

内质网应激与肾脏疾病

王蔚东^{1,2}

(中山大学 1. 中山医学院高血压研究所, 2. 中山医学院心血管研究群体, 广东 广州 510080)

作者简介:王蔚东, 中山大学中山医学院高血压研究所教授, 美国生理学会会员, 中国生理学会肾脏专业委员会会员, 中国药理学学会肾脏专业委员会委员。主要研究方向: 肾脏水盐代谢调节分子机制, 特别是疾病状态下的水钠代谢紊乱病理生理学机制, 着重于肾脏水通道蛋白, 钠转运蛋白的调控; 糖尿病肾病、肾脏脂质毒性病理生理学机制及干预。目前发表学术论文等50余篇, 以第一作者或通信作者在 *J Am Soc Nephrol*、*Kidney International*、*Am J Physiol Renal Physiol*、*Euro J Physiol* 等杂志发表文章多篇, 获得多项国家自然科学基金、广东省自然科学基金的支持。研究主要涉及多种病理生理过程中如激素紊乱(血管加压素、肾素-血管紧张素、肾上腺激素等)、急性肾损伤、慢性肾脏疾病等肾脏水盐代谢紊乱机制及干预; 肾脏局部肾素-血管紧张素系统激活, 核受体激活等在代谢性肾病(糖尿病、肥胖等)发生和发展中的作用。E-mail: wangwd6@mail.sysu.edu.cn。



王蔚东

摘要:内质网是维持细胞蛋白稳态的重要细胞器, 通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)来调节细胞蛋白合成、折叠和降解。UPR维持内质网功能和稳态, 多种病理生理因素如缺血缺氧、毒物、高血糖、脂质代谢紊乱都能诱发肾脏细胞内质网应激反应。发生内质网应激时, UPR相关3种不同细胞信号途径激活, 一方面增加分子伴侣合成, 协助蛋白分泌, 另一方面减少靶蛋白合成, 减轻内质网负荷; 同时诱导细胞凋亡或自噬。多种肾脏疾病与UPR或内质网应激反应不足或过度有关, 利用适当药物调节内质网应激可能有利于治疗或缓解某些肾脏疾病。

关键词:内质网应激; 肾小管; 饱和脂肪酸; 锂

中图分类号: R69

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0196-08

Endoplasmic Reticulum Stress and Kidney Diseases

WANG Wei-dong^{1,2}

(1. Institute of Hypertension, Zhongshan School of Medicine, 2. Cardiovascular Research Program, Zhongshan school of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: The endoplasmic reticulum (ER), a main organelle, which regulates protein synthesis, folding and degradation via the unfolded protein response (UPR) pathway. The adaptive UPR pathway predominantly maintains the ER function or ER proteostasis through three intracellular signaling pathways. Long-term or severe ER stress induces the apoptotic UPR pathway to eliminate dysfunctional cells. Dysregulation of the UPR pathway often occurs in glomerular or tubulointerstitial cells under a pathogenic microenvironment, such as ischemia, hypoxia, toxin, glucose, and abnormal lipid levels. A defective UPR is highly deleterious to renal cell function and is thereby implicated in the pathophysiology of various kidney diseases. Restoration of normal proteostasis holds promise in protecting the kidney from pathogenic injuries.

Key words: endoplasmic reticulum stress; renal tubular cells; saturated fatty acid; lithium

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 196-203]

收稿日期: 2017-01-16

基金项目: 国家自然科学基金(81370822, 81570635, 81670646); 广东省自然科学基金重点项目(2014A020212623, 2014A030313168, 2016A020215034)

内质网是真核细胞结构蛋白和分泌蛋白合成和运输的重要场所,也是甾体、胆固醇及脂质生物合成的部位。在内质网内,经折叠组装、二硫键形成等,蛋白最终成熟并被分泌。内质网的稳态是由一系列协同适应的反应来维持的,很多病理生理情况能够导致内质网功能的紊乱,如高血糖、高血脂、低氧、钙平衡紊乱、化学毒物和突变等多种因素以及过强或者过长时间的刺激会导致未折叠或错误折叠蛋白质在内质网腔内蓄积,引起蛋白毒性。真核细胞通过不同的感受蛋白和信号传导通路来应对这样的刺激。正常情况下,细胞会通过减少靶蛋白翻译、诱导分子伴侣合成、激活内质网相关蛋白降解等途径来保护内质网功能,防止损害进一步加剧,这一过程称为内质网非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[1-2]。一旦过多蛋白积聚引起的应激反应超过内质网的代偿能力,细胞启动凋亡或自噬程序诱导细胞死亡。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)在多种原因诱发的肾脏疾病的病理生理过程中起重要作用,升高的血葡萄糖、脂质异常、缺氧、细胞渗透压、细胞内钙离子浓度改变等都能诱导肾脏细胞内质网应激,引起肾脏损害^[3-4]。本文拟探讨肾脏细胞内质网应激在肾脏疾病发生发展中的作用。

