

· 综述 ·

## 足细胞损伤机制的研究进展

李 涵,葛许华,缪红军\*

南京医科大学附属儿童医院急诊/重症医学科,江苏 南京 210008

**[摘要]** 足细胞是维持肾小球滤过屏障的重要部分。遗传、免疫、感染等因素常导致足细胞结构完整性破坏及细胞代谢失调,导致足细胞足突融合,足细胞从肾小球基底膜脱离,引起蛋白尿,甚至肾小球硬化等肾脏疾病。而足细胞与神经细胞、肌肉细胞等永久细胞类似,是一种没有增殖潜能的细胞。因此,足细胞损伤在肾脏疾病的发病机制中至关重要。足细胞损伤引起的生理和功能改变并不是简单的被动过程,而是构成足细胞解剖结构的蛋白质之间的复杂相互作用。文章从足细胞骨架损伤、细胞核内转录因子异常、胞浆线粒体能量代谢异常、细胞内钙离子动态稳定性改变等方面对足细胞损伤的机制进行综述。

**[关键词]** 足细胞;足细胞损伤;机制

**[中图分类号]** R334.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)02-291-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220224

### Research progress on the mechanism of podocyte injury

LI Han, GE Xuhua, MIAO Hongjun\*

Department of Emergency/Critical Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**[Abstract]** Podocyte is an important part of maintaining the glomerular filtration barrier. Genetic, immune, infection and other factors often lead to the destruction of podocyte structural integrity and cell metabolism disorders, resulting in podocyte foot process fusion, podocyte detachment from the glomerular basement membrane, causing proteinuria, and even glomerular sclerosis and other kidney diseases. However, podocytes, similar to permanent cells such as nerve cells and muscle cells, are cells with no proliferative potential. Therefore, podocyte injury is crucial in the pathogenesis of renal disease. The physiological and functional changes caused by podocyte injury are not simple passive processes, but complex interactions among proteins that constitute the anatomy of podocytes. This article reviews the mechanisms of podocyte injury from the aspects of cytoskeleton injury, abnormal transcription factors in the nucleus, abnormal energy metabolism of cytoplasmic mitochondria, and changes in intracellular calcium dynamic stability.

**[Key words]** podocyte; podocyte injury; mechanism

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(02): 291-295]

足细胞及内皮细胞、肾小球基底膜共同组成肾小球滤过屏障。血液滤过肾小球时,足细胞作为最后屏障,决定血液中蛋白质是否丢失。因此,足细胞在维持肾小球滤过屏障的完整性以及防止蛋白尿的产生中起到不可或缺的作用<sup>[1]</sup>。足细胞骨架成分以及狭缝隔膜(slit diaphragm, SD)蛋白的突变或

**[基金项目]** 南京市医学科技发展资金(青年人才工程项目 QRX17077)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: jun848@126.com

异常会引起足细胞损伤和破坏,导致蛋白尿和进行性肾小球硬化<sup>[2]</sup>。目前,氧化应激被认为是足细胞损伤的主要原因,对足细胞损伤的其他潜在机制仍然知之甚少<sup>[3]</sup>。

