

足细胞自噬与内质网应激在糖尿病肾脏疾病中的作用

李瑞丰¹ 郭兆安²

¹ 山东中医药大学, 济南 250355; ² 山东中医药大学附属医院 山东省中医院, 济南 250011

通信作者: 郭兆安, Email: gza63@163.com

【摘要】 糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病的严重并发症之一, 并已成为我国慢性肾衰竭的首要病因。足细胞是一种高度分化的上皮细胞, 作为构成肾小球滤过屏障的重要组成部分, 其足突融合、消失或裂孔膜蛋白表达下降及足细胞凋亡与脱落均可能导致蛋白尿的发生, 并影响 DKD 的病程进展。自噬是真核细胞降解胞质内蛋白质和细胞器的重要过程, 自噬水平的提高有助于减轻足细胞损伤。内质网应激(ERS)是错误折叠的蛋白质在内质网中过度积累, 可使细胞进入应激状态, 其对细胞损伤的调控可能是双向的。足细胞自噬与 ERS 受多种信号通路的调节被认为与 DKD 的发生发展关系密切。本文综述 DKD 状态下足细胞自噬与 ERS 的主要信号通路以及足细胞自噬与 ERS 间的相互影响和作用, 提示通过干预足细胞自噬与 ERS 可以治疗 DKD 的一些潜在靶点, 以期对未来 DKD 的治疗提供一定帮助。

【关键词】 足细胞; 自噬; 内质网应激; 糖尿病肾脏疾病; 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81874440)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210712-01044

The role of podocyte autophagy and endoplasmic reticulum stress in diabetic kidney disease

Li Rui Feng¹, Guo Zhao'an²

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; ²Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China

Corresponding author: Guo Zhao'an, Email: gza63@163.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is one of the serious complications of diabetes mellitus, and it has become the leading cause of chronic renal failure in China. Podocytes are highly differentiated epithelial cells and are the important part of the glomerular filtration barrier. Apoptosis and shedding of podocytes, foot process fusion and decreased expression of slit membrane proteins can lead to proteinuria, which in turn affects the progression of DKD. Autophagy is an important process for eukaryotic cells to degrade cytoplasmic proteins and organelles, the increase of autophagy level helps to reduce podocytes damage. Endoplasmic reticulum stress (ERS) is the accumulation of misfolded proteins in cells. It allows the cells into stress state, and may be able to regulate cell damage in both directions. Autophagy and ERS are regulated by multiple signaling pathways and are considered to be closely related to the occurrence and development of DKD. This article explained some pathways and the role of podocyte autophagy and ERS in DKD, and the interaction between podocyte autophagy and ERS, which providing some potential targets for the treatment of DKD by interfering with podocyte autophagy and ERS.

【Key words】 Podocytes; Autophagy; Endoplasmic reticulum stress; Diabetic kidney disease; Signaling pathway

Fund program: General program of National Natural Science Foundation of China (81874440)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210712-01044

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最重要的微血管并发症之一。全球约有超过 40% 的糖尿病患者受 DKD 的影响^[1]。我国有 26.96% 的慢性肾衰竭住院患者因 DKD 入院, DKD 已成为我国慢性肾衰竭的首要病因^[2]。已有研究证实, DKD 病程中足细胞的损伤和丢失是导致 DKD 进展的重要原因^[3]。足细胞是一种终末分化的上皮细胞, 是肾小球滤过屏障的重要组成, 其足突融合、消失或裂孔膜蛋白表达下降以及足细胞凋亡与脱落都可导致蛋白尿的发生^[4]。足细胞自噬和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在近年来的研究中备受关注。多项研究表明, 自噬和 ERS 是足细胞应对损伤的关键^[5-8]。本文将从自噬和 ERS 各自的信号通路、DKD 状态下对自噬和 ERS 的影响、DKD 的可能治疗靶点或药物以及自噬与 ERS 的相

互作用等方面进行综述。

1 DKD 与足细胞自噬

自噬是真核细胞降解胞质内蛋白质和细胞器的过程。生理状态下, 自噬在细胞中主要有两个作用: 一是在营养物质缺乏的情况下对细胞内能量资源的循环再利用^[9]; 二是清除细胞内老化和受损的细胞器以及细胞毒性蛋白^[10]。

