

肾纤维化相关信号通路研究进展

唐露, 司晶, 徐寒梅*

(中国药科大学, 江苏 南京 211198)

[摘要] 肾纤维化是一种慢性进行性纤维化疾病, 是许多慢性肾脏疾病发展过程中的必经阶段。肾纤维化的发病机制目前尚不明确, 其主要特征为肾组织损伤、炎症、细胞外基质沉积和肾小管上皮细胞-间充质转化。几种信号通路在肾纤维化的发生发展中发挥着重要的作用, 其中 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 和 Hedgehog 等信号通路与肾纤维化密切相关。对这 3 种信号通路进行综述, 旨在为肾纤维化相关研究提供参考。

[关键词] 肾纤维化; 信号通路; 转化生长因子- β ; 上皮细胞-间充质转化

[中图分类号] R692

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 07-0532-07

Advances in Research on Signaling Pathways of Renal Fibrosis

TANG Lu, SI Jing, XU Hanmei

(China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Renal fibrosis is a chronic fibrotic disease, which is a necessary stage in the development of many chronic kidney diseases. Pathologic mechanism of renal fibrosis is still unclear, and its main characteristics are renal tissue injury, inflammation, extracellular matrix deposition and renal tubular epithelial cell-mesenchymal cell transformation. Several signaling pathways such as TGF- β /Smad, Wnt/ β -catenin and Hedgehog are closely related to renal fibrosis and play important roles in the occurrence and development of renal fibrosis. This article reviews these three signaling pathways in the hope of providing some reference for renal fibrosis-related research.

[Key words] renal fibrosis; signaling pathway; transforming growth factor- β ; epithelial-mesenchymal transition

肾纤维化 (renal fibrosis, RF) 是一种慢性进行性纤维化肾病, 是几乎所有慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 和进展性肾病的最终途径^[1]。CKD 和 RF 影响着 10% 的世界人口, 有相当比例的人群会进展为终末期肾衰竭, 需要终身透析和肾移植, 给患者、家庭以及社会带来巨大的经济负担^[2-3]。

RF 是一种慢性疾病, 目前其明确的发病机制尚不清楚。RF 发病因素有很多, 肾脏在受到损伤、感染、高血压以及不良生活习惯等多种因素影响后, 肾脏发生固有细胞受损、纤维化和硬化, 这个过程即肾脏纤维化的过程, 其病理特征为损伤、炎症、肌成纤维细胞活化迁移和肾小管上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积和重塑^[4]。损伤后纤维基质的沉积最初可能有助于组

织修复, 轻度损伤后纤维基质能在组织修复过程中被吸收。然而, 在发生 CKD 的慢性损伤中, 损伤是不断进行的, 纤维基质不会被完全吸收, 纤维基质沉积不受抑制, 最终破坏器官结构, 减少血液供应, 扰乱器官功能。纤维化会降低组织修复的能力, 最终导致肾衰竭^[1, 5]。转化生长因子 (TGF)- β 、Wnt 和 Hedgehog (Hh) 的表达增加均影响着 RF 的发生发展, 这些因子所在的信号通路 with RF 有着密切的关系。

1 TGF- β /Smad 信号通路

1.1 TGF- β /Smad 信号通路的起源与机制

TGF- β 是一种多功能蛋白质, 能够调节巨噬细胞、活化的 T 细胞和 B 细胞、未成熟的造血细胞、中性粒细胞和树突细胞等细胞的增殖、分化、凋亡、黏附和迁移^[6], 该蛋白超家族成员包括 TGF- β 、活化素 (activin)、骨形态发生蛋白 (BMP)、生长分化因子 (GDF) 等。在哺乳动物中 TGF- β 由 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 共 3 种亚型组成, 体外

接受日期: 2021-03-21

* 通信作者: 徐寒梅, 教授;

研究方向: 多肽类药物研究与开发;

