

# Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与肾脏疾病

林辉, 张祥贵

(遵义医学院第五附属(珠海)医院肾内科, 广东 珠海 519000)

**【摘要】** wnt 信号通路的异常调节已经在许多疾病中被研究, 包括肾脏疾病。wnt 信号通路传导主要分为两类: 经典 wnt 信号通路、非经典 wnt 信号通路。其中对经典 wnt 信号通路, 即 wnt/ $\beta$ -catenin 的研究最为深入。wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肾脏的产生、损伤修复及其他肾脏疾病中有着重要的作用。但是 wnt/ $\beta$ -catenin 如何影响相关肾脏疾病的机制仍不是非常明确。本文简单总结了近来 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与肾脏疾病的相关进展。

**【关键词】** wnt/ $\beta$ -catenin; 信号通路; 肾脏疾病; 异常调节

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)02-0267-05

**wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and kidney disease.** LIN Hui, ZHANG Xiang-gui. Department of Nephrology, the Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** Dysregulation of Wnt pathway has been studied in many diseases, including renal disease. wnt pathway cascade has two distinct branches: the canonical Wnt pathway and non-canonical pathway. The research of wnt/ $\beta$ -catenin, the canonical wnt pathway, is the most thorough. wnt/ $\beta$ -catenin is a developmental signaling pathway that has importance role in regulating nephron formation during embryogenesis, injury repair and other kidney diseases. However, how the wnt/ $\beta$ -catenin work in renal disease is still unclear. This review summarizes the recent progress toward understanding of wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and kidney disease.

**【Key words】** wnt/ $\beta$ -catenin; Signal pathway; Kidney disease; Dysregulation

早在 1973 年, Shanna 在研究果蝇胚胎发育的时候发现了无翅基因(wingless), 而后 1982 年 Nusse 等<sup>[1]</sup>在小鼠乳腺癌的研究中发现 *int-1* 基因, 当时认为 *int-1* 是一种原癌基因, 因该基因和果蝇的无翅基因高度同源, 于是将二者合称为“wnt”。之后的研究证实 wnt 信号通路在进化过程中极为保守, 其控制及调节包括细胞的免疫、应激、细胞的形态与功能、癌变与凋亡等过程。

## 1 wnt 信号通路的概述

1.1 wnt 信号通路相关蛋白 wnt 是一种分泌型糖蛋白, 富含半胱氨酸残基, 在多种组织、细胞中均有表达, 主要通过自分泌或旁分泌的方式激活下游相关受体发挥作用<sup>[2]</sup>。wnt 蛋白的表达是 wnt 信号通路活化的起始信号, 该通路的主要成分有: wnt 蛋白家族、 $\beta$ -环连蛋白( $\beta$ -catenin)、Frizzled/低密度脂蛋白受体相关蛋白(Frz/LRP)、糖原合成酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、支架蛋白(axin/conductin)、结肠腺瘤性息肉病基因蛋白(adenomatous polyposis coli, APC) 和 T 细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 转录因子家族等<sup>[3]</sup>。

1.2 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的转导 目前认为 wnt 信号通路传导主要有 3 条途径:  $\beta$ -catenin 介导的经典途径、JNK 介导的 Planer 细胞极性 (PCP) 途径以及

Ca<sup>2+</sup>介导的 wnt/Ca<sup>2+</sup>途径<sup>[4-6]</sup>。在对人类及小鼠等动物研究中发现共有 19 种 wnt 蛋白, 它们分别通过各自下游信号通路产生作用: 参与 wnt 经典信号通路的 wnt 种类有 wnt1、wnt3a、wnt8 等, 而参与非经典信号通路的 wnt 种类有 wnt4、wnt5a、wnt11 等<sup>[7]</sup>。