1 内质网结构与功能

内质网是指细胞质中一系列囊腔和细管,彼此相通,形成一个隔离于细胞质基质的管道系统,它是细胞质的膜系统,外与细胞膜相连,内与核膜的外膜相通,将细胞中的各种结构连成一个整体,具有承担细胞内物质运输的作用。

内质网最重要的功能是对蛋白质的合成,加工和运输。①蛋白质合成:蛋白质都是在核糖体上合成的,并且起始于细胞质基质,但是有些蛋白质在合成开始不久后便转在内质网上合成——这些蛋白质主要有:向细胞外分泌的蛋白,如抗体、激素;跨膜蛋白,并且决定膜蛋白在膜中的排列方式;需要与其他细胞组合严格分开的酶,如溶酶体的各种水解酶;需要进行修饰的蛋白,如糖蛋白。②蛋白质的修饰与加工:包括糖基化、羟基化、酰基化、二硫键形成等,其中最主要的是糖基化,几

乎所有内质网上合成的蛋白质最终被糖基化。糖基化的作用是:使蛋白质能够抵抗消化酶的作用;赋予蛋白质传导信号的功能;某些蛋白只有在糖基化之后才能正确折叠。③新生肽链的折叠、组装和运输:不同的蛋白质在内质网腔中停留的时间不同,主要取决于蛋白质完成正确折叠和组装的时间,这一过程是在属于热休克蛋白家族的ATP酶的作用下完成的,需要消耗能量。有些无法完成正确折叠的蛋白质则被输出内质网,转入溶酶体中降解掉。

内质网的其他功能还包括以下3个方面。①脂类合成:在内质网膜上定位有参与胆固醇、磷脂、甘油三酯合成的各种酶,内质网的疏水环境利于脂类的合成和运输,这些脂类通过非小泡运输或高尔基体运输至细胞膜或细胞器膜;②解毒作用:细胞色素P450系统的酶类分布在内质网膜上,可以将不溶于水的药物或毒性代谢产物转化为水溶性复合物,随尿排出体外;③钙池的作用:内质网是细胞内维持钙稳态的重要的细胞器。位于肌浆网上的钙泵(Ca^{2+} -ATPase)不断将胞浆里的钙离子泵入到肌浆网内,从而保持胞浆内低钙,内质网内的极高的钙离子浓度对于分子伴侣和多种蛋白酶的正常工作极为重要^[5]。

因此,细胞内外多种因素的变化,如蛋白质质量、脂类过度、毒物作用、钙离子浓度等的变化都可以诱发内质网功能紊乱,导致内质网应激。

2 内质网非折叠蛋白反应对于细胞的保护作用

内质网对于稳态的维持主要通过激活细胞内的3个信号蛋白:肌醇必需蛋白-1(inositol requiring protein-1, IRE1)、蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)以及激活转录因子-6(activating transcription factor-6, ATF6)。位于内质网内的分子伴侣,免疫球蛋白重链结合蛋白/葡萄糖调节蛋白78(immunoglobulin heavy-chain binding protein /glucose-regulated protein78, BiP/GRP78)会使这些跨膜蛋白的N端结构域由结合状态转变为解离状态从而激活下游信号分子,引发内质网应激。内质网的跨膜

信号感受蛋白是UPR信号通路的起始信号蛋白,这些跨膜蛋白能够感受内质网中蛋白折叠环境是否处于稳态(图1)^[5-11]。

2.1 肌醇必需蛋白-1

IRE1是内质网应激中首先起作用的跨膜信号蛋白,它的屏障作用可以阻止UPR的启动激活。IRE1型跨膜蛋白包括胞质和内质网腔的两个部分。当内质网应激未被激活时,内质网中的分子伴侣BiP/GRP78会与IRE1紧密结合。当未折叠蛋白出现时,BiP/GRP78与IRE1迅速分离,这是IRE1转化为活性状态的决定因素。分离后的IRE1在内质网腔内发生聚合,并与磷酸激酶结合在一起,未折叠蛋白与IRE1的内质网腔内的结合域结合后,IRE1聚合体自我激活,被激活后的IRE1作为底物在核酸内切酶的作用下被切割为Hac1(homologous to ATF/CREB1)或XBP-1。IRE1 α 会把XBP-1切割成无活性的XBP-1(U),再转化为XBP-1(S),在UPR中起到转录活性因子的作用。XBP-1(U)可以有效阻碍XBP-1(S)在UPR中的活性作用,两者之间进行有效的平衡调节^[12-13]。