E-mail: 13913925346@163.com

功能相似, 但体内功能差异较大, 其中 TGF- β 1 是最丰富的亚型^[7]。

如图 1 所示, 经典 TGF- β 1/Smads 信号通路开启需要潜在相关肽 (latency-associated peptide, LAP) 与潜在 TGF- β 结合蛋白 (latent TGF- β binding protein, LTBP) 结合形成复合物, 随后复合物被广泛的蛋白酶 [包括纤溶酶、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9] 切割, 释放活性形式的 TGF- β 1。活性 TGF- β 1 与其 II 型受体 (T β RII) 结合, 激活 TGF- β I 型受体 (T β RI) 激酶, 进一步磷酸化 Smad2 和 Smad3, 激活的 Smad2 和 Smad3 随后与 Smad4 形成异源三聚体复合物并转移到细胞核中, 与其他转录因子、共激活因子和辅助抑制因子共同调控特定基因的表达^[8-10]。

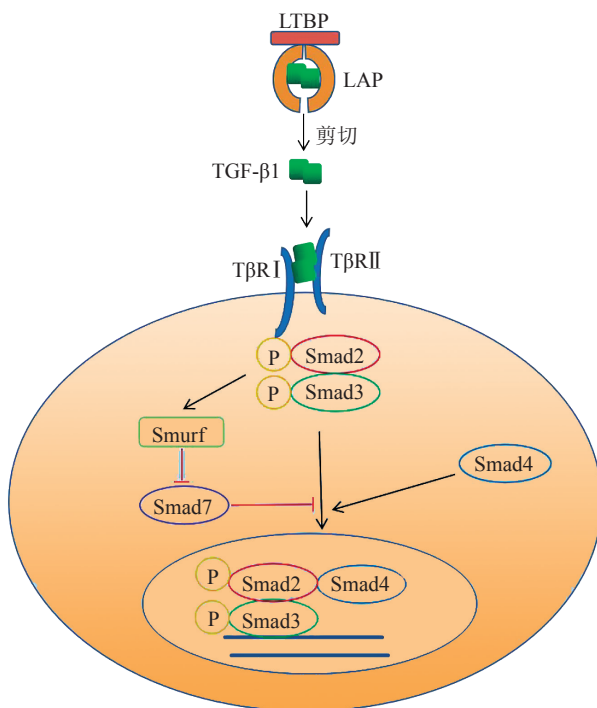


图 1 组织纤维化中的经典 TGF- β 1/Smads 信号通路
Figure 1 Classic TGF- β 1/Smads signaling pathway in tissue fibrosis

1.2 TGF- β /Smad 信号通路在肾纤维化中的作用

TGF- β 是大多数 CKD 中诱导肾纤维化的主要因素。TGF- β 1 可通过激活经典 (基于 Smad) 和非经典 (基于非 Smad) 信号通路诱导肾纤维化, 从而导致肌成纤维细胞的激活、ECM 的过量积累和 ECM 降解的抑制^[11]。

Smad 蛋白在纤维化调节中的作用较为复杂, 具有促纤维化和抗纤维化这 2 种作用, 并且在 TGF- β /Smad 和其他信号通路之间具有复杂的纽带作用。

1.2.1 TGF- β /Smad3 与肾纤维化 Smad3 是抗纤维化治疗的一个有潜力的靶点, *Smad3* 基因敲除可抑制梗阻性肾病、糖尿病肾病、高血压肾病和药物毒性相关肾病的纤维化。在正常情况下, 磷酸化的 Smad3 只有在完成激活核内转录的任务并被转运出细胞核后, 才能通过泛素-蛋白酶体途径被识别和降解。有研究构建了一种新的蛋白质靶向嵌合分子 (PROTAC), 其可通过靶向胞质内 Smad3 的泛素化和降解来预防肾纤维化^[12-13]。

肌成纤维细胞是器官纤维化中 ECM 产生的主要来源, TGF- β /Smads 在不同来源的肌成纤维细胞的分化或活化中起主导作用, 在人体活检中检测到 EMT。体外研究表明, TGF- β 1 诱导培养的肾小管上皮细胞分化为肌成纤维细胞样细胞, 并产生大量的 ECM, 主要通过依赖于 Smad3 的方式介导^[14]。

