

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.030

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.030

· 综述 ·

肾小球壁层上皮细胞作为前体细胞分化为足细胞的研究进展

薛汝群 综述 刘学光 审校

(复旦大学基础医学院病理学系, 上海 200032)

[摘要] 肾小球壁层上皮细胞(parietal epithelial cells, PECs)是内衬于鲍曼囊(肾小球囊)的一层扁平上皮,与足细胞来源于同一细胞谱系,在成熟肾中两者解剖关系邻近,是备受关注的具备向足细胞分化潜能的“前体细胞”。近年研究发现在正常肾及以足细胞损伤为特征的肾病动物模型和人肾小球疾病中,PECs可向足细胞表型发生转化,且Wilms肿瘤抑制基因(Wilms' tumor 1, WT-1), Notch, Wnt/ β -catenin, miR-193a及生长阻滞特异性蛋白1(growth arrest-specific protein 1, Gas1)等信号通路发挥重要调控作用。

[关键词] 肾小球; 壁层上皮细胞; 足细胞; 前体细胞

Research progress in differentiation of parietal epithelial cells as progenitor cells into podocytes

XUE Ruqun, LIU Xueguang

(Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Glomerular parietal epithelial cells (PECs) is squamous epithelium which lines along Bowman's capsule. During normal glomerulogenesis, PECs and podocytes derive from the metanephric mesenchyme, induced by the ureteric bud. Recent studies identify a role of PECs as stem or progenitor cells for podocytes in normal kidney or in podocyte-injured animal models and human glomerular disorders. A few signaling molecules such as Wilms' tumor 1 (WT-1), Notch, Wnt/ β -catenin, miR-193a, and growth arrest-specific protein 1 (Gas1) have been implicated in the regulation of PECs differentiation into podocytes.

Keywords glomerulus; parietal epithelial cells; podocytes; progenitor cell

足细胞构成肾小球滤过膜最外一层,其损伤及丢失是表现为蛋白尿的肾小球疾病的中心事件^[1]。足细胞属终末分化细胞,自身不能增生,因此寻找能够分化为足细胞的前体细胞以缓解疾病进展,已成为近年肾研究领域的重要内容。肾小

球壁层上皮细胞(parietal epithelial cells, PECs)是内衬于鲍曼囊的一层扁平上皮,与足细胞均来源于后肾间充质干细胞^[2],且两者解剖位置毗邻。近年研究^[1-4]发现:在以足细胞损伤为特征的肾病动物模型和人肾小球疾病中,PECs可共表达足细胞

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-09

通信作者 (Corresponding author): 刘学光, Email: glxg69@shmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81100505)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100505).

标志蛋白, 因此PECs已成为备受关注的具备足细胞分化潜能的前体细胞。

1 PECs的结构和功能

1.1 在肾发生中的PECs分化

在肾发生过程中, 后肾间充质干细胞在输尿管芽的诱导下, 首先形成原始上皮集落, 随后逐渐获得上皮细胞表型, 形成肾单位发育的初始结构——肾囊泡, 后者经一系列内陷、延长形成S形小体。在从S形小体发育成为肾小球毛细血管祥的过程中, 部分上皮细胞内衬于鲍曼囊构成PECs; 部分上皮细胞则上调足细胞特异性基因[包括转录因子Wilms肿瘤抑制基因(Wilms' tumor 1, WT-1)及其下游细胞骨架蛋白synaptopodin, nephrin, podocalyxin等]及细胞周期抑制蛋白p27的表达, 进而分化为足细胞^[4]。

1.2 细胞形态

在生理条件下, PECs胞体呈扁平状, 厚度0.1~0.3 μm , 其含核部位厚度达2.0~3.5 μm , 其胞体表面密布微绒毛且有0~2根纤毛^[2,4-5]。相邻PECs胞体顶面之间存在结构复杂的紧密连接。PECs在肾小球尿极端与近端肾小管上皮细胞之间存在细胞连接, 在血管极端则延续与足细胞相连^[2]。

1.3 PECs活化

处于生理状态的PECs增生能力低下; 但在疾病状态下, 包括新月体性肾小球肾炎(crescentic glomerulonephritis, CreGN)、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)等多种肾小球肾炎中, PECs呈活化状态, 形态学表现为胞体增大、胞浆内空泡及蛋白滴形成, 并发生增生、迁移增强及分泌细胞外基质等生物学行为, 进而导致肾小球发生粘连、节段性硬化乃至全球性硬化^[1-6]。