2.2 蛋白激酶RNA样内质网激酶

第二个内质网应激的信号传递蛋白是PERK,它和IRE1有很多相同之处。两者都是内质网上的跨膜蛋白,都有内质网应激感受域,并且在结构功能上也很相似,都与内质网应激的起始信号蛋白分子伴侣BiP/GRP78进行聚合磷酸化并自身激活。PERK的胞质部分也包含蛋白激酶域,当它发生低聚反应后能激活自身磷酸化,但它并不像IRE1只作用在自身,PERK也会磷酸化其下游的真核翻译起始因子eIF2 α ,阻止鸟嘌呤核苷酸与eIF2B交换,从而使得eIF2不能循环至活化的GTP结合态。低水平的活化的eIF2 α 会诱导低水平的转录,并从整体上减少参与内质网应激的新型蛋白合成。另外,PERK介导的eIF2 α 磷酸化也导致某些小分子的转录翻译如转录因子ATF4的合成,ATF4调节细胞核的前凋亡基因CHOP(proapoptotic gene CCAAT/enhancer binding protein-homologous protein(CHOP))表达,在内质网应激过度时诱导细胞凋亡^[14-16]。

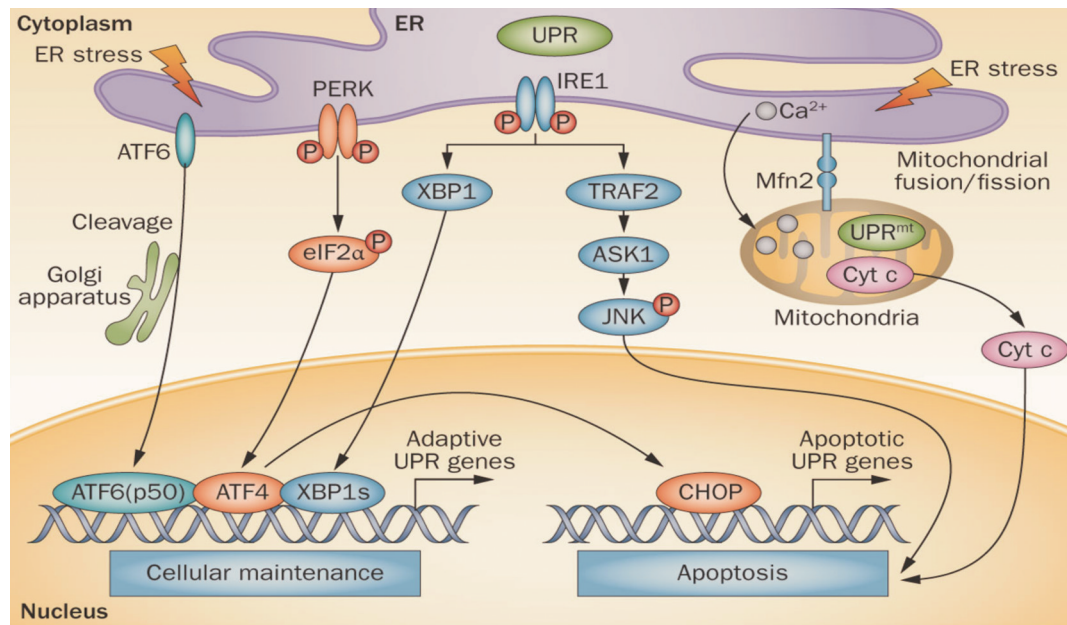
2.3 激活转录因子-6

ATF6是另外一种内质网应激的信号转导蛋

白。它以无活性形式被合成后,跨膜蛋白部分结合在内质网膜上,应激感应蛋白部分嵌入内质网腔内。当发生内质网应激后,BiP/GRP78会从与ATF6的结合态转变为分离态,之后ATF6从内质网转移至高尔基体,在这里,ATF6被分别位于高尔基体(S2P, a metalloprotease)和内质网(S1P, a serine-protease)蛋白酶切割分解成为核转录因子,进入细胞核内激活下游转录因子,刺激协助蛋白折叠等相关基因转录^[17-18]。

