

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.31.021

足细胞自噬在肾小球疾病中的研究进展*

凌春燕 综述,王琳[△] 审校

(上海中医药大学附属龙华医院肾病科 200032)

[摘要] 自噬是真核细胞内容酶体依赖性蛋白降解的过程,研究表明自噬在饥饿、缺氧、缺血/再灌注、感染等条件下可以被激活,以维持细胞内环境稳定,调节能量代谢。肾小球滤过屏障超微结构的损伤,特别是足细胞的病理改变是导致肾病蛋白尿的关键。本文旨在探讨足细胞自噬功能在肾小球疾病发生、发展过程中的作用,为防治足细胞损伤导致的蛋白尿及肾小球硬化寻找新的治疗靶点。

[关键词] 足细胞;自噬;信号通路;肾脏病

[中图分类号] R256.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)31-4053-03

自噬是真核细胞内容酶体依赖性蛋白降解的过程,自噬在饥饿、缺氧、缺血/再灌注、感染等条件下可以被激活,以维持细胞内环境稳定,调节能量代谢。足细胞是肾小球滤过屏障的主要成分,其结构和功能的完整性决定着肾小球滤过功能的完整性。因足细胞是高度分化的终末期细胞,当其丢失超过 40% 时,球囊粘连明显增加,导致肾小球硬化增加,产生持续大量蛋白尿,乃至肾功能异常^[1]。各种病理改变导致足细胞受损会使其从肾小球基底膜(GBM)脱落,造成滤过屏障完整性受损,最终导致蛋白尿产生。本文就足细胞在生理和病理情况下,自噬对其的作用及在肾脏疾病中发挥何种效应进行综述。

1 细胞自噬 (autophagy)

细胞自噬依据其分子机制、溶酶体摄入底物的方式等不同分为巨自噬、小自噬和分子伴侣介导自噬,目前通常说的“自噬”是指巨自噬,细胞自噬主要分为以下步骤:细胞接受自噬诱导信号,在细胞质某处形成吞噬泡(phagophores);吞噬泡不断延伸,将细胞质中的任何成分包括细胞器全部纳入,形成密封的、球形自噬体 (autophagosome);自噬体形成后与溶酶体融合形成自体溶酶体 (autolysosome);自噬体的内膜被降解,二者的内容物合为一体,自噬体中的“货物”被降解,产生氨基酸、脂肪酸等被输送到细胞质中,供细胞重新利用^[2]。

2 自噬相关信号通路

2.1 哺乳动物雷帕霉素蛋白靶蛋白(mTOR)相关信号通路 mTOR 是细胞生长调节的关键,mTOR 激活抑制细胞自噬的发生。细胞中缺乏营养物质(如生长因子或氨基酸等)时,可通过抑制 mTOR 的表达,其后不仅可以激活 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶(Class III PI3K)和 UNC-51 样激酶 1(ULK1),还可以抑制核糖

体蛋白亚基 6 激酶(S6K1)活性,激活细胞自噬^[3]。mTORC1(与自噬相关)活性受到细胞对氨基酸摄入水平的影响,受尿苷三磷酸酶(GTPases)和有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)3 介导^[4]。细胞在缺乏能量时 ATP/AMP 比值降低,细胞会启动依赖 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的自噬过程来获得能量^[5]。

2.2 PI3K/蛋白质激酶 B(AKT)信号通路 PI3K 是真核生物体内重要的信号分子。20 世纪 80 年代,发现 III 型 PI3K 分子抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)能抑制自噬^[6]。AKT 是 PI3K/AKT 信号通路的核心。正常生理条件下,络氨酸激酶受体被细胞外及细胞内因子活化,进而激活 PI3K,活化的 PI3K 将底物磷脂酰肌醇 2 磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇 3 磷酸(PIP3),使 PIP3 与磷酸肌醇依赖的激酶-1(PDK-1)协同完全激活 AKT,继而信号传至 mTOR,活化后的 mTOR 激活下游相关因子,抑制细胞自噬^[7]。

