

文章编号:1000-5404(2013)17-1779-04

论著

## 晚期糖基化终产物对足细胞内肾素-血管紧张素系统的影响

成彩联,郑振达,石成钢,叶增纯,刘迅,娄探奇 (510630 广州,中山大学附属第三医院肾内科)

**[摘要]** **目的** 观察晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)对足细胞内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的影响及作用机制。**方法** 不同浓度的AGEs干预小鼠足细胞24 h,分别检测肾素(renin)、血管紧张素原(renin-angiotensinogen, AGT)、血管紧张素Ⅱ1型、2型受体(AT1R、AT2R)的表达,血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)的活性和血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)的浓度,观察蛋白激酶B(Akt)的磷酸化,然后分别加入磷酸肌醇3激酶抑制剂LY294002、losartan、captopril和chymastatin,观察足细胞粘附性的变化。**结果** 与对照组相比,AGEs(80 μg/mL)明显上调AGT和AT1R的表达[(183.0±19.0)% vs 100%, (179.0±17.0)% vs 100%,  $P<0.05$ ],裂解液中ACE活性明显增加[(142.8±10.3)U/μg vs (85.0±9.2)U/μg,  $P<0.05$ ],细胞上清中Ang Ⅱ的浓度明显增加[(11.2±0.8) pg/mL vs (7.0±0.7) pg/mL,  $P<0.05$ ];Akt的磷酸化上调100% ( $P<0.05$ ),而LY294002可减轻AGEs介导的足细胞内RAS的激活;与AGEs组相比,LY294002可改善AGEs介导的足细胞粘附性的下降[(82±13)% vs (40±12)%; (78±14)% vs (42±13)%,  $P<0.05$ ]。**结论** AGEs可能通过磷酸肌醇3激酶途径激活足细胞内的RAS,降低足细胞粘附性。

**[关键词]** 晚期糖基化终产物;磷酸肌醇3激酶;足细胞;肾素-血管紧张素系统

**[中图分类号]** R331; R587.1; R335.6

**[文献标志码]** A

## Effect of advanced glycation end products on renin-angiotensin system in podocytes

Cheng Cailian, Zheng Zhenda, Shi Chenggang, Ye Zengchun, Liu Xun, Lou Tanqi (Department of Nephrology, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province, 510630, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and mechanism of advanced glycation end products (AGEs) on the components of renin-angiotensin system (RAS) in the podocytes. **Methods** Immortalized mouse podocytes were exposed to various concentrations of AGEs for 24 h. The expression levels of renin, angiotensinogen (AGT) and angiotensin Ⅱ type 1 and 2 receptors (AT1R and AT2R), the level of angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), and the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) were assayed. The levels of Akt and phosphorylated Akt were examined by Western blotting. Cell adhesion was measured in the podocytes pretreated with phosphoinositide 3-kinase (PI3-K) inhibitor LY294002, losartan, captopril and chymostatin, respectively. **Results** Treatment with AGEs resulted in significant increase in the expression of AGT and AT1R. Moreover, ACE activity and Ang Ⅱ level increased significantly. However, there was no significant change in renin and AT2R expression. AGEs increased the phosphorylation of Akt by 100%. When the podocytes were pretreated with LY294002 (10 μmol/L), the AGEs-induced increase in AGT and AT1R expression reduced remarkably. Likewise, ACE activity and Ang Ⅱ level decreased significantly, and the reduced podocyte adhesive capacity induced by AGEs was improved significantly. **Conclusions** AGEs activate the RAS via PI3-K/Akt-dependent pathway, and lead to a decrease in podocyte adhesion.

**[Key words]** advanced glycation end products; phosphoinositide 3-kinase; podocyte; renin-angiotensin system

Supported by the "Twelfth Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program (2011BA110B05), the National Natural Science Foundation of China (81070581) and the Project of Guangdong Provincial Department of Science and Technology (2010B031600202, 2011B080701005). Corresponding author: Lou Tanqi, E-mail: lou.tq@163.com

**[基金项目]** "十二五"国家科技支撑计划(2011BA110B05);国家自然科学基金(81070581);广东省科技厅基金(2010B031600202, 2011B080701005)

**[通信作者]** 娄探奇, E-mail: Lou.tq@163.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130410.1712.021.html>(2013-04-10)

晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)是高糖环境下的重要产物并参与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发生、发展。足细胞构成肾小球滤过膜的最后一道屏障,肾小球足细胞结构或数量的异常在蛋白尿的发生及肾小球硬化的进程中均起着核心的作用。新近研究<sup>[1]</sup>表明肾小球足细胞内存在肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS),激活后足细胞自身分泌产生的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)可作用于足细胞自身,导致一系列损伤性变化。本研究通过体外实验观察 AGEs 对小鼠足细胞内 RAS 的影响并探讨磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase /protein kinase B, PI3-K/Akt) 信号通路在其中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

AGEs(德国 Merck),细胞培养级牛血清白蛋白[ (bovine serum albumin, BSA),美国 MP Biomedicals], Ang II 检测试剂盒(美国 Ray Biotech),血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)活性试剂盒(北京海军总医院),兔抗血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)多克隆抗体(Abcam, UK),兔抗肾素(renin)多克隆抗体和兔抗血管紧张素 II 1 型、2 型受体(angiotensin II type 1, type 2 receptor, AT1R, AT2R)多克隆抗体(美国 Santa Cruz Biotechnology),兔抗磷酸化-Akt (phosphorylated Akt, P-Akt)和小鼠抗 Akt(美国 Cell Signaling Technology),Chymastatin, captopril, LY294002、鼠尾 I 型胶原和 P-nitrophenyl-N-acetyl-D-glycosamide(Sigma, St louis, Mo)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养及实验分组 小鼠足细胞 MPC5 由中山大学附属第一医院肾内科余学清教授惠赠。第 1 部分实验分对照组、不同浓度的 AGEs (20、40、80、160 μg/mL) 组和 BSA (80 μg/mL) 组,干预足细胞 24 h,检测 AGT、AT1R、AT2R、renin、ACE、Ang II 的表达和蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化;第 2 部分实验为予 PI3-K 抑制剂 LY294002 (10 μmol/L) 预处理足细胞后观察 AGEs 介导的足细胞 AGT、AT1R、ACE、Ang II 的变化;第 3 部分实验分别予 PI3-K 抑制剂 LY294002 (10 μmol/L)、Losartan (100 μmol/L),captopril (50 μmol/L) 和糜酶抑制剂 chymastatin (100 μmol/L) 预处理 1 h 后,以细胞计数法和己糖胺酶分析法观察 AGEs 介导的足细胞粘附性的变化。

1.2.2 Western blot 检测 蛋白的提取及免疫印迹按说明书进行。实验所用抗体:兔抗鼠 AGT (1:2 000)、renin (1:200)、

AT1R (1:200)、AT2R (1:200)、Akt (1:2 000)、P-Akt (1:2 000), 4 °C 孵育过夜,然后分别孵育二抗、显影、定影。Quantity One 图像分析软件分析目标条带和内参光密度值,目标条带/内参为该目的蛋白相对含量。

1.2.3 马尿酸生成试验 按试剂盒说明书进行操作,紫外 228 nm 测定马尿酸量,读取各管的光密度值 [D(228)],比较马尿酸量可间接反映样品中血管紧张素转换酶的相对活性水平。通过测定 3 个标准管 D(228) 值,3 管 D(228) 平均值/马尿酸 (μmol/L) = 马尿酸 με, ACE 活性 = [D(228)<sub>测定管</sub> - D(228)<sub>空白管</sub>] × 3.0 / (2.64 × 马尿酸 με),测定值以 U 表示。

1.2.4 酶联免疫吸附实验 按 ELISA 试剂盒说明进行操作,用酶标仪在 450 nm 测定光密度值 [D(450)],Sigma Plot 软件拟合标准曲线,并计算各标本浓度。

1.2.5 足细胞粘附性的检测 分别用细胞计数法和己糖胺盐分析法分析足细胞的粘附性,粘附率 = (实验组光密度值/对照组光密度值) × 100%

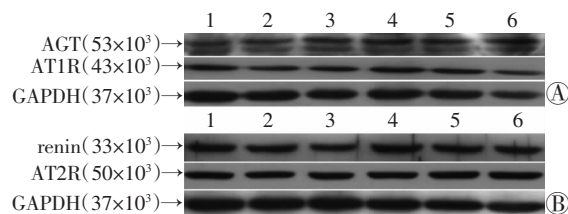
### 1.3 统计学分析

数据代表 3 次重复实验结果,以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 SPSS 16.0 统计软件,根据方差齐性检验结果,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-t 检验,率的比较采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 AGEs 对足细胞内肾素-血管紧张素系统的影响