活化的PECs(activated PECs, aPECs)在分子水平上高表达CD44^[7-8]及磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)^[6,8]。CD44是一种细胞表面糖蛋白, 在细胞分化、迁移及细胞-基质相互作用中发挥关键调控作用。ERK发生磷酸化后进入细胞核, 与细胞增殖与分化密切相关。在正常肾小球中CD44与p-ERK的免疫染色均为阴性, 但在CreGN及FSGS的aPECs中呈高表达^[6-8]。在应用CD44缺陷型小鼠所建立的CreGN^[7]及小鼠FSGS模型^[7-8]

中, PECs增生、PECs从鲍曼囊迁移至毛细血管祥的比例及动物尿蛋白水平和肾小球硬化程度均显著低于野生型。在体外培养PECs中, 过表达CD44显著促进PECs迁移及IV型胶原(CoIV)表达, 该效应可进一步被p-ERK增强^[7-8]。最近临床研究^[9]显示: PECs表达CD44的阳性率是原发性FSGS患者肾功能恶化的重要病理性指标。然而, 共表达足细胞标志蛋白的PECs并不表达CD44及p-ERK^[10]。提示高表达CD44/p-ERK的aPECs与肾小球硬化密切相关, 而发生分化的PECs可能是一种修复机制。

2 有关PECs分化的研究方法

2.1 双重免疫染色

双重免疫染色被广泛应用于有关PECs分化的体内外研究, 尤其对人体肾活检组织的研究, 观察是否存在共表达足细胞特异性标志蛋白(包括WT-1, P57, synaptopodin, nephrin, podocin等)及PECs特异性标志蛋白(包括claudin-1, PAX2, PAX8等)的细胞。该方法成熟, 操作相对简单, 结果清晰, 但无法对双重染色阳性细胞进行溯源; 若结合其他标志蛋白行三重或多重免疫染色, 技术相对复杂。

2.2 细胞谱系示踪技术(lineage tracing)

细胞谱系示踪的基本原理是利用可遗传分子进行标记、识别某种特定的细胞及其后代细胞, 该技术由3大要素构成: 启动子(promoter)、开关(switch)和报告子(reporter)^[11]。被用来示踪的报告子常用者包括 β -半乳糖苷酶或荧光蛋白, 由于其报告基因仅在靶细胞及其后代细胞中转录及表达, 因此容易确定后代细胞的数量、细胞定位及其分化状态。开关通常是经药物诱导进行调控、识别特定基因序列loxP位点的Cre重组酶(Cre); 将loxP位点人为插入报告基因的构建体中, Cre切除位于两个loxP位点之间的DNA序列并将构建体的两个末端重新连结。含有靶细胞特异性基因的启动子被融合至报告基因构建体中, 故启动子仅在靶细胞内有活性, 可通过调控Cre活性使其仅以药物诱导的方式发生转录。一旦发生由Cre介导的DNA切除和启动子活化, 即可观察到报告基因的表达。例如: 由Cre所介导的双荧光报告子——膜番茄红/膜绿色(the membrane Tomato/membrane Green, mT/mG)转基因小鼠模型, mT编码序列的两侧存在两个loxP位点, 在Cre剪切之前靶细胞表

达膜结合的荧光番茄红蛋白质, 在Cre剪切之后则表达mT下游的膜结合绿色荧光蛋白(GFP), 从而将红色荧光转化为绿色。这两种膜结合荧光蛋白能够清晰标记细胞轮廓、突出膜结构, 使精细的细胞突起可视化, 因此是研究足细胞和PECs分化的理想工具。

细胞谱系示踪技术能准确描述干细胞和/或前体细胞及其后代细胞的生物学行为, 已越来越多地应用于对肾损伤及修复的病理生理机制的阐明, 因此是肾研究领域的强有力工具。但该技术也有其局限性, 例如药物诱导的时间和方式、动物的健康状态、启动子的活性等均影响基因重组和细胞标记的效率, 因此应根据所选择的启动子、开关、报告子的特性, 对所获结果进行仔细分析。

