

本文引文格式:罗莹慧,尤燕舞. 内皮糖蛋白在肾纤维化中的研究进展[J].

右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 354-358.

【医学综述】

内皮糖蛋白在肾纤维化中的研究进展

罗莹慧¹, 尤燕舞²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 广西医学科学院, 广西壮族自治区人民医院肾内科, 广西 南宁 530021)

摘要: 肾纤维化(renal fibrosis)是慢性肾脏病终末期的主要病理改变,是致病因素激活细胞因子和多条信号通路,使细胞外基质过度堆积从而破坏肾组织导致肾功能减退的过程。内皮糖蛋白(Endoglin, ENG)是一种I型跨膜糖蛋白,参与转化生长因子超家族信号通路,在胚胎发育、血管生成、肿瘤侵袭、组织纤维化等方面起作用。研究表明内皮糖蛋白在肾纤维化中存在异常表达,因此,本文将对内皮糖蛋白在肾纤维化中的相关作用进行综述,为延缓和治疗肾纤维化提供理论基础。

关键词: 内皮糖蛋白;肾纤维化;转化生长因子

中图分类号: R692.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)02-0354-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.033

近年来,慢性肾脏病患者的数量不断增加,慢性肾脏病高发生率和死亡率使其成为全球公共卫生重大课题之一。探索肾脏疾病发病机制、防治肾脏疾病是攻克慢性肾脏病的重中之重。肾纤维化是多种肾脏疾病的共同转归,也是慢性肾脏病的主要病理表现,是多因素、多靶点共同作用导致的肾脏改变。深入研究肾纤维化的机制有助于指导临床治疗,延缓和逆转肾脏损害进程。内皮糖蛋白(endoglin, ENG)是一种主要在内皮细胞上表达的I型跨膜糖蛋白,作为转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族的辅助受体,能参与调控血管生成、肿瘤侵袭、组织纤维化等过程。近年来有研究发现内皮糖蛋白在动物模型和肾脏疾病患者的血清、肾脏组织中存在异常表达,表明其在肾脏疾病的发生和演变过程中起到至关重要的作用,提示ENG有望成为肾脏疾病早期诊断和治疗的新靶点。本文将对ENG在肾纤维化中的作用进行综述,期望能为临床诊疗提供理论基础。

1 ENG的结构、分布及功能

1.1 ENG的结构 ENG最早是在1985年被人们识别,随后科学家对ENG进行了一系列的研究。ENG是分子量为180 KDa的同型二聚体跨膜糖蛋白,人类基因定位在9q34.11上,分子结构包括细胞外区域、疏水跨膜域和细胞质尾部^[1]。因构成细胞质尾部的氨基

酸数目不同,ENG分为L-ENG(含有47个氨基酸)和S-ENG(含有14个氨基酸)两种亚型^[2]。ENG的疏水跨膜域还可被膜结合蛋白酶基质金属蛋白酶-14(matrix metallo proteinase 14, MMP-14)、膜结合蛋白酶基质金属蛋白酶-12(matrix metallo proteinase 12, MMP-12)切割,形成可溶型的ENG(Sol-ENG)^[3-4]。

1.2 ENG的分布 ENG广泛分布于人体的多种细胞和组织中。研究显示,ENG主要表达于内皮细胞中,也在多种促纤维化细胞如肾脏成纤维细胞、心肌成纤维细胞等中表达^[5-7]。ENG的两种亚型在组织的分布有所差异,例如,L-ENG在内皮细胞的表达量较高,而S-ENG在肺部和肝脏中的表达量比在心脏、脾脏和表皮中的表达量高^[8],这可能是两种亚型发挥不同作用的基础。

1.3 ENG的功能 ENG在血管生成中起到至关重要的作用。1型遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia-1, HHT-1)的特点是全身毛细血管扩张及多器官动静脉血管畸形,ENG基因突变是HHT-1的发病机制之一^[9]。复发性静脉曲张的常见病因是新生血管形成,有研究发现ENG在复发性静脉曲张患者曲张静脉壁中的表达升高^[10]。ENG在肿瘤相关血管生成、诊断和预后等方面具有重大意义。SANDLUND J等^[11]发现ENG的表达量与

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860296)

第一作者简介: 罗莹慧(1997-),女,在读硕士研究生,医师,研究方向:狼疮性肾炎, E-mail: 943839172@qq.com

通讯作者简介: 尤燕舞(1977-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:慢性肾脏疾病基因、免疫及分子机制研究, E-mail: youyanwu@163.com