内皮细胞-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 在纤维化的肾脏中被发现, 可导致肾脏纤维化, TGF- β 在体外和体内均可促进 EndMT。从内皮细胞中有条件地敲除 *Tgfr2* 可抑制肾纤维化, Smad3 特异性抑制剂 (Smad3-specific inhibitor, SIS3) 对 Smad3 的抑制可预防 EndMT 并减轻糖尿病肾病^[6]。

纤维细胞, 一种来源于骨髓单核细胞前体的 I 型胶原产生细胞, 是肾纤维化模型中肌成纤维细胞的来源。TGF- β 1 通过 Smad2/3 和 JNK 途径促进纤维细胞向肌成纤维细胞转化。骨髓来源的巨噬细胞基于 TGF- β /Smad3 依赖机制, 通过巨噬细胞-肌成纤维细胞转化 (MMT) 显著促进肾纤维化^[15]。

1.2.2 TGF- β /Smad4 与肾纤维化 Smad4 在 TGF- β /BMP 信号通路中能促进 Smad2/3 和 Smad1/5/8 复合物的核移位。体外系膜细胞 Smad4 缺乏抑制胶原蛋白 I (Collagen I) 启动子活性, 管状上皮细胞中 Smad4 的条件性缺失显著减少了单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型小鼠的纤维化, 而不影响 Smad3 的活化^[16]。

1.2.3 TGF- β /Smad7 与肾纤维化 Smad7 是 TGF- β /Smad 信号的负反馈抑制剂, Smad3 复合物响应

TGF- β 1 的 Smad7 转录, Smad7 与 Smad2 和 Smad3 竞争活化 T β RI 上的结合位点, 因此 Smad7 负调控 TGF- β /Smad 信号通路^[17]。TGF- β 1 激活 Smad 泛素调节因子 (Smad ubiquitination regulatory factor, Smurf), 通过转录后修饰降解 Smad7, 从而增强 TGF- β /Smad3 信号。Smads 信号因此失衡, 这成为组织纤维化的关键因素, 最终会加速 ECM 的积累, 加速肌成纤维细胞发生 EMT、EndMT 和 MMT^[4,9]。

1.3 TGF- β /Smad 信号通路抑制与肾纤维化

TGF- β 具有高度多效性的功能, 因此持续的抑制可能会引起较大的副作用, 长期全身性 TGF- β 抑制治疗可能会影响伤口愈合、组织修复和抗炎作用。在纤维化的啮齿动物模型中, 抑制 TGF- β 能降低 ECM 的产生, 但是抑制 TGF- β 也会干扰免疫细胞, 完全阻断 TGF- β 的小鼠患自身免疫性疾病的风险增加, 同时会加剧炎症、使病情恶化^[18]。在诱导输尿管梗阻后, 肾小管细胞中 TGF- β RII 的条件性敲除造成肾脏炎症增加, 白细胞介素 (IL)-1 β 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 上调^[16]。应研究更优的策略来阻断纤维化肾脏中 TGF- β 的功能, 使其对其他器官的干扰最小, 为了克服这些副作用, 可开发用于位点特异性 TGF- β 阻断或关闭 TGF- β 信号传导恶性循环的方法。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路的起源与机制

Wnt 信号通路是由配体蛋白质 Wnt 和膜蛋白受体结合激发的信号通路。Wnt1 基因最初被命名为 *Int1*, 于 1982 年被鉴定为一种通过整合小鼠乳腺肿瘤病毒前体 DNA 在病毒诱导的乳腺肿瘤中激活的基因, *Int1* 基因在小鼠正常胚胎发育中发挥重要作用, 与果蝇的无翅 (*Wingless*) 基因功能相似, 均可控制胚胎的轴向发育, 基于两者基因与蛋白功能的相似性, 被合并命名为 *Wnt*^[19-20]。Wnt 蛋白是一组分泌型脂质修饰糖蛋白, 其中许多通过典型 Wnt 途径发挥作用, β -catenin 是关键介质的^[21]。

