu, Y. (2009) Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 765-776.
- [45] Howe, L.R., Watanabe, O., Leonard, J. and Brown, A.M. (2003) Twist is up-regulate in response to Wnt and inhibits mouse mammary cell differentiation. *Cancer Research*, **63**, 1906-1913.
- [46] 郑颖, 张璟, 卓文磊, 等 (2007) TGF- β 1 对人肾小管上皮细胞表达糖原合成酶激酶-3 β 的影响. *重庆医学*, **5**, 414-416.
- [47] Elberg, D., Jayaraman, S., Turman, M.A. and Elberg, G. (2012) Transforming growth factor- β inhibits cystogenesis in human autosomal dominant polycystic kidney epithelial cells. *Experimental Cell Research*, **318**, 1058-1516.
- [48] Yamaguchi, T., Nagaol, S., Wallace, D.P., *et al.* (2003) Cycljc AMP activates B-Raf and ERK in cvst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney International*, **63**, 1983-1994.
- [49] Hanaoka, K. and Guggino, W.B. (2000) cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycvstic kidney disease cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1179-1187.
- [50] Yamaguchi, T., Wallace, D.P., Magenheimer, B.S., Hempson, S.J., Grantham, J.J. and Calvet, J.P. (2004) Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 40419-40430.