肾细胞癌 TNM 分期及预后存在显著负相关。ENG 可作为结直肠癌新生血管生成的标志物,与肿瘤侵袭有显著相关^[12]。ENG 还可发挥对器官的促纤维化作用。KAPUR N K 等^[7]在小鼠心力衰竭模型中观察到抑制 ENG 的活性可抑制 TGF β 1 信号传导,从而逆转小鼠右心室超负荷引起的心脏纤维化。HUANG Q 等^[13]发现 ENG 在腹膜透析患者的透析液中呈现高表达,并与腹膜组织纤维化水平有显著性相关,随后,他们在大鼠腹膜纤维化模型中也观察到 ENG 的表达上调,敲低 ENG 可抑制大鼠上皮一间充质转化及腹膜血管生成,延缓腹膜纤维化进程。系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种以局部或全身皮肤增厚和多器官纤维化为主要临床表现的自身免疫性疾病。有文献显示高水平的 sol-ENG 可能与 SSc 的毛细血管扩张以及皮肤和肺纤维化的发展有关,因 ENG 在激活不同的 TGF- β 途径中具有关键作用,从而与 SSc 的发病相关^[14]。这些研究均提示 ENG 在血管生成、肿瘤侵袭、纤维化疾病及免疫调节中发挥了关键作用,将为 ENG 在疾病发生机制的研究提供重要的依据和线索。

2 肾纤维化与 TGF- β /Smad 信号传导通路

肾纤维化主要表现为肾小球硬化、肾小管间质纤维化和肾实质丧失,是进展期肾脏病的共同转归,探索肾纤维化发病机制对慢性肾脏病的治疗具有重要意义。TGF- β /Smad 信号传导通路是肾纤维化发生的主要信号通路。TGF- β 超家族蛋白在不同组织中以高度依赖环境的方式调节不同的生物学反应,包括细胞增殖、分化、凋亡、免疫反应等^[15]。TGF- β 家族成员主要通过 I 型和 II 型跨膜受体的复合物结合来发挥其细胞作用。诸多研究已表明 TGF- β 表达上调可促进肾纤维化进程,而抑制 TGF- β 可延缓肾纤维化。比如,研究报道 IgA 肾病患者肾脏病理分级越高, TGF- β 的水平也呈升高趋势,并与 IgA 肾病患者 24 h 尿蛋白、血清肌酐、eGFR 等临床指标以及肾纤维化面积呈显著正相关^[16]。LIANG X Y 等^[17]在实验中观察到 TGF- β 抗体可通过防止足细胞全部从基底膜脱落来改善肾炎小鼠模型中的肾小球纤维化。肾纤维化是一个复杂的动态过程,当肾脏受到损伤时,机体内大量的炎症细胞激活并开始启动促炎级联反应,企图修复损伤。肾脏持续损伤后, TGF- β 活化,并与细胞膜上的 T β R 特异性结合,在细胞膜上形成异源复合物,使得 Smad2/3 磷酸化, Smad2/3 活化后与 Smad4 结合形成 R-Smad-Smad4 复合物转入细胞核内,在体内形成炎症反应^[18]。促炎环境使得各种来源的成纤维细胞开始活化和扩增,产生和沉积大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),同时上皮细胞、系膜细胞、足细胞等肾脏固有细胞直接受损,导致肾单位肾萎缩和微