### 1 足细胞结构

足细胞是一种特殊类型的分化上皮细胞,也是维持肾小球滤过屏障结构和功能的完整性以及选择滤过蛋白质大小的重要组成部分<sup>[4-5]</sup>。足细胞具

有复杂的细胞形态,即复杂的细胞极性组织——细胞体和广泛的突起网络——足突。它的初级足突逐渐延伸形成次级足突,并与相邻足细胞的次级足突连接形成SD,参与构成肾小球滤过屏障<sup>[6]</sup>。早期有研究发现,初级足突和次级足突具有独特的细胞骨架特征和成分。细胞体和初级足突主要的细胞骨架成分是微管(microtubule, MT)和中间丝(intermediate filaments, IF)<sup>[7]</sup>。其中,MT主要以 $\alpha/\beta$ 微管蛋白亚基为基本元件构成,是一种高度动态的结构,参与多种生物的细胞有丝分裂以及纤毛的形成<sup>[8]</sup>;IF主要由波形蛋白和结蛋白构成,在孤立肾小球中,已证实IF可调节细胞弹性<sup>[9]</sup>。次级足突的主要细胞骨架成分是微丝,它主要是由F-肌动蛋白和肌球蛋白聚集组成。肌动蛋白细胞骨架广泛分布于次级足突中,是导致足细胞损伤和功能障碍的重要成分<sup>[7]</sup>。足细胞损伤或功能障碍可由不同的代谢紊乱引起,使足细胞从肾小球基底膜脱离,导致肾小球滤过屏障功能障碍,从而引起蛋白尿和多种肾脏疾病<sup>[10]</sup>。

## 2 足细胞损伤原因

### 2.1 先天性因素

母源性同种免疫性肾小球病是一种新的器官特异性母源性疾病,主要是由于遗传缺陷导致母亲孕后产生针对胎儿的抗体,该抗体穿过胎盘,与胎儿肾小球足细胞结合,引起足细胞破坏,从而导致肾功能障碍<sup>[11]</sup>。有研究者在检测膜性肾病患者及母亲的血液样品时,发现了一个90 kDa的抗原,即中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)<sup>[12]</sup>。NEP抗原缺陷母亲在怀孕时,产生针对胎儿NEP抗原的抗NEP IgG1抗体,该抗体通过胎盘,在足细胞基底膜形成原位免疫复合物引起足细胞破坏、蛋白尿的产生,甚至发生终末期肾衰竭。同时,也发现金属膜内肽酶基因截短突变是孕期同种免疫的诱因,可诱导抗NEP抗体的产生<sup>[12-13]</sup>。这一发现打开了膜性肾病在病理生理学和治疗方面的新大门。

### 2.2 遗传因素

随着编码狭缝隔膜相关蛋白的突变基因(如NPHS1、NPHS2、NPHS3和CD2AP)的报道,近年来,越来越多涉及足细胞损伤的突变基因被研究者们发现<sup>[14]</sup>。其中,细胞骨架成分相关的编码基因如辅肌动蛋白A4(recombinant actinin alpha 4, ACTN4)、MYH9等突变备受关注。有研究者发现,足细胞特异性表达的编码ACTN4基因突变或表达异常可导致足细胞形态和结构的严重破坏,老年小鼠出现蛋

白尿<sup>[15]</sup>。最近发现,编码非肌肉肌球蛋白的MYH9基因突变引起足细胞足突消失以及足突之间的SD破坏,使机体出现大量蛋白尿甚至肾小球硬化<sup>[16]</sup>。另外,有研究者在患有局灶性节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)和肾小管间质病变的家庭中鉴定出纯合的TTC21B p.P209L基因突变。通过测序对突变基因分析发现TTC21B隐性突变有致病作用。TTC21B突变的患者会在儿童期或者成年期出现蛋白尿并迅速发展为终末期肾病<sup>[17]</sup>。

### 2.3 获得性因素

#### 2.3.1 免疫相关

近年来,越来越多的研究表明足细胞具有先天免疫活性。同时,各种抗原诱导的免疫反应具有病理作用,可导致足细胞损伤和肾脏疾病的发生。研究发现,足细胞磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)是成人膜性肾病自身免疫反应的抗原靶点<sup>[18]</sup>。约70%成年原发性膜性肾病患者可产生针对足细胞M型PLA2R的抗IgG4抗体,引起足细胞损伤<sup>[19]</sup>。与PLA2R相似特性的足细胞抗原-血小板反应蛋白1型结构域7A(thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A)也被报道<sup>[20]</sup>。在Heymann肾炎模型中,研究者发现一种分子量达600 kDa的自身抗原,即足细胞跨膜蛋白-巨蛋白<sup>[13]</sup>。它可与体内的抗巨蛋白抗体结合,形成原位免疫复合物,引起补体激活形成膜攻击复合物C5b-9破坏足细胞结构和功能,引起SD损害,从而导致肾小球滤过屏障破坏,蛋白质渗漏,产生大量蛋白尿<sup>[19]</sup>。