其中由  $\beta$ -catenin 介导的 wnt 信号通路是目前为止研究的较为全面的分支。 $\beta$ -catenin 是由 *CTNNB1* 基因编码的一种蛋白质, 主要作用为介导细胞间粘附及相关信号的转导。 $\beta$ -catenin 被认为是 wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号通路中有转录调控活性的关键成员。没有 wnt 信号传入时, 在支架蛋白(Axin)的作用下, 细胞质内的结肠癌抑制因子(APC)、糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )、CK1 (酪蛋白激酶) 与  $\beta$ -catenin 形成复合物后被磷酸化, 再被相关蛋白酶体降解。而 wnt 信号通路激活时, wnt 则与 Frz、LRP 受体结合之后作用于胞质内的蓬乱蛋白 (Dishevelled, Dsh 或 DV1), DV1 在 Axin 的协同作用下, 抑制了  $\beta$ -catenin 的降解, 导致其在细胞质中浓度不断升高, 随后  $\beta$ -catenin 进入细胞核, 并与 TCF/LEF 相互作用, 激活下游相关基因的表达, 如 c2myc、cyclin D1 等<sup>[8-10]</sup>。

## 2 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与肾脏疾病

2.1 肾脏发育 哺乳动物的肾脏的最早由中胚层形成生肾索后, 再形成前肾、中肾、后肾, 其中后肾

基金项目: 贵州省科技厅、遵义医学院、遵义市科技局联合基金项目(编号: 黔科合 J 字 LKZ[2013]32 号)

通讯作者: 张祥贵。E-mail: zxcg5220@163.com。

为永久性肾脏。在后肾发育的早期, $\beta$ -catenin 主要在输尿管及输尿管芽活化表达,因此认为输尿管的产生、成熟离不开 $\beta$ -catenin,一旦 $\beta$ -catenin 表达异常,就会出现输尿管发育的异常。已有研究证实, $\beta$ -catenin 在输尿管芽的过度表达抑制了集合管上皮细胞的分化,而 $\beta$ -catenin 在输尿管芽缺失的同时又导致输尿管芽的形态发生缺陷,因此 $\beta$ -catenin 基因的正确活化、表达对输尿管芽最终正常发育有着重要作用<sup>[11]</sup>。另有实验证实,wnt1、wnt4 和 wnt9b 所参与的经典 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肾小管发生的初始阶段不可或缺<sup>[12-13]</sup>,其导致输尿管芽和肾小囊的形成,并且其还调控细胞分裂,最终控制髓质集合管网的形成<sup>[14]</sup>。

**2.2 多囊肾** 常染色体显性多囊肾(ADPKD)是常见的遗传性肾脏病之一,发病率约为 1/1 000。ADPKD 的发生是由于肾小管上皮细胞极性的缺失,导致细胞间信号传递的减少,使肾小管发生膨胀,最终形成多囊肾。在肾发育早期,wnt 经典通路的活化表达是对正常肾发育必不可少,而在肾发育后期,该信号通路的持续表达促进了囊的形成。已有大量研究证实由于 PKD1 基因突变, $\beta$ -catenin 与多囊蛋白复合体解离<sup>[15]</sup>,多囊蛋白复合体功能破坏, $\beta$ -catenin 在胞浆中异常积聚增多,最终与 TCF/LEF 结合,从而激活该下游的靶基因如 cyclin D1、VEGF、MMP-7 等,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>,导致 ADPKD 的发生。