血管稀疏,最终导致肾实质的最终破坏和肾功能的丧失^[19]。为改善肾脏功能、延缓肾纤维化进程,有必要深入研究 TGF- β 及其下游信号通路。

3 ENG 与肾纤维化

3.1 ENG 参与肾纤维化的经典通路 TGF- β /Smad 信号传导通路作为肾纤维化的经典通路已被大众认可,而 ENG 作为 TGF- β 信号通路的一员,极大可能是促进肾纤维化的关键因子,有望成为治疗肾纤维化的关键靶点。作为 TGF- β 的 III 型辅助受体, ENG 能够与 TGF- β 信号传导受体结合形成异型受体复合物,当 T β R-II 存在时, ENG 以高亲和力结合 TGF- β 1、TGF- β 3,并调节 TGF- β 信号受体磷酸化状态以及内皮细胞中下游 Smad 依赖和 Smad 非依赖信号,从而在细胞中对平衡 TGF- β 信号方面发挥重要作用^[20]。在不同的细胞类型中, ENG 的两种亚型可通过调节 TGF- β /ALK/Smads 信号通路来发挥生物学功能。研究显示,内皮细胞中 L-ENG 倾向通过 TGF- β /ALK1/Smad1/5/8 途径促进内皮细胞增殖、迁移和 ECM 降解,而 S-ENG 倾向通过 TGF- β /ALK5/Smad2/3 途径上调 ECM、1 型纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)和血小板源性生长因子-B(platelet-derived growth factor-B, PDGF-B)等因子的表达,发挥抑制内皮细胞增殖和迁移的作用^[21]。VELASCO S 等^[22]对过表达 L-ENG、S-ENG 的大鼠成肌细胞进行研究,同样发现两种亚型是以不同途径调节 TGF- β 信号传导。

现有大部分研究表明 ENG 可通过 TGF- β /Smad 通路促进肾纤维化进程,但也有少数研究发现 ENG 在肾纤维化中起负性调控作用。DIEZ-MARQUES L 等^[23]研究发现人肾小球系膜细胞中过表达 ENG 均可导致 ECM 表达下降,且经 TGF- β 诱导后的成纤维细胞胶原蛋白合成水平明显减少,该结果提示 ENG 可能参与了 TGF- β 介导的系膜细胞 ECM 合成的负性调节。对此,有学者指出^[22], ENG 对肾纤维化的促进或抑制作用机制可能是由于在不同刺激、不同细胞类型及环境等因素的影响下, ENG 的两种亚型差异调节不同的 TGF- β 信号传导所致,是一个复杂的生物学过程,有待进一步探索。

3.2 ENG 参与 RAS 系统活化诱导肾纤维化 单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)诱导的肾纤维化模型可使 RAS 系统激活从而导致 ENG 表达升高^[24]。CHEN K 等^[25]在对心脏成纤维细胞的体外研究中发现,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)作为 RAS 系统的一员,可通过刺激 ENG 过表达,从而增加胶原蛋白 I 的水平,调节心脏成纤维细胞中的促纤维化作用,使用血管紧张素受体阻滞剂可消

除 Ang II 诱导的 ENG 过表达。这表明 ENG 参与了 RAS 系统的活化,从而发挥促纤维化作用。因此抑制 RAS 系统可能下调 ENG 水平从而延缓肾纤维化。

3.3 缺氧诱导 ENG 上调促进肾纤维化 近年来研究发现缺氧作为一种致病因素,可促使器官和组织纤维化进程。在肾脏中缺氧可诱导多条信号通路从而发挥促肾纤维化作用。一些研究发现在缺氧条件下内皮细胞中 ENG 表达上调,随后 HAARMANN A 等^[26]对脑内皮细胞进行复氧试验,观察到 ENG 从细胞中脱落,减少了 ENG 的表达水平,表明缺氧可调节 ENG 的生成。LI C G 等^[27]发现无论 TGF- β 是否存在,缺氧均可以激活内皮细胞 ENG 基因启动子,并增强 ENG mRNA 转录和蛋白质翻译,并发挥抗凋亡作用。这提示缺氧独立于 TGF- β 信号通路从而调控 ENG 的表达。

3.4 ENG 在肾纤维化疾病中的表达

3.4.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者常见的慢性微血管病变,也是全世界慢性肾脏病和终末期肾脏病的首要病因。DN 早期可出现微量蛋白尿,随着病情进展,可出现进行性肾功能下降、肾小球 ECM 扩张及肾间质纤维化等改变。EKIZ-BILIR B 等^[28]将 96 例 DN 患者与 35 例健康对照者进行对比,观察到 DN 患者的 ENG 水平高于健康对照组,且 DN 患者的 ENG 水平也高于尿蛋白阴性的糖尿病患者。GERRITS T 等^[6]的研究也指出,在 DN 患者肾间质中发现 ENG 的表达增高,其水平与患者估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、肌酐水平、收缩压及肾小管萎缩与间质纤维化评分(interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA)相关,并且 ENG 的表达水平与肾间质纤维化的程度呈正相关。随后,该课题组敲低肾脏成纤维细胞中 ENG 的表达,发现 ENG 低表达可抑制 TGF- β 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化以及 TGF- β 下游促纤维化靶基因 CTGF 和 SERPINE1 的产生。这说明高水平的 ENG 可促进肾纤维化,且 ENG 可通过激活 TGF- β 信号通过调控肾纤维化水平。近年来也有研究表示 ENG 可通过调节内皮细胞的活化和炎症参与 DN 发病。BUS P 等^[29]在 1 型糖尿病小鼠模型中观察到小鼠肾小球 ENG 表达增加,ENG 在血管细胞黏附分子 VEGF-A 的诱导下可使内皮细胞活化和单核细胞黏附增加,而下调 ENG 表达可以通过增加 AKt 磷酸化水平来减少 VEGF-A 诱导的内皮细胞活化标志物的形成和单核细胞黏附因子的上调。此外,该研究还表明 ENG 表达与 DN 患者的肾小球 VCAM-1 水平呈正相关。以上研究表明 ENG 对 DN 有重要的诊断和治疗价值,靶向 ENG 可能是 DN

