

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.29.003

晚期氧化蛋白产物通过内质网应激调节人肾小管上皮细胞自噬的研究*

李敏晖¹, 汤 珣², 姜婷婷², 张雯英², 谢 唯², 章 俊^{2△}

(1. 南方医科大学南海医院血液净化中心, 广东佛山 528244; 2. 南方医科大学珠江医院肾内科, 广州 510280)

[摘要] **目的** 探讨内质网应激(ERS)介导的晚期氧化蛋白产物(AOPPs)诱导肾小管上皮细胞(HK-2)的自噬抑制及其信号通路。**方法** (1)AOPPs刺激HK-2细胞,检测信号通路腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)的表达;(2)AMPK抑制剂Compound C和激活剂AICAR分别预处理细胞,并予AOPPs刺激,检测自噬标志物LC3 II/LC3 I、Beclin1、P62及AMPK/mTOR蛋白的表达;(3)ERS激活剂Thapsigargin与抑制剂Salubrinal分别预处理细胞,并予AOPPs刺激,检测ERS标志蛋白葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、自噬及AMPK/mTOR蛋白的表达。**结果** AOPPs可抑制AMPK的磷酸化和诱导mTOR的磷酸化($P<0.05$)。Compound C使LC3 II/LC3 I、Beclin1表达下降,p62表达上升,同时抑制AMPK的磷酸化和诱导mTOR的磷酸化($P<0.05$),而AICAR表现出相反的效果。Thapsigargin能抑制AMPK的磷酸化和诱导mTOR的磷酸化,LC3 II/LC3 I、Beclin1表达下降,p62表达上升,而Salubrinal表现出相反的效果。**结论** ERS可能通过激活AMPK/mTOR信号通路介导AOPPs诱导的自噬抑制的发生。

[关键词] 晚期氧化蛋白产物;内质网应激;丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路;自噬**[中图分类号]** R692.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)29-3735-04

Advanced oxidation protein products regulate autophagy in human renal tubular epithelial cells via endoplasmic reticulum stress*

LI Minhui¹, TANG Xun², JIANG Tingting², ZHANG Wenyong², XIE Wei², ZHANG Jun^{2△}

(1. Blood Purification Center, Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528244, China; 2. Department of Nephrology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of endoplasmic reticulum stress (ERS) on advanced oxidation protein products (AOPPs)-inhibited autophagy in human renal tubular epithelial cells (HK-2) and its possible signaling pathway. **Methods** (1)HK-2 cells were stimulated by AOPPs, and the expression of AMP-activated protein kinase and mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) was detected by Western blot. (2)HK-2 cells were treated with AMPK inhibitor (Compound C) or AMPK activator (AICAR) respectively, and then stimulated by AOPPs. Western blot was used to determine the expression of autophagy related proteins, including LC3 II/LC3 I, Beclin1, P62 and AMPK/mTOR signaling pathway related proteins. (3)HK-2 cells were treated with ERS activator (Thapsigargin) or ERS inhibitor (Salubrinal), and then stimulated by AOPPs. The levels of ERS related protein, GRP78, and autophagy related proteins as well as AMPK/mTOR signaling pathway related proteins were detected via Western blot. **Results** AOPPs inhibited the phosphorylation of AMPK and induced the phosphorylation of mTOR ($P<0.05$). Compound C decreased the protein expression levels of LC3 II/LC3 I and Beclin 1, increased the expression level of p62 protein, inhibited the phosphorylation of AMPK, and induced the phosphorylation of mTOR ($P<0.05$), while the AICAR showed the opposite effects. Thapsigargin inhibited the phosphorylation of AMPK and induced the phosphorylation of mTOR, decreased the protein expression levels of LC3 II/LC3 I and Beclin 1, increased the p62 protein level ($P<0.05$), while the Salubrinal showed the opposite results. **Conclusion** ERS could mediate AOPPs-induced autophagy inhibition by activation of the AMPK/mTOR signaling pathway in HK-2 cells.