3 生理条件下 PECs 向足细胞分化的潜能

人青春期时足细胞数量增长可达20%^[12]。Appel等^[13]通过特异性标记PECs的转基因小鼠模型发现: 出生后7 d时被标记细胞(PECs)即出现于肾小球毛细血管祥内, 直至出生后12 d时被标记的细胞数量逐渐增多, 且共表达足细胞标志蛋白(nephrin, synaptopodin, WT-1)。Wanner等^[14]应用mT/mG转基因小鼠以mG标记PECs, 从胚胎期8.5 d至出生后28 d经强力霉素诱导后, 发现出生后1 d即存在mG标记的成熟足细胞, 在出生后28 d时占有足细胞数量的1%, 提示在幼年肾中, PECs可迁移至毛细血管祥分化为成熟足细胞。

随年龄增长, 正常成人^[15]及成年啮齿类动物的足细胞数量均有所减少^[1,6,16-17], 该过程伴随着PECs增生及计数增多, 且共表达足细胞标志蛋白的PECs数量亦逐渐增多。近年, 位于成人肾小球尿极端的PECs亚群被证实具有前体细胞的功能。对正常成人肾的双重免疫染色研究发现: PECs可分为3个具有不同分子表型的亚群^[18]: 分布于肾小球尿极端的PECs表达干细胞标志分子CD133和CD24, 但不表达足细胞标志蛋白如巢蛋白(nestin)和podocalyxin(PDX), 该PECs亚群(CD133⁺CD24⁺PDX⁻)经体外诱导可分化为足细胞和肾小管上皮细胞; 分布于尿极与血管极之间的PECs不仅表达干细胞标志分子, 而且表达足细胞标志蛋白, 该PECs亚群(CD133⁺CD24⁺PDX⁺)仅能被诱导分化为足细胞; 此外, 分布于肾小球血管极的PECs不表达CD133和CD24, 但表达上述足细胞标志蛋白, 此类PECs(CD133⁻CD24⁻PDX⁺)

具有成熟足细胞的绝大部分特点, 且不能增生或分化。分离上述3种PECs亚群分别输入阿霉素性小鼠FSGS模型体内, 仅PECs(CD133⁺CD24⁺PDX⁻)能够减轻蛋白尿并改善肾小球及肾小管损伤^[18]。Kietzmann等^[19]分离纯化成人肾中表达干细胞标志物CD133/CD24/Oct-4/Bmi-1的PECs亚群(hPECs), 体外培养显示高增殖能力; 在培养基中添加维生素D3、视黄酸、地塞米松等的培养条件下, 该细胞停止增殖, 细胞体增大伴较多细胞质突起形成, 且表达足细胞标志蛋白。提示在成年肾中, PECs可作为前体细胞分化为成熟足细胞且补充受损足细胞的重要潜能。

4 病理条件下 PECs 分化为足细胞的潜能

足细胞受损及丢失导致PECs发生活化、基质分泌增多, 是导致肾小球发生硬化的关键因素^[2,20]。多种肾小球肾炎可见足细胞不同程度丢失, 其中以足细胞广泛丢失的原发性FSGS最为典型。

学者们应用双重免疫染色显示: 多种人体肾小球疾病或动物模型体内存在共表达足细胞标志蛋白及PECs标志蛋白的细胞。Ohse等^[21]在TGF- β 1转基因小鼠模型、阿霉素所致FSGS小鼠模型、抗GBM病(1型CreGN)小鼠模型中发现: 分布于肾小球毛细血管祥内的双重染色阳性的细胞数量显著增多。当分别应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)^[22]或维甲酸^[23]治疗CreGN动物模型、应用ACEI^[24]或激素^[25]治疗FSGS小鼠模型、或者改善DN动物模型的糖代谢^[26-27]时, 肾小球内呈双重染色阳性的细胞数量显著增多, 同时伴有蛋白尿、肾功能及肾组织形态的显著改善, 而足细胞不表达细胞增殖标志物(如Ki-67, BrdU)。 α/β -干扰素抑制体外培养hPECs向足细胞的分化, 且加重阿霉素所致FSGS小鼠的肾小球炎症和蛋白尿水平^[28]。以上研究提示足细胞损伤性肾小球疾病的病程缓解与PECs向足细胞分化密切相关。

