

壁层上皮细胞与肾小球疾病

王金艳, 刘翔*

山东第一医科大学附属省立医院肾内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月19日; 发布日期: 2023年4月26日

摘要

肾小球内皮细胞、系膜细胞、足细胞和壁层上皮细胞(parietal epithelial cells, PECs)作为肾小球的固有细胞, 在肾小球疾病的发病机制中发挥着重要的作用。近年来, 随着对PECs研究的不断深入, 发现了其在正常生理功能和病理过程中可活化, 并在肾小球新月体和球性硬化的形成和转归过程中发挥着重要作用。本文将对PECs在维持肾小球正常生理功能及在肾小球疾病发生发展过程中的作用及相关信号通路和信号分子作一综述。

关键词

壁层上皮细胞, 新月体, 肾小球硬化, 信号通路, 信号分子

Parietal Epithelial Cells and Glomerular Diseases

Jinyan Wang, Xiang Liu*

Department of Nephrology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 19th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

Abstract

Glomerular endothelial cells, mesangial cells, podocytes and parietal epithelial cells (PECs) play an important role in the pathogenesis of glomerular disease as intrinsic cells of the glomerular. In recent years, with the deepening of the research on PECs, it has been found that PECs can be activated in normal physiological functions and pathological processes, and play an important role in the formation and progression of glomerular crescents and spherical sclerosis. In this review,

*通讯作者。

we will review the role of PECs in maintaining normal physiological functions of glomerulus and in the occurrence and development of glomerular diseases as well as the related signaling pathways and molecules.

Keywords

Parietal Epithelial Cells, Crescents, Glomerulosclerosis, Signaling Pathway, Signaling Molecules

Copyright © 2023 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. 引言

随着越来越多的人受到无法逆转的肾功能丧失的影响, 心血管疾病的风险显著增加, 肾小球壁层上皮细胞(parietal epithelial cells, PECs)作为肾小球的固有细胞之一, 因其独特的解剖位置及能够增殖、分化的特点, 在肾小球疾病发生发展过程中发挥的作用受到了广泛关注。肾脏在生理和病理状态下, PECs 存在着不同的亚群, 并呈现出活化状态[1]。目前对 PECs 在肾脏中作用的研究主要是: 参与肾脏病理改变的形成以及肾脏损伤后的再生修复过程。以下是对 PECs 的详细介绍。

2. PECs 的细胞生物学

2.1. PECs 的构成

肾小球壁层上皮细胞(PECs)是一层排列在鲍曼囊内的扁平上皮细胞[2], 与尿极的近端小管上皮细胞和血管极的足细胞相连接[3]。PECs 与鳞状上皮细胞类似, 细胞体积小, 厚度约 0.1~0.3 um 不等, 在细胞核处可增加到 2.0~3.5 um, 扫描电子显微镜的研究表明, PECs 的表面排列着许多微绒毛和纤毛, 微绒毛和纤毛的存在不尽相同, 因为并非所有的 PECs 都有微绒毛, 而每个细胞纤毛的数量在 0~2 根之间。虽然 PECs 的细胞体很薄, 但相邻细胞之间存在着紧密连接, 是一个被称为“迷宫状”的复杂而又微妙的结构[4]。在肾小球内, 典型的 PECs 是位于鲍曼氏囊上的扁平细胞, 被称为经典的扁平壁层上皮细胞(flat PECs), 此外还有立方形 PECs (cuboidal PECs, cPECs), 一种延伸到鲍曼囊的近端小管样细胞和出现在管状孔处扁平 and 立方形 PECs 亚群之间的连接处中间体 PECs (intermediate PECs, iPECs), iPECs 呈三角形, 细胞质较轻(核糖体较少), 无刷状边界[1], 见附图。在不同的肾小球疾病中, 不同亚型的 PECs 所具有的激活潜能不同[5]。

2.2. PECs 的作用

与其他肾脏固有细胞相比, 关于 PECs 功能和生物学作用的研究较少, 许多功能目前仍只是推测。由于 PECs 是上皮细胞, 所以许多学者认为, 该细胞具有其他上皮细胞的典型功能, 包括分泌、吸收、保护、清洁、感知、跨细胞运输和选择性渗透等功能, 尽管看起来合理, 但目前仍缺乏能够证明这些功能的证据。目前有研究报道的 PECs 的功能如下。

2.2.1. 维持鲍曼氏囊的完整性

PECs 顶端表面附近存在着多种表达细胞间紧密连接的蛋白, 如 claudin-1, claudin-2, ZO-1, occluding 等, 这些蛋白形成了细胞间的紧密连接结构, 以此来维持鲍曼氏囊的完整性。紧密连接蛋白的功能通常

是将细胞连接在一起, 帮助维持细胞极性, 防止分子通过质膜和相邻细胞之间的空间, 防止滤液渗漏[6]。

2.2.2. 内吞吸收白蛋白

在正常生理情况下, PECs 暴露在经由肾小球滤过屏障过滤的蛋白质中, PECs 可吸收少量的白蛋白。当白蛋白的浓度增加时, 细胞内白蛋白的含量也随之增多, 这是由于 PECs 通过内吞作用和紧密连接的存在处理过滤白蛋白引起的。同时, 胞质内过量的白蛋白也会造成 PECs 的损伤, 改变其正常的结构和功能, 最终可能造成疾病的不良后果[6]。