1.1 自噬体生成与降解的分子机制: 自噬体的生成和降解主要包括起始、成核、延长、关闭、降解 5 个步骤。全程受到自噬相关基因(autophagy-related genes, Atgs)调控。任何一个阶段功能紊乱都会导致自噬缺陷。起始阶段, Unc-51 样激酶-1(Unc-51 like autophagy activating kinase-1, ULK1)复合物激活, 并且磷酸化 Atg13 和相对分子质量为 200 000 黏着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family

interacting protein of 200kD, FIP200), 这是启动自噬的必要条件。自噬的成核阶段主要依赖于磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) 或酵母自噬相关基因 Atg6 的人类同源基因 Beclin-1 与 PI3K-III 复合物的介导。Atg12 和微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1-LC3) 的调控是自噬延长与关闭阶段的关键。Atg12-Atg5 耦联物与 Atg16 结合形成 Atg12-Atg5-Atg16 复合物, 有助于 LC3 耦联作用的激动和定位。LC3 的细胞溶质形式 LC3-I 与磷脂酰乙醇胺特异性结合生成 LC3-II 并固定在自噬体膜上, 因此 LC3-II 被认为是自噬体的标志物, LC3-II 的表达情况可以反映自噬水平。p62 蛋白是错误折叠蛋白质与 LC3 的衔接子。在降解阶段, p62 蛋白通过与 LC3 相互作用固定在自噬溶酶体系统上并最终被分解。正常情况下 p62 蛋白被不断降解, 当自噬上游表达增强或下游降解阻断时可造成 p62 蛋白的堆积, 故在自噬缺陷的细胞中可发现 p62 表达上调^[11]。

1.2 足细胞自噬的相关信号通路: 调控足细胞自噬的信号通路复杂多样, 其中最经典两条途径是 PI3K/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 通路和 Beclin-1/Bcl-2 通路。

1.2.1 PI3K/Akt/mTOR 通路: PI3K 激活后, 上调磷脂酰肌醇的磷酸化生成磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol triphosphate, PIP3) 并激活 Akt, Akt 通过磷酸化下游信号分子激活 mTOR^[12]。mTOR 是一种进化保守的蛋白激酶, 可形成两种功能复合物 mTORC1 和 mTORC2。其中调控自噬的主要为 mTORC1, mTORC1 通过使其下游两个靶点分子 P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70 ribosomal protein S6 kinase, P70S6K) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eIF4E binding protein 1, 4EBP1) 的磷酸化, 促进蛋白合成并抑制自噬^[13]。

1.2.2 Beclin-1/Bcl-2 通路: Beclin-1 是酵母自噬相关基因 Atg6 的人类同源基因, 它通过与其他蛋白结合来调控自噬。Bcl-2 是重要的抗凋亡基因, 与 Beclin-1 竞争性结合可抑制 Beclin-1 与 PI3K-III 的作用, 降低足细胞自噬水平^[14]。

1.2.3 其他通路: 磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homologues, PTEN) 是 Akt 的上游信号分子, PTEN 的功能与 PI3K 相反, 通过去磷酸化 PIP3 抑制 Akt/mTOR 通路增强自噬活性^[6]。5-磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (5'-AMP activated protein kinase, AMPK) 是 mTORC1 的上游信号分子, 可选择性激活 mTORC1 抑制剂, 使 mTORC1 失活, 提高自噬活性^[4]。 β -抑制蛋白是一类由 G 蛋白耦联受体激活的独立信号分子, 其中 β -抑制蛋白 1 和 2 通过负调控 Atg12-Atg5 结合抑制足细胞自噬, 从而导致足细胞损伤^[15]。

1.3 干预自噬治疗 DKD 的潜在靶点: 近年来, 关于中草药天然提取物调控自噬的研究成果较多。Li 等^[5]的研究发现, 小檗碱通过抑制 mTOR/P70S6K/4EBP1 通路, 下调 p62 蛋白和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteiny aspartate specific proteinase-3, caspase-3) 的表达, 提高高糖环境下的

足细胞自噬水平, 减轻足细胞损伤, 抑制足细胞凋亡。也有研究表明, 姜黄素通过调控 Beclin-1/Bcl-2 通路, 提高细胞自噬活性, 减少损伤^[16]。