2.3 活性氧(ROS)信号通路 研究发现 ROS 参与细胞自噬的发生^[8]。神经生长因子(NGF)缺陷时,大量 ROS 在线粒体蓄积,引起线粒体膜脂质过氧化,导致线粒体功能异常,进而激活自噬。ROS 还可上调 Atg4 产生 Atg8-磷脂酰胺(PE)复合体,促进复合体在细胞内累积,最终促进细胞自噬^[5]。

2.4 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路 JNK 是一种 p54 微管相关蛋白激酶,主要通过以下机制调节自噬:(1)通过磷酸化 Bcl-2/Bcl-XL 解离 Beclin-1-Bcl-2/Bcl-XL 复合体释放 Beclin-1;(2)通过介导 Bcl-2 的磷酸化阻碍 Bcl-2/Bcl-XL 与 Beclin-1 形成复合体^[9]。

3 足细胞自噬及其在慢性肾脏病中的作用

有研究发现肾脏中的足细胞内自噬水平比其他细胞高,足细胞依赖自噬反应维持自身内环境的稳定^[10]。有基础研究检测到正常足细胞内存在自噬泡,

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273730);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-JSFC-2-2005);上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(教学 217)。 作者简介:凌春燕(1990—),在读硕士研究生,主要从事中医药治疗难治性肾病的研究。 [△] 通信作者,E-mail:happytyllynn@163.com。

氯喹通过时间依赖方式增加自噬标志蛋白——微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II 型的表达,说明足细胞自噬的高活性;该研究通过内毒素(LPS)诱导足细胞损伤,降低足细胞 podocin、LC3 II 和 Beclin-1 表达,使自噬体数量减少;而雷帕霉素(RAPA)可逆转 LC3 II 和 podocin 低表达,3-MA 可加重 LPS 的损伤作用^[11]。HARTLEBEN 等^[12]通过观察特异性敲除足细胞内 ATG5 基因的小鼠,发现小鼠足细胞丧失自噬能力后增加了其患肾病的风险,表明细胞自噬不仅能在正常情况下维持足细胞的自稳状态,而且也是应激条件下足细胞内自我保护的有效机制。

3.1 糖尿病肾病(DN)中足细胞自噬情况 DN 小鼠肾小球中发现足细胞和自噬体数量明显减少、LC3-II/LC3 I 比值明显下降,腹腔注射 RAPA 后,LC3-II/LC3 I 比值升高,自噬功能恢复,蛋白尿减少^[13]。高糖诱导足细胞损伤,在高糖作用 72 h 时足细胞损伤加重,细胞活性受抑制,自噬功能受抑制。p62/SQSM1 基因敲除后,能明显改善足细胞受损情况,缓解胰岛素抵抗,说明足细胞自噬功能受抑制可能参与了 DN 的发病机制^[14]。AUDZEYENKA 等^[15]研究发现,高糖诱导足细胞自噬水平下调,可能与其对胰岛素敏感性降低有关。DN 患者常存在脂质代谢紊乱,棕榈酸(PA)能明显增加足细胞中 ROS 产生,降低足细胞线粒体膜电位,增加足细胞凋亡,氯喹干预加重足细胞的凋亡,RAPA 能有效抑制棕榈酸诱导的 ROS 增多及细胞凋亡^[16]。HUANG 等^[17]用高糖诱导人足细胞损伤,发现中药三七提取物——三七皂苷 R1 能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路恢复足细胞自噬功能,从而减少足细胞凋亡。上述研究表明,DN 中存在足细胞自噬低表达情况,但具体分子机制尚不明确,可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关^[18],也可能与肾脏衰老、氧化应激和内质网应激(ERS)及胰岛素抵抗有关^[14-15,19],改善足细胞自噬功能可能是延缓 DN 进展新的治疗靶点。