治疗的新策略。

3.4.2 梗阻性肾病 梗阻性肾病(obstructive nephropathy, ON)是临床上常见的慢性肾脏病原因之一。由于先天或继发性泌尿系梗阻,使集合系统静水压升高,肾血流量和肾小球滤过率下降,最终导致肾功能下降和肾脏纤维化改变,解除肾脏梗阻是治疗 ON 的主要方式。但有研究显示部分患者即使梗阻解除后也无法使肾功能恢复和延缓肾纤维化进程^[30]。因此,明确梗阻性肾病肾纤维化的机制对治疗至关重要。近年来有研究发现梗阻性肾脏模型中 ENG 的表达存在异常。UO 诱导大鼠肾纤维化的过程中发现 ENG 的上调水平与 TGF- β 1 升高水平一致^[31]。TURCZYN A 等^[32]发现先天性梗阻性肾病所致肾纤维化改变的患儿尿液中 ENG 的表达上调,而健康对照组儿童的尿液并未观察到相同改变。以上研究均显示 ENG 参与了 ON 的发生发展过程,可能是 ON 潜在的诊断和治疗靶点。而 ENG 的两种亚型在 UO 模型中发挥了不同作用。Bárbara 课题组通过建立单侧输尿管梗阻所致肾纤维小鼠模型,发现 L-ENG 过表达(L-ENG+)的转基因小鼠与野生型(WT)小鼠相比,L-ENG+小鼠的梗阻肾脏中 I 型胶原蛋白和纤连蛋白的表达水平显著升高,且观察到 Smad1 和 Smad3 磷酸化水平也显著高于 WT 小鼠,说明 L-ENG 通过活化 TGF- β /Smad1/3 信号通路,导致成纤维细胞合成胶原蛋白和纤连蛋白增加,从而导致肾纤维化改变^[33]。随后,该课题发现,与 WT 同窝小鼠相比,S-ENG 过表达(S-ENG+)小鼠的阻塞肾脏中炎症浸润、间质细胞证实和肾小管间质纤维化水平较少,且 Smad1 和 Smad2/3 途径的激活也较少。这提示 S-ENG 过表达可减少 UO 诱导的肾纤维化以及 Smads 途径的活化^[34]。由此可以推断在梗阻性肾病模型中,ENG 介导的肾纤维化诱导取决于其细胞质尾部结构域。

3.4.3 急性肾损伤 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种由各种病因引起短时间内肾功能急剧下降而出现的临床综合征。缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)可引起急性肾小管坏死和慢性肾功能恶化,因此常用于构建 AKI 模型。早有研究指出,IR 动物模型中 ENG 的表达升高,随着 IR 时间的延长,ENG 的表达从局限在血管内皮细胞到肾间质纤维化,而 ENG 单倍体不足小鼠较野生型小鼠肾脏受损程度较小^[35]。同样地,有学者指出,妊娠期 HELLP 综合征患者所致 AKI 进程中,sENG 在血浆中的表达水平也显著升高^[36]。这提示 ENG 参与了 AKI 的发生发展,ENG 水平的升高有可能提示 AKI 发生。但目前关于 ENG 与 AKI 的研究较少,仍需大量的研究来进一步评估。