应用特异性标记PECs或足细胞的转基因小鼠模型发现: 在疾病状态下PECs分化为成熟足细胞且成熟足细胞自身不发生增生, 与前述双重免疫染色结果一致。Kaverina等^[29]应用ZsGreen报告基因永久标记足细胞并建立FSGS小鼠模型, 疾病早期(7 d)ZsGreen荧光表达下降, 提示足细胞数量显著减少; 疾病恢复期(28 d)或应用ACEI进行治疗时, p57/synaptopodin/podocin染色显示足细胞数

量有所恢复, 但ZsGreen荧光表达并无明显恢复, 且细胞增殖标志物BrdU表达阴性, 提示所增加的足细胞并非来源于足细胞自身增生。最近, Eng等^[10]等应用永久标记PECs的成年PEC-rtTA/LC1/R26报告基因小鼠研究发现: 正常小鼠中PECs仅定位于鲍曼囊; 在所构建的FSGS模型中, 随着病程进展, 位于毛细血管祥内的PECs数量呈进行性增多, 其在疾病早期(7, 14 d)表达活化标志物CD44/p-ERK, 在疾病恢复期(28 d)则共表达足细胞标志蛋白, 且伴随足细胞计数显著增加, 以及动物尿蛋白和肾组织形态的明显改善; 位于毛细血管祥内的PECs及足细胞均不表达BrdU。以上研究结果提示: 当足细胞大量丢失时, PECs可迁移至毛细血管祥且发生表型变化, 疾病早期时主要为活化状态、促进肾小球硬化, 恢复期时则分化为足细胞, 发挥补充受损足细胞、促进疾病修复的作用。

5 PECs作为足细胞“前体细胞”发挥作用的分子机制

5.1 WT-1

转录因子WT-1编码含有4个锌指结构的核蛋白, 后者可与DNA/RNA结合, 所介导的信号通路是肾正常发育的关键调控因素^[30]。在肾发生的S形小体阶段, WT-1表达上调, 通过诱导PECs表达足细胞特异性骨架蛋白(synaptopodin/nephrin/podocalyxin等), 且同时抑制Pax-2及Wnt/ β -catenin信号转导, 促使PECs向成熟足细胞分化^[30]。

在正常成年肾中, WT-1仅表达于足细胞。在多种足细胞损伤性肾小球肾炎中, PECs向足细胞分化的过程均伴随WT-1及其下游靶基因包括足细胞特异性骨架蛋白表达的显著上调^[1-4]。提示WT-1可能是众多调控PECs分化的信号转导通路的枢纽中心。

5.2 Notch 信号通路

Notch信号通路分布广泛、高度保守, 通过相邻细胞之间的相互作用调控前体细胞或干细胞的分化。哺乳动物有4个跨膜受体(Notch1/2/3/4)和5个跨膜配体(Dll-1/3/4, Jagged-1/2)。配体与受体结合后激活该信号通路, Notch胞内功能域(NICC)被 γ 分泌酶水解并向核内转位, 从而促进下游靶基因(Hes, Hey等)的转录。

在肾发生过程中, S形小体的上皮细胞(PECs及足细胞的前体细胞)表达Notch1/2及其下游转

录因子Hes1/Hey1, 但在其终末分化过程中则表达下调; 当处于分化过程或分化成熟的足细胞中Notch信号通路被激活时, 肾小球病变分别表现为弥漫性系膜硬化或FSGS^[31]。在足细胞进行性丢失的塌陷性FSGS转基因小鼠模型中, 由PECs活化、增生所形成假新月体中Notch1/Jagged1/Hes1表达显著上调; 在体外培养hPECs中, 活化Notch信号通路可显著促进迁移及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物(包括 α -SMA, vimentin, Snail1)的表达^[32]。

Notch信号通路亦参与调控成体肾脏中PECs向足细胞的分化。体外研究显示: Notch活化可促使hPECs进入细胞周期S期而增生; 持续下调Notch可抑制hPECs增生并获得足细胞表型^[33]。体内研究^[33]显示: 正常成人肾中, Notch信号通路经免疫染色为阴性; 但在狼疮性肾炎及FSGS患者或阿霉素所致FSGS小鼠模型中, PECs高表达Notch3/Hes1, 且伴有明显增生; 在FSGS小鼠的病变修复阶段应用Notch通路抑制剂DAPT, 可显著抑制PECs增生、加重动物尿蛋白和肾小球硬化程度。提示Notch信号通路通过调控PECs向足细胞分化, 进而影响病程的进展。