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是指长度大于 200 个核苷酸, 没有蛋白质编码能力的 RNA。一项研究显示, lncRNA Gm5524 表达下调和 lncRNA Gm15645 过表达能降低自噬相关蛋白 (LC3-II、Atg5、Atg7 和 Bcl-2) 的表达, 从而调控自噬^[17]。

p66Shc 是 ShcA 基因所编码的蛋白, 在调控氧化应激、细胞凋亡等方面发挥作用。Zheng 等^[18]研究发现, 在高糖状态下 p66Shc 蛋白可以通过 PTEN/Akt/mTOR 通路调控足细胞自噬, 为 p66Shc 蛋白在 DKD 治疗中的潜在作用提供了证据。

2 DKD 与内质网应激

内质网是细胞内有重要功能的细胞器, 维持着细胞内蛋白质合成与降解的平衡。在缺血、缺氧、感染、钙失衡等病理因素的影响下, 内质网中未折叠的蛋白质堆积或错误折叠蛋白质的降解不足, 导致细胞激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 以期恢复内质网平衡。然而, 当 UPR 反应过饱和后, 错误折叠蛋白质在内质网中过度积累, 致使细胞进入应激状态, 即内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)^[19-20]。早期适度的 ERS 可帮助内质网对蛋白质进行正确折叠或降解错误折叠蛋白质, 减轻内质网压力, 但过度的 ERS 则会启动细胞凋亡程序以消除受损细胞^[21]。

2.1 UPR 的主要信号通路: 内质网主要有 3 种 ERS 传感器, 分别是蛋白质激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需求蛋白 1 (inositol-requiring protein 1, IRE1)^[22]。生理状态下, 三者与葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 结合并处于非活动状态。当 ERS 发生时, 三者从 GRP78 解离, 调控 3 条通路共同或部分激活并触发 UPR, 从而减轻细胞损伤或诱导细胞凋亡。

2.1.1 PERK 通路: PERK 在激活后磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α), 从而抑制蛋白的合成。同时活化激活转录因子 4 以选择性诱导 ERS 相关基因表达, 如血红素加氧酶、谷胱甘肽 s 转移酶等。从而保护细胞免受氧化应激。但 PERK 的激活同时也会上调 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 等促凋亡因子的表达。

2.1.2 ATF6 通路: ATF6 是促进 UPR 靶基因表达的调控蛋白, 激活后在高尔基体中水解, 其中具有 DNA 结合域的水解片段进入细胞核激活内质网相关蛋白降解因子转录。与 PERK 通路相同, ATF6 也可激活 CHOP 诱导细胞凋亡。

2.1.3 IRE1 α 通路: 与 ATF6 通路类似, IRE1 α 通路激活后将调节编码 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) mRNA 剪切、活化 XBP1s, 后者能激活多种应激蛋白的转录, 以降解或重新折叠内质网中积聚的错误折叠蛋白。激

活 IRE1 α 的胞质结构域与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2) 相互作用, 诱导细胞凋亡。IRE1/TRAF2 还会激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 caspase-4 调控的凋亡通路^[20]。

2.2 其他 ERS 的相关信号通路: 近年来, ERS 上下游诸多相关的信号通路陆续被发现, 其中不少都与 DKD 的发病有关。研究显示, 肌浆网钙离子腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 酶 2a (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2a, SERCA2a) 活性受损或表达下调均可引起细胞钙稳态破坏触发足细胞内质网应激, 胞内 Ca²⁺ 水平升高, 激活钙蛋白酶介导的 caspase-4 凋亡途径^[23-24]。Madhusudhan 等^[7]发现, 胰岛素可通过胰岛素受体 (insulin receptor, IR)/p85 蛋白/XBP1 通路调控 XBP1s 的核移位, 进而调控 ERS。Zhang 等^[25]发现, 抑制周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 的表达可减弱 JNK 的磷酸化和 ERS 诱导的足细胞凋亡, 提示 CDK5/JNK 通路可能是激活 ERS 诱导细胞凋亡的途径之一。多种非编码 RNA 在 ERS 中发挥着特异性功能, 包括 LncRNA LINC01619、LncRNA TCF7、LncRNA MALAT1、microRNA-379 簇等^[26-29], 将来它们可能在 DKD 的诊断和治疗中发挥作用。

