



管又飞,教育部“长江学者”特聘教授,大连医科大学教授,国家杰出青年科学基金获得者,国家“百千万人才工程”入选者,国家有突出贡献的中青年专家,国务院政府特殊津贴获得者,科技部“973计划”首席科学家,国家自然科学基金委员会医学部、生命科学部咨询组专家,2013年深圳市国家级领军人才,2015年大连市国家级领军人才。现任大连医科大学副校长,医学科学研究院院长。

代谢性核受体与糖尿病肾病

魏元怡,张晓燕,管又飞

大连医科大学医学科学研究院,大连 116044

摘要 随着中国糖尿病发病率逐年提高,糖尿病肾病已成为终末期肾病第二大原因,但其发病机制仍未阐明。代谢性核受体在调节糖脂代谢方面发挥重要作用,也发现其与肾脏功能调节有关,其激动剂可能成为治疗糖尿病肾病的新药。本文综述了3类代谢性核受体——PPARs、LXR和FXRs对肾脏的保护作用及其机制,讨论了代谢性核受体作为糖尿病肾病潜在治疗靶点在糖尿病肾病防治中的重要意义。

关键词 糖尿病肾病;代谢性核受体;过氧化物酶体增殖物激活受体;肝X受体;法尼酯X受体

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的终身代谢紊乱疾病,随着病情发展,可导致多种组织器官损害及功能障碍。长期高血糖会引起一系列大血管和微血管并发症。其中,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是最重要的微血管并发症之一。目前, DN是西方国家终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最主要的原因^[1],是中国ESRD第二位的原因,但其发病率仍然呈上升趋势^[2]。DN主要的临床表现为进行性尿蛋白升高,伴随肾功能受损。

病理改变包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化(图1)。DN严重影响患者的生存质量,并给社会和家庭带来沉重的经济负担,目前的干预措施包括严密控制血糖、血脂和血压,限制高盐和高蛋白摄入等辅助手段,阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统的非特异性药物治疗等,不能达到理想的治疗效果。因此深入研究DN的发病机制,寻找有效的干预靶点是本领域关注的热点。

核受体是哺乳动物最大的转录因子超家族,成员超过150个,人基因组

中核受体家族包含48个成员。这些核受体成员具有相似的结构特征,其蛋白从N端到C端分为A/B、C、D、E区域。A/B区含有一个配体非依赖性结合区AF-1; C区为DNA结合域(DNA binding domain, DBD); D区为铰链区,连接起C区和E区; E区为配体结合区(ligand binding domain, LBD), E区也是整个蛋白最大的一个区域,该区含有一个配体依赖性结合区AF-2,序列保守,能够保证特异性识别不同配体^[3]。

在核受体家族成员中,以过氧化物

收稿日期:2016-09-27;修回日期:2016-10-10

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB517504);国家自然科学基金面上项目(81570636);深圳大学青年教师科研启动项目(201412);深圳自然科学基金项目(JCYJ20140418095735626)

作者简介:魏元怡,助理实验师,研究方向为糖尿病肾病,电子信箱:yywei83@163.com;管又飞(通信作者),教授,研究方向为糖尿病肾病,电子信箱:you-feiguan@szu.edu.cn

引用格式:魏元怡,张晓燕,管又飞. 代谢性核受体与糖尿病肾病[J]. 科技导报, 2016, 34(20): 45-51; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.007

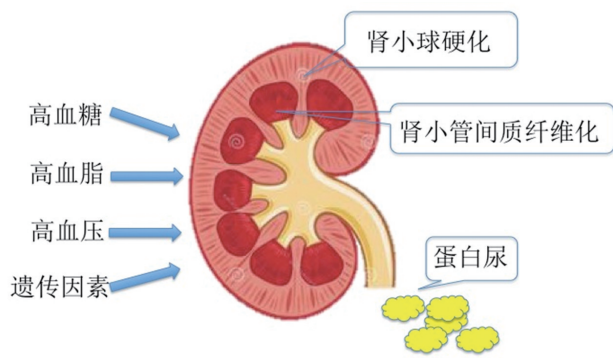


图1 DN发病机制、病理机制及临床表现
Fig. 1 Pathogenesis, pathological changes and clinical manifestations of DN

酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、肝 X 受体 (liver X activated receptors, LXRs) 和法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptors, FXRs) 为代表的代谢性核受体受到极大关注, 当它们在体内被相应配体激活时, 与视黄醇受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异二聚体, 结合于靶 DNA 序列, 调节很多与糖脂代谢相关的基因转录, 因此在糖脂代谢稳态调节、胰岛素抵抗、肥胖、2 型糖尿病等代谢疾病发生中起重要作用, 其中 PPARs 的激动剂贝丁酸类 (fibrate) 和噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD) 已经在临床分别用于治疗高血脂和糖尿病并取得了良好的效果; LXRs 和 FXRs 的激动剂和拮抗剂也参与了机体多种代谢过程的调节。近年来, 代谢性核受体与 DN 关系的研究取得了一系列进展, 本文将就此进行综述。

1 PPARs 与 DN

PPARs 具有调节脂质及糖代谢、抗炎和抗纤维化的作用, 尤其在胰岛素敏感性调节、游离脂肪酸储存及分解代谢中起核心调节作用。PPARs 共有 3 种亚型, 分别为 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 。PPAR α 通常高表达于富含线粒体和脂肪酸 β 氧化活跃的组织, 如肝、肾皮质、肠黏膜、心脏、肌肉组织和棕色脂肪组织等^[4-5]。在肾脏中, PPAR α 高表达于近端肾小管和髓祥升支粗段, 低表达于肾小球系膜细胞和足细胞。PPAR β/δ 几乎在所有组织均有

表达, 在肾小管各个节段和足细胞中也发现其表达^[6-7]。PPAR γ 则主要表达在脂肪组织, 在肾脏可见低水平表达, 主要位于集合管^[8]。

1.1 PPAR α

PPAR α 主要在肝脏和肌肉组织通过调节脂质代谢基因来控制脂肪酸氧化, 而脂质代谢紊乱、高脂血症与 DN 发生密切相关。此外, PPAR α 高水平的表达在肾脏组织提示其很可能参与了 DN 的发生和发展。Park 等^[9]的研究证实 PPAR α 激动剂非诺贝特可降低 db/db 小鼠空腹血糖水平、改善胰岛素抵抗、减轻蛋白尿和肾纤维化, 另外在 1 型糖尿病动物模型的研究结果也表明 PPAR α 对肾脏有保护作用^[10-11]。相反, 与野生型小鼠比较, PPAR α 基因敲除小鼠在使用链脲佐菌素 (Streptozocin, STZ) 诱导 1 型糖尿病后, 其肾脏损伤明显加重, 表现为更严重的蛋白尿和肾小球系膜区增生^[12]。在糖尿病肾病患者的治疗中进一步证实 PPAR α 激动剂苯扎贝特、非诺贝特能够减少 2 型糖尿病患者的尿蛋白排泄, 具有良好的肾脏保护作用^[13-14]。虽然非诺贝特在糖尿病肾病患者的治疗中具有显著的效果, 但存在增加血肌酐水平的副作用^[15]。Hottelate 等随后的研究发现非诺贝特升高血肌酐的作用与其增加肌酐的生成率相关, 并不是肾功能受损的表现。Alegitazar, 作为 PPAR α/γ 双激动剂, 同样有增加血肌酐的副作用, 然而停药后肾功能可以恢复^[16-17]。

PPAR α 激动剂改善 DN 损伤的机制可能包括从整体水平上降低血糖、血脂水平, 减轻胰岛素抵抗, 进而改善糖尿病及其导致的肾脏损伤, 以及 PPAR α 活化后在肾脏局部的保护作用。近年来 PPAR α 对肾脏的直接保护作用越来越受到关注, 可能的机制包