**2.3 肾间质纤维化** 肾间质纤维化是由各种原因所导致的 CKD 的共同病理变化,目前尚无特异抗肾间质纤维化的治疗方法。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成增多和降解减少被认为是肾间质纤维化基本病理特征之一。当足细胞受到持续有害刺激的时候,其向肾小管上皮细胞-间充质转分化(epithelial mesenchymal transition, EMT)持续增加,导致正常肾小管上皮功能逐渐丧失,同时转变为具备迁移及侵袭能力的成纤维细胞,在转化过程中 E-cadherin (e-钙粘素)产生损失或表达下调,而 E-cadherin 是一种钙依赖性细胞粘附分子,它通过与 $\beta$ -catenin 形成复合物调节细胞间的粘附,以维持组织结构的完整,它的损失或下调导致细胞间的粘附失去稳定性,最终导致肾小管基底膜(TBM)的损伤。有研究证实肾间质纤维化的肾脏中有 30%~50%的成纤维细胞来源于肾小管上皮细胞 EMT<sup>[17]</sup>,因此可以认为 EMT 在肾间质纤维化过程中有着重要作用。正常机体肾脏中 wnt 信号通路是不活跃的,未活化的 $\beta$ -catenin 在细胞膜处与 E-cadherin 形成复合体,共同维持着细胞的粘附功能<sup>[18]</sup>。当 wnt 信号通路激活后,活化的 $\beta$ -catenin 迅速增多,并由胞膜转向细胞核内,从而激活了其下游基因如基质金属蛋白酶 7 (MMP7)的表达,而 MMP7 具有降解 ECM

的能力。MMP7 具有强大的降解能力,其能够降解 ECM。在肾纤维化早期 MMP7 表达即开始增加,因肾纤维化发生时 ECM 合成增多, MMP7 的表达增多是机体为消除过多的 ECM 采取的一种防御机制。随着肾间质纤维化的加重, MMP7 进行性增加,这是机体意图降解越来越多纤维化细胞,而 MMP7 对已纤维化的 ECM 降解效果不佳,越来越多的 MMP7 反而加重肾小管上皮细胞的损伤,破坏了肾小管基底膜,最终加剧肾间质纤维化<sup>[19-20]</sup>。在目前已发现的多种与 EMT 发生发展有关的细胞因子中,转化生长因子 $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )的作用不容忽视<sup>[21]</sup>。郑颖等<sup>[22]</sup>在研究 TGF- $\beta_1$  与 GSK-3 $\beta$  在人肾小管上皮细胞的表达时发现 TGF- $\beta_1$  可激活 wnt 蛋白的表达,而后 GSK-3 $\beta$  发生磷酸化失活,使 $\beta$ -catenin 变得稳定,不易降解, $\beta$ -catenin 在细胞浆不断聚集,随后进入细胞核内和 TCF/LEF 结合,激活相关下游基因产生,最终促进 EMT 的发生<sup>[23]</sup>。有学者发现,肾移植术后患者体内 EMT 的标志性蛋白之一波形蛋白(vimentin)在移植肾中表达升高,同时 $\beta$ -catenin 向胞质转移增多,表明 wnt 经典通路的激活,下游相关基因表达增多,促进了 EMT 的发生<sup>[24]</sup>。

**2.4 糖尿病肾病** 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病严重的微血管并发症,导致大量的蛋白尿和肾功能的进行性衰竭,最终进入终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)。DN 的发病机制并未完全明确,主要有代谢紊乱、肾小球血流动力学异常、遗传性等综合因素。其中肾小球系膜细胞(mesangial cells, MCs)增殖在 DN 的发展中处于重要地位, MCs 的持续增殖导致 K-W 结节形成,进一步发展导致弥漫性肾小球硬化<sup>[25]</sup>,最终进展至 ESRD。有人在对高糖环境的肾小球系膜细胞进行研究时发现,大黄酸能够抑制肾小球系膜细胞的增殖,与此同时 wnt/ $\beta$ -catenin 的 mRNA 及其蛋白表达减少,提示抑制经典 wnt 信号通路的活化能减轻系膜细胞的增殖,延缓肾小球硬化的进程<sup>[26]</sup>。在糖尿病肾病患者肾脏的足细胞中可见 wnt-1 和 $\beta$ -catenin 的高表达,异常增高的 wnt-1 和 $\beta$ -catenin 可抑制 nephrin 的表达,促使足细胞发生损伤,而足细胞是肾小球滤过屏障的组成部分之一,肾小球滤过屏障的不完整使大量蛋白尿从尿液中漏出,导致低蛋白血症和水肿<sup>[27-28]</sup>。 $\alpha$ -SMA 是一个常用的 EMT 标记物,在正常成年人主要表达于平滑肌细胞及肌成纤维细胞,在高糖环境下 $\alpha$ -SMA 表达增加,而 nephrin 表达降低,该结果表明足细胞发生表型转化。DKK1 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的特异性抑制剂,其对正常血糖水平情况下的足细胞表型无明显影响,在高糖情况下能诱导 nephrin 的表达,降低 $\alpha$ -SMA 水平<sup>[29]</sup>,而 Liu 等<sup>[30]</sup>发现,硫化氢可能通过阻断 wnt/ $\beta$ -catenin 信