适度的内质网应激对细胞具有保护作用,主要通过3种途径发挥作用:①限制错误蛋白的合成。大量错误蛋白的累积可促使内质网的跨膜蛋白PERK自身磷酸化而被激活,活化的PERK进一步催化真核细胞蛋白质翻译启动因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)磷酸化,抑制蛋白质合成,从而缓解内质网的蛋白负荷,避免过强的内质网应激引起细胞损伤。②加强内质网对非折叠蛋白的折叠能力。与BiP解离后的ATF6通过囊泡运输至高尔基体内,经剪切形成N末端片段的pATF6(N),然后转移至细胞核内与内质网应激反应元件(ER stress element, ERSE)结合,促进蛋白的折叠、分泌等反应;同时自身磷酸化的IRE1可剪切编码底物X-盒子结合蛋白(X-boxbinding protein; XBP1)的mRNA,产生具有活性的转录因子pXBP1(S),它进行核转位后与ERSE结合,二者共同促进未折叠反应元件如BIP、GRP94、钙网蛋白(calreticulin)、钙联蛋白(calnexin)及蛋白二硫异构酶的合成与表达,缓解蛋白积聚。③加速错误蛋白的降解。转运至细胞核的pXBP1(S)还促进参与内质网相关蛋白降解(ER-associated protein degradation, ERAD)途径的蛋白分子的合成,通过增强内质网降解错误蛋白的能力,以恢复内质网的稳态。因此适度的内质网应激实际上是细胞自身代偿和自身保护的过程,通过平衡内质网稳态的恢复以保证细胞存活。

当一定程度的内质网应激反应无法缓解细胞损害时,凋亡程序启动,诱导细胞死亡。PERK-eIF2 α 信号通路激活促进转录因子ATF4的合成,进而增加前凋亡基因CHOP的表达;ATF6和IRE1通路也能诱导CHOP的表达。CHOP可以下调节凋亡抑制因子Bcl-2的转录,诱导死亡受体(death



(Inagi R, et al. Nature review of Nephrology, 2014. This figure is used by permission)

图1 非折叠蛋白反应及内质网应激信号传递通路

Fig.1 UPR pathway in ER proteostasis

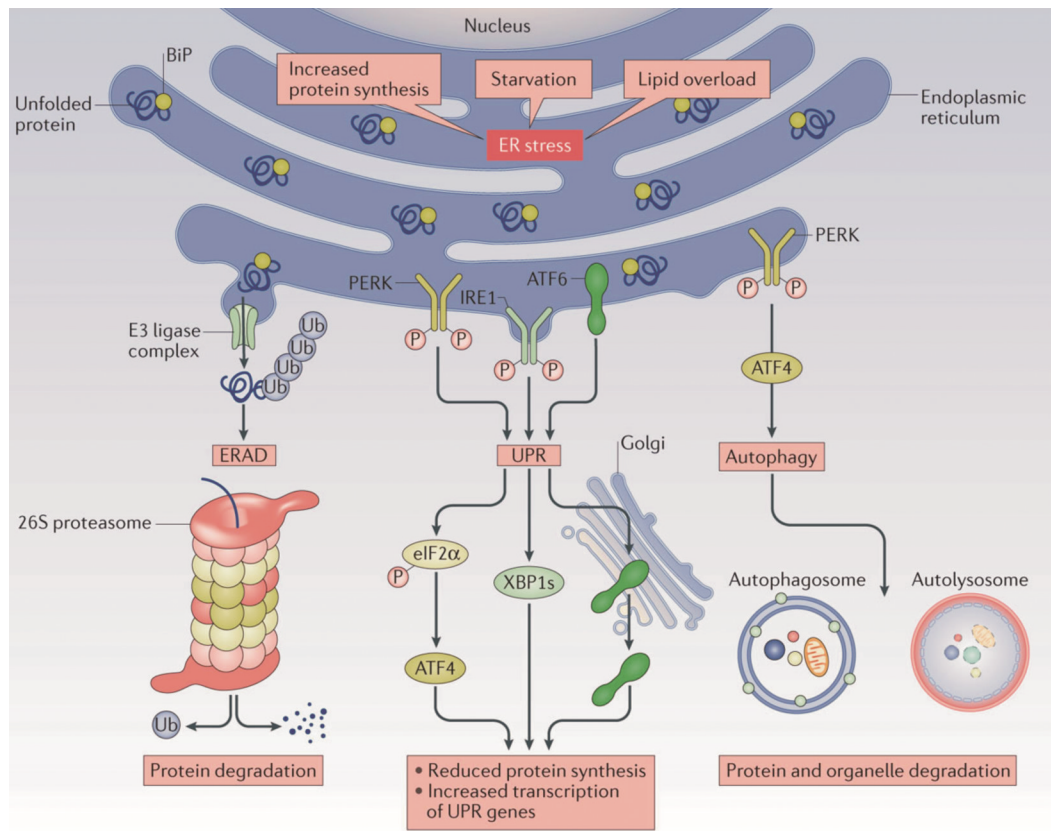
receptor, DR)的表达,进而诱发细胞凋亡反应。内质网应激反应同时也能激活位于内质网膜上的 caspase-12,通过与 IRE1 和肿瘤坏死因子受体相关因子 2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)的作用激活 ASK1-JNK 通路,诱导细胞凋亡。另外,内质网应激引起内质网膜上 Bak 和 Bax 解聚和构型改变,导致钙离子释放,进入胞浆激活 calpain, calpain 进而切割 procaspase-12 成为成熟的 caspase-12,参与诱导细胞凋亡,胞浆内的钙离子浓度的改变也可以激活细胞色素 c 途径诱导细胞凋亡^[7,19-20](图 1)。