括: 1) PPAR α 通过增加脂肪酸氧化降低肾脏组织和细胞的脂毒性。在高脂饮食诱导小鼠肾脏损伤的实验中, 与对照相比, 非诺贝特处理降低血糖、胰岛素水平, 降低蛋白尿水平和减轻肾脏纤维化, 伴随肾脏局部的脂质分解酶如乙酰辅酶 A 羧化酶、乙酰辅酶 A 氧化酶和中链脂酰辅酶 A 脱氢酶表达水平的升高。在培养的系膜细胞和近端小管细胞系中, 非诺贝特也能上调上述 3 种脂质分解相关酶的表达, 同时降低促纤维化因子——纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的表达^[18]。以上实验结果表明在肾小球和肾小管中 PPAR α 活化均能增加脂肪分解, 减轻肾脏损伤, 但是这种脂肪分解是否直接导致了 PPAR α 激动剂的肾脏保护作用还有待直接的证据支持。2) PPAR α 活化可以抑制 DN 肾脏的炎症和纤维化病变。炎症和纤维化是 DN 的重要病理机制, 糖尿病大鼠肾脏组织中核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、PAI-1、细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达水平显著升高, 而非诺贝特治疗降低了上述炎症和纤维化相关因子的表达, 同时也显著降低了血浆脂质水平^[19-20]。3) PPAR α 活化能够减轻氧化应激、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 导致的肾脏损伤。STZ 诱导的糖尿病大鼠给予 PPAR α 激动剂处理可显著改善糖尿病相关的内皮功能紊乱、氧化应激, 并降低蛋白尿水平^[21]。在人肾小球内皮细胞中, 非诺贝特处理通过 AMPK/Akt 通路, 增加 eNOS 活性, 从而增加一氧化氮产生, 进一步证实 PPAR α 激动剂可能通过改善内皮细胞功能而发挥肾脏局部的保护作用^[22]。

1.2 PPAR β/δ

大量研究表明, PPAR β/δ 参与了脂质代谢、糖代谢、胰岛素敏感性和炎症等生物过程的调节, 然而与 DN 关系的报导比较少。在 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠中, PPAR β/δ 激动剂 GW0742 处

理 8 周后显著降低了糖尿病小鼠的尿蛋白排泄,减轻了系膜基质聚集和 IV 型胶原沉积,同时炎症因子——单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) 和骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN) 的表达也被显著抑制^[23]。PPAR β/δ 的另一个激动剂 GW610742 也被证实可显著降低糖尿病大鼠的蛋白尿,改善肾脏损伤。其保护作用可能与改善足细胞功能有关, GW610742 可以抑制 DN 肾脏基底膜的增厚、足细胞足突间隙的扩大,增加 nephrin 等足细胞特异性蛋白的表达^[24]。此外, 终末糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的聚集被认为是 DN 进展的一个致病因素, Liang 等通过一系列研究发现 PPAR β/δ 激动剂可通过降低 AGEs 水平及其受体的表达,从而发挥肾脏保护作用。此外, 在人胚肾细胞 (HEK293) 和人肾小球系膜细胞 (HMC) 中, PPAR β/δ 激动剂 L-165041 可以减轻 AGE 引发的肾脏炎症和细胞凋亡^[25]。L-165041 还可以显著抑制 STZ 诱导的糖尿病小鼠肾脏 AGE 受体、TNF- α 、IL-6、IL-1 的表达,从而减轻炎症^[26]。虽然上述研究证实了 PPAR β/δ 对 DN 肾脏损伤的保护作用,但其具体的机制尚未完全阐明。

1.3 PPAR γ

在 PPARs 家族中, PPAR γ 备受关注、研究也最多,其功能广泛涉及糖脂代谢、能量稳态、炎症、免疫和血压等调节过程^[27]。PPAR γ 的激动剂曲格列酮 (troglitazone) 作为胰岛素增敏剂在临床上用于治疗糖尿病,因其良好的疗效一度作为 2 型糖尿病治疗的一线药物,然而随后发现它具有严重的副作用,如肝脏毒性、体重增加和水储留等而撤出市场^[28]。PPAR γ 的另 2 个激动剂罗格列酮和匹格列酮 (Piglitazone) 安全性相对较好,但有增加心血管系统损伤、肥胖和水肿的风险^[29]。目前制药界和科学家仍在继续努力希望研发出新型的 PPAR γ 激动剂,希望既能发挥强大的降血糖效果,又能避免严重副反应。