Wnt/ β -catenin 信号通路是经典的 Wnt 信号通路。Wnt/ β -catenin 信号通路对于调节细胞黏附、迁移、EMT、胚胎发育以及组织和器官的稳态具有重要作用。Wnt/ β -catenin 信号通路的失调与肾纤维化的进

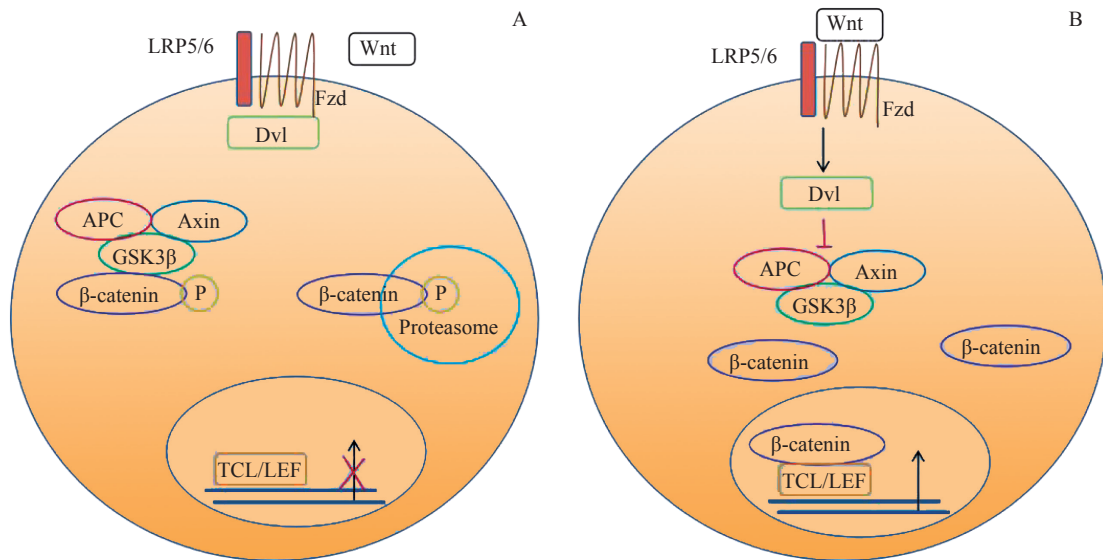
展密切相关, 激活 Wnt/ β -catenin 信号可提高包括肾脏在内的各种器官中成纤维细胞的活性, 该途径可能在组织损伤后被重新激活^[22]。

Wnt 信号的典型途径由细胞内蛋白 β -catenin 介导 (见图 2)。在没有 Wnt 配体的情况下, 磷酸化触发蛋白酶体降解, 细胞内 β -catenin 水平受到限制。激活后, Wnt 配体与 Wnt 受体卷曲蛋白 Frizzled (Fzd) 和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 和 6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6, LRP5/6) 结合, 从而激活胞质内的蓬乱蛋白 (dishevelled, Dvl)。然后 Dvl 抑制 β -catenin 破坏复合物, 该复合物由支架蛋白 Axin、腺瘤性息肉病大肠埃希菌蛋白 (APC)、糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 的丝氨酸/苏氨酸激酶和酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1) 组成。未磷酸化的 β -catenin 在细胞质中累积并进入细胞核, 在那里它与转录因子的 T 细胞因子 (T cell factor, TCF) / 淋巴增强子结合因子 (lymphoid enhancer-binding factor, LEF) 家族相互作用来调节 Wnt 靶基因^[20,23]。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路在肾纤维化中的作用

Wnt/ β -catenin 的几个直接靶标包括纤连蛋白、成纤维细胞特异性蛋白 1 (fibroblast-specific protein 1, Fsp1)、MMP-7、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 成分。其中, 纤连蛋白是 ECM 成分, Fsp1 是成纤维细胞和肌成纤维细胞的标志^[23]。