[Key words] advanced oxidation protein products; endoplasmic reticulum stress; serine/threonine protein kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway; autophagy

晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPPs)是一类尿毒症毒素,近年来,大量证据表明其与肾脏疾病的发生、发展密切相关^[1]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞损伤的早期应激事件。本课题组在新近的研究中发现, AOPPs 可诱导肾小管上皮细胞(HK-2 细胞)发生 ERS^[2]。但 AOPPs 是否可导致 HK-2 细胞出现代谢活性降低等其他损伤改变尚未十分明确。自噬是普遍存在于真核细胞中的一种溶酶体依赖的降解途径^[3]。本课题组前期研究表明 AOPPs 能抑制 HK-2 细胞的自噬活性,而其具体机制仍有待阐述^[4]。ERS 和自噬之间的直接联系在近年被相继报道。但是 AOPPs 诱导的 ERS 与自噬活性降低之间是否存在联系及其具体关联机制尚不清楚。本文主要探讨 AOPPs 诱导的 ERS 是否介导了自噬活性降低的过程及其机制,旨在进一步阐明 HK-2 细胞在应对外界应激时内环境与代谢活性改变的机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

HK-2 细胞株[(美国模式培养物集存库(ATCC)];无内毒素牛血清清蛋白(BSA,美国 Sigma 公司);次氯酸(美国 Gibco 公司);ERS 激活剂 Thapsigargin(美国 Sigma 公司)、ERS 抑制剂 Salubrinal 及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)抑制剂 Compound C(美国 MedChem Express 公司)、AMPK 激活剂 AICAR(美国 Selleck 公司);磷酸化 AMPK(p-AMPK)、AMPK、乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷酸化 mTOR(p-mTOR)、Beclin1、p62、LC3、CHOP 兔抗人一抗(美国 Cell Signaling Technology 公司),葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)兔抗人一抗(中国 Proteintech 公司);电化学发光(ECL)检测试剂盒(美国 Millipore 公司)。

1.2 方法

1.2.1 体外制备 AOPPs

将不含游离氨基酸、碳水化合物、脂类成分的 BSA 与 200 mmol/L 次氯酸按 1:140 混合,室温避光慢摇 30 min,在磷酸盐缓冲液(PBS)中 4 °C 透析 24 h 以除去游离的次氯酸,并用 Detoxi-Gel 柱去除内毒素。通过测定 340 nm 处的吸光度值估算 AOPPs 含量,以氯胺 T 为标准取得,内毒素含量低于 0.025 EU/mL。

1.2.2 HK-2 细胞的培养

将 HK-2 细胞培养于含 10% 胎牛血清(FBS)的 DMEM/F12 培养基中,胰酶消化后接种于培养皿或 6 孔板,待细胞贴壁 12 h 后换为含 2% FBS 的 DMEM/F12 培养基使细胞同步生长。

1.2.3 实验分组

(1)为明确 AOPPs 对 HK-2 细胞 AMPK/mTOR 信号通路的影响,将细胞分为 3 组:①正常组;② BSA 组:200 μg/mL BSA 作用 48 h;③ AOPPs 组:200 μg/mL AOPPs 作用 48 h。(2)为明确 AMPK/mTOR 信号通路在 AOPPs 影响自噬活性中的作用,将细胞分为 5 组:①正常组;② BSA 组:200

μg/mL BSA 作用 48 h;③ AOPPs 组:200 μg/mL AOPPs 作用 48 h;④ Compound C(AMPK 阻断剂)组:1 mmol/L Compound C 处理细胞 48 h;⑤ AICAR(AMPK 激活剂)组:AICAR 5 mmol/L 预处理 1 h 后,给予 200 μg/mL AOPPs 作用 48 h。(3)为明确 ERS 介导 AOPPs 对细胞自噬水平的影响及其机制,将细胞分为 5 组:①正常组;② BSA 组:200 μg/mL BSA 作用 48 h;③ AOPPs 组:200 μg/mL AOPPs 作用 48 h;④ Thapsigargin(ERS 激活剂)组(Tag 组):0.25 μmol/L Thapsigargin 处理细胞 48 h;⑤ Salubrinal(ERS 阻断剂)组(Sal 组):50 μmol/L Salubrinal 预处理 1 h 后,给予 200 μg/mL AOPPs 作用 48 h。

1.2.4 蛋白质印迹法(Western blot)