号通路,上调nephrin的表达,减轻高糖诱导的肾小球足细胞损伤。上述发现提示阻断wnt/ $\beta$ -catenin信号通路有可能成为DN的治疗方法。

**2.5 狼疮性肾炎** 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,在女性中发病率较高,临床表现为多器官受累,其症状可反复发作,其中肾脏的受累率高达90%以上,常出现蛋白尿、血尿、不同程度的肾功能下降等。目前狼疮性肾炎发病机制尚无一致肯定的结论,相关病理学研究表明肾基底膜的增厚及肾小球系膜细胞基质增生是狼疮性肾炎的病理特点之一。升高的wnt通路信号可以诱导基质金属蛋白酶7(MMP7)的表达,而后者已被证实可在细胞外基质重建中有重要作用<sup>[31-32]</sup>。Tveita等<sup>[33]</sup>在狼疮性肾炎模型成功建立后发现肾组织中wnt信号通路被激活的同时, $\beta$ -catenin出现高表达,同时其下游信号LEF1因子的mRNA表达水平与蛋白尿前期相比明显升高,该结论提示wnt通路的活化可能参与了LN肾脏形态学的改变。有学者在不同类型的狼疮性肾炎模型中检测了 $\beta$ -catenin的mRNA及蛋白的表达,发现不同类型狼疮性肾炎 $\beta$ -catenin的mRNA及蛋白的表达有所不同,但均较正常肾脏组织升高:Ⅲ型狼疮肾炎 $\beta$ -catenin蛋白表达较Ⅳ型、Ⅴ型高,而Ⅴ型又比Ⅳ型狼疮性肾炎的 $\beta$ -catenin表达明显升高<sup>[34]</sup>。另有学者发现,狼疮性肾炎患者体内Axin2的表达水平明显升高,而Axin2是TCF/LEF的应答基因,它的激活可活化 $\beta$ -catenin蛋白的表达<sup>[35]</sup>。通过上述发现,我们可以推测wnt/ $\beta$ -catenin的激活可能参与了狼疮性肾炎的发生。

**2.6 IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)** IgAN是我国最常见的原发性肾小球疾病,其病理机制尚未完全明了,近年的研究发现其机制可能涉及遗传、免疫、环境等多个方面。肾小管间质损伤、新月体的形成、蛋白尿等被证实是影响IgAN预后的独立危险因素。王珍等<sup>[36]</sup>研究了IgAN患者肾活检组织中 $\beta$ -catenin及相关下游基因如 $\alpha$ -SMA、MMP-7,发现 $\beta$ -catenin及下游相关基因在IgAN患者中表达明显升高,其中伴有肾小管间质病变的肾组织 $\beta$ -catenin表达水平高于无肾小管间质病变的肾组织,当肾小管间质病变程度明显加重后, $\beta$ -catenin表达逐渐下降,而MMP-7、 $\alpha$ -SMA的表达水平呈现出与肾小管间质病变严重程度一致,该结果提示经典wnt信号通路及下游相关基因的活化表达在IgAN的肾小管间质损伤过程中发挥重要作用。曹亚景等<sup>[37]</sup>在对IgAN患者的尿液进行分析时发现,IgAN患者尿中 $\beta$ -catenin水平较正常明显升高,且细胞新月体指数 $\geq 25\%$ 的 $\beta$ -catenin水平较纤维新月体组升高,该结论提示活动性新月体病变与