#### 2.3.2 非免疫相关

除了上述原因外,感染、代谢等因素也会引起足细胞损伤。当细菌等感染引起脓毒症时,促炎细胞因子如白介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等表达水平升高,导致足细胞破坏和凋亡<sup>[21]</sup>。慢性人类免疫缺陷病毒感染机体,会激活先天性抗病毒机制,使载脂蛋白L1表达上调,引起足细胞肌动蛋白细胞骨架肾病蛋白(nephrin)表达下调,从而导致足细胞骨架及细胞形态的稳定性破坏<sup>[22]</sup>。此外,糖尿病引起的机体代谢变化(如高血糖、高氨基酸血症等)会引起足细胞破坏,肾小球肥大和硬化以及肾小管炎症和间质纤维化<sup>[23]</sup>。

## 3 足细胞损伤机制

### 3.1 细胞骨架破坏

足细胞的肌动蛋白细胞骨架为细胞形态及其与细胞外基质的连接提供结构和功能支持<sup>[24]</sup>。已

有研究表明,足细胞损伤时,细胞骨架失调是导致足细胞足突消失的根本原因<sup>[25]</sup>,表现为足突中高度有序平行收缩的肌动蛋白丝束在病理条件下变得紊乱、缩短、分枝,足细胞足突消失,抵消滤过压力的能力下降,毛细血管扩张,从而导致蛋白尿<sup>[24-25]</sup>。然而,最近研究发现,虽然足细胞损伤会引起足突消失,但如果足细胞仍附着于基底膜上,足突是可以再生的。通过电子显微镜可以看到,在足突消失后期,足细胞的基底膜侧会形成肌动蛋白层。之后,致密的肌动蛋白层溶解,新的足突从细胞中再生出来<sup>[26]</sup>。因此,足细胞骨架与足突细胞的消失和再生均有着密切联系。

### 3.2 细胞核内转录因子异常

Krüppel样因子(Krüppel-like factor, KLF)是一种锌指结构的DNA结合转录因子,参与细胞分化、代谢以及DNA修复等多种生物学过程<sup>[27]</sup>。其中,KLF15是足细胞分化的关键调控因子,通过转录调节足细胞特异性蛋白如突触足蛋白(synaptopodin)、足蛋白(podocin)及nephrin等的表达,保护足细胞。KLF15缺失导致肌动蛋白细胞骨架稳定性破坏和足细胞损伤。然而,足细胞在应激时会通过过表达KLF15来稳定肌动蛋白细胞骨架,减轻肾纤维化、炎症和足细胞损伤,改善肾功能<sup>[28]</sup>。最新的启动子分析发现KLF15结合位点的代表基因——活化T细胞核因子c1(nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1),又称NFAT2,是NFAT转录因子家族成员。在生理情况下,KLF15通过直接结合到NFATc1的启动子区域来抑制NFATc1基因的转录。在病理条件下,KLF15缺失导致结合NFATc1启动子区域的KLF15减少,从而增强NFATc1基因的转录,导致足细胞损伤、凋亡以及足突消失<sup>[29]</sup>。也有研究发现,E2F转录因子3(e2f transcription factor 3, E2F3)是E2F家族的一员,与细胞增殖和凋亡密切相关。高糖刺激的足细胞会使E2F3表达下调,促进足细胞损伤<sup>[30]</sup>。

### 3.3 胞浆内线粒体能量代谢异常

线粒体作为细胞的动力源,提供ATP,以维持足细胞肌动蛋白细胞骨架的稳定。在肾脏中,线粒体功能障碍与多种肾脏疾病密切相关,其中对足细胞损伤的影响最为显著<sup>[31]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )是诱导线粒体生物合成和功能的上游转录调节因子。足细胞中PGC-1 $\alpha$ 水平升高促进线粒体的生物合成,提高细