除了凋亡,内质网应激可以诱导两种蛋白降解途径:泛素化-蛋白小体介导的内质网相关细胞死亡途径诱导蛋白降解(ubiquitin-proteasome via ERAD)和溶酶体介导的自噬反应(lysosome-mediated protein degradation via autophagy)。ERAD 引发非折叠蛋白进入细胞浆并被泛素化,进而与蛋白小体结合诱导蛋白降解,是内质网应激时处理非折叠蛋白的主要方式。越来越多的证据表明内质网应激也能诱导细胞自噬反应。自噬反应是细胞为维持稳态而自身修复的一个生物过程,是指细胞内的大分子和细胞器组分被磷脂双层生物膜包裹形成囊泡,并被运送至溶酶体降解,降解的

部分成分可再被细胞利用。这一过程包括囊泡初始形成,多种蛋白参与的囊泡延展形成自噬体,与溶酶体融合、底物降解等步骤。内质网诱导的细胞自噬的分子机制有多种,如内质网内钙离子浓度的改变,信号通路 IRE1 α 、PERK/eIF2 α 均可诱导自噬蛋白的表达,如 PERK 通过 ATF4 调节自噬蛋白的转录,XBP-1 mRNA 片段通过参与调节 Beclin-1 的转录激活而诱导自噬反应。另一方面,细胞自噬反应促进细胞生存,增加能量供应,介导天然免疫反应。自噬反应能够通过移除内质网膜上应激感受蛋白或清除内质网内异常蛋白来降低细胞应激反应幅度和水平(图 2)^[21]。

3 诱发内质网应激的因素

很多生理或病理生理状态都能诱发细胞内质网应激反应,包括细胞微环境的改变如低氧、酸中毒、过氧化反应、重金属毒性作用、钙浓度的变化等;某些细胞因子特别是诱发炎症反应的如肿瘤坏死因子等;蛋白合成修饰障碍如某些基因变异导致的非正常蛋白合成,某些蛋白的过度合成,蛋白糖基化受阻等;某些疾病情况下如组织的缺血再灌注、急性肾损伤、动脉粥样硬化、高同源半胱



(Baiceanu A, et al. Nature Review of Endocrinology, 2016. This figure is used by permission)

图2 内质网应激与自噬

Fig.2 ER stress and autophagy

氨酸血症、糖尿病、肥胖、神经退行性变、细菌或病毒感染、肿瘤等；某些临床上常用药物如甾体类抗炎药(NSAID)、抗生素(如庆大霉素)、顺铂、模型精神病药物(如 valproate)。这些因素在不同程度上增加不同组织细胞内质网负担,诱发内质网应激反应^[22-23]。

4 内质网应激与肾脏疾病

据估计,肾脏蛋白质的合成分数约占总身体负荷的42%,这样大量的蛋白质合成提示肾细胞是内质网应激高度敏感部位。有关内质网应激在肾脏疾病及病理生理过程中的作用的研究刚刚开始,几个分子伴侣如BiP在肾脏组织中连续分布,表明它参与肾脏细胞蛋白合成折叠和成熟的过程,利用转基因技术将变异的BiP基因敲入小鼠体内,纯合子小鼠无法适应内质网应激,出生不久即死亡。杂合子小鼠随年龄的增长,出现肾小管