大量的研究支持 PPAR γ 激动剂

TZD 无论在 2 型糖尿病患者,还是 1 型和 2 型糖尿病动物模型中都具有肾脏保护作用,可减轻蛋白尿、肾小球和小管间质纤维化^[30-32]。随后对 PPAR α/γ 双激动剂的研究发现, PPAR α 激动后可以部分抵消 PPAR γ 激动剂引起的水肿和体重增加的副作用^[33]。也发现 PPAR α/γ 双激动剂 tesaglitazar 可以减轻 db/db 小鼠和肥胖大鼠模型 (Zucker rats) 的蛋白尿和肾脏纤维化^[34-35]。PPAR γ 活化后减轻 DN 的肾脏损伤除了与其改善整体的血糖、血脂的作用密切相关外,增加脂联素表达也是一个重要的机制。脂联素 (adiponectin) 主要在脂肪细胞合成,是 PPAR γ 的直接靶基因。人群研究的数据显示脂联素与 DN 肾脏损伤负相关^[36]。脂联素基因敲除小鼠出现蛋白尿、足突融合,给予脂联素治疗后可恢复^[37]。2 型糖尿病患者服用罗格列酮后蛋白尿显著好转,同时脂联素水平升高。db/db 小鼠用 tesaglitazar 处理后也得到相似的结果。机制研究发现脂联素参与了肾小球的氧化应激和细胞存活、减轻了足细胞的损伤和肾小管糖原的聚集^[38]。

在 DN 发生发展中, PPAR γ 在肾脏主要是通过以下机制发挥保护作用: 1) PPAR γ 活化改善 DN 时肾脏的炎症和纤维化病变。TZD 抑制 1 型糖尿病大鼠肾脏 ICAM-1 的表达和 NF- κ B 活性^[39]。多个研究小组的报道表明在 1 型和 2 型糖尿病大鼠模型中, TZD 通过抑制 TGF- β 信号通路减轻蛋白尿和肾小球肥大^[40-41]。此外, PPAR γ 活化可以通过减轻 AGEs 及其受体的信号达到抗炎症 (ICAM-1、NF- κ B)、纤维化 (TGF- β) 和抗氧化应激的作用,从而改善 DN 时肾脏局部的病变^[42-44]。2) PPAR γ 抑制细胞增殖,从而减轻 DN 时的肾小球和肾小管肥大。细胞周期依赖性激酶抑制剂 P21 和 P27 是细胞周期的负性调控因子,研究表明高糖可以诱导肾小管上皮细胞 P27 的表达,肾小球肥大时肾脏 P21 和 P27 表达增加;相反,在糖尿病小鼠 P21 和 P27 缺失可延缓 DN 的进展^[45-46]。在自发性 2 型糖尿病大鼠 (Otsuka Long-Evans Tokushima

fatty rats) 模型中, 匹格列酮通过下调 P27 的表达,从而改善肾小球的肥大^[47]。此外,有几项研究也支持 PPAR γ 活化对 DN 时肾小球和肾小管肥大的保护作用,然而是否与调控 P21 和 P27 等细胞周期因子相关仍需深入研究^[48-49]。3) 其他机制:最近一些研究发现 PPAR γ 2 的 Ala12 单核苷酸多态性与糖尿病患者的肾脏损伤、蛋白尿程度相关,可能是 DN 发生发展的一个重要因素^[50]。Huang 等^[51]报道在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中, PPAR γ 激动剂改善肾脏功能的同时逆转了 DN 时肾脏 klotho 等分子的表达抑制,提示 klotho 可能是介导 PPAR γ 肾脏保护作用的重要介质。

2 LXR 与 DN

LXR 是一种可被氧化固醇激活的核受体,是细胞内胆固醇含量的感受器,参与胆固醇代谢、脂肪生成、炎症等生理及病理过程。LXR 有 2 种亚型,分别为 LXR α 和 LXR β , 其中 LXR α 特异性地高表达于肝脏、脂肪、肾、小肠、脾脏及巨噬细胞,而 LXR β 在机体各组织中广泛表达^[52]。在肾脏, LXR α 分布广泛,肾小球系膜细胞、内皮细胞、足细胞以及肾小管均有表达。