2.2.3. 增殖和修复功能

在肾脏的正常发育过程中, PECs 会表现出增殖特性, 当肾脏发育完成后, PECs 的增殖则处于静止状态。足细胞是终末分化的细胞, 通常情况下不再发生增殖, 足细胞是构成肾小球滤过屏障的最外面一层细胞, 足细胞损伤会导致蛋白尿的形成和终末期肾小球硬化, 替换丢失的足细胞是限制和逆转肾小球瘢痕和蛋白尿的治疗机会[7] [8]。足细胞和 PECs 在肾脏发育的后期出现, 这是胚芽间充质细胞极化形成肾上皮的过渡过程的结果[9], 并在肾小球形成的 S 形体阶段开始获得单个细胞特征, 足细胞最终分化, 而 PECs 在疾病状态下保持着易于增殖的能力[10]。当肾小球受到损伤, 足细胞被破坏并丢失时, PECs 将再次进入增殖状态, 分化成足细胞, 以此来补充少量丢失的足细胞[11] [12]。之前在小鼠的研究中发现, 在新月体形成的早期阶段, 在肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)和壁层基底膜(parietal basement membrane, PBM)之间脏层足细胞会形成一个桥梁状结构, 引起 PECs 发生增殖[13], 在成人肾脏中, 肾小球血管极处的鲍曼氏囊内有一些被称之为“肾小球上皮移行细胞”的共表达 PECs 和足细胞的蛋白质的 PECs 亚群[7], Ronconi 等人[14]研究发现, 向血管极方向, 用来识别 PECs 的标记物 CD24 和 CD133 的表达减弱, 而足细胞标记蛋白的表达上调。由此 Ronconi 等人推测, PECs 逐渐分化为鲍曼氏囊上的足细胞, 这些细胞通过血管极迁移到毛细血管祥中, 这一推测需要通过谱系追踪等方法进行证实。

2.2.4. 渗透屏障

PECs 的紧密连接和鲍曼氏囊的基底膜一起, 构成蛋白质的第二道屏障。紧密连接通常在相邻的上皮细胞之间形成不可渗透的屏障, 从而阻止离子和分子在细胞之间通过。PECs 和其下的鲍曼氏囊基底膜可能是鲍曼空间中存在的蛋白质和其他超滤成分的屏障, 从而防止它们从肾小球内室“逃逸”到肾小球外室。当 PECs 受损时, 细胞间紧密连接的形态和蛋白质出现异常改变, 通透性屏障功能减弱或丧失, 导致蛋白质逃逸到肾小球外室。肾小球的这一因素跟其他因素引起的炎症反应, 被认为是肾小球周围炎症, 继而导致球周纤维化的原因[10]。此外, PECs 通过具有机械感知性和收缩性的纤毛, 促进囊腔内尿液的流动[10] [15]。

2.3. PECs 的活化

目前, 新的研究数据表明, PECs 参与了某些肾小球疾病的发病, 其特点是 PECs 发生了活化, 活化后的 PECs 称之为 aPECs (activated PECs)。aPECs 在形态学上表现为细胞核体积增大, 立方状的细胞质增加, 偶见胞质空泡化及蛋白滴的形成。激活后的 PECs 除形态学发生改变外, 生物学特性也发生变化, 表现为增殖、迁移或细胞外基质生成增加, 进而可导致肾小球发生粘连, 节段或是球性硬化。此外 aPECs 特异性表达 CD44 和磷酸化细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated kinase, Erk), CD44 和磷酸化细胞外信号调节激酶被认为是 aPECs 的特异性标志物[3] [16]。在实验性局灶节段硬化性肾小球肾炎(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)中, PECs 中的 CD44 表达增加同磷酸化 ERK1/2 共定位, CD44 的增多不仅仅是 PECs 活化的标志, 同时也是 PECs 迁移及促纤维化表型关键的机制[17]。

CD44 是一种广泛分布于细胞表面的糖蛋白, 在正常肾小球中不表达, 已被证实多种病理生理过程

中介导细胞的黏附和迁移, CD44 是新月体肾炎和塌陷型局灶节段性肾小球硬化的发病机制所必需的[18]。有研究发现, Erk1/2 在 PECs 中诱导 CD44 的表达, 导致前硬化和迁移性 PECs 表型的出现[19]。受损足细胞中表达的巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和配体基质细胞衍生因子 1 (SDF-1)上调邻近 PECs 中的 CD44 和受体蛋白 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4), 并促使 CD44 介导的 PECs 向受损的滤过屏障迁移。足细胞和 PECs 中 MIF 和 SDF1 的双相表达可能会刺激局部伤口愈合, 从而重塑滤过屏障, 导致肾小球发生节段性硬化[20]。Smeets 等人[21]研究发现, LKIV69 是一种单链抗体, 可以在肾小球内特异性识别 PECs 产生的基质中存在的特定硫酸乙酰肝素部分。由于 claudin-1 和 LKIV69 是由 PECs 组成性表达, 所以可以用来检测 PECs 对肾小球袢的侵袭; 在几乎所有的实验病例中, LKIV69 染色会很容易检测到 PECs 基质的微小沉积, 一些小的 FSGS 前体硬化病变很容易被检测到, LKIV69 是最敏感的标记, 使用 LKIV69 抗体检测壁基质可能是检测早期 FSGS 病变的敏感工具。

3. PECs 和肾小球疾病

随着对 PECs 的研究不断深入, 目前发现 PECs 可能在新月体肾炎(crescentic glomerulonephritis, CGN)、FSGS 和糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)等疾病中发挥着重要作用。活化的 PECs 可以增殖并促进快速进展性肾小球肾炎(rapidly progressing glomerulonephritis, RPGN)新月体的形成, 或参与假新月体和硬化病变的形成, 如在某些形式的 FSGS 中, PECs 迁移到肾小球袢并产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)基质蛋白[22], ECM 基质蛋白堆积, 进而形成新月体和硬化病变。最新研究表明, FSGS 和 DN 中增加的 ECM 蛋白主要来源于 PECs, ECM 蛋白的堆积, 导致肾小球发生粘连、瘢痕和纤维化[23]。