尿液中 $\beta$ -catenin的水平密切相关,而肉眼血尿组与镜下血尿组相比,肉眼血尿组 $\beta$ -catenin水平显著升高,提示尿 $\beta$ -catenin水平与肉眼血尿的发生存在密切联系。

**2.7 肾脏肿瘤**  $\beta$ -catenin是促增殖和抗凋亡的一种致癌蛋白,正常情况其定位于胞膜内侧,其作用在正常组织中呈被抑制状态<sup>[38]</sup>。当 $\beta$ -catenin发生功能障碍后或经典wnt通路的异常激活后, $\beta$ -catenin由胞膜内侧进入细胞浆内,由E-cadherin介导的细胞间的粘附失去稳定性,细胞间粘附功能下降或丧失,参与了肿瘤细胞发生,并使其浸润、转移的危险性大大增加<sup>[39-44]</sup>。练鑫等<sup>[45]</sup>在研究肾透明细胞癌过程中发现,高级别肾癌组织中Jade-1蛋白表达量显著低于低级别肾癌组织,而Jade-1具有抗增殖和促凋亡作用,被认为是wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的抑制剂,同时还发现高级别肾癌组织中的 $\beta$ -catenin蛋白表达显著高于低级别肾癌组织,该结果表明侵袭度越大的肿瘤,其体内wnt/ $\beta$ -catenin信号通路越活跃,再次验证了 $\beta$ -catenin的过度表达使肿瘤转移可能性加大。正常情况下腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)能够降解wnt经典通路中的 $\beta$ -catenin,进而抑制该信号通路对相关下游基因的活化<sup>[46]</sup>。而当APC突变时,其失去降解 $\beta$ -catenin的能力,导致 $\beta$ -catenin在胞浆中大量聚集,随后移位细胞核,激活了Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,抑制了肾上皮细胞的凋亡,最终导致肾癌的发生<sup>[47-48]</sup>。wnt信号通路参与了部分肾癌的发病,但因 $\beta$ -catenin的基因突变导致恶变的情况较少,目前仅发现Wilms'瘤出现 $\beta$ -catenin基因突变,即WT1突变,其基因突变的部位多位于能够被降解复合体识别的磷酸化位点附近<sup>[49]</sup>。

**2.8 急性肾损伤(acute renal failure, ARF)** ARF是一种常见的临床综合征,肾毒性药物、急性尿路梗阻、肾脏缺血、肾脏移植等是其发生的主要原因,其能导致肾功能下降及增加死亡的风险。wnt/ $\beta$ -catenin在正常成熟肾脏内有表达,一般情况下wnt信号是静默的,RIRI后wnt/ $\beta$ -catenin信号通路表达增强,促进了肾损伤的修复<sup>[44]</sup>。有研究显示缺血再灌注后wnt家族蛋白上调,wnt信号通过其下游信号 $\beta$ -catenin级联放大激活,减少线粒体细胞色素C的释放和抑制caspase-3的活性,从而使wnt信号途径在缺血性损伤的保护中起关键作用<sup>[50]</sup>。 $\beta$ -catenin被认为是一种肾脏保护性蛋白因子,有实验证实,野生型 $\beta$ -catenin基因缺失的急性肾损伤转基因小鼠模型其急性肾损伤程度加重<sup>[51]</sup>。在人和动物模型的肾脏缺血性损伤中,发现大量的肾小管上皮细胞凋亡及坏死<sup>[52]</sup>,而减少肾小管上皮细胞的凋亡能够减轻缺血肾脏组织的损伤<sup>[53]</sup>。