随着对 DN 发病机制的深入研究,人们发现血清胆固醇水平是 DN 发生发展的独立因素^[53]。Wu 等^[54]发现在肾小球系膜细胞, LXR α 可通过调控 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 增加胆固醇外流,提示 LXR 可能参与 DN 的发生和发展。巨噬细胞是 LXR 调节脂质代谢、抑制炎症的重要靶细胞。STZ 诱导的 LDLR 基因敲除小鼠 (高血糖、高血脂模型) 发生明显的肾脏损伤,巨噬细胞特异性高表达 LXR α 后可显著改善肾脏损伤。研究发现, LXR 激动剂 GW3965 可上调一系列参与胆固醇外流的基因,并且抑制前炎症因子和纤维化因子的表达,减轻 DN 的肾脏病理改变^[55]。以上研究表明, LXR 促进胆固醇外流可能是其发挥肾脏保护作用的一种重要机制。此外, Tachibana 等^[56]报道 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型给予 LXR

激动剂 TO901317 处理后可明显降低尿蛋白排泄、系膜基质聚集、小管间质纤维化、巨噬细胞浸润和炎症因子骨桥蛋白表达,对血糖水平没有影响。在培养的近端小管上皮细胞, LXR 激动剂 TO901317 也能显著抑制骨桥蛋白表达。也有研究显示, LXR 激动剂 DMHCA 处理 DN 敏感性 STZ DBA/2J 小鼠后,尿白蛋白及 nephrin 排泄减少,肾小球脂质聚集、血浆甘油三酯、胆固醇水平降低,肾脏炎症因子(ICAM-1、骨桥蛋白)和氧化应激蛋白(Nox2)等表达下调^[50]。相反,与野生型小鼠相比, LXR 基因敲除小鼠在使用 STZ 诱导 1 型糖尿病后,其肾小球系膜基质聚集、肾小球内脂质沉积更加显著,促纤维化因子、炎症因子及氧化应激因子的表达水平显著升高。上述结果显示, LXR 可显著延缓糖尿病肾病的发生和进展, LXR 激动剂有望成为治疗 DN 的潜在药物。

3 FXRs 与 DN

FXR 因能被超生理浓度的法尼酯激活得名^[57],随后发现也能被内源性胆汁酸激活,也被称为胆汁酸受体^[58]。FXR 在体内的一个重要功能是调控胆汁酸代谢,它与 LXR 互为一对阴阳的调节因子,分别负向和正向调节胆固醇生成胆汁酸。此外,FXR 也在糖脂代谢、免疫和炎症等调节中发挥重要作用^[59-60]。FXR 的拮抗剂 6-乙基鹅去氧胆酸(OCA)已经作为 2 型糖尿病及非

酒精性脂肪肝的治疗药物进入临床研究。FXR 具有 2 种亚型,分别为 FXR α ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$)和 FXR β ($\beta 1$ 、 $\beta 2$)。在灵长类动物中,FXR β 为假基因,因此目前的研究主要集中于 FXR α ^[61]。FXR 高表达于肝脏、小肠、肾脏及肾上腺,在心、肺、胃、脂肪和血管平滑肌也有低水平表达。在肾脏,FXR 分布广泛,表达水平髓质高于皮质,肾小管各节段均有表达^[62]。

目前已有文献报道 FXR 可以改善 DN 的肾脏损伤,机制主要包括改善肾脏的脂质代谢以及抗炎、纤维化作用。Wang 等在 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠模型中发现,FXR 敲除会加重肾损伤;而应用 FXR 激动剂 INT-747 处理后,蛋白尿、肾小球硬化、小管间质纤维化均得到显著改善。该研究小组的另一篇报道也发现在高脂饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠模型中,FXR 激动剂 GW4064 也可以通过抑制促进脂质合成、纤维化、炎症和氧化应激等相关因子的表达,而减轻肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[59]。最新的一项研究显示,内脏脂肪素(visfatin)是 FXR 抑制 DN 肾脏损伤的

一个新靶点,FXR 可以直接结合到 visfatin 启动子而下调其表达,最终抑制高血糖引起的肾小球系膜细胞炎症和纤维化,对肾脏起到保护作用^[63]。尽管 FXR 对肾脏保护作用的具体机制仍待阐明,但现有证据支持 FXR 作为 DN 治疗新靶点的观点。

4 结论

DN 已成为严重危害人类健康的肾脏疾病,是全球共同面对的健康挑战。大量研究表明,代谢性核受体 PPARs、LXR 和 FXRs 可以通过全身及肾脏局部的作用发挥其肾脏保护功能,其激动剂有望成为新的 DN 治疗药物(图 2)。对代谢性核受体肾脏保护作用机制的研究将有力推动其激动剂的临床应用。