3.1. PECs 和 CGN

CGN 是一种以肾功能迅速丧失和新月体形成为特征的肾小球病变, 常伴有炎症和坏死过程。肾小球发生严重炎症反应的标志是毛细血管外增生性细胞病变或细胞新月体, CGN 期间的细胞新月体主要由 aPECs、巨噬细胞和足细胞组成[19]。研究发现, aPECs 是形成新月体的主要细胞[24]。

CGN 新月体的形成不仅受到免疫触发因素的介导, 足细胞的减少可以引起补体激活和肾小球硬化, 活检中可发现 PECs 激活与 C3/C3a 的沉积同时存在, 说明 C3/C3a 也参与了 PECs 激活, 新月体的形成; 当 GBM 发生损伤、破裂, 血浆渗漏出来, 也会导致新月体的形成; 实验性 CGN 数据表明, 作为激活的凝血级联反应的一员, 纤维蛋白原也是驱动 PECs 活化的因素[5]。研究证实, 除了炎症细胞外, PECs 是细胞新月体的主要组成成分。PECs 特异性紧密连接蛋白 Claudin-1 在新月体病变中表达。Claudin-1 主要分布在新月体病变中增殖细胞的细胞间接接触部位。Claudin-1 通过在增殖细胞之间形成紧密连接参与细胞新月体的形成[25]。这些增殖的细胞可能会阻塞肾小管的出口, 使尿液不再流出, 肾单位发生退化, 是肾功能发生不可逆丧失的主要原因之一[26]。

3.2. PECs 和 FSGS

FSGS 是一种以肾小球局灶发生节段性硬化为特征的一组疾病, 通常可以发展成为系统性或弥漫性的肾小球硬化。FSGS 在病理上可以分为塌陷型、顶端型、细胞型、门周型和非特殊型。FSGS 的损伤与 PECs 激活, 并与肾小球袢处细胞粘附相关, aPECs 侵入肾小球袢, 细胞粘附, 足细胞减少, ECM 沉积等系列反应造成系膜硬化。aPECs 可能会使足细胞发生损伤, 引起肾小球疾病的发生[16]。研究发现, PECs 不仅参与了 FSGS 的形成, 并且参与了肾小球上皮细胞连续体的维持, 进而维系了鲍曼氏囊腔的功能[27]。

PECs 可以在各种刺激下发生增殖, 活化的 PECs 产生的细胞外基质沿鲍曼氏囊及肾小球袢积聚。足细胞损伤是 FSGS 的一个特征, 也是 FSGS 发生的始动因素, 在足细胞耗竭后, PECs 可以转分化成为足细胞表型[28]。研究表明, 激活的 PECs 可能有两种结局: 一是 CD44 继续表达, 导致基质和肾小球发生

硬化, 二是 CD44 表达缺失, PECs 分化为足细胞, 补充肾小球损伤时丢失的足细胞[29]。CD44 作为 PECs 发生活化的标志物, CD44 的缺乏会引起肾小球发生细胞增殖减少以及蛋白尿的减少, CD44 可以被看作是 FSGS 患者肾功能进一步恶化的标志[30]。

FSGS 患者在活检中发现的有尖端病变的上皮细胞表达了中间 PECs (intermediate PECs, iPECs) 的标志物, 这些 iPECs 优先表达活化标记物 CD44 和 Ki-67, 表明 iPECs 比经典扁平的 PECs 更容易被激活, iPECs 可能是顶端型 FSGS 发生病变的源头[1]。肾小球袢和鲍曼氏囊的粘附发生在 FSGS 发生的早期阶段, 充当了 PECs 迁移的桥梁。因此, 检测活化的 PECs 可能是早期 FSGS 的辅助诊断方法[8]。在原创 MCD 和 FSGS 移植后早期复发的相关研究中, 可以发现在 FSGS 复发的早期阶段, 在脏层上皮细胞(visceral epithelial cell, VEC)和 PEC 部位 CD44 染色增加, 而 MCD 罕见有 CD44 表达阳性的 PECs [31]。通过 Smeets 等[21]对 FSGS 和微小病变肾病(minimal change disease, MCD)的研究发现, 在 MCD 中几乎检测不到 aPECs, 在 FSGS 的实验模型中, 鲍曼氏囊上 PECs 活化是一个典型的特征, 大多数 CD44+ 的 PECs 参与了 FSGS 硬化病变的形成, 说明在病变形成过程中, CD44 发挥了功能性作用, 故在 PECs 形成细胞桥/粘连或是迁移到肾小球袢后, 才能够将 FSGS 同 MCD 区分开。

在动物实验中, 通过对老年和年轻 FSGS 小鼠 PECs 的实验数据分析, 老年 FSGS 小鼠同年轻 FSGS 小鼠相比, 其足细胞密度较低, PECs 活化、迁移和上皮-间充质转变(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)较多, 伴随着鲍曼氏囊沿线 IV 型胶原染色增加, 而肾小球袢的 IV 型胶原染色无明显差异[32]。

3.3. PECs 和 DN

DN 是最常见的糖尿病微血管并发症之一, 通常以终末期肾脏病告终。DN 新月体形成的发病机制尚不清楚。通过肾小球活检证实, 与炎性新月体相比, 在 DN 的新月体中, nephrin 阳性细胞的比例显著升高, 新月体细胞表达 claudin-1 或 nephrin, 少量共表达 claudin-1 和 nephrin, 这种共表达的现象在炎性新月体中是不存在的, claudin-1 和 nephrin 染色可能会有助于我们区分炎性新月体和假新月体。共表达 claudin-1 和 nephrin 的细胞说明, 当肾小球受到严重损伤的时候, PECs 可能会向足细胞发生转化[13] [33]。在报告的两例出现新月体的糖尿病结节性肾小球硬化症病例的肾活检中, 研究者发现, 细胞新月体中显示有 PECs 的增殖, 没有炎性细胞和纤维蛋白的沉积, 而且, 活检可以发现 GBM 区域完好无损, 足细胞桥出现在 GBM 和 PBM 之间, 足细胞桥的出现, 可能会引起 PECs 发生增殖。DN 新月体的形成可能是受损的肾小球通过 PECs 的增殖来生成新的足细胞以进行自我修复的尝试[13]。