在急性缺血再灌注损伤小鼠模型中, 多种 Wnt 配体 (Wnt2、Wnt2b、Wnt4、Wnt5a、Wnt7b 和 Wnt10b) 协同上调。Wnt 蛋白位于干细胞区室, 在上皮损伤反应中高表达, 说明其在细胞再生中发挥着作用, 尤其是 Wnt4, 通过调节细胞周期蛋白 cyclinD1 和 cyclinA 来促进管状上皮细胞的再生。再生肾中积累的巨噬细胞表面表达 Wnt 配体, 包括 Wnt4、Wnt7b、Wnt10a 和 Wnt10b。分离的缺血再灌注损伤小鼠巨噬细胞中 Wnt 配体高表达, 同时上皮细胞中 Wnt 信号增加, 小鼠体内巨噬细胞的消融导致 Wnt 的表达减少, 表明 Wnt 来源于此^[24]。



A: 信号通路关闭; B: 信号通路开启

图2 Wnt/ β -catenin 信号通路Figure 2 Wnt/ β -catenin signaling pathway

Wnt 在慢性肾病动物模型的肾脏中表达增加。在肾纤维化的 UUO 模型中, 肾小管细胞中 19 种 Wnt 蛋白 (除 Wnt5b、Wnt8b 和 Wnt9b 外) 和 10 种 Fzd 受体 (除 Fzd4 和 Fzd5 外) 中的大部分蛋白表达增加。研究表明, Wnt 和 β -catenin 不仅参与慢性肾病的发展, 而且也参与纤维化的发展。小鼠管状细胞中的活性 β -catenin 过表达引起了一些纤维化的特征, 如上皮去分化和 EMT^[25-26]。

Wnt/ β -catenin 激活的减少与肾纤维化模型的显著改善结果相关。Dickkopf1 (Dkk1) 是一种 Wnt 拮抗剂, 结合 LRP5/6 受体并抑制经典 Wnt 信号通路。将编码 Dkk1 的基因注射到肾纤维化模型小鼠体内, 发现胶原沉积减少、间质扩张减少和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达降低, 说明能减少 β -catenin 的积累和纤维化^[27-28]。分泌型卷曲相关蛋白 1 (SFRP1) 作为 Wnt 信号的双相调节剂, 在高浓度时抵消 Wnt 诱导的效果, 在低浓度时促进。UUO 损伤后, 缺乏 SFRP1 的小鼠纤维化水平增加, 波形蛋白和 α -SMA 表达水平增加^[29-30]。

3 Hedgehog 信号通路

3.1 Hedgehog 信号通路的起源与机制

Hedgehog (Hh) 信号最早在果蝇中被发现^[31]。

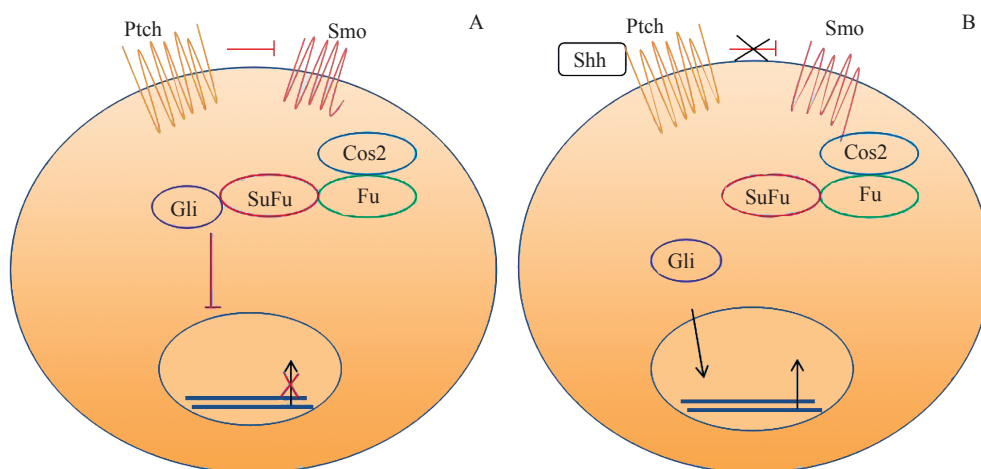
Hedgehog 是一种共价结合胆固醇的分泌性蛋白, 果蝇该蛋白的基因发生突变会导致幼虫体表出现许多刺突, 形似刺猬, 故名 Hedgehog。Hh 通路是一种非常复杂的信号通路, 从果蝇到人类都非常保守, 在哺乳动物中, Hh 信号在胚胎发育、大脑和脊髓的分化和增殖以及内部器官和肢体的模式中起着至关重要的作用, 以便发育中的组织具有正确的大小、适当的细胞类型以及神经支配和血管化的程度^[32]。异常的 Hh 信号会引发多种肿瘤疾病, 包括基底细胞癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌。Hh 信号在肾单位的形成和肾脏的发育中起着重要作用, 这种信号通路的异常激活将导致肾纤维化^[33]。