胞的氧化磷酸化,增加活性氧(reactive oxygen, ROS)副产物的产生。同时,PGC-1 $\alpha$ 调节ROS抑制物的转录表达,促进细胞呼吸和ATP合成,减少细胞氧化损伤。当各种因素引起足细胞PGC-1 $\alpha$ 表达降低时,出现线粒体功能障碍,ROS大量产生,从而诱导线粒体外膜孔道开放,释放Ca<sup>2+</sup>、细胞色素C、凋亡诱导因子,引起足细胞凋亡<sup>[32]</sup>。然而也有研究显示,诱导小鼠足细胞PGC-1 $\alpha$ 过表达可导致足细胞分化标志物缺失,使肾小球上皮细胞增殖,引起肾小球病变塌陷<sup>[33-34]</sup>。此外,动力相关蛋白-1(dynamins-related protein-1, Drp1)是动力超家族中的一个大型GTP酶,对哺乳动物细胞的线粒体分裂具有重要作用。在线粒体分裂时,Drp1从细胞质聚集到线粒体外膜,在外膜自行组装成寡聚体破坏线粒体膜<sup>[35]</sup>。有研究发现,醛固酮可剂量依赖性诱导Drp1的表达,并通过Drp1介导线粒体分裂,从而引起线粒体功能障碍和足细胞的凋亡<sup>[36]</sup>。同时,足细胞是高度分化的终末细胞,其特性与神经细胞、肌肉细胞等永久细胞类似,易发生线粒体突变。当突变的异常线粒体聚集于足细胞时,会破坏线粒体的蛋白质合成和能量供应,引起足细胞破坏和功能障碍,甚至发生肾小球硬化<sup>[37]</sup>。

### 3.4 细胞内钙离子动态稳定性改变

瞬态受体电位阳离子通道(transient receptor potential cation channel, TRPC)是哺乳动物细胞中非选择性的钙离子通道。TRPC具有7种亚型,即TRPC1-7,除TRPC2外的其他6种亚型在哺乳动物中表达<sup>[38]</sup>。通过电生理记录,研究者发现TRPC6在足细胞足突的SD处高度表达,并与SD蛋白podocin和nephrin相互作用<sup>[39]</sup>。生理情况下,TRPC6通道被激活后,促使Ca<sup>2+</sup>流入细胞,触发细胞内信号级联反应,从而引起基因转录增强,维持足细胞结构和功能的稳定。然而,在病理条件下,如高血糖、血管紧张素II等刺激引起ROS和过氧化氢产生增加,通过G蛋白偶联受体级联反应使TRPC6通道过度激活,足细胞Ca<sup>2+</sup>内流急剧增加,导致足细胞肥大,足细胞以及足突破坏,从而引起肾小球滤过屏障破坏和功能障碍,甚至产生蛋白尿<sup>[40]</sup>。也有研究发现,TRPC6和Rho蛋白家族的成员RhoA构成一种分子复合物。TRPC6介导的足细胞Ca<sup>2+</sup>内流增加也增强了RhoA的活性,而RhoA的异常激活可导致足细胞骨架结构紊乱,F-肌动蛋白纤维重排,足细胞损坏<sup>[39]</sup>。Verheijden等<sup>[41]</sup>发现TRPC6介导的Ca<sup>2+</sup>内流激活足细胞钙蛋白酶家族成员-钙蛋白酶1,使SD蛋白