在 DN 的晚期可观察到 PECs 的活化, 在 BTBR^{ob/ob} 糖尿病肾病的小鼠模型中, 瘦素代替了较少的足细胞, 补充了丢失的足细胞, 并且伴有 PECs 的增殖[16]。目前 DN 患者 PECs 激活的机制尚不清楚, 可能与 DN 处于晚期时, 肾小球内皮细胞损伤严重, 肾小球滤过膜受损, 导致血浆渗漏, 从而诱导 PECs 的激活和假性新月体的形成[16]。研究表明, 糖尿病的代谢改变足以激活 PECs, 增加 ECM 蛋白的表达和分泌, 从而导致鲍曼氏囊增厚, ECM 沉积到肾小球袢, 可能导致糖尿病肾小球硬化[34]。此外, 研究证实, 高糖条件下培养的 PECs 明显比正常葡萄糖条件下培养的 PECs 肥大, 说明高糖诱导了 PECs 肥大。在 DN 患者中, PECs 可呈现出肥大或是空泡化的状态, 肥大的 PECs 可能参与了鲍曼氏囊基底膜增厚的过程[33]。在糖尿病小鼠中, 我们可以发现双核 PECs, 说明 DN 中的 PECs 经历有丝分裂灾难而不是细胞凋亡, 有丝分裂灾难是异常有丝分裂造成的细胞死亡, 故糖尿病会使得 PECs 肥大, 对 PECs 造成损伤[33]。

3.4. PECs 和其他肾小球疾病

PECs 在不同的肾小球疾病中发挥了不同的作用, 这一现象可能与不同的 PECs 亚群功能的异质性有关[28]。Sicking 等人[35]研究发现, 当部分 PECs 发生病变、凋亡等次全消融时, 剩余的 PECs 也会发生

活化, 增殖。这一现象表明, PECs 的活化不仅仅是来自于炎症因素刺激, 所以在一些非血管炎症刺激的肾小球疾病, 如在膜性肾病(membranous nephropathy, MN)中也会看到活化的 PECs [36]。PECs 参与毛细血管外增生, 在足细胞或是毛细血管壁受到损伤后, 可能会出现毛细血管外增生的现象, 像抗肾小球基底膜病和抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎肾损害等严重的肾小球肾炎, 与称为细胞新月体的较广泛的毛细血管外增殖有关[3]。PECs 在其他肾小球疾病中发挥作用可能与足细胞或内皮细胞损伤, 血浆渗漏等因素有关。

4. PECs 活化的信号通路及信号分子

随着对 PECs 的研究越来越深入, 有关 PECs 活化相关信号通路和分子的研究也越来越多, 这有助于为活化 PECs 参与的肾小球疾病提供治疗靶点。

4.1. 血管紧张素 II (Ang II)/AT1 受体通路

血管紧张素转换酶(ACE)将血管紧张素 I 转换为血管紧张素 II (Ang II), Ang II 激活血管紧张素 1 型(AT1)受体, 进而生成细胞因子、趋化因子、粘附分子等物质, 维持细胞的炎症状态[16]。RAS 的主要效应因子 Ang II 与 AT1 受体结合, 促进细胞生长、增殖、迁移和氧化应激[37]。Ang II 通过阻断细胞周期抑制剂 C/EBP δ , 使得 PECs 发生活化, 进行有丝分裂、增殖, 而 ACE 抑制剂(ACEI)可使得 C/EBP δ 的活性增强, 从而防止 PECs 的增殖[38], 能限制新月体的形成, 防止 ECM 的积累和向肾小球硬化的演变[39]。在足细胞和 PECs 的串扰中, Ang II/AT1 受体和 SDF-1 发挥了作用, Ang II 使足细胞产生 SDF-1, 通过 SDF-1 和 AT1 受体 PECs 转化成 Ang II 处理的足细胞。当 Ang II 受到抑制时, PECs 上的 AT1 和 CXCR4 受体表达以及足细胞中 SDF-1 的生成均减少, 进而使得肾小球增生性病变减少[40]。

4.2. 肝素结合性表皮生长因子(Heparin-Binding Epidermal Growth Factor, HB-EGF)/表皮生长因子受体(EGF Receptor, EGFR)通路

HB-EGF 仅在 CGN 和 cFSGS 或 FSGS 的粘连部位表达, 正常肾小球的 PECs 和其它类型的非炎症性肾小球疾病中 HB-EGF 低表达。HB-EGF 的受体之一 EGF 受体(EGFR)也由 PECs 和足细胞表达。HB-EGF 的缺乏或是 HB-EGFR 基因的缺失, 均能够减缓 CGN 发展和提高生存率。这一发现表明 HB-EGF/EGFR 通路在 PECs 激活和新月体形成的诱导和进展中起着不可或缺的作用[16]。有研究证实, 足细胞中 EGFR 的激活参与了导致肾衰竭死亡的严重形式的肾小球损伤。这些发现增加了一种可能性, 即特定的 EGFR 抑制剂可能对治疗新月体和其他类型的炎症性肾小球肾炎具有治疗价值[41]。Wu X 等人[42]观察到 HB-EGF 能够在培养的足细胞中诱导 Notch 信号激活, 共同参与 PECs 的激活。