细胞培养及干预方法同 1.2.3,作用 48 h 后,RIPA 裂解细胞后提取细胞总蛋白,随后采用二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳后转膜至聚偏氟乙烯(PVDF)膜。用 5% 脱脂奶粉或 BSA 封闭 1 h 后,在一抗中 4 °C 孵育过夜。吸弃一抗, TBST 洗膜,每次 10 min,共 3 次,然后在二抗中室温孵育 1 h。TBST 洗膜,每次 10 min,共 3 次,随后室温下 ECL 显色。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参。

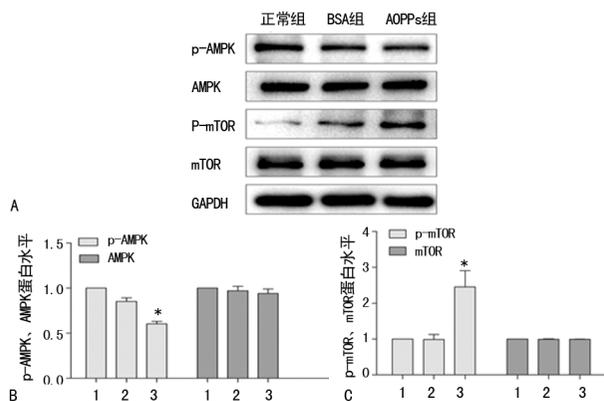
1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。方差齐时,组间两两比较采用 LSD 法;方差不齐时,组间两两比较采用 Dunnett's T3 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AOPPs 对 AMPK/mTOR 信号通路的影响

根据前期研究,将未经修饰的 BSA(200 μg/mL)和 AOPPs(200 μg/mL)分别刺激 HK-2 细胞 48 h。Western blot 结果显示,与正常组及 BSA 组相比, AOPPs 可抑制 AMPK 的磷酸化和诱导 mTOR 的磷酸化,激活 AMPK/mTOR 信号通路($P < 0.05$),见图 1。



A: p-AMPK、AMPK、p-mTOR、mTOR 蛋白 Western blot 条带; B: p-AMPK 与 AMPK 蛋白表达分析图; C: p-mTOR 与 mTOR 蛋白表达分析图; * : $P < 0.05$, 与正常组比较; 1: 正常组; 2: BSA 组; 3: AOPPs 组

图 1 AOPPs 激活 HK-2 细胞的 AMPK/mTOR 信号通路

2.2 AMPK/mTOR 信号通路在 AOPPs 对 HK-2 细胞自噬活性影响中的作用 分别加入 AMPK 的特异性阻断剂 Compoun C 和激活剂 AICAR 处理 HK-2 细胞,用 Western blot 检测自噬标志物 LC3、Beclin1 和 p62,以及 AMPK、mTOR 的磷酸化水平。结果显示:Compoun C 单独处理细胞后,表现出与 AOPPs 相似的效应,表现为 LC3 I 向 LC3 II 转换减少,Beclin1 表达下降,p62 表达上升,同时抑制 AMPK 的磷酸化,增加 mTOR 的磷酸化;而 AMPK 激活剂 AICAR 与 AOPPs 共同作用于 HK-2 细胞后,可部分逆转 AOPPs 的作用,表现为激活 AOPPs 抑制的 AMPK 的磷酸化及抑制 AOPPs 诱导的 mTOR 的磷酸化,同时能使自噬活性升高,即 LC3 I 向 LC3 II 转换增加,

Beclin1 上调,而 p62 表达下降($P < 0.05$),见图 2、3。

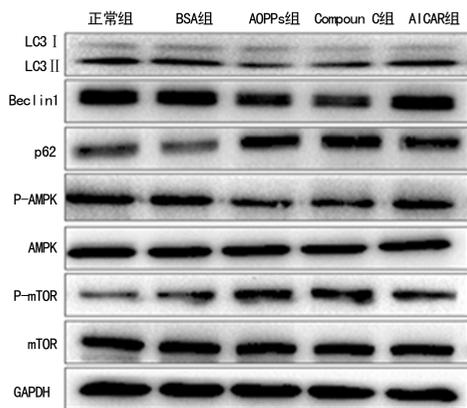
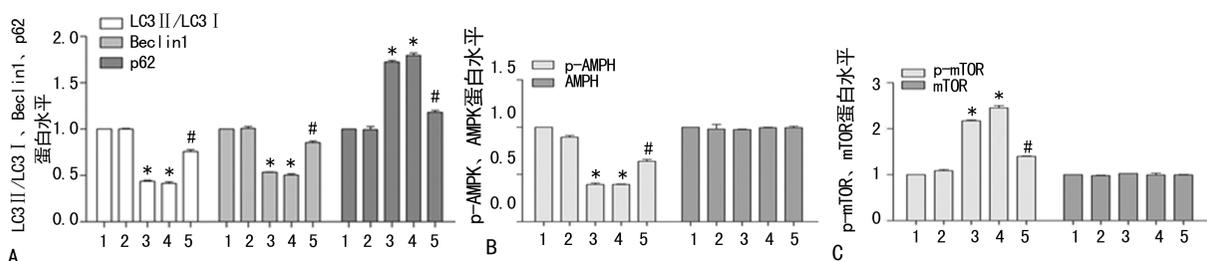