nephrin和足突细胞骨架相关锚定蛋白踝蛋白-1(talin-1)降解,从而破坏足细胞的完整性,导致严重的蛋白尿。

### 3.5 裂孔膜上其他成分异常

足细胞的SD特异性蛋白与肌动蛋白细胞骨架密切作用,影响足细胞的信号通路和运动。SD蛋白及其相关蛋白表达或功能异常对足突缺失影响显著,甚至引起蛋白尿和肾病的发生发展<sup>[42]</sup>。SD的蛋白质主要包括nephrin、podocin等。由Nphs1基因编码的nephrin是一种表达于肾小球足细胞连接处的黏附蛋白。Nphs1基因突变、糖尿病肾病、肾性蛋白尿以及细菌感染诱发的肾病患者nephrin表达会减低,引起SD损伤,同时也减弱足细胞在损伤后的修复能力<sup>[43]</sup>。SD损伤导致肌动蛋白细胞骨架的重新排列,使高度复杂的肌动蛋白骨架结构简化,主要表现为足突回缩、结构扁平和相互之间交错减少,最终导致足细胞凋亡或脱离<sup>[42]</sup>。podocin是一个含有383个氨基酸残基的类似发夹状结构的SD蛋白质,可激活并增强nephrin诱导的信号转导。研究发现,在糖尿病肾病中,podocin表达随着足细胞损伤和基底膜的破坏而减低,这表明podocin表达减低与足细胞损伤密切相关<sup>[44]</sup>。

## 4 小结与展望

在许多肾小球疾病中,引起疾病的明确发病机制尚不清楚。近年来,随着足细胞生物学和细胞学的研究进展,我们对足细胞损伤机制的了解显著增加。然而,足细胞对损伤的反应是复杂的,涉及多种机制,并且一些机制参与多种肾小球疾病过程。目前,我们对足细胞损伤机制的研究仍然有限。未来我们还需要进一步研究,更深入探索足细胞损伤的机制,这对寻找肾脏疾病新的治疗靶点具有重要意义。

### [参考文献]

- [1] HALEY K E, KRONENBERG N M, LIEHM P, et al. Podocyte injury elicits loss and recovery of cellular forces [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(6): 8030
- [2] ZHANG H, LIANG S, DU Y, et al. Inducible ATF3-NFAT axis aggravates podocyte injury [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(1): 53-64
- [3] ZHOU L, CHEN X, LU M, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 830-845
- [4] LIN Y, ZHANG J, FU Y, et al. The protective effect of shen qi wan on adenine-induced podocyte injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5803192
- [5] WANG Q, TIAN X, ZHOU W, et al. Protective role of tangshen formula on the progression of renal damage in db/db mice by TRPC6/Talin1 pathway in podocytes [J]. *J Diabetes Re*, 2020, 2020: 3634974
- [6] SCHELL C, HUBER T B. The evolving complexity of the podocyte cytoskeleton [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3166-3174
- [7] LU C C, WANG G H, LU J, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 195-232
- [8] COLES C H, BRADKE F. Coordinating neuronal actin-microtubule dynamics [J]. *Curr Biol*, 2015, 25(15): R677-R691
- [9] EMBRY A E, MOHAMMADI H, NIU X, et al. Biochemical and cellular determinants of renal glomerular elasticity [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167924
- [10] GARG P. A review of podocyte biology [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(Suppl1): 3-13
- [11] RONCO P, DEBIEC H. Anti-CD 10 maternal-fetal allo-immunisation [J]. *Bull Acad Natl Med*, 2012, 196(8): 1613-1622
- [12] KRONBICHLER A, OH J, MEIJERS B, et al. Recent progress in deciphering the etiopathogenesis of primary membranous nephropathy [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1936372
- [13] RONCO P, DEBIEC H. A podocyte view of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to the childhood human disease [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(7-8): 997-1005
- [14] CELLESI F, LI M, RASTALDI M P. Podocyte injury and repair mechanisms [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(3): 239-244
- [15] LASAGNI L, LAZZERI E, SHANKLAND S J, et al. Podocyte mitosis - a catastrophe [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 13-23
- [16] PECCI A, MA X, SAVOIA A, et al. MYH9: structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease [J]. *Gene*, 2018, 664: 152-167
- [17] BULLICH G, VARGAS I, TRUJILLANO D, et al. Contribution of the TTC21B gene to glomerular and cystic kidney diseases [J]. *Curr Mol Med Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1): 151-156
- [18] RONCO P, DEBIEC H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1983-1992
- [19] AKIYAMA S, IMAI E, MARUYAMA S. Immunology of membranous nephropathy [J]. *F1000Res*, 2019, 8: 734
- [20] GÖDEL M, GRAHAMMER F, HUBER T B. Thrombospon-