4.3. Notch 信号通路

Notch1~4 四个受体及 Jagged 1、2 及 δ 样配体组成了 Notch 蛋白家族, 通过与配体的相互作用被激活后, Notch 受体细胞内的结构域会转移到核中来激活相关靶基因的转录[40]。Notch 信号在肾脏发育过程中发挥着多种作用, 包括形成由不同上皮细胞类型组成的肾单位。Notch 信号通路是一种进化上保守的信号通路, 在胚胎发育、组织内稳态和疾病中具有关键功能。在肾脏发育完成之后, Notch 信号活性就会下调, 但不会完全消失[43]。体外实验研究表明, 应用转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)培养的 PECs 会导致 Notch 受体 Notch 1、配体 Jagged 1 和靶基因 Hes 1 的表达增高, 其中, Hes 1 的表达显著增高, 但其他下游信号基因的变化则不明显。二苯并氮卓(dibenzazepine, DBZ)是一种 γ 分泌酶抑制剂, 与 DBZ 预孵育可抑制 Notch 信号, 明显减弱 Hes 1 的表达, 并限制了间充质标志物的表达, 说明 TGF- β 1 介导了 PECs 中 Notch 依赖性表型的转化[38] [44]。Notch 信号介导 PECs 迁移和表型变化, 以补偿足细胞失去的过滤屏障。研

究表明, 在小鼠和人类的 cFSGS 中, 激活 PECs 中的 Notch 信号分子出现异常表达。异常的非依赖性细胞迁移以及间充质表型的改变促进了 cFSGS 中的 PECs 损伤[44]。

4.4. CXCR4/SDF-1 通路

在正常肾脏中, CD133+CD24+的 PECs 会偶尔表达受体蛋白 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4), 但在以 PECs 增生为主要病变的 CGN 中, CXCR4 的表达会显著增强。PECs 中 CXCR4 的过度表达伴随着足细胞中的配体基质细胞衍生因子 1 (SDF-1)的上调。而膜性肾病和伴有 PECs 增生的 DN 患者则表现出非常弱的 CXCR4 表达[16]。研究证实, 在 FSGS 中, CXCR4 和 SDF-1 会成倍增加, CXCR4/SDF-1 通路可能介导了肾小球硬化的形成[45]。在阿霉素诱导的肾病小鼠中, 抑制 SDF-1 可以减少足细胞的丢失, 减轻蛋白尿和肾小球损伤[40]。

4.5. Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号是一种进化上保守的多功能途径, 参与调节细胞增殖和分化、血管生成、炎症和纤维化。经典的 Wnt/ β -catenin 参与了足细胞的异常损伤和蛋白尿的形成。Wnt/ β -catenin 信号参与了足细胞和 PECs 标志物的表达, Wnt/ β -catenin 上调会使得足细胞分化标志物丢失而 PECs 的标志物增多, 减少 Wnt/ β -catenin 会促进足细胞标志物 podocin 和 WT1 的表达[16]。因此, Wnt/ β -catenin 信号可能参与了从 PECs 到足细胞的转变[8]。

4.6. ERK 通路

有关 FSGS 的动物实验表明, ACE 抑制会使得表达足细胞蛋白和活性 ERK 的 PECs 数量增加, 抑制 ERK 通路, 会对 PECs 的增殖和分化产生影响[46]。在 PECs 的细胞膜上, ERK1/2 与 CD44 共定位。当 PECs 中 pERK1/2 降低时, CD44 水平降低; 相反, 当 pERK1/2 增加时, CD44 水平增加。并且, 当 ERK1/2 激活受到抑制时, PECs 迁移减少, 而当 ERK1/2 被激活时, PECs 迁移增加, 说明激活形式 pERK1/2 是 PECs 中 CD44 水平的调节器[47]。

4.7. CD9

CD9 是一种有 4 个跨膜结构域的四肽蛋白, 通过形成富含着四肽的信号微区调节细胞的分化、增殖、迁移和死亡过程。实验性和人类 FSGS 中 PECs 上 CD9 的表达增多, 在 PECs 中 CD9 被特异性删除的小鼠称为 iPec-Cd9lox/lox 小鼠, 患有 FSGS 的 iPec-Cd9lox/lox 小鼠不会发展成蛋白尿, PECs 激活缺失, 在 iPec-Cd9lox/lox 小鼠诱导新月体肾炎时, 可发现其新月体减少, 这些实验数据说明, PECs 的活化需要 CD9 的参与。此外, CD9 缺乏足细胞和血小板特异性的小鼠同野生型小鼠诱导的新月体肾炎相比有关肾小球的损伤无差异性, 可以证实 PECs 对导致肾小球发生损伤和蛋白尿的 CD9 具有特异性[48]。选择性的降低 PECs 中 CD9 的水平, 有助于改善 FSGS 和新月体肾炎中的肾小球病变和蛋白尿。CD9 的缺乏使得 PECs 向肾小球的定向迁移被阻断, CD44 和 β 1 整合素的表达被阻止, 进而改善蛋白尿和肾功能[28]。

4.8. MAD2B-Skp2 信号

有丝分裂阻滞缺陷蛋白(mitotic arrest deficient-like2, MAD2B)是一种后期促进复合物/细胞周期体(anaphase-promoting complex/cyclosome, APC/C)抑制剂和 DNA 聚合酶的一个小亚单位。正常情况下, 在肾小球祥中检测到少量 MAD2B, 但在各种原因引起的 CGN 患者的肾活检中, MAD2B 的水平明显升高, 尤其是在鲍曼氏囊内, 与 PECs 的分布一致。S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2)是 APC/C^{CDH1}的底物, 为细胞生