图 2 自噬标志物蛋白 Western blot 条带



A: LC3 II/LC3 I、Beclin1、p62 蛋白表达分析图; B: p-AMPK 与 AMPK 蛋白表达分析图; C: p-mTOR 与 mTOR 蛋白表达分析图; * : $P < 0.05$, 与正常组比较; # : $P < 0.05$, 与 AOPPs 组比较; 1: 正常组; 2: BSA 组; 3: AOPPs 组; 4: Compoun C 组; 5: AICAR 组

图 3 AMPK/mTOR 信号通路介导 AOPPs 抑制 HK-2 细胞的自噬活性

2.3 ERS 对 AMPK/mTOR 信号通路的影响 为了明确 ERS 在 AOPPs 调节 AMPK/mTOR 信号通路中的作用,本研究予 ERS 激动剂 Thapsigargin 及抑制剂 Salubrinal 分别处理 HK-2 细胞 48 h,检测 ERS 激活的标志性蛋白 GRP78、p-AMPK、AMPK、p-mTOR、mTOR 的蛋白表达水平。Western blot 结果显示,加入 Salubrinal 后,AOPPs 抑制 AMPK 的磷酸化和诱导 mTOR 的磷酸化效应可被部分逆转,表现为 AMPK 磷酸化增加,mTOR 磷酸化降低,而 Thapsigargin 能抑制 AMPK 的磷酸化,同时诱导 mTOR 的磷酸化,激活 AMPK/mTOR 信号通路,与 AOPPs 作用相似($P < 0.05$),见图 4、5。

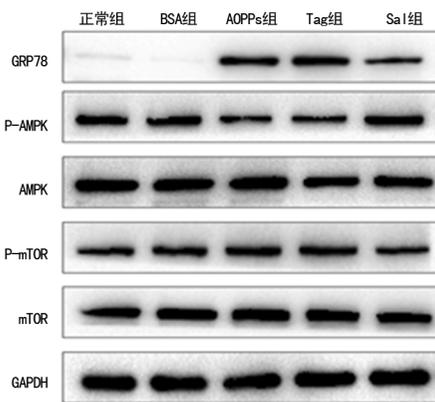
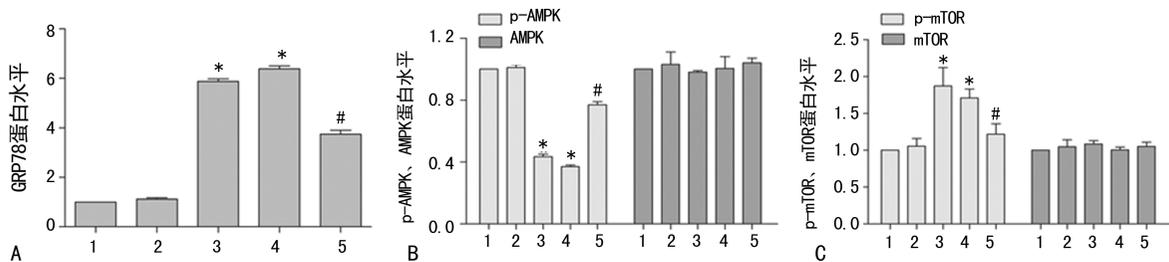