3.4.4 狼疮性肾炎 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)累及肾脏的改变,若不能尽早干预,部分 LN 患者会进展至终末期肾病。因此早期识别 LN 对治疗至关重要。卢俊玲^[37]通过使用全蛋白 TMT 标记定量蛋白质组学分析新发的 LN 患者和健康对照组的血液、尿液外泌体中的差异蛋白质,发现 LN 患者尿液外泌体中 ENG 的表达量显著升高,且与临床指标补体 C3、C4 呈显著负相关,这提示 ENG 具有成为 LN 新型生物标志物的潜力,对评估 LN 的疾病活动度具有重要意义,有待进一步的研究加以阐明。

4 总结与展望

ENG 作为 TGF- β 信号通路的辅助受体,在血管生成、肿瘤侵袭、组织纤维化等方面起到关键作用。近年来越来越多的研究发现 ENG 与肾纤维化密切相关,深入研究 ENG 对肾纤维化的调控机制对肾脏疾病的诊疗、预后能起到重要作用。从现有研究来看,ENG 调节肾纤维化是一个多因素、多机制共同作用的过程,但目前关于 ENG 参与肾纤维化的作用机制研究还较少,且多集中在动物实验层面,阐明 ENG 在肾纤维化中的确切作用以及参与调节的具体途径,仍需要进一步研究。总体而言,ENG 与肾纤维化的演变有着密不可分的关系,有望成为肾脏疾病纤维化进程中的预测因子和治疗靶点,为延缓肾纤维化提供新的思路。

参考文献:

[1] KIM S K, HENEN M A, HINCK A P. Structural biology of betaglycan and endoglin, membrane-bound co-receptors of the TGF-beta family[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(17):1547-1558.

[2] 李炳轩, 黄涛. 内皮联蛋白在血管生成中的调控机制及作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(7):858-864.

[3] ZHANG X H, ZHANG H Y, LU S, et al. MMP-14 aggravates onset of severe preeclampsia by mediating soluble endoglin release[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5):1209-1215.

[4] ARISTORENA M, GALLARDO-VARA E, VICEN M, et al. MMP-12, secreted by pro-inflammatory macrophages, targets endoglin in human macrophages and endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):3107.

[5] TRIPSKA K, IGREJA SÁ I G, VASINOVA M, et al. Monoclonal anti-endoglin antibody TRC105 (carotuximab) prevents hypercholesterolemia and hyperglycemia-induced endothelial dysfunction in human aortic endothelial cells[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:845918.

[6] GERRITS T, ZANDBERGEN M, WOLTERBEEK R, et al. Endoglin promotes myofibroblast differentiation and

extracellular matrix production in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7713.

[7] KAPUR N K, WILSON S, YUNIS A A, et al. Reduced endoglin activity limits cardiac fibrosis and improves survival in heart failure[J]. *Circulation*, 2012, 125(22):2728-2738.

[8] WESTPHAL J R, WILLEMS H W, SCHALKWIJK C J, et al. A new 180-kDa dermal endothelial cell activation antigen: in vitro and in situ characteristics[J]. *J Invest Dermatol*, 1993, 100(1):27-34.

[9] RUIZ-LLORENTE L, GALLARDO-VARA E, ROSSI E, et al. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(10):933-947.

[10] SÁNCHEZ F, MARTÍNEZ J, MÉNDEZ-GARCIA L, et al. Endoglin and other angiogenesis markers in recurrent varicose veins[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(4):528.

[11] SANDLUND J, HEDBERG Y, BERGH A, et al. Endoglin (CD105) expression in human renal cell carcinoma [J]. *BJU Int*, 2006, 97(4):706-710.

[12] NOGUES A, GALLARDO-VARA E, ZAFRA M P, et al. Endoglin (CD105) and VEGF as potential angiogenic and dissemination markers for colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):99.

[13] HUANG Q, XIAO R, LU J, et al. Endoglin aggravates peritoneal fibrosis by regulating the activation of TGF- β /ALK/Smads signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:973182.

[14] GRIGNASCHI S, SBALCHIERO A, SPINOZZI G, et al. Endoglin and systemic sclerosis: a PRISMA-driven systematic review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:964526.

[15] NICKEL J, TEN DIJKE P, MUELLER T D. TGF- β family co-receptor function and signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1):12-36.

[16] YANG M, LIU J W, ZHANG Y T, et al. The role of renal macrophage, AIM, and TGF- β 1 expression in renal fibrosis progression in IgAN patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:646650.