另外有动物研究证实,急性肾损伤时 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活,可能参与了肾小管上皮细胞修复机制<sup>[54]</sup>。同时有体外研究证实,通过 wnt-1 转染并激活  $\beta$ -catenin 表达可在实验性缺血性肾损伤中保护减少肾小管上皮细胞凋亡的发生<sup>[50]</sup>。可见,诱导内源性保护因子  $\beta$ -catenin 在肾组织表达可能是防止 RIRI 进一步加重的较好方法。另外,大量研究证实,wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的具有促进缺血再灌注损伤肾脏肾小管自身修复作用,尤其以 wnt-4 蛋白在肾小管上皮细胞基质中表达最为强烈<sup>[50]</sup>。

### 3 展 望

综上所述,wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在进化过程中高度保守,其参与了肾组织的产生及发育,该途径异常与各种慢性肾脏病、免疫性肾病、肾肿瘤、急性肾缺血等疾病有关。虽然 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的信号传导与肾脏疾病的研究较为热门,但因相关肾脏疾病发生的病理机制复杂,故其研究仍有很大的空间,例如该信号通路传导涉及众多相关受体及蛋白,如 Frz 受体、LRP 受体、DV1、GSK-3 $\beta$  等,可尝试使用上述受体或蛋白的抑制或激动剂,在体外、体内观察其对相关下游基因的影响,得到充分的细胞或动物实验基础数据,从而为研发新药提供线索,为相关肾脏疾病的靶向治疗提供理论依据。另外,人体是一个复杂的生物机体,细胞、器官的产生、发育,疾病的发生、发展受到各种信号通路的影响,深入研究 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的信号传导将会从一个侧面帮助我们理解相关肾脏疾病的病理机制,为更全面认识肾脏疾病提供有价值的信息。