3.2 IgA 肾病(IgAN)中足细胞自噬情况 有研究发现,IgAN 患者肾组织中足细胞自噬体的数量明显减少^[20],该研究纳入了 35 例病理确诊为 IgAN 的患者,病理分期都在 Lee II 级以上,透过光镜和透射电镜观察足细胞结构和自噬体的变化。结果发现,与对照组相比,IgAN 患者的足细胞自噬体明显减少,且随病理分期级别的增加,其自噬体的数量呈现上升趋势, Lee IV 级的患者肾组织中足细胞自噬体明显较 Lee II 级患者增多。LIANG 等^[21]进一步从 IgAN 患者和健康者血清中分离出 IgA1 用来体外培养小鼠系膜细胞 48 h,制备 IgA1-系膜细胞上清液,用该上清液培养小鼠足细胞(MPC5)。结果发现用 IgAN 患者 IgA1-系膜细胞上清液培养的足细胞,其表达 LC3 II 和 CD63 较健康者降低,p62 蛋白累积,电子显微镜显示其比健康者 IgA1-系膜细胞上清液干预的足细胞自噬体明显减

少,凋亡蛋白 caspase-3 表达增加,足细胞凋亡增加。运用 RAPA 与 IgA1-系膜细胞上清液共培养足细胞,LC3 II/I 比值增加 30%,p62 蛋白累积下降近 50%,每个足细胞自噬体数量增加到单纯用 IgA1-系膜细胞上清液干预的近 7 倍,凋亡率也从 19.88%下降到 16.78%,caspase-3 蛋白表达降低。RAPA 作为 mTOR 信号通路的抑制剂,自噬通路的激活剂,能通过上调足细胞自噬功能起到保护 IgAN 患者足细胞的作用,为 IgAN 的治疗提供了新靶点。

3.3 膜性肾病(MN)中足细胞自噬情况 足细胞自噬功能异常同样参与了 MN 的发病机制。LIANG 等^[22]通过 35 例 IgAN 和 26 例特发性 MN(IMN)患者足细胞自噬体的电镜检测,发现肾病患者足细胞自噬体数量都明显少于健康对照组(0~5 个自噬体/足细胞),两种肾病类型之间自噬体数量无差异。根据患者肾小球滤过率(eGFR)情况,分为 eGFR \geq 60 mL/min 和 eGFR $<$ 60 mL/min 两组,eGFR 低的自噬体数比 eGFR 高的多。JIN 等^[23]研究纳入 15 例健康者、41 例 MN 患者包括 26 例 IMN(I 期 14 例、II 期 12 例)和 15 例继发性膜性肾病(SMN),结果提示 MN 发病机制中可能存在足细胞自噬体减少的情况,这一现象随着病理分期从 I 期到 II 期呈现加重趋势。吕倩影等^[24]通过亚溶破 C5b-9 诱导足细胞损伤,结果表明抑制自噬可以明显加重 C5b-9 诱导的足细胞形态异常,包括 nephrin 表达的进一步减少和分布异常,并且增加足细胞的凋亡。

早期动物实验发现,IMN 经典被动 Heymann 肾炎大鼠发病机制中同时存在 ERS 激活和足细胞自噬功能活化现象,造模第 14、21 天,免疫组织化学结果显示与对照组相比,LC3 沿着肾小球毛细血管袢高表达,并随着时间的增加,其表达逐渐增多^[25]。非折叠蛋白反应诱导剂(UPR)——衣霉素 2.5 ng/mL 干预 MPC5 10 h,诱导 ERS 活化,自噬增强,细胞骨架微管蛋白 Tubulin 表达降低、排列紊乱。加用 PI3K 阻断剂与衣霉素共同干预足细胞后,与衣霉素组相比,LC3 II 表达明显降低,Tubulin 蛋白表达上升。说明在体内外实验中均存在 ERS 激活,造成足细胞损伤(未凋亡),自噬功能可改善 ERS 造成的足细胞损伤。体内外研究发现,与在人类肾组织中的表现并不完全相同,可能是因为动物并不能完全替代人类 IMN 的发病机制,但足细胞自噬功能的调节确实能起保护足细胞的作用,具体表现可能是早期的自噬激活,进行细胞自身的修复,晚期随着疾病的进展,各种病理表现的加重,足细胞自噬功能受到抑制,自我修复自救能力降低,造成足细胞损伤的不可挽救,病情持续快速进展,跟临床表现的肾病终末期进展加快相吻合。