萎缩、扩张,间质纤维化及肾小球硬化,表明BiP对于维持肾脏正常结构和功能异常重要^[24]。

4.1 肾小球疾病

先天性芬兰型肾病综合征是一种隐性遗传病,特点是编码足细胞裂隙膜重要组成成分nephrin的基因错义突变,表现为大量蛋白尿。这种基因突变导致错误折叠的nephrin蛋白在内质网积聚,化学分子伴侣4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)可以协助nephrin向细胞膜输送,改善肾脏功能^[25-26]。免疫组织化学证实人在膜性肾病,局灶性节段性肾小球硬化,微小病变性肾病,增生性肾小球肾炎的肾脏病理标本中,BiP和CHOP表达明显升高,提示内质网应激的存在^[27]。在大鼠抗Thy-1肾炎模型中,肾小球内质网分子伴侣BiP表达明显增加,PERK激活,eIF2α磷酸化,伴随系膜细胞增生和蛋白尿。如果给予大鼠衣霉素(tunicamycin)或毒胡萝卜素(thapsigargin)预处理一定程度上激活内质网非折叠蛋白反

应,增加BiP的蛋白表达,可以缓解系膜细胞的增生,减小肾小球肥大和细胞数量,降低蛋白尿,提示适度的内质网应激反应对肾小球细胞是具有保护作用的^[28]。这些研究从总体上提示内质网应激可能是肾小球疾病的病理生理基础,纠正内质网应激可能在一定程度上改善肾小球功能。

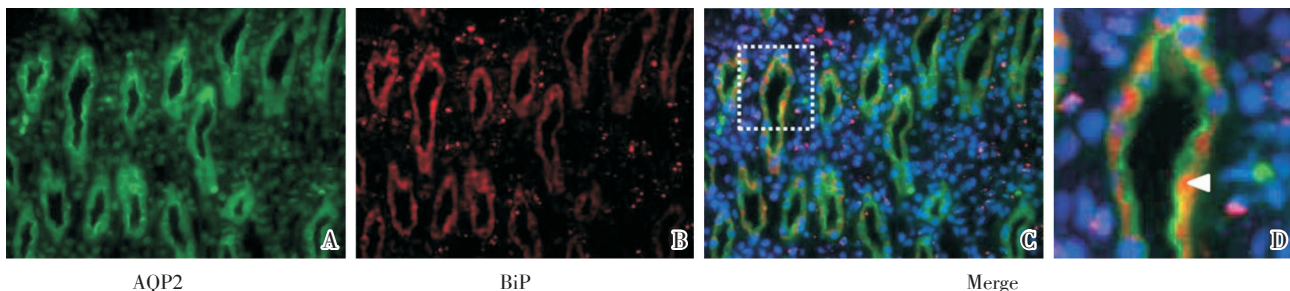
4.2 肾小管疾病

肾小球疾病相伴随的蛋白尿对肾小管上皮细胞的持续刺激会引发肾间质纤维化。白蛋白刺激诱导近端小管细胞BiP和CHOP的表达升高,持续的内质网应激反应会导致上皮细胞向间质细胞的转化,参与肾脏纤维化。多种原因如缺血缺氧、肾毒性药物、感染等均可引发急性肾脏损害,如肾脏功能受损、肾小管细胞破坏、凋亡致坏死。缺血再灌注损伤的大鼠肾小管细胞内PERK和eIF2 α 磷酸化增强,内质网分子伴侣ORP150表达明显增加,提示内质网应激反应加强。转染了ORP150的肾小管细胞明显耐受低氧应激,而敲除了ORP150的细胞对缺氧诱导的损伤更敏感,另外,过表达或敲除ORP150基因的小鼠肾小管上皮细胞对缺血再灌注损害有明显的差别^[29]。这些研究提示内质网应激在缺血再灌注诱导的肾小管上皮细胞损害病理生理过程中的作用。肾毒性药物也能诱发肾小管上皮细胞的内质网应激反应,非甾体类抗炎药(NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)如对乙酰氨基酚诱导肾小管上皮细胞内质网应激和CHOP及caspase-12蛋白的表达^[30];免疫抑制剂环孢菌素 cyclosporine 显著诱导肾脏内质网应激^[31];