### 参 考 文 献

- [1] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome [J]. Cell, 1982, 31(1): 99-109.
- [2] Nusse R, Brown A, Papkoff J, et al. A new nomenclature for int-1 and related genes: the Wnt gene family [J]. Cell, 1991, 64(2): 231.
- [3] Ueno K, Hirata H, Hinoda Y, et al. Frizzled homolog proteins, microRNAs and Wnt signaling in cancer [J]. Int J Cancer, 2013, 132(8): 1731-1740.
- [4] Moon RT. A second canon. Functions and mechanisms of beta-catenin-independent Wnt signaling [J]. Dev Cell, 2003, 5(3): 367-377.
- [5] Katoh M. WNT/PCP signaling pathway and human cancer (review) [J]. Oncol Rep, 2005, 14(6): 1583-1588.
- [6] Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways [J]. Cell Calcium, 2005, 38(3-4): 439-446.
- [7] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors [J]. J Biol Chem, 2006, 281(32): 22429-22433.
- [8] Kriehoff E, Behrens J, Mayr B. Nucleo-cytoplasmic distribution of beta-catenin is regulated by retention [J]. J Cell Sci, 2006, 119(7): 1453-1463.
- [9] Fu X, Shi L, Zhang W, et al. Expression of Indian hedgehog is negatively correlated with APC gene mutation in colorectal tumors [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(8): 2150-2155.
- [10] Kim DY, Park EY, Chang ES, et al. A novel miR-34a target, protein kinase D1, stimulates cancer stemness and drug resistance through GSK3/ $\beta$ -catenin signaling in breast cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 14791-14802.
- [11] Boivin FJ, Sarin S, Lim J, et al. Stromally expressed  $\beta$ -catenin modulates Wnt9b signaling in the ureteric epithelium [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120347.
- [12] Ring L, Neth P, Weber C, et al.  $\beta$ -Catenin-dependent pathway activation by both promiscuous "canonical" WNT3a-, and specific "non-canonical" WNT4--and WNT5a-FZD receptor combinations with strong differences in LRP5 and LRP6 dependency [J]. Cell Signal, 2014, 26(2): 260-267.
- [13] Karner CM, Das A, Ma Z, et al. Canonical Wnt9b signaling balances progenitor cell expansion and differentiation during kidney development [J]. Development, 2011, 138(7): 1247-1257.
- [14] 裴华颖. wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在急性肾损伤修复过程中作用机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [15] Trudel M, Yao Q, Qian F. The role of g-protein-coupled receptor proteolysis site cleavage of polycystin-1 in renal physiology and polycystic kidney disease [J]. Cells, 2016, doi: 10.3390/cells5010003.
- [16] Liu M, Shi S, Senthilnathan S, et al. Genetic variation of DKK3 may modify renal disease severity in ADPKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(9): 1510-1520.
- [17] Bienz M. beta-Catenin: a pivot between cell adhesion and wnt signaling [J]. Curr Biol, 2005, 15(2): R64-67.
- [18] Gallegos LL, Ng MR, Sowa ME, et al. A protein interaction map for cell-cell adhesion regulators identifies DUSP23 as a novel phosphatase for  $\beta$ -catenin [J]. Sci Rep-UK, 2016, 6: 27114.
- [19] Wang L, Chi YF, Yuan ZT, et al. Astragaloside IV inhibits the up-regulation of wnt/ $\beta$ -catenin signaling in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(5): 1316-1328.
- [20] 崔建军, 赵丽君, 李秀花. 福辛普利联合缬沙坦对梗阻性肾病模型幼鼠 MMP-7 表达的影响[J]. 临床医药实践, 2012, 21(9): 680-683.
- [21] Li Z, Liu X, Wang B, et al. Pirfenidone suppresses MAPK signaling pathway to reverse epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis [J]. Nephrology, 2016, doi: 10.1111/nep.12831.
- [22] 郑颖, 张璟, 卓文磊, 等. TGF $\beta$ -1 对人肾小管上皮细胞表达糖原合成酶激酶-3 $\beta$  的影响[J]. 重庆医学, 2007, 36(5): 414-416.
- [23] Yu BYS, 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.
- [24] Song L, Shi S, Jiang W, et al. Protective role of propofol on the kidney during early unilateral ureteral obstruction through inhibition of epithelial-mesenchymal transition [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2): 460-472.
- [25] Slyne J, Slattery C, McMorro T, et al. New developments concerning the proximal tubule in diabetic nephropathy: *in vitro* models and mechanisms [J]. Nephrol Dial Transpl, 2015, 30(suppl 4): iv60-iv67.
- [26] 吕韶燕. 大黄酸对高糖引起的肾小球系膜细胞 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路影响的干预研究[D]. 甘肃: 兰州大学, 2012.