5.3 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt蛋白属高度保守的分泌型蛋白家族, 根据是否依赖于转录蛋白 β -catenin, Wnt信号通路分为典型(依赖)及非典型(不依赖)通路。Wnt与其受体结合后抑制 β -catenin降解并促其核内转位, 与转录因子TCF/LEF相互作用, 从而调控其下游靶基因转录。Kim等^[34]通过基因组整合式筛查发现: 在肾发生过程中, Wnt与WT-1直接结合而且是后者作用的主要靶基因; 其中, Wnt9b/Wnt4参与后肾间充质干细胞的上皮分化, 其下游信号分子包括 β -catenin及转录因子TCF/LEF1。选择性拮抗 β -catenin信号转导可抑制后肾间充质干细胞的分化; 而强制性激活则启动向原上皮集落的发育过程^[35]。当选择性抑制胚胎发育晚期S形小体中PECs的 β -catenin信号转导时, 内衬于鲍曼囊的PECs被分化成熟的足细胞所取代^[30]。迄今, 有关Wnt/ β -catenin在成年肾内是否参与PECs分化尚未见报道。

5.4 miR-193a

microRNA是由约21个核苷酸组成的非编码RNA, 在诱导mRNA降解或阻断蛋白翻译致RNA沉默中发挥导向分子作用, 其表达失调可导致肾小

球固有细胞发生特异性损伤^[36]。与健康人群及患有其他类型肾小球疾病的人群相比, FSGS患者的分离肾小球中miR-193a表达明显上调; miR-193a转基因小鼠可快速发展为FSGS样病变, 且足细胞中WT-1表达被显著抑制^[37]。

研究^[16]显示: miR-193a发挥调控PECs与足细胞相互分化的“分子开关”作用。在体外培养hPECs中, miR-193a显著表达, 其通过抑制转录因子WT-1抑制PECs向足细胞分化; 经慢病毒介导敲除miR-193a则促使hPECs获得足细胞表型; 在肾毒性肾炎(如CreGN)小鼠模型中, 抑制miR-193a则显著抑制新月体形成、改善蛋白尿水平。提示抑制miR-193a表达可显著增强PECs向足细胞分化, 有助于阻滞疾病进展、促进病变恢复。

5.5 生长阻滞特异性蛋白 1

生长阻滞特异性蛋白1(growth arrest-specific protein 1, Gas1)是一种由糖基磷脂酰肌醇锚定的多效蛋白, 因发现在生长停滞的胚胎小鼠成纤维细胞中呈显著表达且抑制其增生而命名, 发挥抑制增生、促进凋亡等多种生物学效应。Kann等^[38]通过分离培养胚胎期生肾区的前体细胞时发现: WT-1直接结合于Gas1启动子内的DNA结合保守序列, 进而激活Gas1 mRNA转录; Gas1基因敲除小鼠由于胚胎期前体细胞生长抑制、数量显著减少, 导致小鼠出生后肾小球数量减少、肾发育不良。

在正常成年小鼠肾小球内, Gas1表达于系膜细胞^[39]、足细胞及PECs^[40]。在小鼠DN模型中, PECs的Gas1表达逐渐下调, 而干细胞标志物(包括NCAM, CD24, SIX1/2)表达上调; 同时, 沿鲍曼囊分布的WT-1阳性细胞数显著增多^[40]。提示在DN中, Gas1表达下调可通过促使PECs增生, 并促使其向足细胞分化而发挥促进病变修复的作用。

6 结语

应用前体细胞或者干细胞尤其是来源于成年肾的前体细胞以修复受损肾组织, 是治疗肾病颇具潜力的新型疗法。尽管PECs已被证实具有分化为足细胞的巨大潜能及治疗作用, 但也有报道在成年肾中未发现PECs向足细胞分化。Berger等^[41]在永久基因标记PECs的成年小鼠体内或肾部分切除小鼠模型中, 均未发现PECs共表达足细胞标志物; 在2周龄至2岁的人体正常肾中, 部分内衬于鲍曼囊的细胞表达足细胞标志物synaptopodin, 但7岁之后无法再观察到该现象。Wanner等^[14]亦证实: 虽然在幼年肾发育过程中