氨基甙类抗菌素庆大霉素激活大鼠肾脏XBP1信号途径及caspase-12的切割表达^[32]。

近两年,我们实验室在肾小管细胞内质网应激反应方面做了一些工作。饱和脂肪酸棕榈酸诱导人肾脏近端小管细胞(HK2)的内质网应激反应,表现为明显升高的BiP、IRE1 α 、eIF2 α 、ATF4和CHOP蛋白表达。有趣的是,肾素抑制剂阿列吉仑或血管紧张素II受体阻断剂缬沙坦明显缓解了棕榈酸诱导的这种内质网应激反应,特别是棕榈酸处理的细胞培养上清中血管紧张素II的浓度明显升高,提示肾脏细胞内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活可能介导了棕榈酸诱导的内质网应激反应。在高脂饮食小鼠肾脏切片,可以看到近端小管广泛的脂质积聚,以及BiP蛋白表达弥漫性增高,而血管紧张素II受体拮抗剂显著减弱BiP的表达,这些实验表明,棕榈酸所诱导的肾脏损害,特别是内质网应激反应与RAS系统的激活密切相关^[33]。

肾素-血管紧张素系统的几个分支相互拮抗或协同作用,共同参与调节机体生理活动,如肾脏血管紧张素I-7通过激活自身信号途径拮抗血管紧张素II的病理生理作用。我们在棕榈酸诱导的肾小管上皮细胞损伤实验中初步发现,血管紧张素I-7或血管紧张素I-7受体(Mas受体)激动剂AVE明显缓解内质网应激反应,提示血管紧张素I-7途径激活对肾脏保护作用。血管紧张素I-7与肾素抑制剂联合应用比单独应用两种药物作用更显著(未发表数据),表明糖代谢或脂



In the inner medulla, immunofluorescence showed that AQP2 (A) was labeled on the apical plasma membrane and intracellular domains (green), whereas immunolabeling of BiP (B) throughout the cytoplasm (red) was observed in the collecting duct principal cells. AQP2 and BiP are colocalized to collecting duct principal cells (C). At higher magnification (D), there is colocalization (arrowhead) of AQP2 and BiP and within the cytoplasm. Magnification $\times 400$ (A - C), $\times 1000$ (D).

(Zheng P, et al. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. This figure is used by permission)

图3 AQP2与BiP共同定位于肾脏髓质集合管主细胞

Fig.3 Colocalization of binding IgG protein (BiP) and AQP2 in rat IMCD principal cells

代谢异常时,抑制血管紧张素Ⅱ的效应同时激活血管紧张素Ⅰ-7信号途径可能有更好肾脏保护作用。

锂制剂是治疗躁郁症最常用的药物之一,具有很好的治疗和预防复发的作用,主要副作用即表现为肾源性尿崩症,病人烦渴,多尿,肾脏尿浓缩功能障碍。其发病分子机制是肾脏集合管主细胞水通道蛋白2(aquaporin-2, AQP2)的表达和穿梭减少,继而肾脏水的重吸收减少,大量低渗尿被排出^[34]。现在认为,肾脏集合管 AQP2 表达或细胞内穿梭减少是肾源性尿崩症的主要原因,尽管这种减少可能是受体异常、信号转导异常、蛋白合成异常等诸多原因。我们的最新研究发现(图3),在锂处理大鼠肾脏髓质集合管主细胞,分子伴侣 BiP 与 AQP2 共同定位于细胞浆内, AQP2 蛋白表达明显减少,而几个内质网应激的蛋白指标 BiP、IRE1 α 、eIF2 α 、ATF4 和 CHOP 蛋白表达都显著升高,内质网管腔扩张,核糖体附着减少;给予缓解内质网应激的物质 4-PBA 后,锂大鼠尿量减少,尿渗透压升高, AQP2 蛋白表达增加,伴随内质网应激减弱,内质网形态接近恢复正常。我们认为,在锂诱导的肾源性尿崩症动物模型中,肾脏髓质集合管主细胞发生一定程度的内质网应激,导致包括 AQP2 在内的蛋白合成分泌障碍,从而引发肾脏尿浓缩功能的改变^[35]。利用药物缓解内质网应激,可能促进 AQP2 的分泌,增加肾脏水的重吸收,改善肾脏尿浓缩功能。