- din type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11) : 1073
- [21] KOSTAKOGLU U, MERCANTEPE T, YILMAZ H K, et al. The protective effects of perindopril against acute kidney damage caused by septic shock [J]. *Inflammation*, 2021, 44(1):148-159
- [22] GOYAL R, SINGHAL P C. APOL1 risk variants and the development of HIV-associated nephropathy [J]. *FEBS J*, 2020, 288(19):5586-5597
- [23] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12):2032-2045
- [24] TIAN X, ISHIBE S. Targeting the podocyte cytoskeleton: from pathogenesis to therapy in proteinuric kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10):1577-1583
- [25] SEVER S. Role of actin cytoskeleton in podocytes [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(9):2607-2614
- [26] SEVER S, SCHIFFER M. Actin dynamics at focal adhesions: a common endpoint and putative therapeutic target for proteinuric kidney diseases [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6):1298-1307
- [27] RANE M J, ZHAO Y, CAI L. Krüppel-like factors (KLFs) in renal physiology and disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 40:743-750
- [28] WANG L, LIN W, CHEN J. Krüppel-like factor 15: apotential therapeutic target for kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9):1955-1961
- [29] DOU C, ZHANG H, KE G, et al. The Krüppel-like factor 15-NFATc1 axis ameliorates podocyte injury: a novel rationale for using glucocorticoids in proteinuria diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12):1305-1318
- [30] GUO J, HAN J, LIU J, et al. MicroRNA-770-5p contributes to podocyte injury via targeting E2F3 in diabetic nephropathy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(9):e9360
- [31] ZHANG L H, ZHU X Y, EIRIN A, et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(7):F12-F22
- [32] LI S Y, SUSZTAK K. The role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  in kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(2):121-126
- [33] LI S Y, PARK J, QIU C, et al. Increasing the level of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  in podocytes results in collapsing glomerulopathy [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14):e92930
- [34] ARIF E, SOLANKI A K, SRIVASTAVA P, et al. Mitochondrial biogenesis induced by the  $\beta$ 2-adrenergic receptor agonist formoterol accelerates podocyte recovery from glomerular injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(3):656-673
- [35] GUJARATI N A, VASQUEZ J M, BOGENHAGEN D F, et al. The complicated role of mitochondria in the podocyte [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(6):F955-F965
- [36] YUAN Y, ZHANG A, QI J, et al. p53/Drp1-dependent mitochondrial fission mediates aldosterone-induced podocyte injury and mitochondrial dysfunction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5):F798-F808
- [37] THARAUX P L, HUBER T B. How many ways can a podocyte die? [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(4):394-404
- [38] KIM J, KO J, HONG C, et al. Structure-function relationship and physiological roles of transient receptor potential canonical (TRPC) 4 and 5 channels [J]. *Cells*, 2019, 9(1):73
- [39] WANG D, WANG Q, JI T, et al. The role of TRPC6 in  $\alpha$ 1-AR activation-induced calcium signal changes in human podocytes [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4):1596-1605
- [40] STARUSCHENKO A, SPIRES D, PALYGIN O. Role of TRPC6 in progression of diabetic kidney disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(7):48
- [41] VERHEIJDEN K A T, SONNEVELD R, BAKKER-VAN BEBBER M, et al. The calcium-dependent protease calpain-1 links TRPC6 activity to podocyte injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8):2099-2109
- [42] LEEUWIS J W, NGUYEN T Q, DENDOOVEN A, et al. Targeting podocyte-associated diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(14):1325-1336
- [43] VERMA R, VENKATAREDDY M, KALINOWSKI A, et al. Nephrin is necessary for podocyte recovery following injury in an adult mature glomerulus [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198013
- [44] HU Y, YE S, XING Y, et al. Saxagliptin attenuates glomerular podocyte injury by increasing the expression of renal nephrin and podocin in type 2 diabetic rats [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(3):279-286

[收稿日期] 2021-11-13

(本文编辑:唐 震)