以及由白喉毒素所致急性足细胞丢失小鼠模型中, PECs可分化为成熟足细胞, 然而在成年小鼠的衰老过程或单侧肾切除小鼠模型中, 均未观察到PECs的分化。有趣的是, 在FSGS小鼠模型^[28,42-45]及单侧肾切除小鼠模型^[42]中, 经永久基因标记的足细胞可从毛细血管祥迁移至鲍曼囊壁且共表达PECs标志蛋白。以上研究提示: 肾小球微环境及其固有细胞的组成呈高度动态调控。最近, 有学者^[46]利用生物相容性基质包被小鼠肾源性干细胞时发现: 当细胞表面呈高密度纳米粒形态且富含胺时可分化为足细胞, 这为体外调控肾源性干细胞的分化提供了有利的研究工具。随着研究技术的发展, 动态观察体内外PECs及足细胞的表型及相关调控分子的改变, 将有助于对肾小球损伤及修复机制的探讨, 并为临床治疗以足细胞损伤为主的肾病提供更多的干预靶点。

参考文献

1. Shankland SJ, Freedman BS, Pippin JW. Can podocytes be regenerated in adults?[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(3): 154-164.
2. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW, et al. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(3): 158-173.
3. Romagnani P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(3): 137-146.
4. Shankland SJ, Anders HJ, Romagnani P. Glomerular parietal epithelial cells in kidney physiology, pathology, and repair[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(3): 302-309.
5. Su H, Chen S, He FF, et al. New insights into glomerular parietal epithelial cell activation and its signaling pathways in glomerular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 318935.
6. Schneider RR, Eng DG, Kutz JN, et al. Compound effects of aging and experimental FSGS on glomerular epithelial cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(2): 524-546.
7. Eymael J, Sharma S, Loeven M A, et al. CD44 is required for the pathogenesis of experimental crescentic glomerulonephritis and collapsing focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 626-642.
8. Roeder SS, Barnes TJ, Lee JS, et al. Activated ERK1/2 increases CD44 in glomerular parietal epithelial cells leading to matrix expansion[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 896-913.
9. Froes BP, de Almeida AS, Bambirra EA, et al. Is CD44 in glomerular parietal epithelial cells a pathological marker of renal function deterioration in primary focal segmental glomerulosclerosis?[J].