哺乳动物中主要有 3 个基因来编码 Hh 蛋白, 即 *Shh* (Sonic hedgehog)、*Ihh* (Indian hedgehog) 和 *Dhh* (Desert hedgehog)。Hh 信号通路包括 2 种跨膜蛋白, 一种是 12 次跨膜蛋白 Patched (Ptch), 另一种是 7 次跨膜蛋白 Smoothened (Smo)。在哺乳动物中, Ptch 的 2 种亚型由 Ptch1 和 Ptch2 编码, Ptch1 是唯一明确参与 Hh 信号激活的, 其局限于靶细胞并在对 Hh 蛋白的反应中上调。Ptch2 与 Hh 蛋白共表达, 但其转录与途径激活无关。Smo 的拓扑结构类似于 G 蛋白偶联受体, 具有信号转导子的作用。Gli 蛋白由 *Gli* 基因编码且具有锌指结构,

是 Hh 信号通路的主要效应因子, 在哺乳动物中有 Gli1、Gli2、Gli3 等 3 种亚型, 3 种 Gli 转录因子在介导 Hh 信号传导中很重要, Gli2 和 Gli3 具有激活剂和阻抑剂的功能, 而 Gli1 仅作为激活剂^[34-35]。

如图 3 所示, Ptch 蛋白定位在初级纤毛上, 当 Hh 配体缺失时能够抑制 Smo 活性。Hh 配体与 Ptch

蛋白结合使膜表面 Ptch 下调, 中和 Ptch 对 Smo 的抑制作用, 使得 Smo 在膜表面富集活化, 随后 Smo 激活下游信号, 破坏 Gli 磷酸化复合物 (Gli-sufu-cos2), 活化的 Gli 在细胞核中积累, 然后控制靶基因的转录, 如细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E 等^[36]。



A: 信号通路关闭; B: 信号通路开启

图 3 组织纤维化中经典 Hedgehog 信号通路

Figure 3 Classic Hedgehog signaling pathway in tissue fibrosis

3.2 Hedgehog 信号通路在肾纤维化中的作用

在肾纤维化过程中, Ihh 诱导促进了肾皮质和髓质中 Ptch1 和 Gli1 的表达, 特别是邻近的管状上皮中。并且, Gli1 的诱导能被 Smo 拮抗剂 IPI-926 (saridegib) 完全抑制^[37]。Ihh 和 Shh 在肾的管状上皮细胞中表达, 以及 Gli1 和 Gli2 在肾间质中的表达, 表明 Hh 在肾纤维化过程中以旁分泌方式起作用, 类似于其在肾发育过程中的作用。Hh 信号还通过直接调节一系列纤维生成基因 (例如 Gli1、Snail1、I 型胶原、纤连蛋白、结蛋白和 α -SMA 的基因) 的表达来诱导肌纤维母细胞的活化和 ECM 的产生, 从而导致 ECM 沉积和瘢痕的形成。

越来越多的证据表明, 大部分肾肌成纤维细胞可能来源于通过 EMT 分化的肾小管上皮细胞, EMT 在肾纤维化中发挥着重要的作用^[38], 单侧或双侧输尿管梗阻大鼠的肾脏样本显示 Shh 途径蛋白、间充质标志物的表达增强, 上皮标志物的表达降低, 外源性 Shh 激活信号通路, 环巴胺阻断 Shh 信号可消除 Shh 介导的 EMT 以及肌纤维母细胞, 并降低