AGEs (80 μg/mL) 可明显上调足细胞 AGT 和 AT1R 的表达(均为  $P < 0.05$ ,图 1A),但对 renin 和 AT2R 的表达没有明显影响 ( $P > 0.05$ ,图 1B)。通过测定 ACE 的活性和 ELISA 检测 Ang II 的浓度发现,AGEs (80 μg/mL) 可明显升高足细胞裂解液中 ACE 的活性 ( $P < 0.05$ ),细胞上清中 Ang II 的浓度也明显增加 ( $P < 0.05$ )。见表 1。



1: 对照组; 2: 20 μg/mL; 3: 40 μg/mL; 4: 80 μg/mL; 5: 160 μg/mL; 6: BSA

A: 血管紧张素原和血管紧张素 II 1 型受体; B: 肾素和血管紧张素 II 2 型受体

图 1 Western blot 检测不同浓度 AGEs 对 renin、AGT、AT1R 和 AT2R 的影响

表 1 定量分析不同浓度 AGEs 对足细胞内 RAS 各成分的影响 (n = 3,  $\bar{x} \pm s$ )

浓度	AGT/GAPDH (%)	AT1R/GAPDH (%)	renin/GAPDH (%)	AT2R/GAPDH (%)	ACE (U/μg)	Ang II (pg/mL)
对照组	100.0	100.0	100.0	100.0	85.0 ± 9.2	7.0 ± 0.7
20 μg/mL	112.0 ± 17.0	109.0 ± 18.0	108.0 ± 16.0	107.0 ± 17.0	99.8 ± 9.6	8.4 ± 0.8
40 μg/mL	132.0 ± 17.0	130.0 ± 16.0	109.0 ± 15.0	110.0 ± 18.0	124.1 ± 8.9	9.6 ± 0.7
80 μg/mL	183.0 ± 19.0 <sup>a</sup>	179.0 ± 17.0 <sup>a</sup>	117.0 ± 18.0	107.0 ± 19.0	142.8 ± 10.3 <sup>a</sup>	11.2 ± 0.8 <sup>a</sup>
160 μg/mL	165.0 ± 18.0 <sup>a</sup>	159.0 ± 19.0 <sup>a</sup>	108.0 ± 20.0	107.0 ± 18.0	133.4 ± 7.9 <sup>a</sup>	10.4 ± 0.7 <sup>a</sup>
BSA	105.0 ± 21.0	103.0 ± 18.0	108.0 ± 17.0	106.0 ± 19.0	88.5 ± 9.4	7.2 ± 0.8

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

## 2.2 AGEs 对 PI3-K/Akt 信号通路的影响

与对照组相比, AGEs 明显增加 Akt 的磷酸化, 各浓度 AGEs (20、40、80、160  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 对 Akt 的磷酸化依次为 (120  $\pm$  15)%、(145  $\pm$  18)%、(200  $\pm$  21)%、(185  $\pm$  20)% , 尤其在 AGEs 浓度为 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时最明显 ( $P < 0.05$ ) , 而 BSA 对 Akt 的磷酸化没有明显影响 [(106  $\pm$  17)% ,  $P > 0.05$ ]。见图 2。

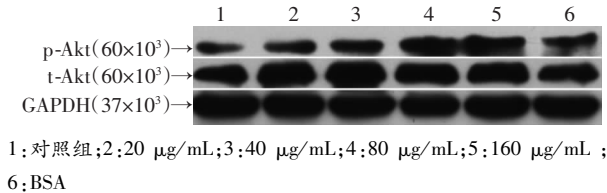
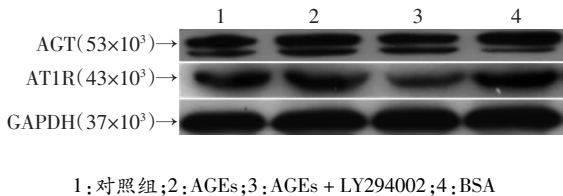