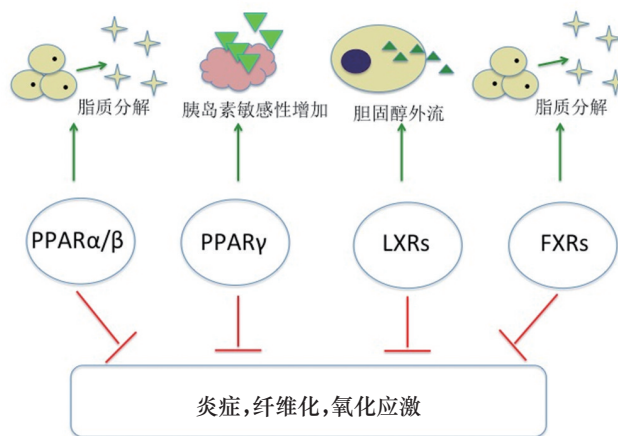


图 2 代谢性核受体改善 DN 的作用机制

Fig. 2 Therapeutic mechanism of metabolic receptors in DN

参考文献 (References)

- [1] Gnudi L, Coward R J, Long D A. Diabetic nephropathy: Perspective on novel molecular mechanisms[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2016: S1043-2760.
- [2] Zhou Y, Zhang X, Guan Y. Human antigen r: A novel therapeutic target for diabetic nephropathy? [J]. Journal of Diabetes, 2015, 7(4): 462-464.
- [3] Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily[J]. Journal of Cell Science, 2003, 116(4): 585-586.
- [4] Mukherjee R, Jow L, Noonan D, et al. Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators[J]. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1994, 51(3/4): 157-166.
- [5] Bookout A L, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network[J]. Cell, 2006, 126(4): 789-799.
- [6] Miglio G, Rosa A C, Rattazzi L, et al. The subtypes of peroxisome proliferator-activated receptors expressed by human podocytes and their role in decreasing podocyte injury[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 162(1): 111-125.
- [7] Guan Y, Zhang Y, Davis L, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in urinary tract of rabbits and humans[J]. American Journal of Physiology, 1997, 273(6): F1013-F1022.
- [8] Guan Y, Zhang Y, Schneider A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity is associated with renal microvasculature[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2001, 281(6): F1036-F1046.
- [9] Park C W, Zhang Y, Zhang X, et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice[J]. Kidney International, 2006, 69(9): 1511-1517.