长所必需,并有助于细胞发生恶性增殖。研究证实,通过 siRNA 转染对 Skp2 进行抑制, TNF- α 诱导 PECs 的活化和增殖以及 I 型胶原蛋白和纤维连接蛋白的产生均可见明显减轻。MAD2B 有助于 CGN 中 PECs 的活化及新月体形成,CGN 可以由 MAD2B-Skp2 轴介导。研究发现,在抗 GBM 大鼠的肾小球和经 TNF- α 处理的 PECs 中, Skp2 的蛋白增多, Skp2 的诱导至少有部分是受 MAD2B 控制的。此外,体外缺失 Skp2 基因可以阻断由 TNF- α 刺激的 PECs 激活和功能障碍。这些发现表明 Skp2 参与 PECs 的激活,并由 MAD2B 介导[49]。

4.9. MicroRNA 193a

MicroRNA 是长度约为 21 个核苷酸的非编码 RNA,通过调节 mRNA 降解和蛋白质翻译在 RNA 沉默中发挥重要作用,在肾小球病变中,参与广泛[8]。研究表明, microRNA 193a 的表达可能介导了 PECs 向足细胞表型的转换[50],microRNA 193a 在 PECs 中优先表达,而在足细胞中不表达,所以 microRNA 193a 可能是在生理或病理条件下 PECs 转分化为足细胞表型的额外的一个开关[51]。抑制 microRNA 193a 可促进 PECs 转换为足细胞表型,减少蛋白尿和新月体的形成[8] [52]。

4.10. 其他有关信号通路及信号分子

锌指转录因子 4 (krüppel-like factor 4, Klf4)抑制了信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3)转录活性。特异性敲除 Klf4 的足细胞会增加 STAT3 信号的传导,造成足细胞损伤,肾小球周围的上皮细胞增生,最终损伤肾脏导致存活率下降。实验表明足细胞特异性基因 Klf4 的敲除诱导了足细胞丢失,进而导致 PECs 发生活化和增殖[53]。足细胞中血小板源性生长因子 D (PDGF-D) 激活血小板衍生生长因子(PDGF)受体会导致进行性新月体肾炎和肾小球硬化,过度表达 PDGF-D 可导致 CGN 和肾小球硬化的发生[16]。通过刺激 PECs 中的雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1)信号通路,发现其在 CGN 的发病机制中起到了重要,激活 mTORC1 信号通路,会引起 PECs 的活化、增殖和新月体的形成,用 mTORC1 抑制剂可减少 PECs 的增殖[54]。正常肾小球的 Src 抑制蛋白激酶 C 底物(SSeCKS)在 PECs 中表达,将失活的细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)隔离在细胞质,一旦 SSeCKS 被 aPKC 磷酸化, cyclin D1 会被转移到细胞核, SSeCKS 敲除的小鼠, PECs 增殖和核 cyclin D1 表达增加,出现更严重的 CGN,说明 SSeCKS/cyclin D1 信号对 PECs 的有丝分裂和增殖特性有影响[5] [55]。

5. 小结

随着对 PECs 的研究不断深入,已经在不同的肾小球疾病中发现了 PECs 的活化、增殖、迁移和表型转化等现象,但其发生机制和相关作用还待进一步研究。不同的 PECs 亚群有着不同的功能,在疾病中发挥的作用不同。PECs 不仅具有滤过屏障、重吸收蛋白、增殖等功能,而且具有分化为足细胞的潜在祖细胞的特性,参与足细胞的损伤修复。目前已经证实,多种信号通路和信号分子参与了 PECs 的活化、增殖、迁移和表型转化的发生,参与了肾小球新月体形成和肾小球硬化的发生。进一步明确 PECs 在肾小球疾病发生发展过程中发挥的作用及机制,对相关信号通路和信号分子进行靶向调控,有助于为 PECs 参与的肾小球疾病提供新的治疗靶点。

基金项目

山东省自然科学基金(项目编号: ZR2020MH079)。

参考文献

- [1] Kuppe, C., Leuchtle, K., Wagner, A., *et al.* (2019) Novel Parietal Epithelial Cell Subpopulations Contribute to Focal