图 2 不同浓度 AGEs 对 Akt 磷酸化的影响

## 2.3 LY294002 对 AGEs 介导的足细胞内 RAS 的影响

AGEs (80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 可激活足细胞内的 RAS, LY294002 预处理足细胞 1 h 后, 发现 AGEs 介导的足细胞内的 RAS 激活明显减轻, 上调表达的 AGT 和 AT1R 有明显的下降 ( $P < 0.05$ ) , 细胞裂解液中 ACE 的活性和细胞上清中 Ang II 的浓度也有明显的下降 ( $P < 0.05$ )。见图 3, 表 2。



1: 对照组; 2: AGEs; 3: AGEs + LY294002; 4: BSA

图 3 LY294002 对 AGEs 介导的足细胞内 AGT 和 AT1R 的影响

表 2 LY294002 对 AGEs 介导的足细胞内 RAS 的影响 ( $n = 3, \bar{x} \pm s$ )

组别	AGT/GAPDH (%)	AT1R/GAPDH (%)	ACE (U/ $\mu\text{g}$ )	Ang II (pg/mL)
对照组	100.0	100.0	85.0 $\pm$ 9.2	7.0 $\pm$ 0.7
AGEs	183.0 $\pm$ 19.0 <sup>a</sup>	179.0 $\pm$ 17.0 <sup>a</sup>	142.8 $\pm$ 10.3 <sup>a</sup>	11.2 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>
AGEs + LY294002	129.0 $\pm$ 18.0 <sup>ab</sup>	123.0 $\pm$ 19.0 <sup>ab</sup>	102.5 $\pm$ 9.7 <sup>ab</sup>	8.9 $\pm$ 0.8 <sup>ab</sup>
BSA	105.0 $\pm$ 21.0	103.0 $\pm$ 18.0	88.5 $\pm$ 9.4	7.2 $\pm$ 0.8

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 与 AGEs 组比较

## 2.4 AGEs 及阻断 RAS 后对足细胞粘附性的影响

AGEs 可明显降低足细胞的粘附性 ( $P < 0.05$ ) , 而 LY294002 预处理能明显减轻 AGEs 介导足细胞粘附性的下降程度 ( $P < 0.05$ ) , 预 captopril 或 losartan 阻断 Ang II 后均能减轻 AGEs 介导足细胞的粘附性下降程度 ( $P < 0.05$ ) , 而糜酶抑制剂 chymastatin 对 AGEs 介导的足细胞粘附性下降没有明显的改善 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 AGEs 及阻断 RAS 后对足细胞粘附性的影响 ( $n = 3, \bar{x} \pm s$ )

组别	细胞计数法 (%)	己糖胺盐分析法 (%)
对照组	100	100
AGEs	40 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	42 $\pm$ 13 <sup>a</sup>
AGEs + LY294002	60 $\pm$ 12 <sup>ab</sup>	59 $\pm$ 11 <sup>ab</sup>
AGEs + captopril	70 $\pm$ 131 <sup>ab</sup>	68 $\pm$ 11 <sup>ab</sup>
AGEs + chymastatin	43 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	45 $\pm$ 9 <sup>a</sup>
AGEs + losartan	82 $\pm$ 13 <sup>ab</sup>	78 $\pm$ 14 <sup>ab</sup>
BSA	99 $\pm$ 11	98 $\pm$ 9