3.4 狼疮性肾炎(LN)中足细胞自噬情况 在 LN 患者中,足细胞自噬功能异常存在于 LN 发病机制中。JIN 等^[23]纳入了 60 例 LN 患者,病理分级从 II~V

型, LN 患者足细胞自噬体数量明显少于对照组, 根据病理分级的加重, 自噬体数量呈增多趋势, 但各型间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 同时研究还观察到 V 型 LN 患者 (15 例) 足细胞内自噬体数量少于 IMN 组 (26 例)。SMN 常继发于 LN, 属于自身免疫系统疾病, 免疫功能的紊乱可能参与足细胞自噬体的形成, 在 IMN 及 LN 发病机制中的致病作用可得到侧面体现。

3.5 抗肾小球基底膜性肾炎 (anti-GBM) anti-GBM 系循环中抗基底膜抗体介导的自身免疫性疾病, 单有肾脏损伤时称为 anti-GBM。钙依赖性磷脂酶 A2 γ (iPLA2 γ) 属于磷脂酶 A2 受体家族, 对补体介导的肾小球上皮细胞损伤时起保护作用。iPLA2 γ 基因敲除的小鼠并无蛋白尿的产生, 但会导致线粒体结构异常, 增加衰老足细胞的自体吞噬能力; 有研究发现, iPLA2 γ 基因敲除幼鼠诱导 anti-GBM 后, 与野生型相比, 产生了明显的蛋白尿、足细胞足突融合和足细胞脱落。从两组小鼠中分离足细胞进行免疫印迹分析, iPLA2 γ 基因敲除小鼠足细胞骨架蛋白 synaptopodin、Nephrin 和 podocalyxin 表达均降低, 足细胞骨架遭到破坏, 足突间距拉大, LC3 II / I 比值明显增加, 同时 AMPK 磷酸化水平明显较野生型增多^[26]。iPLA2 γ 基因在正常足细胞及肾小球肾炎中起保护作用, 其作用机制可能是通过调节自噬通路实现。

4 展 望

细胞自噬是一个相对复杂的过程, 其在生理和病理上具有重要作用, 以往的研究证实众多介质和信号通路参与其中, 包括 Beclin-1 和 2、Class III、PI3K/AKT、mTOR、AMPK、JNK、ROS 等。目前的研究表明足细胞可以通过细胞自噬功能清除细胞内的损伤和衰老的细胞器, 维持内环境的稳定, 防止自身的损伤引起肾脏疾病。这些相关研究主要观察了足细胞自噬情况变化, 了解其自噬能力丢失带来的影响, 虽然证明了细胞自噬与足细胞损伤的相关性, 但并不能阐明之间的确切因果关系。细胞自噬参与足细胞损伤导致的肾病蛋白尿和肾小球硬化中的具体作用机制, 仍有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 赵思宇, 王琳. CD2AP、CXCL16、FcRn 在特发性膜性肾病足细胞损伤中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(17): 3073-3075.
- [2] 郑祖国, 张评浒. 细胞自噬形成机制及其功能研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(12): 1541-1548.
- [3] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. J Pathol, 2010, 221(1): 3-12.
- [4] CHANG H J, RO S H, JING C, et al. mTOR regulation of autophagy[J]. Febs Lett, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [5] 陈松峰, 邵增务. 自噬相关信号转导通路的研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2013, 34(4): 269-271.
- [6] XI J C, ZANG H Y, GUO L X, et al. The PI3K/AKT cell

signaling pathway is involved in regulation of osteoporosis [J]. J Recept Signal Tr R, 2015, 35(6): 640-645.