[17] LIANG X Y, SCHNAPER H W, MATSUSAKA T, et al. Anti-TGF- β antibody, 1D11, ameliorates glomerular fibrosis in mouse models after the onset of proteinuria [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155534.

[18] TANG P M K, ZHANG Y Y, MAK T S K, et al. Transforming growth factor- β signalling in renal fibrosis: from Smads to non-coding RNAs [J]. *J Physiol*, 2018, 596(16):3493-3503.

[19] CHEN Y T, JHAO P Y, HUNG C T, et al. Endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes renal fibrosis by enforcing TGF- β signaling in kidney fibroblasts [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5):e143645.

- [20] MUNOZ-FELIX J M, OUJO B, LOPEZ-NOVOA J M. The role of endoglin in kidney fibrosis[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2014, 16: e18.
- [21] 肖蕊, 王海萍, 王荣, 等. 内皮糖蛋白在维持性腹膜透析患者腹膜血管新生以及纤维化中作用的研究进展[J]. *老年医学研究*, 2022, 3(1): 47-52.
- [22] VELASCO S, ALVAREZ-MUNOZ P, PERICACHO M, et al. L- and S-endoglin differentially modulate TGF- β signaling mediated by ALK1 and ALK5 in L6E9 myoblasts[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 6): 913-919.
- [23] DIEZ-MARQUES L, ORTEGA-VELAZQUEZ R, LANGA C, et al. Expression of endoglin in human mesangial cells: modulation of extracellular matrix synthesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1587(1): 36-44.
- [24] RODRIGUEZ-PENA A, ELENO N, DUWELL A, et al. Endoglin upregulation during experimental renal interstitial fibrosis in mice[J]. *Hypertension*, 2002, 40(5): 713-720.
- [25] CHEN K, MEHTA J L, LI D Y, et al. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II[J]. *Circ Res*, 2004, 95(12): 1167-1173.
- [26] HAARMANN A, ZIMMERMANN L, BIEBER M, et al. Regulation and release of vasoactive endoglin by brain endothelium in response to hypoxia/reoxygenation in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7085.
- [27] LI C G, ISSA R, KUMAR P, et al. CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 13): 2677-2685.
- [28] EKIZ-BILIR B, BILIR B, AYDRN M, et al. Evaluation of endocan and endoglin levels in chronic kidney disease due to diabetes mellitus[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1): 86-91.
- [29] BUS P, GERRITS T, HEEMSKERK S, et al. Endoglin mediates vascular endothelial growth factor- α -induced endothelial cell activation by regulating akt signaling[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(12): 2924-2935.
- [30] NAGALAKSHRNI V K, LI M H, SHAH S, et al. Changes in cell fate determine the regenerative and functional capacity of the developing kidney before and after release of obstruction[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(23): 2519-2545.
- [31] PRIETO M, RODRIGUEZ-PENA A B, DUWELL A, et al. Temporal changes in renal endoglin and TGF- β 1 expression following ureteral obstruction in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2005, 61(3): 457-467.
- [32] TURCZYN A, PANCZYK-TOMASZEWSKA M, KRZEMIEN G, et al. The usefulness of urinary periostin, cytokeratin-18, and endoglin for diagnosing renal fibrosis in children with congenital obstructive nephropathy [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 4899.
- [33] OUJO B, MUÑOZ-FÉELIX J M, ARÉVALO M, et al. L-Endoglin overexpression increases renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110365.
- [34] MUNOZ-FELIX J M, PEREZ-ROQUE L, NUNEZ-GOMEZ E, et al. Overexpression of the short endoglin isoform reduces renal fibrosis and inflammation after unilateral ureteral obstruction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1801-1814.
- [35] DOCHERTY N G, LOPEZ-NOVOA J M, AREVALO M, et al. Endoglin regulates renal ischaemia-reperfusion injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8): 2106-2119.
- [36] SZCZEPANSKI J, SPENCER S K, GRIFFIN A, et al. Acute kidney injury during pregnancy leads to increased sFlt-1 and sEng and decreased renal T regulatory cells in pregnant rats with HELLP syndrome[J]. *Biol Sex Differ*, 2020, 11(1): 54.
- [37] 卢俊玲. 基于外泌体全蛋白 TMT 标记定量蛋白质组学筛选狼疮性肾炎生物学标记物[D]. 百色: 右江民族医学院, 2021.

收稿日期: 2022-11-18; 修回日期: 2022-12-20