总之,内质网功能维持特别是质量控制对于细胞蛋白稳态异常重要,细胞微环境的改变及多种应激都可以诱发细胞内质网应激反应。肾脏细胞内质网应激与多种肾脏疾病发生和发展密切相关,利用药物维护内质网稳态,调节内质网应激反应可能是治疗或延缓肾脏疾病发展的比较可行的方法。

参考文献

- [1] Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2007, 18(6): 716-731.
- [2] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7): 519-529.
- [3] Schonthal AH. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy [J]. *Scientifica* (Cairo), 2012, 2012: 857516.
- [4] Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum--new mechanisms in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(7): 369-378.
- [5] Baiceanu A, Mesdom P, Lagouge M, et al. Endoplasmic reticulum proteostasis in hepatic steatosis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(12): 710-722.
- [6] Kim R, Emi M, Tanabe K, et al. Role of the unfolded protein response in cell death [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(1): 5-13.
- [7] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- [8] Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(2): 156-165.
- [9] Kimata Y, Oikawa D, Shimizu Y, et al. A role for BiP as an adjutor for the endoplasmic reticulum stress-sensing protein Ire1 [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(3): 445-456.
- [10] Pincus D, Chevalier MW, Aragon T, et al. BiP binding to the ER-stress sensor Ire1 tunes the homeostatic behavior of the unfolded protein response [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(7): e1000415.
- [11] Credle JJ, Finer-Moore JS, Papa FR, et al. On the mechanism of sensing unfolded protein in the endoplasmic reticulum [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(52): 18773-18784.
- [12] Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(3): 349-355.
- [13] Kohno K. Stress-sensing mechanisms in the unfolded protein response: similarities and differences between yeast and mammals [J]. *J Biochem*, 2010, 147(1): 27-33.
- [14] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664.
- [15] Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(5): 897-904.
- [16] Nishitoh H. CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response [J]. *J Biochem*, 2012, 151(3): 217-219.
- [17] Haze K, Yoshida H, Yanagi H, et al. Mammalian tran-

- scription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10 (11): 3787-3799.
- [18] Yamamoto K, Sato T, Matsui T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6alpha and XBP1 [J]. *Dev Cell*, 2007, 13(3): 365-376.
- [19] Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta [J]. *Nature*, 2000, 403 (6765): 98-103.
- [20] Matsumoto M, Minami M, Takeda K, et al. Ectopic expression of CHOP (GADD153) induces apoptosis in M1 myeloblastic leukemia cells [J]. *FEBS Lett*, 1996, 395 (2-3): 143-147.
- [21] Cybulsky AV. The intersecting roles of endoplasmic reticulum stress, ubiquitin-proteasome system, and autophagy in the pathogenesis of proteinuric kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 25-33.
- [22] Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12(5): 317-325.
- [23] Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295 (2): F323-334.
- [24] Kimura K, Jin H, Ogawa M, et al. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(4): 1048-1053.
- [25] Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--neph- rin-- is mutated in congenital nephrotic syndrome [J]. *Mol Cell*, 1998, 1(4): 575-582.
- [26] Liu L, Done SC, Khoshnoodi J, et al. Defective neph- rin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: insight into the mechanisms of congenital nephrotic syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10 (23): 2637-2644.
- [27] Bek MF, Bayer M, Muller B, et al. Expression and function of C/EBP homology protein (GADD153) in podocytes [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(1): 20-32.
- [28] Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (44): 41342-41351.
- [29] Pincus D, Chevalier MW, Aragon T, et al. BiP binding to the ER-stress sensor Ire1 tunes the homeostatic behavior of the unfolded protein response [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8: e1000415.
- [30] Lorz C, Justo P, Sanz A, et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 380-389.
- [31] Du S, Hiramatsu N, Hayakawa K, et al. Suppression of NF-kappaB by cyclosporin a and tacrolimus (FK506) via induction of the C/EBP family: implication for un- folded protein response [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (11): 7201-7211.
- [32] Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Cisplatin, gentami- cin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 99(1): 346-353.
- [33] Li C, Lin Y, Luo R, et al. Intrarenal renin-angiotensin system mediates fatty acid-induced ER stress in the kid- ney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(5): F351-363.
- [34] Marples D, Christensen S, Christensen EI, et al. Lithi- um-induced downregulation of aquaporin-2 water chan- nel expression in rat kidney medulla [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(4): 1838-1845.
- [35] Zheng P, Lin Y, Wang F, et al. 4-PBA improves lithi- um-induced nephrogenic diabetes insipidus by attenuat- ing ER stress [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(4): F763-F776.

(编辑 刘清海)