- [7] LUM J J, BAUER D E, KONG M, et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis[J]. Cell, 2005, 120(2): 237-248.
- [8] 纪元, 龙建纲, 刘健康. 自噬发生中的 ROS 调节机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(4): 321-327.
- [9] LUO S, RBUNSZTEIN D C. BCL2L11/BIM: a novel molecular link between autophagy and apoptosis[J]. Autophagy, 2013, 9(1): 104-105.
- [10] SHANKLAND S J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 2006, 69(12): 2131-2147.
- [11] TAN X, CHEN Y, LIANG X, et al. Lipopolysaccharide-induced podocyte injury is mediated by suppression of autophagy[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 811-818.
- [12] HARTLEBEN B, GODEL M, MEYER-SCHWESINGER C, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintain podocyte homeostasis in a gngmice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 1084-1096.
- [13] 肖堂利, 孙蕾, 管旭, 等. 雷帕霉素对糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(23): 2530-2535.
- [14] LI Z, YUAN Y, MENG Y, et al. Autophagy upregulation ameliorates cell injury in Sequestosome 1 knockout podocytes in vitro[J]. Biochem Bioph Res Co, 2017, 490(2): 98-103.
- [15] AUDZEYENKA I, ROGACKA D, PIWKOWSKA A, et al. Viability of primary cultured podocytes is associated with extracellular high glucose-dependent autophagy downregulation [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 430(1): 11-19.
- [16] JIANG X, CHEN X, WAN J, et al. Autophagy protects against palmitic acid-induced apoptosis in podocytes in vitro[J]. Sci Rep, 2017(7): 42764.
- [17] HUANG G, ZOU B, LV J, et al. Notoginsenoside R1 attenuates glucose-induced podocyte injury via the inhibition of apoptosis and the activation of autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3): 559-568.
- [18] JIN Y, LIU S, MA Q, et al. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes [J]. Eur J Pharmacol, 2016(794): 106-114.
- [19] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. Cur Diabetes Rep, 2017, 17(7): 53.
- [20] 梁世凯, 金娟, 龚建光, 等. IgA 肾病足细胞自噬体的改变及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2016, 14(12): 1983-1986.
- [21] LIANG S, JIN J, BO L, et al. Rapamycin induces autophagy and reduces the apoptosis of podocytes under a stimulated condition of immunoglobulin a nephropathy[J]. Kidney Blood Press R, 2017, 42(1): 177-187.
- [22] LIANG S, JIN J, GONG J, et al. How (下转第 4058 页)