2.3 干预 ERS 治疗 DKD 的潜在靶点: 多项研究证实, DKD 的高糖状态能激活 ERS, 并最终导致足细胞损伤甚至凋亡^[25, 30-32]。Garner 等^[21]通过上调 IR 的表达或敲除胰岛素信号通路的负调节因子蛋白酪氨酸磷酸酶-1B, 证实 IR 水平上提高胰岛素的敏感性可以减轻由 DKD 介导的 ERS。熊去氧胆酸通过下调磷酸化的 IRE1 和 eIF2 及 CHOP、ATF6 等信号分子抑制 ERS, 从而减少 db/db 小鼠的足细胞损伤。同时熊去氧胆酸通过抑制 caspase-3 和 caspase-12 的活化, 在小鼠体内外均可抑制高糖诱导的足细胞凋亡, 使熊去氧胆酸或成为了一种治疗 DKD 的新方法^[8]。

有研究显示, 黄芪甲苷可通过多条通路抑制 ERS 及其导致的足细胞凋亡, 包括 PERK/ATF4/CHOP、IRE1 α /JNK 等^[33-34], 或通过上调 SERCA2a 的表达, 恢复细胞内 Ca²⁺ 稳态, 从而阻止 DKD 发展^[23]。最近的一项研究显示, 大黄素通过抑制 PERK/eIF2 α 通路减轻高糖环境下肾脏组织和足细胞的 ERS, 从而下调 CHOP 表达, 最终抑制足细胞凋亡^[35]。

3 足细胞自噬与 ERS

足细胞自噬和 ERS 均为足细胞损伤过程中的关键因素, 研究表明, 自噬和 ERS 间存在相互作用的机制。自噬和 ERS 相互影响可加重或减轻足细胞的损伤。Fang 等^[36]使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 抑制体外足细胞自噬后, 运用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 降低 CHOP 的表达, 发现 caspase-3 的上调被有效地阻断, 由此认为 ERS 的促凋亡途径可能参与了自噬抑制诱导的细胞凋亡。Cheng 等^[37]在体外通过衣霉素或毒胡萝卜素诱导足细胞 ERS, 分别运用自噬诱导剂雷帕霉素 (rapamycin, Rap) 增强自噬或自噬抑制剂 3-MA 抑制自噬, 观察细胞死亡的数目, 结果显示, 自噬能对抗过度 ERS 导致的细胞凋亡。

而 Feng 等^[38]的进一步研究发现, 钠/氢交换蛋白-1 可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路对 ERS 诱导的足细胞损伤发挥保护作用。Wang 等^[39]的研究证实, 在损伤早期, 自噬作为一种细胞保护机制可以修复 ERS 引起的细胞骨架损伤。有研究人员认为, 自噬调控足细胞凋亡的重要机制可能是通过调节 ERS 的促生存途径和促凋亡途径之间的平衡来实现的, 而 ERS 促生存途径和促凋亡途径平衡的关键可能在于自噬的效率^[36, 38]。ERS 同时也能对自噬起到调控作用。目前已有多项研究可以证实, ERS 能激活足细胞的自噬以减轻损伤和细胞凋亡^[38, 40]。有研究表明, ERS 激活 IRE1 α /TRAF2/JNK 通路使胰岛素受体底物-1 磷酸化和失活, 降低 PI3K 和 mTOR 的活性进而上调自噬^[41]。此项研究同时也证实了 IRE1 α 的缺失可能导致自噬的缺陷^[42]。

4 问题与展望

DKD 目前已是全球性的公共卫生问题。自噬和 ERS 作为多种疾病进展中的共同机制, 长久以来一直是研究的热点。DKD 诱导的足细胞损伤和凋亡涉及多种不同代谢及信号通路。虽然有越来越多的研究证实足细胞自噬和 ERS 参与了 DKD 的进展过程, 但其中仍有诸多具体的作用机制尚不甚明了, 缺乏系统且深入的研究。另外, 现有的研究大多数是基于动物模型和体外细胞培养进行的, 不能完全模拟人体中 DKD 进展的具体过程, 其研究结果的临床价值可能有限, 需要学者们在后续的研究中予以完善。