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 与 AGEs 组比较

## 3 讨论

AGEs 在 DN 及其他糖尿病的慢性并发症发生、发展中的作用日益受到重视, 阻断 RAS 的致病作用一直是临床医师和研究者们努力的方向<sup>[2]</sup> , 但关于 AGEs 对足细胞内 RAS 的影响及作用机制研究不多。本实验结果发现 AGEs 不但上调 AGT 的表达, 而且上调 AT1R 的表达。AGT 的表达上调为 Ang II 的生成提供了底物。研究发现分化成熟足细胞主要表达 AT1R (占 75%) , 而 AT2R 则表达很少 (占 25%) , 且 AT1R 是 Ang II 的主要受体, 介导 Ang II 的大部分生物学效应<sup>[3]</sup>。Hoffmann 等<sup>[4]</sup> 发现蛋白尿患者肾组织中 AT1R 的表达明显高于正常人, 过表达 AT1R 的转基因大鼠出现蛋白尿, 肾小球出现结构性变化, 而敲除 AT1R 则可明显延缓肾脏病的进展。这些结果表明 AGEs 分别从 Ang II 底物来源和 Ang II 作用受体途径激活足细胞内的 RAS, 可能对于足细胞的损伤和肾脏疾病的进展具有重要的作用。本实验同时检测了 RAS 的其他主要成员肾素和 AT2R 的表达, 结果发现 AGEs 对足细胞肾素和 AT2R 的表达没有明显影响。目前关于 DN 肾组织中肾素表达的研究报道不一。Singh 等<sup>[6]</sup> 发现在 DN 肾组织中肾素表达升高, 但 Price 等<sup>[3]</sup> 发现在 DN 肾组织中肾素表达反而下降, 这些结果提示可能需要进行肾素活性的检测。AT2R 是 Ang II 的另一受体, Velez 等<sup>[1]</sup> 发现压力刺激足细胞可激活足细胞内的 RAS, 但对 AT2R 的表达没有明显影响。目前 AT2R 的作用尚未完全清楚。有研究<sup>[6]</sup> 报道 AT2R 的激活可拮抗 AT1R 的效应, 起保护作用, 小鼠敲除 AT2R 后肾组织单核巨噬细胞浸润增加, 出现蛋白尿、肾功能下降、死亡率增加; 但也有学者发现 Ang II 通过激活 AT2R 上调足细胞 AGEs 受体的表达<sup>[7]</sup> , AGEs 受体的上调又可激活足细胞内的 RAS, 从而形成恶性循环, 加重足细胞的损伤。

血管紧张素 I 可经过 ACE 和糜酶 (chymase) 途径生成 Ang II , 而研究认为 ACE 是生成 Ang II 的主要途径<sup>[1]</sup>。本研究发现, AGEs 可以增加 ACE 的活性, 升高细胞上清中 Ang II 的浓度。Ang II 是 RAS 中导致肾脏疾病持续发展的主要效应物质, 足细胞内产生的 Ang II 可产生自分泌效应<sup>[8]</sup> , 直接激活细胞膜上的 AT1R, 介导 Ang II 内吞导致细胞内 Ang II 堆积, 胞外的 Ang II 可进一步调节基因的转录, 刺激 AGT mRNA 的表达。足细胞内 RAS 的激活不但可直接作用于足细胞, 还可作用于肾小球内的其他固有细胞, 导致肾脏疾病的进展。Ang II 不仅可介导足细胞凋亡, 尚可通过 AT1R 介导炎症反应, 直接刺激 TGF- $\beta$ 1 的产生和

MAPK、PI3K 信号通路,导致肾脏肥大、基质扩张和肾小球硬化<sup>[9]</sup>。

PI3-K 及其下游的 Akt 在细胞的生长、生存和恶性肿瘤的发生转移中具有重要的作用。PI3-K/Akt 信号通路与 RAS 之间的关系,目前尚有争议。Martin 等<sup>[10]</sup>发现转化生长因子  $\beta$  通过激活肺成纤维细胞 PI3-K 通路上调 AT1R 的表达。而另有学者在肾组织中的研究发现 Ang II 可通过激活 PI3-K/Akt 信号通路,导致肾脏肥大、基质扩张和肾小球硬化<sup>[9]</sup>。本研究发现,AGEs 能激活足细胞内 PI3-K/Akt 信号通路,使 Akt 的磷酸化增加。进一步观察发现 LY294002 可降低 AGEs 介导的 AGT 和 AT1R 的上调,降低 ACE 的活性和 Ang II 的浓度。这些结果提示,AGEs 可能通过 PI3-K/Akt 信号通路激活足细胞内的 RAS。足细胞内产生的 Ang II 又可激活足细胞内的 PI3-K/Akt 信号通路,导致足细胞的进一步损伤,提示足细胞内 RAS 与 PI3-K/Akt 之间可能存在 cross-talk,加速肾脏疾病的进程。