- struction[J]. *Organogenesis*, 2014, 10(2): 216-224.
- [3] LEE H, HAN W, KIM H, et al. Development of liver decellularized extracellular matrix bioink for three-dimensional cell printing-based liver tissue engineering[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(4): 1229-1237.
- [4] SHAFIEE A, ATALA A. Tissue engineering: toward a new era of medicine[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68(1): 29-40.
- [5] MURPHY S V, ATALA A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 773-785.
- [6] NGUYEN D G, FUNK J, ROBBINS J B, et al. Bioprinted 3D primary liver tissues allow assessment of organ-level response to clinical drug induced toxicity in vitro[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e158674.
- [7] CUI H, NOWICKI M, FISHER J P, et al. 3D bioprinting for organ regeneration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(1): 1601118.
- [8] MIRONOV V, REIS N, DERBY B. Review: bioprinting: a beginning[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(4): 631-634.
- [9] LI J, CHEN M, FAN X, et al. Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 271.
- [10] MALDA J, VISSER J, MELCHELS F P, et al. 25th Anniversary article: engineering hydrogels for biofabrication[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(36): 5011-5028.
- [11] MATSUSAKI M, SAKAUE K, KADOWAKI K, et al. Three-dimensional human tissue chips fabricated by rapid and automatic inkjet cell printing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2(4): 534-539.
- [12] NGUYEN D, ROBBINS J, CROGANGRUNDY C, et al. Functional characterization of three-dimensional (3D) human liver tissues generated by an automated bioprinting platform[J]. *FASEB J*, 2015, 29(1): 291-300.
- [13] ROBBINS J B, GORGEN V, MIN P, et al. A novel in vitro three-dimensional bioprinted liver tissue system for drug development[J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 872-881.
- [14] MA X, QU X, ZHU W, et al. Deterministically patterned biomimetic human iPSC-derived hepatic model via rapid 3D bioprinting[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2206-2211.
- [15] WANG X, YAN Y, PAN Y, et al. Generation of three-dimensional hepatocyte/gelatin structures with rapid prototyping system[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(1): 83-90.
- [16] LEE J W, CHOI Y J, YONG W J, et al. Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering [J]. *Biofabrication*, 2016, 8(1): 015007.
- [17] BERTASSONI L E, CARDOSO J C, MANOHARAN V, et al. Direct-write bioprinting of cell-laden methacrylated gelatin hydrogels[J]. *Biofabrication*, 2014, 6(2): 024105.
- [18] ZHONG C, XIE H Y, ZHOU L, et al. Human hepatocytes loaded in 3D bioprinting generate mini-liver[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(5): 512-518.
- [19] JEON H, KANG K, PARK S A, et al. Generation of multilayered 3D structures of HepG2 cells using a bio-printing technique[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 121-128.
- [20] KANG K, KIM Y, LEE S B, et al. Three-dimensional bioprinting of hepatic structures with direct-converted hepatocyte-like cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2018(7/8): 576-583.
- [21] ZHANG Y S, YUE K, ALEMAN J, et al. 3D Bioprinting for tissue and organ fabrication[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(1): 148-163.
- [22] YANAGI Y, NAKAYAMA K, TAGUCHI T, et al. In vivo and ex vivo methods of growing a liver bud through tissue connection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14085.
- [23] JEYARAJ R, G N, KIRBY G, et al. Vascularisation in regenerative therapeutics and surgery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015(54): 225-238.
- [24] LEE G B, WU H C, YANG P F, et al. Optically induced dielectrophoresis sorting with automated medium exchange in an integrated optofluidic device resulting in higher cell viability[J]. *Lab Chip*, 2014, 14(15): 2837-2843.
- [25] MILLER J S, STEVENS K R, YANG M T, et al. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues[J]. *Na Mater*, 2012, 11(9): 768-774.
- [26] MASSA S, SAKR M A, SEO J, et al. Bioprinted 3D vascularized tissue model for drug toxicity analysis [J]. *Biomicrofluidics*, 2017, 11(4): 044109.

(收稿日期: 2018-03-14 修回日期: 2018-06-16)

(上接第 4055 页)

- many podocyte autophagosomes are there in immunoglobulin a nephropathy and idiopathic membranous nephropathy? [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(12): 2109-2114.
- [23] JIN J, ZHAN H, LIN B, et al. Association of podocyte autophagosome numbers with idiopathic membranous nephropathy and secondary membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(6): 1025-1031.
- [24] 吕倩影, 周建华, 杨凤杰, 等. 亚容量 C5 b-9 可诱导足细胞的保护性自噬应答[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(1): 59-63.
- [25] WANG L, 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.
- [26] ELIMAM H, PAPIILLON J, KAUFMAN D R, et al. Genetic ablation of calcium-independent phospholipase A2 α induces glomerular injury in mice[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(28): 14468-14482.

(收稿日期: 2018-03-22 修回日期: 2018-06-16)