自噬与 ERS 受到多种信号因子的调控, 其中一些信号因子可能可作为对抗足细胞损伤和凋亡的潜在治疗靶点。目前几种自噬诱导剂虽已在临床用作免疫抑制剂, 但其存在较多的不良反应^[43]。有研究表明, 冬虫夏草、桂枝汤等中药饮片或方剂有类似的自噬诱导作用^[44], 亦有中药制剂对 DKD 有良好临床效果^[45], 其是否也存在调控自噬与 ERS 的机制需进一步研究。在已明确的通路中, ERS 对足细胞损伤表现出了双向作用, 其机制或可能与中草药的多靶点、双向调节作用存在共通之处。随着中草药分子药理研究的深入, 已有越来越多的中草药天然提取物被证实自噬与 ERS 调控中发挥着重要作用, 也许能为今后认识 DKD 的致病机制及治疗研究开拓思路。相信随着自噬与 ERS 信号通路和机制研究的深入, 将会为临床治疗 DKD 提供更多解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reddy MA, Tak Park J, Natarajan R. Epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33 (4): 341-353. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.05.006.
- [2] Zhang LX, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2015 annual data report [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2019, 9 (1): e1-e81. DOI: 10.1016/j.kisu.2018.11.001.
- [3] Susztak K, Raff AC, Schiffer M, et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (1): 225-233.
- [4] 郭兆安. 糖尿病肾脏疾病足细胞自噬与中药的调控作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (6): 754-757. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.033.
- [5] Li C, Guan XM, Wang RY, et al. Berberine mitigates high glucose-induced podocyte apoptosis by modulating autophagy via the

- mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117277. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117277.
- [6] Chen CY, Chen JY, He LN, et al. PTEN: tumor suppressor and metabolic regulator [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 338. DOI: 10.3389/fendo.2018.00338.
- [7] Madhusudhan T, Wang HJ, Dong W, et al. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6496. DOI: 10.1038/ncomms7496.
- [8] Cao AL, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy [J]. *Lab Invest*, 2016, 96 (6): 610-622. DOI: 10.1038/labinvest.2016.44.
- [9] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period [J]. *Nature*, 2004, 432 (7020): 1032-1036. DOI: 10.1038/nature03029.
- [10] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response [J]. *Mol Cell*, 2010, 40 (2): 280-293. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.023.
- [11] Kume S, Koya D. Autophagy: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39 (6): 451-460. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.6.451.
- [12] Lin TA, Wu VC, Wang CY. Autophagy in chronic kidney diseases [J]. *Cells*, 2019, 8 (1): 61. DOI: 10.3390/cells8010061.
- [13] Jin J, Hu K, Ye MY, et al. Rapamycin reduces podocyte apoptosis and is involved in autophagy and mTOR/P70S6K/4EBP1 signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (2): 765-772. DOI: 10.1159/000491905.
- [14] Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 109-126. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_5.
- [15] Liu J, Li QX, Wang XJ, et al. β -Arrestins promote podocyte injury by inhibition of autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (4): e2183. DOI: 10.1038/cddis.2016.89.
- [16] Zhang PP, Fang J, Zhang JP, et al. Curcumin inhibited podocyte cell apoptosis and accelerated cell autophagy in diabetic nephropathy via regulating Beclin1/UVRAG/Bcl2 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 641-652. DOI: 10.2147/DMSO.S237451.
- [17] Feng YM, Chen S, Xu JR, et al. Dysregulation of lncRNAs GM5524 and GM15645 involved in high-glucose-induced podocyte apoptosis and autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (4): 3657-3664. DOI: 10.3892/mmr.2018.9412.
- [18] Zheng DN, Tao M, Liang XD, et al. p66Shc regulates podocyte autophagy in high glucose environment through the Notch-PTEN-PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35 (4): 405-415. DOI: 10.14670/HH-18-178.
- [19] Zhuang AW, Forbes JM. Stress in the kidney is the road to pERdation: is endoplasmic reticulum stress a pathogenic mediator of diabetic nephropathy? [J]. *J Endocrinol*, 2014, 222 (3): R97-R111. DOI: 10.1530/JOE-13-0517.
- [20] Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10 (2): 156-165. DOI: 10.1016/j.coph.2009.11.006.
- [21] Garner KL, Betin VMS, Pinto V, et al. Enhanced insulin receptor, but not PI3K, signalling protects podocytes from ER stress [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 3902. DOI: 10.1038/s41598-018-22233-9.
- [22] Cheng YC, Chen CA, Chen HC. Endoplasmic reticulum stress-induced cell death in podocytes [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22 Suppl 4: 43-49. DOI: 10.1111/nep.13145.
- [23] Guo HJ, Cao AL, Chu S, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress through upregulating Sarco/Endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase2 expression in diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 500. DOI: 10.3389/fphar.2016.00500.
- [24] Shamekhi Amiri F. Intracellular organelles in health and kidney disease [J]. *Nephrol Ther*, 2019, 15 (1): 9-21. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.04.002.
- [25] Zhang Y, Gao X, Chen SG, et al. Cyclin-dependent kinase 5 contributes to endoplasmic reticulum stress induced podocyte apoptosis via promoting MEKK1 phosphorylation at Ser280 in diabetic nephropathy [J]. *Cell Signal*, 2017, 31: 31-40. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.12.009.
- [26] Liu H, Sun HL. LncRNA TCF7 triggered endoplasmic reticulum stress through a sponge action with miR-200c in patients with diabetic nephropathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (13): 5912-5922. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18336.
- [27] Hu MS, Wang R, Li XB, et al. LncRNA MALAT1 is dysregulated in diabetic nephropathy and involved in high glucose-induced podocyte injury via its interplay with β -catenin [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (11): 2732-2747. DOI: 10.1111/jcmm.13189.
- [28] Bai XY, Geng J, Li X, et al. Long noncoding RNA LINC01619 regulates MicroRNA-27a/forkhead box protein O1 and endoplasmic reticulum stress-mediated podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (4): 355-376. DOI: 10.1089/ars.2017.7278.
- [29] Kato M, Wang M, Chen Z, et al. An endoplasmic reticulum stress-regulated lncRNA hosting a microRNA megacluster induces early features of diabetic nephropathy [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12864. DOI: 10.1038/ncomms12864.
- [30] Fang L, Zhou Y, Cao HD, et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e60546. DOI: 10.1371/journal.pone.0060546.
- [31] Madhusudhan T, Wang HJ, Dong W, et al. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6496. DOI: 10.1038/ncomms7496.
- [32] Cao YP, Hao YM, Li H, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 (4): 809-816. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642.
- [33] Wang ZS, Xiong F, Xie XH, et al. Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 44. DOI: 10.1186/s12882-015-0031-7.
- [34] Chen YF, Gui DK, Chen JG, et al. Down-regulation of PERK-ATF4-CHOP pathway by Astragaloside IV is associated with the inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33 (6): 1975-1987. DOI: 10.1159/000362974.
- [35] Tian NX, Gao YB, Wang XL, et al. Emodin mitigates podocytes apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress through the inhibition of the PERK pathway in diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2195-2211. DOI: 10.2147/DDDT.S167405.
- [36] Fang L, Li XR, Luo Y, et al. Autophagy inhibition induces podocyte apoptosis by activating the pro-apoptotic pathway of endoplasmic reticulum stress [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322 (2): 290-301. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.001.
- [37] Cheng YC, Chang JM, Chen CA, et al. Autophagy modulates endoplasmic reticulum stress-induced cell death in podocytes: a protective role [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240 (4): 467-476. DOI: 10.1177/1535370214553772.
- [38] Feng Z, Tang L, Wu LL, et al. Na⁺/H⁺ exchanger-1 reduces podocyte injury caused by endoplasmic reticulum stress via autophagy activation [J]. *Lab Invest*, 2014, 94 (4): 439-454. DOI: 10.1038/labinvest.2014.4.
- [39] Wang LY, Hong Q, Lv Y, et al. Autophagy can repair endoplasmic reticulum stress damage of the passive Heymann nephritis model as revealed by proteomics analysis [J]. *J Proteomics*, 2012, 75 (13): 3866-3876. DOI: 10.1016/j.jpropt.2012.04.016.
- [40] Yuan YG, Xu XQ, Zhao CY, et al. The roles of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy in aldosterone/mineralocorticoid receptor-induced podocyte injury [J]. *Lab Invest*, 2015, 95 (12): 1374-1386. DOI: 10.1038/labinvest.2015.118.
- [41] Wouters BG, Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8 (11): 851-864. DOI: 10.1038/nrc2501.
- [42] Kaufman DR, Papillon J, Larose L, et al. Deletion of inositol-requiring enzyme-1 α in podocytes disrupts glomerular capillary integrity and autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28 (12): 1636-1651. DOI: 10.1091/mbc.E16-12-0828.
- [43] 庞冉, 段美丽, 李昂, 等. 肾脏疾病的内皮细胞自噬 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (5): 555-557. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.028.
- [44] 李萍, 韩阳. 糖尿病肾病的中医药干预机制及辨证论治思考 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (6): 561-566. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.001.
- [45] 郭兆安, 于春江, 李悦, 等. 芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾病Ⅲ期的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 23 (5): 261-265. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.002.