TGF- β 1 的表达和 ECM 的产生^[39]。

尽管研究表明 Hh 信号在肾脏发育中起着关键作用, 但其在肾脏内环境稳定中的作用尚未得到研究^[40]。在一些肾纤维化动物模型发生发展的早期, 外泌体的产生增加, 主要发生在肾小管近端上皮细胞中, 同时 Shh 也参与诱导。体内注射管状细胞衍生的外泌体加重了肾损伤和纤维化, Shh 信号抑制剂能抑制外泌体的作用。敲除 Rab27a (一种对外泌体形成至关重要的蛋白质), 保护了小鼠的肾功能并减轻了肾纤维化病变。研究表明, 小管衍生的外泌体通过递送 Shh 配体在肾纤维化中起着重要作用。因此, 针对外泌体的策略可能是开发抗肾纤维化疗法的新途径^[41]。

4 结语

综上所述, 信号通路在肾纤维化的发生发展中发挥着巨大的作用, 降低一些信号在一定程度上确实有抑制肾纤维化的效果, 但是同时也会带来其他一些问题。由于肾纤维化的发生是一个复杂的过程,

受多种细胞因子和信号通路的调节, 单一地研究其中一条信号通路并不能很好地治疗肾纤维化, 进一

步研究各信号通路之间的交叉信号或可成为肾纤维化治疗的突破口。

【参考文献】

- [1] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 684–696.
- [2] Huang S, Susztak K. Epithelial plasticity versus EMT in kidney fibrosis[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(1): 4–6.
- [3] Humphreys B D. Mechanisms of renal fibrosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 7(1): 10–17.
- [4] Wang H W, Shi L, Xu Y P, *et al.* Hesperetin alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting tubular epithelial mesenchymal transition *in vivo* and *in vitro*[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3713–3719.
- [5] Sun Y B Y, Qu X, Caruana G, *et al.* The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis[J]. *Differentiation*, 2016, 92(3): 102–107.
- [6] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, *et al.* New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76–83.
- [7] Meng X M, Tang M K, Li J, *et al.* TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 82. Doi: 10.3389/fphys.2015.00082.
- [8] Heldin C H, Moustakas A. Signaling receptors for TGF- β family members[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8): a022053. Doi: 10.1101/cshperspect.a022053.
- [9] Hill C S. Transcriptional control by the SMADs[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(10): a022079. Doi: 10.1101/cshperspect.a022079.
- [10] Xu F, Liu C, Zhou D, *et al.* TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3): 157–167.
- [11] Meng X M, Nikolic-paterson D J, Lan H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325–338.
- [12] Wang X, Feng S, Fan J, *et al.* New strategy for renal fibrosis: targeting Smad3 proteins for ubiquitination and degradation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 116: 200–209.
- [13] Xu B H, Sheng J, You Y K, *et al.* Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154013. Doi: 10.1016/j.metabol.2019.154013.
- [14] Grande M T, Sánchez-laorden B, López-blau C, *et al.* Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease[J]. *Nat Med*, 2015, 21(9): 989–997.
- [15] Shi S, Srivastava S P, Kanasaki M, *et al.* Interactions of DPP-4 and integrin β 1 influences endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3): 479–489.
- [16] Meng X M, Huang X R, Xiao J, *et al.* Diverse roles of TGF- β receptor II in renal fibrosis and inflammation *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Pathol*, 2012, 227(2): 175–188.
- [17] Chung A C K, Dong Y, Yang W, *et al.* Smad7 suppresses renal fibrosis via altering expression of TGF- β /Smad3-regulated microRNAs[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(2): 388–398.
- [18] Chen L, Yang T, Lu D W, *et al.* Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670–681.
- [19] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192–1205.
- [20] Wang Y, Zhou C J, Liu Y. Wnt signaling in kidney development and disease[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 153: 181–207.
- [21] Cheng R, Ding L, He X, *et al.* Interaction of PPAR α with the canonic Wnt pathway in the regulation of renal fibrosis[J]. *Diabetes*, 2016, 65(12): 3730–3743.
- [22] Lin X, Zha Y, Zeng X Z, *et al.* Role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in inducing apoptosis and renal fibrosis in 5/6-nephrectomized rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3575–3582.
- [23] Tan R J, Zhou D, Zhou L, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling and kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1): 84–90.
- [24] Edeling M, Ragi G, Huang S, *et al.* Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(7): 426–439.
- [25] Nlandu-khodo S, Osaki Y, Scarfe L, *et al.* Tubular β -catenin and FoxO3 interactions protect in chronic kidney disease[J]. *JCI Insight*,