- Segmental Glomerulosclerosis and Glomerular Tip Lesions. *Kidney International*, **96**, 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.037>
- [2] Bronstein, R., Pace, J., Gowthaman, Y., *et al.* (2023) Podocyte-Parietal Epithelial Cell Interdependence in Glomerular Development and Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000104>
- [3] Miesen, L., Steenbergen, E. and Smeets, B. (2017) Parietal Cells-New Perspectives in Glomerular Disease. *Cell and Tissue Research*, **369**, 237-244. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2600-5>
- [4] Ohse, T., Pippin, J.W., Chang, A.M., *et al.* (2009) The Enigmatic Parietal Epithelial Cell Is Finally Getting Noticed: A Review. *Kidney International*, **76**, 1225-1238. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.386>
- [5] Wong, M.N., Tharoux, P.L., Grahammer, F., *et al.* (2021) Parietal Epithelial Cell Dysfunction in Crescentic Glomerulonephritis. *Cell and Tissue Research*, **385**, 345-354. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03513-9>
- [6] Shankland, S.J., Smeets, B., Pippin, J.W., *et al.* (2014) The Emergence of the Glomerular Parietal Epithelial Cell. *Nature Reviews Nephrology*, **10**, 158-173. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.1>
- [7] Shankland, S.J., Freedman, B.S. and Pippin, J.W. (2017) Can Podocytes Be Regenerated in Adults? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **26**, 154-164. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000311>
- [8] Ni, L., Yuan, C. and Wu, X. (2021) The Recruitment Mechanisms and Potential Therapeutic Targets of Podocytes from Parietal Epithelial Cells. *Journal of Translational Medicine*, **19**, 441. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03101-z>
- [9] Smeets, B. and Moeller, M.J. (2012) Parietal Epithelial Cells and Podocytes in Glomerular Diseases. *Seminars in Nephrology*, **32**, 357-367. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.06.007>
- [10] Ohse, T., Chang, A.M., Pippin, J.W., *et al.* (2009) A New Function for Parietal Epithelial Cells: A Second Glomerular Barrier. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **297**, F1566-F1574. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00214.2009>
- [11] Poulsom, R. and Little, M.H. (2009) Parietal Epithelial Cells Regenerate Podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 231-233. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121279>
- [12] Kaverina, N.V., Eng, D.G., Freedman, B.S., *et al.* (2019) Dual Lineage Tracing Shows That Glomerular Parietal Epithelial Cells Can Transdifferentiate toward the Adult Podocyte Fate. *Kidney International*, **96**, 597-611. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.014>
- [13] Gaut, J.P., Hoshi, M., Jain, S., *et al.* (2014) Claudin 1 and Nephrin Label Cellular Crescents in Diabetic Glomerulosclerosis. *Human Pathology*, **45**, 628-635. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.10.030>
- [14] Ronconi, E., Sagrinati, C., Angelotti, M.L., *et al.* (2009) Regeneration of Glomerular Podocytes by Human Renal Progenitors. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 322-332. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070709>
- [15] 丛月, 顾乐怡, 戴慧莉. 肾小球壁层上皮细胞在肾小球疾病发生发展中的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(2): 180-182.
- [16] Su, H., Chen, S., He, F.F., *et al.* (2015) New Insights into Glomerular Parietal Epithelial Cell Activation and Its Signaling Pathways in Glomerular Diseases. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 318935. <https://doi.org/10.1155/2015/318935>
- [17] Hamatani, H., Eng, D.G., Hiromura, K., *et al.* (2020) CD44 Impacts Glomerular Parietal Epithelial Cell Changes in the Aged Mouse Kidney. *Physiological Reports*, **8**, e14487. <https://doi.org/10.14814/phy2.14487>
- [18] Zhao, X., Chen, X., Chima, A., *et al.* (2019) Albumin Induces CD44 Expression in Glomerular Parietal Epithelial Cells by Activating Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 7224-7235. <https://doi.org/10.1002/jcp.27477>
- [19] Eymael, J., Sharma, S., Loeven, M.A., *et al.* (2018) CD44 Is Required for the Pathogenesis of Experimental Crescentic Glomerulonephritis and Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney International*, **93**, 626-642. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.020>
- [20] Ito, N., Sakamoto, K., Hikichi, C., *et al.* (2020) Biphasic MIF and SDF1 Expression during Podocyte Injury Promote CD44-Mediated Glomerular Parietal Cell Migration in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **318**, F741-F753. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00414.2019>
- [21] Smeets, B., Stucker, F., Wetzels, J., *et al.* (2014) Detection of Activated Parietal Epithelial Cells on the Glomerular Tuft Distinguishes Early Focal Segmental Glomerulosclerosis from Minimal Change Disease. *The American Journal of Pathology*, **184**, 3239-3248. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.007>
- [22] Kitching, A.R. and Hutton, H.L. (2016) The Players: Cells Involved in Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1664-1674. <https://doi.org/10.2215/CJN.13791215>
- [23] Chan, G.C., Eng, D.G., Miner, J.H., *et al.* (2019) Differential Expression of Parietal Epithelial Cell and Podocyte