- [10] Calkin A C, Giunti S, Jandeleit-Dahm K A, et al. PPAR- α and γ agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006, 21(9): 2399-2405.
- [11] Chen Y J, Quilley J. Fenofibrate treatment of diabetic rats reduces nitrosative stress, renal cyclooxygenase-2 expression, and enhanced renal prostaglandin release[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 324(2): 658-663.
- [12] Park C W, Kim H W, Ko S H, et al. Accelerated diabetic nephropathy in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 885-893.
- [13] Nagai T, Tomizawa T, Nakajima K, et al. Effect of bezafibrate or pravastatin on serum lipid levels and albuminuria in NIDDM patients[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2000, 7(2): 91-96.
- [14] Sacks F M. After the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study: Implications for fenofibrate[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 102(12A): 34L-40L.
- [15] Ruilope L, Hanefeld M, Lincoff A M, et al. Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aloglitazar on renal function in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes: A Phase IIb, randomized study[J]. *BMC Nephrology*, 2014, 15: 180.
- [16] Henry R R, Lincoff A M, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aloglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): A phase II, randomised, dose-ranging study[J]. *The Lancet*, 2009, 374(9684): 126-135.
- [17] Kiss E, Kränzlin B, Wagenblaß K, et al. Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: Prevention by liver X receptors[J]. *American Journal of Pathology*, 2013, 182(3): 727-741.
- [18] Tanaka Y, Kume S, Araki S, et al. Fenofibrate, a PPAR α agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis[J]. *Kidney International*, 2011, 79(8): 871-882.
- [19] Chen L, Zhang J, Zhang Y, et al. Improvement of inflammatory responses associated with NF- κ B pathway in kidneys from diabetic rats[J]. *Inflammation Research*, 2008, 57(5): 199-204.
- [20] Chen L L, Zhang J Y, Wang B P. Renoprotective effects of fenofibrate in diabetic rats are achieved by suppressing kidney plasminogen activator inhibitor-1[J]. *Vascular Pharmacology*, 2006, 44(5): 309-315.
- [21] Balakumar P, Reddy J, Singh M. Do resident renal mast cells play a role in the pathogenesis of diabetic nephropathy?[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2009, 330(1/2): 187-192.
- [22] Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T, et al. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation[J]. *Metabolism*, 2011, 60(4): 513-522.
- [23] Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 960-968.
- [24] Lee E Y, Kim G T, Hyun M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ activation ameliorates albuminuria by preventing nephrin loss and restoring podocyte integrity in type 2 diabetes[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012, 27(11): 4069-4079.
- [25] Liang Y J, Jian J H, Liu Y C, et al. Advanced glycation end products-induced apoptosis attenuated by PPAR δ activation and epigallocatechin gallate through NF- κ B pathway in human embryonic kidney cells and human mesangial cells[J]. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, 2010, 26(5): 406-416.
- [26] Liang Y J, Chen S A, Jian J H. Peroxisome proliferator-activated receptor δ down regulates the expression of the receptor for advanced glycation end products and pro-inflammatory cytokines in the kidney of streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 43(1/2): 65-70.
- [27] Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2008, 294(5): F1032-F1047.
- [28] Zhang Y, Guan Y. PPAR- γ agonists and diabetic nephropathy[J]. *Current Diabetes Reports*, 2005, 5(6): 470-475.
- [29] Guan Y, Hao C, Cha D R, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption [J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(8): 81-86.
- [30] Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men with advanced diabetic nephropathy[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2006, 290(3): F600-F605.
- [31] Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(7): 2206-2211.
- [32] Sarafidis P A, Lasaridis A N. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors- γ agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect [J]. *American Journal of Hypertension*, 2006, 19(6): 646-653.
- [33] Carmona M C, Louche K, Nibbelink M, et al. Fenofibrate prevents Rosiglitazone-induced body weight gain in ob/ob mice[J]. *International Journal of Obesity (Lond)*, 2005, 29(7): 864-871.
- [34] Cha D R, Zhang X, Zhang Y, et al. Peroxisome proliferator activated receptor α/γ dual agonist tesaglitazar attenuates diabetic nephropathy in db/db mice[J]. *Diabetes*, 2007, 56(8): 2036-2045.
- [35] Liao J, Soltani Z, Ebenezer P, et al. Tesaglitazar, a dual peroxisome proliferator-activated receptor agonist (PPAR α/γ), improves metabolic abnormalities and reduces renal injury in obese Zucker rats[J]. *Nephron Experimental Nephrology*, 2010, 114(2): e61-e68.
- [36] Vionnet N, Tregouët D, Kazeem G, et al. Analysis of 14 candidate genes for diabetic nephropathy on chromosome 3q in European populations: Strongest evidence for association with a variant in the promoter region of the adiponectin gene[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 3166-3174.
- [37] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118(5): 1645-1656.
- [38] Hallows K R, Mount P F, Pastor-Soler N M, et al. Role of the energy sensor AMP-activated protein kinase in renal physiology and disease[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2010, 298(5): F1067-F1077.
- [39] Ohga S, Shikata K, Yozai K, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- κ B activation[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2007, 292(4): F1141-F1150.
- [40] Ohtomo S, Izuhara Y, Takizawa S, et al. Thiazolidinediones provide better renoprotection than insulin in an obese, hypertensive type II diabetic rat model