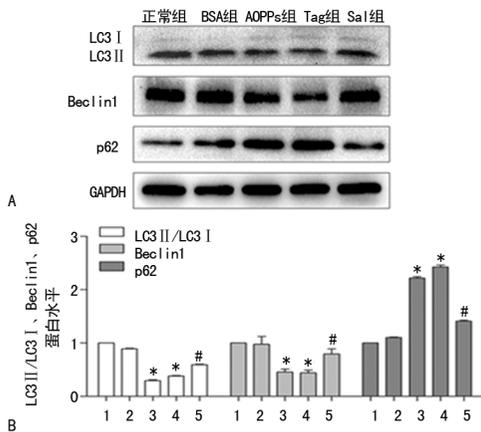
图 4 ERS 激活的标志性蛋白 Western blot 条带



A: GRP78 蛋白表达分析图; B: p-AMPK 与 AMPK 蛋白表达分析图; C: p-mTOR 与 mTOR 蛋白表达分析图; * : $P < 0.05$, 与正常组比较; # : $P < 0.05$, 与 AOPPs 组比较; 1: 正常组; 2: BSA 组; 3: AOPPs 组; 4: Tag 组; 5: Sal 组

图 5 ERS 参与 AOPPs 激活 HK-2 细胞 AMPK/mTOR 信号通路的过程

2.4 ERS、AMPK/mTOR 信号通路与自噬活性的关系 分别采用 ERS 抑制剂 Salubrinal 和激活剂 Thapsigargin 处理 HK-2 细胞,检测自噬标志物的蛋白水平。结果显示:加入 ERS 激活剂后,LC3 II 及 Beclin1 降低,p62 升高,即自噬活性降低。而 AOPPs 与 ERS 抑制剂共同作用于细胞后,AOPPs 抑制的自噬被部分逆转,表现为 LC3 II 和 Beclin1 升高,p62 降低,即自噬水平上升($P < 0.05$),见图 6。



A: LC3 II/LC3 I、Beclin1、p62 蛋白 Western blot 条带; LC3 II/LC3 I、Beclin1、p62 蛋白表达分析图; * : $P < 0.05$, 与正常组比较; # : $P < 0.05$, 与 AOPPs 组比较; 1: 正常组; 2: BSA 组; 3: AOPPs 组; 4: Tag 组; 5: Salubrinal 组

图 6 ERS 通过激活 AMPK/mTOR 信号通路介导 AOPPs 诱导的自噬抑制

3 讨论

肾脏纤维化是慢性肾脏病(CKD)进展至终末期肾脏病的共同通路,近年来研究表明,肾小管间质病变程度与肾功能关系较肾小球病变更为密切^[5]。大量研究表明,自噬与多种肾脏疾病的发生、发展有着密切的关系,如足细胞病^[6]、糖尿病肾病^[7]、急性肾缺血-再灌注损伤^[8]等。有研究表明,糖尿病肾病中肾小管上皮细胞自噬活性降低^[9],而自噬活性上调可抵抗多种物质对肾小管上皮细胞的损伤作用,如尿蛋白^[10]和糖基化终产物(AGEs)^[11]等。本课题组前期研究发现 AOPPs 可降低 HK-2 细胞的自噬活性^[4],但是其诱导机制尚未明确。

近年来,大量证据表明 AOPPs 与肾脏疾病的发生、发展密切相关^[1]。本课题组前期已经证明了 AOPPs 可通过调节 p38 MAPK 信号通路抑制 HK-2 细胞的自噬活性^[4]。在此,本研究证明了 AMPK/mTOR 信号途径可能参与了 AOPPs 诱导肾小管上皮细胞发生自噬抑制的过程。主要依据如下:(1)本实验显示,AOPPs 可抑制 AMPK 的磷酸化和诱导 mTOR 的磷酸化,提示 AOPPs 可激活 AMPK/mTOR 信号通路。(2)AOPPs 和 AMPK 蛋白抑制剂 Compound C 均能抑制 HK-2 细胞的自噬活性,而 AMPK 激活剂 AICAR 能增加 HK-2 细胞的自噬活性。既往研究表明,AGEs 能抑制 HK-2 细胞的自噬活性^[11],本课题组前

期研究也表明,与 AGEs 同属代谢产物的 AOPPs 也能抑制 HK-2 细胞的自噬活性^[4],本研究更是首次提出了 AMPK/mTOR 信号通路的激活介导了 AOPPs 诱导肾小管上皮细胞自噬活性降低的过程。