- Pediatr Nephrol, 2017, 32(11): 2165-2169.
10. Eng DG, Sunseri MW, Kaverina NV, et al. Glomerular parietal epithelial cells contribute to adult podocyte regeneration in experimental focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 999-1012.
 11. Romagnani P, Rinkevich Y, Dekel B. The use of lineage tracing to study kidney injury and regeneration[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7): 420-431.
 12. Puelles VG, Douglas-Denton RN, Cullen-McEwen LA, et al. Podocyte number in children and adults: associations with glomerular size and numbers of other glomerular resident cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2277-2288.
 13. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 333-343.
 14. Wanner N, Hartleben B, Herbach N, et al. Unraveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 707-716.
 15. Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Taylor GE, et al. Human podocyte depletion in association with older age and hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(7): F656-F668.
 16. Zhang J, Hansen KM, Pippin JW, et al. De novo expression of podocyte proteins in parietal epithelial cells in experimental aging nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(5): F571-F580.
 17. Roeder SS, Stefanska A, Eng DG, et al. Changes in glomerular parietal epithelial cells in mouse kidneys with advanced age[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(2): F164-F178.
 18. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 322-332.
 19. Kietzmann L, Guhr SS, Meyer TN, et al. MicroRNA-193a regulates the transdifferentiation of human parietal epithelial cells toward a podocyte phenotype[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1389-1401.
 20. Hakrrouch S, Cebulla A, Schaldecker T, et al. Extensive podocyte loss triggers a rapid parietal epithelial cell response[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(5): 927-938.
 21. Ohse T, Vaughan M R, Kopp J B, et al. De novo expression of podocyte proteins in parietal epithelial cells during experimental glomerular disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3): F702-F711.
 22. Benigni A, Morigi M, Rizzo P, et al. Inhibiting angiotensin-converting enzyme promotes renal repair by limiting progenitor cell proliferation and restoring the glomerular architecture[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2): 628-638.
 23. Dai Y, Chen A, Liu R, et al. Retinoic acid improves nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis through activation of podocyte retinoic acid receptor alpha[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(6): 1444-1457.
 24. Zhang J, Yanez D, Floege A, et al. ACE-inhibition increases podocyte number in experimental glomerular disease independent of proliferation[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(2): 234-248.
 25. Zhang J, Pippin JW, Kroffit RD, et al. Podocyte repopulation by renal progenitor cells following glucocorticoids treatment in experimental FSGS[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(11): F1375-F1389.
 26. Pichaiwong W, Hudkins KL, Wietecha T, et al. Reversibility of structural and functional damage in a model of advanced diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7): 1088-1102.
 27. Xu Z, Fan J. Islet transplantation promotes podocyte regeneration in a model of diabetic nephropathy[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(6): 1925-1930.
 28. Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The antiviral cytokines IFN-alpha and IFN-beta modulate parietal epithelial cells and promote podocyte loss: implications for IFN toxicity, viral glomerulonephritis, and glomerular regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2): 431-440.
 29. Kaverina NV, Eng DG, Schneider RR, et al. Partial podocyte replenishment in experimental FSGS derives from nonpodocyte sources[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(11): F1397-F1413.
 30. Grouls S, Iglesias D M, Wentzensen N, et al. Lineage specification of parietal epithelial cells requires beta-catenin/Wnt signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 63-72.
 31. Waters AM, Wu MY, Onay T, et al. Ectopic notch activation in developing podocytes causes glomerulosclerosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6): 1139-1157.
 32. Ueno T, Kobayashi N, Nakayama M, et al. Aberrant Notch1-dependent effects on glomerular parietal epithelial cells promotes collapsing focal segmental glomerulosclerosis with progressive podocyte loss[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1065-1075.
 33. Lasagni L, Ballerini L, Angelotti ML, et al. Notch activation differentially regulates renal progenitors proliferation and differentiation toward the podocyte lineage in glomerular disorders[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(9): 1674-1685.
 34. Kim MK, McGarry TJ, O Broin P, et al. An integrated genome screen identifies the Wnt signaling pathway as a major target of WT1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(27): 11154-11159.
 35. Schmidt-Ott KM, Barasch J. WNT/beta-catenin signaling in nephron progenitors and their epithelial progeny[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(8): 1004-1008.
 36. Wonnacott A, Bowen T, Fraser DJ. MicroRNAs as biomarkers in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(6): 460-466.
 37. Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 481-487.

38. Kann M, Bae E, Lenz M O, et al. WT1 targets Gas1 to maintain nephron progenitor cells by modulating FGF signals[J]. *Development*, 2015, 142(7): 1254-1266.
39. Zhang L, He S, Guo S, et al. Down-regulation of miR-34a alleviates mesangial proliferation in vitro and glomerular hypertrophy in early diabetic nephropathy mice by targeting GAS1[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(3): 259-264.
40. Luna-Antonio BI, Rodriguez-Munoz R, Namorado-Tonix C, et al. Gas1 expression in parietal cells of Bowman's capsule in experimental diabetic nephropathy[J]. *Histochem Cell Biol*, 2017, 148(1): 33-47.
41. Berger K, Schulte K, Boor P, et al. The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 693-705.
42. Hackl MJ, Burford JL, Villanueva K, et al. Tracking the fate of glomerular epithelial cells in vivo using serial multiphoton imaging in new mouse models with fluorescent lineage tags[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1661-1666.
43. Miyazaki Y, Shimizu A, Ichikawa I, et al. Mice are unable to endogenously regenerate podocytes during the repair of immunotoxin-induced glomerular injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(5): 1005-1012.
44. Schulte K, Berger K, Boor P, et al. Origin of parietal podocytes in atubular glomeruli mapped by lineage tracing[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1): 129-141.
45. Sakamoto K, Ueno T, Kobayashi N, et al. The direction and role of phenotypic transition between podocytes and parietal epithelial cells in focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1): F98-F104.
46. MacGregor-Ramiasa M, Hopp I, Bachhuka A, et al. Surface nanotopography guides kidney-derived stem cell differentiation into podocytes[J]. *Acta Biomater*, 2017, 56: 171-180.

本文引用: 薛汝群, 刘学光. 肾小球壁层上皮细胞作为前体细胞分化为足细胞的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1326-1332. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.030

Cite this article as: XUE Ruqun, LIU Xueguang. Research progress in differentiation of parietal epithelial cells as progenitor cells into podocytes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1326-1332. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.030