- [J]. *Kidney International*, 2007, 72(12): 1512–1519.
- [41] Flaquer M, Lloberas N, Franquesa M, et al. The combination of sirolimus and rosiglitazone produces a renoprotective effect on diabetic kidney disease in rats[J]. *Life Sciences*, 2010, 87(5/6): 147–153.
- [42] Tang S C, Leung J C, Chan L Y, et al. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy and the role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 17(6): 1633–1643.
- [43] Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, et al. AGEs activate mesangial TGF-beta-Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction[J]. *Kidney International*, 2004, 66(6): 2137–2147.
- [44] Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Nifedipine inhibits advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) interaction-mediated proximal tubular cell injury via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 398(2): 326–330.
- [45] Awazu M, Omori S, Ishikura K, et al. The lack of cyclin kinase inhibitor p27(Kip1) ameliorates progression of diabetic nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, 14(3): 699–708.
- [46] Huang J S, Chuang L Y, Guh J Y, et al. Antioxidants attenuate high glucose-induced hypertrophic growth in renal tubular epithelial cells[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2007, 293(4): F1072–F1082.
- [47] Okada T, Wada J, Hida K, et al. Thiazolidinediones ameliorate diabetic nephropathy via cell cycle-dependent mechanisms[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1666–1677.
- [48] Yuan Y, Zhang A, Huang S, et al. A PPARgamma agonist inhibits aldosterone-induced mesangial cell proliferation by blocking ROS-dependent EGFR intracellular signaling[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2011, 300(2): F393–F402.
- [49] Li X, Liu W, Wang Q, et al. Emodin suppresses cell proliferation and fibronectin expression via p38MAPK pathway in rat mesangial cells cultured under high glucose[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 307(1/2): 157–162.
- [50] Azab M M, Abdel-Azeez H A, Zanaty M F, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma2 gene Pro12Ala gene polymorphism in type 2 diabetes and its relationship with diabetic nephropathy[J]. *Linical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2014, 60(5): 743–749.
- [51] Huang J S, Chuang C T, Liu M H, et al. Klotho attenuates high glucose-induced fibronectin and cell hypertrophy via the ERK1/2-p38 kinase signaling pathway in renal interstitial fibroblasts[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, 390(1–2): 45–53.
- [52] Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Horoszewicz K, et al. Liver X receptors (LXRs). Part I: Structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism[J]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 2007, 61: 736–759.
- [53] Bonnet F, Cooper M E. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: Insights from experimental data and clinical studies[J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2000, 26(4): 254–264.
- [54] Wu J, Zhang Y, Wang N, et al. Liver X receptor-alpha mediates cholesterol efflux in glomerular mesangial cells[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2004, 287(5): F886–F895.
- [55] Patel M, Wang X X, Magomedova L, et al. Liver X receptors preserve renal glomerular integrity under normoglycaemia and in diabetes in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(2): 435–446.
- [56] Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, et al. Activation of liver X receptor inhibits osteopontin and ameliorates diabetic nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, 23(11): 1835–1846.
- [57] Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily[J]. *Journal of Cell Science*, 2003, 116(4): 585–586.
- [58] Makishima M, Okamoto A Y, Repa J J, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1362–1365.
- [59] Jiang T, Wang X X, Scherzer P, et al. Farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism, fibrosis, and diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2485–2493.
- [60] Glastras S J, Wong M G, Chen H, et al. FXR expression is associated with dysregulated glucose and lipid levels in the offspring kidney induced by maternal obesity[J]. *Nutrition & Metabolism (Lond)*, 2015, 12: 40.
- [61] Zhang Y, Kast-Woelbern H R, Edwards R A. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(1): 104–110.
- [62] Zhang X, Huang S, Gao M, et al. Farnesoid X receptor (FXR) gene deficiency impairs urine concentration in mice[J]. *PNAS*, 2014, 111(6): 2277–2282.
- [63] Zhou B, Feng B, Qin Z, et al. Activation of farnesoid X receptor downregulates visfatin and attenuates diabetic nephropathy[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, 419: 72–82.

Metabolic nuclear receptors and diabetic nephropathy

WEI Yuanyi, ZHANG Xiaoyan, GUAN Youfei

Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract With the high incidence of diabetes mellitus, diabetic nephropathy becomes the second cause of the end-stage renal disease and at the same time, its underlying mechanism remains incompletely understood. The metabolic nuclear receptors play an important role in the glucose and lipid homeostasis. Increasing evidence demonstrates that these receptors are involved in the regulation of the renal function and participate in the pathogenesis of many kidney diseases. This paper reviews the role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), the liver X receptors (LXRs) and the farnesoid X receptors (FXRs) in regulating the renal physiology and pathophysiology. We also discuss the possibility that these nuclear receptors serve as therapeutic targets for the treatment of the diabetic nephropathy.

Keywords diabetic nephropathy; metabolic nuclear receptors; PPARs; LXRs; FXRs

(责任编辑 王媛媛)