- [27] Wang D, Dai C, Li Y, et al. Canonical wnt/ $\beta$ -catenin signaling mediates transforming growth factor- $\beta$ 1-driven podocyte injury and proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(11): 1159-1169.
- [28] Duan S, Wu Y, Zhao C, et al. The wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway participates in rhein ameliorating kidney injury in DN mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1-2): 73-82.
- [29] 刘淑歌, 赖德源. wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在高糖诱导足细胞转分化中的作用机制研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(18): 2109-2113.
- [30] Liu Y, Zhao H, Qiang Y, et al. Effects of hydrogen sulfide on high glucose-induced glomerular podocyte injury in mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6814-6820.
- [31] Kim HJ, Kang GJ, Kim EJ, et al. Novel effects of sphingosylphosphorylcholine on invasion of breast cancer: Involvement of matrix metalloproteinase-3 secretion leading to WNT activation [J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2016, 1862(9): 1533-1543.
- [32] Liu HL, Liu D, Ding GR, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways promote the invasion of hypoxic gastric cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3365-3373.
- [33] Tveita AA, Rekvig OP. Alterations in wnt pathway activity in mouse serum and kidneys during lupus development [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2011, 63(2): 513-522.
- [34] 王晓栋. wnt 信号通路在狼疮性肾炎中的异常表达[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [35] Wang XD, Huang XF, Yan Q R, et al. Aberrant activation of the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in lupus nephritis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84852.
- [36] 王珍, 洗丽英, 叶伟标, 等. wnt/ $\beta$ -catenin 在 IgA 肾病中的表达及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(6): 506-509.
- [37] 曹亚景. IgA 肾病患者尿 MCP-1,  $\beta$ -catenin 的检测及意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [38] Borgal L, Habbig S, Hatzold J, et al. The ciliary protein nephrocystin-4 translocates the canonical Wnt regulator Jade-1 to the nucleus to negatively regulate  $\beta$ -catenin signaling [J]. *Biol Chem*, 2012, 287(30): 25370-25380.
- [39] Zhao Z, Han C, Liu J, et al. GPC5, a tumor suppressor, is regulated by miR-620 in lung adenocarcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2540-2546.
- [40] Tong Y, Liu Y, Zheng H, et al. Artemisinin and its derivatives can significantly inhibit lung tumorigenesis and tumor metastasis through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31413-31428.
- [41] 田慧芹, 张倩云, 韩秀珍. 基于 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的结直肠癌研究进展[J]. *生命的化学*, 2016(1): 71-80.
- [42] 汪威, 林春水, 张雅静, 等. 丙泊酚对肿瘤细胞肺转移及 E 钙粘蛋白、 $\beta$ -连环蛋白表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015(6): 852-856.
- [43] Su YJ, Chang YW, Lin WH, et al. An aberrant nuclear localization of E-cadherin is a potent inhibitor of wnt/ $\beta$ -catenin-elicited promotion of the cancer stem cell phenotype [J]. *Oncogenesis*, 2015, 4(6): e157.
- [44] 刘彬. 肾癌中 E-cadherin 甲基化状态的检测及其与  $\beta$ -catenin 表达关系的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2015(21): 3122-3127.
- [45] 练鑫, 翁志梁, 吴秀玲, 等. Jade-1 及  $\beta$ -catenin 在肾癌组织中的表达及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(3): 87-92.
- [46] Chen J, Muthukumar R, Xia H, et al. The microtubule-associated protein PRC1 promotes early recurrence of hepatocellular carcinoma in association with the wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway [J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1522-1534.
- [47] Cole AM, Ridgway RA, Derkits SE, et al. p21 loss blocks senescence following Apc loss and provokes tumourigenesis in the renal but not the intestinal epithelium [J]. *Embo Mol Med*, 2010, 2(11): 472-486.
- [48] Billfeldt NK, Banyai D, Kovacs G. Absence of canonical WNT signaling in adult renal cell tumors of embryonal origin [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2169-2173.
- [49] Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors [J]. *Gene Dev*, 2015, 29(5): 467-482.
- [50] Terada Y, Tanaka H, Okado T, et al. Expression and function of the developmental gene Wnt-4 during experimental acute renal failure in rats [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1223-1233.
- [51] Correa-Costa M, Azevedo H, Amano MT, et al. Transcriptome analysis of renal ischemia/reperfusion injury and its modulation by ischemic pre-conditioning or hemin treatment [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49569.
- [52] Long C, Yang J, Yang H, et al. Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by oleanolic acid preconditioning via its antioxidant, anti-inflammatory, and anti apoptotic activities [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4697-4704.
- [53] Wei Q, Liu Y, Liu P, et al. MicroRNA-489 induction by hypoxia-inducible factor-1 protects against ischemic kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2784-2796.
- [54] Kunczewitch M, Yang W, Nicastro J, et al. WNT agonist decreases tissue damage and improves renal function after ischemia-reperfusion [J]. *Shock*, 2015, 43(3): 268-275.

(收稿日期: 2016-06-10)