为了进一步观察足细胞内 RAS 激活对足细胞自身产生的损伤效应,我们观察足细胞粘附性的改变,结果发现 AGEs 可明显降低足细胞的粘附性,使用 LY294002 抑制 RAS 的激活或直接预氯沙坦、卡托普利阻断 RAS 后,可见足细胞的粘附性明显改善。有研究<sup>[11]</sup>报道,AGEs 能通过 RAGE-ERK/MAPK 途径使平滑肌细胞 chymase 表达增加,从而使平滑肌细胞内的 Ang II 产生增加,但研究<sup>[1]</sup>报道小鼠足细胞不存在 chymase 途径,或者经 chymase 生成的 Ang II 非常少。本研究发现 chymase 抑制剂 chymastatin 并不能改善 AGEs 介导的足细胞粘附性的下降,提示 AGEs 可能主要通过 ACE 途径增加 Ang II 的生成。Bondeva 等<sup>[12]</sup>发现 AGEs 通过抑制神经纤毛蛋白-1 降低足细胞粘附性。本研究发现氯沙坦可以减轻 AGEs 介导的足细胞粘附性的下降,而 Han 等<sup>[13]</sup>研究发现 Ang II 可通过上调足细胞整合素连接激酶的表达降低粘附性,而厄贝沙坦通过下调整合素连接激酶表达可减轻足细胞损伤<sup>[14]</sup>,这些结果提示 AGEs 可能通过激活足细胞内的 RAS,降低足细胞粘附性。Macconi 等<sup>[15]</sup>研究发现 Ang II 影响足细胞紧密连接蛋白 ZO-1 的重分布和 F-actin 的重构,破坏足细胞的连接,导致蛋白尿。这些结果提示,足细胞内 RAS 激活产生的 Ang II 可从多方面损伤足细胞,加速肾脏疾病的进展。

综上所述,AGEs 可通过 PI3-K/Akt 信号通路激活足细胞内的 RAS,并导致足细胞的粘附性下降。本研究为临床上使用 RAS 阻断剂治疗 DN 从发病机制上提供了理论依据,但需要在体内研究中进一步证实。

## 参考文献:

- [1] Velez J C, Bland A M, Arthur J M, *et al.* Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(1): F398 - F407.
- [2] 肖培林, 高崇翰, 范晋奇, 等. RAS 阻断剂对实验性高甲状腺素毒性兔心房电生理和离子通道表达的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(16): 1726 - 1730.
- [3] Price D A, Porter L E, Gordon M, *et al.* The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(11): 2382 - 2391.
- [4] Benndorf R A, Krebs C, Hirsch-Hoffmann B, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor deficiency aggravates renal injury and reduces survival in chronic kidney disease in mice[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(10): 1039 - 1049.
- [5] Hoffmann S, Podlich D, Hahnel B, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(6): 1475 - 1487.
- [6] Singh R, Singh A K, Leehey D J. A novel mechanism for angiotensin II formation in streptozotocin-diabetic rat glomeruli[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(6): F1183 - F1190.
- [7] Ruster C, Franke S, Wenzel U, *et al.* Podocytes of AT2 receptor knockout mice are protected from angiotensin II-mediated RAGE induction[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(4): 309 - 317.
- [8] Navar L G, Harrison-Bernard L M, Nishiyama A, *et al.* Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension[J]. *Hypertension*, 2002, 39(2 Pt 2): 316 - 322.
- [9] Zhang S L, To C, Chen X, *et al.* Essential role(s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor-beta1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(2): 302 - 312.
- [10] Martin M M, Buckenberger J A, Jiang J, *et al.* TGF-beta1 stimulates human AT1 receptor expression in lung fibroblasts by cross talk between the Smad, p38 MAPK, JNK, and PI3K signaling pathways[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3): L790 - L799.
- [11] Koka V, Wang W, Huang X R, *et al.* Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications[J]. *Circulation*, 2006, 113(10): 1353 - 1360.
- [12] Bondeva T, Wojciech S, Wolf G. Advanced glycation end products inhibit adhesion ability of differentiated podocytes in a neuropilin-1-dependent manner[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(4): F852 - F870.
- [13] Han S Y, Kang Y S, Jee Y H, *et al.* High glucose and angiotensin II increase beta1 integrin and integrin-linked kinase synthesis in cultured mouse podocytes[J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 323(2): 321 - 332.
- [14] Dai H Y, Zheng M, Tang R N, *et al.* Inhibition of integrin-linked kinase by angiotensin II receptor antagonist, irbesartan attenuates podocyte injury in diabetic rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 888 - 893.
- [15] Macconi D, Abbate M, Morigi M, *et al.* Permeable dysfunction of podocyte-podocyte contact upon angiotensin II unravels the molecular target for renoprotective intervention[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(4): 1073 - 1085.

(收稿:2013-02-16;修回:2013-03-16)

(编辑 龙亮)