- 2020, 5(10): e135454. Doi: 10.1172/jci.insight.135454.
- [26] Zhou D, Tan R J, Zhou L, *et al.* Kidney tubular β -catenin signaling controls interstitial fibroblast fate via epithelial-mesenchymal communication[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1878. Doi: 10.1038/srep01878.
- [27] He W, Dai C, Li Y, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 765–776.
- [28] Klavdianou K, Liou S N, Daoussis D. Dkk1: A key molecule in joint remodelling and fibrosis[J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2017, 28(4): 174–182.
- [29] Matsuyama M, Nomori A, Nakakuni K, *et al.* Secreted frizzled-related protein 1 (Sfrp1) regulates the progression of renal fibrosis in a mouse model of obstructive nephropathy[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45): 31526–31533.
- [30] Shi M J, Tian P P, Liu Z Q, *et al.* MicroRNA-27a targets Sfrp1 to induce renal fibrosis in diabetic nephropathy by activating Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20192794. Doi: 10.1042/BSR20192794.
- [31] Hu L, Lin X, Lu H, *et al.* An overview of hedgehog signaling in fibrosis[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87(2): 174–182.
- [32] Kong J H, Siebold C, Rohatgi R. Biochemical mechanisms of vertebrate hedgehog signaling[J]. *Development*, 2019, 146(10): dev166892. Doi: 10.1242/dev.166892.
- [33] Ren D, Luo J, Li Y, *et al.* Saikosaponin B2 attenuates kidney fibrosis via inhibiting the Hedgehog pathway[J]. *Phytomedicine*, 2019, 67: 153163. Doi: 10.1016/j.phymed.2019.153163.
- [34] Kramann R. Hedgehog Gli signalling in kidney fibrosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(12): 1989–1995.
- [35] Bowers M, Eng L, Lao Z, *et al.* Limb anterior-posterior polarity integrates activator and repressor functions of GLI2 as well as GLI3[J]. *Dev Biol*, 2012, 370(1): 110–124.
- [36] Zhou D, Tan R J, Liu Y. Sonic hedgehog signaling in kidney fibrosis: a master communicator[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(9): 920–929.
- [37] Fabian S L, Penchev R R, St-Jacques B, *et al.* Hedgehog-Gli pathway activation during kidney fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(4): 1441–1453.
- [38] Nieto M A, Huang R Y, Jackson R A, *et al.* EMT: 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21–45.
- [39] Bai Y, Lu H, Lin C, *et al.* Sonic hedgehog-mediated epithelial-mesenchymal transition in renal tubulointerstitial fibrosis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1317–1327.
- [40] Maghmomeh A O, El-Gayar A M, El-Karef A, *et al.* Arsenic trioxide and curcumin attenuate cisplatin-induced renal fibrosis in rats through targeting Hedgehog signaling[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 393(3): 303–313.
- [41] Liu X, Miao J, Wang C, *et al.* Tubule-derived exosomes play a central role in fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2019, 97(6): 1181–1195.



【专家介绍】徐寒梅：博士，中国药科大学教授（博士生导师），国家级人才项目入选者，海洋药学专业负责人，江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心主任，国家药典委员会生物技术委员会委员。研究领域包括多肽药物研究与开发、全新微肽发现及机制研究、长链非编码 RNA 与疾病关系的分子机制、开关调控的双识别 CAR-T 细胞对实体瘤的治疗等。主编出版了 3 部学术论著，发表学术论文 160 篇，其中 SCI 收录 66 篇，包括发表在 *JACS*、*CCR* 及 *Cell*、*Nature* 子刊的文章。