- Extracellular Matrix Proteins in Focal Segmental Glomerulosclerosis and Diabetic Nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **317**, F1680-F1694. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00266.2019>
- [24] Huang, Y., Zhao, X., Zhang, Q., *et al.* (2023) Novel Therapeutic Perspectives for Crescentic Glomerulonephritis through Targeting Parietal Epithelial Cell Activation and Proliferation. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **27**, 55-69. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2177534>
- [25] Koda, R., Yoshino, A., Imanishi, Y., *et al.* (2014) Expression of Tight Junction Protein Claudin-1 in Human Crescentic Glomerulonephritis. *International Journal of Nephrology*, **2014**, Article ID: 598670. <https://doi.org/10.1155/2014/598670>
- [26] Moeller, M.J. and Smeets, B. (2014) Role of Parietal Epithelial Cells in Kidney Injury: The Case of Rapidly Progressing Glomerulonephritis and Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Nephron Experimental Nephrology*, **126**, 97. <https://doi.org/10.1159/000360677>
- [27] Miesen, L., Bándi, P., Willemsen, B., *et al.* (2022) Parietal Epithelial Cells Maintain the Epithelial Cell Continuum Forming Bowman's Space in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Disease Models & Mechanisms*, **15**, dmm046342. <https://doi.org/10.1242/dmm.046342>
- [28] Sun, K., Xie, Q. and Hao, C.M. (2021) Mechanisms of Scarring in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Disease (Basel)*, **7**, 350-358. <https://doi.org/10.1159/000517108>
- [29] Zhong, J., Whitman, J.B., Yang, H.C., *et al.* (2019) Mechanisms of Scarring in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **67**, 623-632. <https://doi.org/10.1369/0022155419850170>
- [30] Li, Z.H., Guo, X.Y., Quan, X.Y., *et al.* (2022) The Role of Parietal Epithelial Cells in the Pathogenesis of Podocytopathy. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 832772. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.832772>
- [31] Fatima, H., Moeller, M.J., Smeets, B., *et al.* (2012) Parietal Epithelial Cell Activation Marker in Early Recurrence of FSGS in the Transplant. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 1852-1858. <https://doi.org/10.2215/CJN.10571011>
- [32] Schneider, R.R., Eng, D.G., Kutz, J.N., *et al.* (2017) Compound Effects of Aging and Experimental FSGS on Glomerular Epithelial Cells. *Aging (Albany NY)*, **9**, 524-546. <https://doi.org/10.18632/aging.101176>
- [33] Kawaguchi, T., Hasegawa, K., Yasuda, I., *et al.* (2021) Diabetic Condition Induces Hypertrophy and Vacuolization in Glomerular Parietal Epithelial Cells. *Scientific Reports*, **11**, 1515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81027-8>
- [34] Holderied, A., Romoli, S., Eberhard, J., *et al.* (2015) Glomerular Parietal Epithelial Cell Activation Induces Collagen Secretion and Thickening of Bowman's Capsule in Diabetes. *Laboratory Investigation*, **95**, 273-282. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.160>
- [35] Sicking, E.M., Fuss, A., Uhlig, S., *et al.* (2012) Subtotal Ablation of Parietal Epithelial Cells Induces Crescent Formation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 629-640. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050449>
- [36] Ohse, T., Vaughan, M.R., Kopp, J.B., *et al.* (2010) De Novo Expression of Podocyte Proteins in Parietal Epithelial Cells during Experimental Glomerular Disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **298**, F702-F711. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00428.2009>
- [37] McKinney, C.A., Fattah, C., Loughrey, C.M., *et al.* (2014) Angiotensin-(1-7) and Angiotensin-(1-9) Function in Cardiac and Vascular Remodelling. *Clinical Science (London)*, **126**, 815-827. <https://doi.org/10.1042/CS20130436>
- [38] 赵雪茹, 黄岩杰, 杨晓青, 等. 参与肾小球壁层上皮细胞活化和表型转化的信号通路[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(2): 165-170.
- [39] Benigni, A., Morigi, M., Rizzo, P., *et al.* (2011) Inhibiting Angiotensin-Converting Enzyme Promotes Renal Repair by Limiting Progenitor Cell Proliferation and Restoring the Glomerular Architecture. *The American Journal of Pathology*, **179**, 628-638. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.04.003>
- [40] Cassis, P., Zoja, C., Perico, L., *et al.* (2019) A Preclinical Overview of Emerging Therapeutic Targets for Glomerular Diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **23**, 593-606. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1626827>
- [41] Bollee, G., Flamant, M., Schordan, S., *et al.* (2011) Epidermal Growth Factor Receptor Promotes Glomerular Injury and Renal Failure in Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis. *Nature Medicine*, **17**, 1242-1250. <https://doi.org/10.1038/nm.2491>
- [42] Wu, X., Ren, L., Yang, Q., *et al.* (2022) Glucocorticoids Inhibit EGFR Signaling Activation in Podocytes in Anti-GBM Crescentic Glomerulonephritis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **9**, Article ID: 697443. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.697443>
- [43] Mukherjee, M., Fogarty, E., Janga, M., *et al.* (2019) Notch Signaling in Kidney Development, Maintenance, and Disease. *Biomolecules*, **9**, 692. <https://doi.org/10.3390/biom9110692>
- [44] Ueno, T., Kobayashi, N., Nakayama, M., *et al.* (2013) Aberrant Notch1-Dependent Effects on Glomerular Parietal Epithelial Cells Promotes Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis with Progressive Podocyte Loss. *Kidney In-*

- ternational*, **83**, 1065-1075. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.48>
- [45] Chen, L.H., Advani, S.L., Thai, K., *et al.* (2014) SDF-1/CXCR4 Signaling Preserves Microvascular Integrity and Renal Function in Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE*, **9**, e92227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092227>
- [46] Zhang, J., Yanez, D., Floege, A., *et al.* (2015) ACE-Inhibition Increases Podocyte Number in Experimental Glomerular Disease Independent of Proliferation. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **16**, 234-248. <https://doi.org/10.1177/1470320314543910>
- [47] Roeder, S.S., Barnes, T.J., Lee, J.S., *et al.* (2017) Activated ERK1/2 Increases CD44 in Glomerular Parietal Epithelial Cells Leading to Matrix Expansion. *Kidney International*, **91**, 896-913. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.015>
- [48] Smeets, B., Miesen, L. and Shankland, S.J. (2020) CD9 Is a Novel Target in Glomerular Diseases Typified by Parietal Epithelial Cell Activation. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, 812-814. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.012>
- [49] Ye, C., Xiong, W., Lei, C.T., *et al.* (2020) MAD2B Contributes to Parietal Epithelial Cell Activation and Crescentic Glomerulonephritis via Skp2. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **319**, F636-F646. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00216.2020>
- [50] Andeen, N.K., Nguyen, T.Q., Steegh, F., *et al.* (2015) The Phenotypes of Podocytes and Parietal Epithelial Cells May Overlap in Diabetic Nephropathy. *Kidney International*, **88**, 1099-1107. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.273>
- [51] Kietzmann, L., Guhr, S.S., Meyer, T.N., *et al.* (2015) MicroRNA-193a Regulates the Transdifferentiation of Human Parietal Epithelial Cells toward a Podocyte Phenotype. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 1389-1401. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020190>
- [52] Bharati, J., Chander, P.N. and Singhal, P.C. (2023) Parietal Epithelial Cell Behavior and Its Modulation by microRNA-193a. *Biomolecules*, **13**, 266. <https://doi.org/10.3390/biom13020266>
- [53] Pace, J.A., Bronstein, R., Guo, Y., *et al.* (2021) Podocyte-Specific KLF4 Is Required to Maintain Parietal Epithelial Cell Quiescence in the KIDNEY. *Science Advances*, **7**, eabg6600. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg6600>
- [54] Kurayama, R., Ito, N., Nishibori, Y., *et al.* (2011) Role of Amino Acid Transporter LAT2 in the Activation of mTORC1 Pathway and the Pathogenesis of Crescentic Glomerulonephritis. *Laboratory Investigation*, **91**, 992-1006. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.43>
- [55] Burnworth, B., Pippin, J., Karna, P., *et al.* (2012) SSeCKS Sequesters Cyclin D1 in Glomerular Parietal Epithelial Cells and Influences Proliferative Injury in the Glomerulus. *Laboratory Investigation*, **92**, 499-510. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.199>

附图