在氧化应激的病理条件下,AMPK 激活能增加 ATP 生成并减少 ATP 消耗,维持机体能量平衡^[12],而氧化应激与 ERS 又密切相关^[13]。故本研究继续探讨在 AOPPs 诱导 HK-2 细胞发生自噬活性抑制的过程中,AMPK/mTOR 信号通路与 ERS 在其中的关系。本研究结果提示,在 AOPPs 抑制 HK-2 细胞的自噬活性过程中,AMPK/mTOR 信号通路与 ERS 密切相关。主要依据如下:(1)ERS 能调节 AMPK/mTOR 信号通路的蛋白活性。结果显示,加入 ERS 激活剂 Thapsigargin 之后,AMPK/mTOR 信号通路激活,相反,ERS 抑制剂 Salubrinal 增加 AMPK 的磷酸化和抑制 mTOR 的磷酸化,提示 ERS 能激活 AMPK/mTOR 信号通路。(2)加入 Thapsigargin 之后,HK-2 细胞的自噬活性受到抑制,而加入 Salubrinal 之后 AOPPs 的效应部分被逆转,表现为自噬水平有所上升。结合前述 AMPK/mTOR 介导了 AOPPs 引发的自噬抑制,可以推测 ERS 可能通过激活 AMPK/mTOR 信号通路来诱导 AOPPs 对 HK-2 细胞自噬活性的抑制作用。此前,大量研究均提示 ERS 的发生能诱发自噬水平的上调^[14],而在本研究中,ERS 的存在对自噬水平的调控发挥了抑制作用,这可能与 ERS 与自噬所处的环境及作用的时间差异有关。在细胞受到外界刺激的初始阶段,ERS 的发生与自噬水平的上调都是对细胞具有应对外界刺激的保护及适应作用,有助于恢复内环境的稳态,而持续存在的 ERS 会产生警戒信号,最终使内质网损伤变为不可逆,此时可能抑制自噬水平,对细胞造成级联式的损伤。

综上所述,本研究首次提出 ERS 通过激活 AMPK/mTOR 信号通路参与了 AOPPs 诱导 HK-2 细胞自噬活性的抑制过程。本研究提出了 HK-2 细胞自噬活性调节的新机制,抑制或阻断 ERS 及 AMPK/mTOR 信号通路,对增加肾小管上皮细胞自噬活性、防治肾间质纤维化具有重要意义,为研究肾间质纤维化提供了新的方向。

参考文献

- [1] CAO W, HOU F F, NIE J. AOPPs and the progression of kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1): 102-106.
- [2] TANG X, RONG G, BU Y, et al. Advanced oxidation protein products induce hypertrophy and epithelial-to-mesenchymal transition in human proximal tubular cells through induction of endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2): 816-828.
- [3] LEVINE B, KLIONSKY D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-477. (下转第 3742 页)

- 内再狭窄的多因素 Logistic 回归分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3): 317-319.
- [2] 陈洪涛, 侯文华, 苗永国, 等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者冠脉介入术后炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(17): 1992-1995.
- [3] 陈曦, 张先兵, 李勋, 等. 内皮祖细胞修复血管损伤的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(11): 908-911.
- [4] 史建军, 曹敏, 张刚利, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子诱导急性脑梗死大鼠神经血管再生的研究[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(9): 1263-1265.
- [5] 许振业, 柳景华, 王韶屏, 等. 经皮冠状动脉介入治疗对内皮功能影响的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(7): 584-587.
- [6] 陈洪涛, 苗永国, 侯文华, 等. 负剂量阿托伐他汀对 ACS 行 PCI 治疗患者心肌灌注、炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(12): 2375-2377.
- [7] 白丽萍, 赵志红, 陈冲, 等. 正常成人粒细胞集落刺激因子动员外周血内皮祖细胞的生物学特性[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(32): 5190-5196.
- [8] BONDARENKO N A, POVESHCHENKO O V, LYKOV A P, et al. Study of cytokine profile of cultured "early" and "late" endothelial progenitor cells in peripheral blood of chronic heart failure patients after mobilization course with granulocyte colony-stimulating factor[J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 160(2): 249-251.
- [9] ZHANG R, PAN X, XIAO L. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) under hypoxia in placenta with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its clinically pathological significance[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 11475-11479.
- [10] KOH S H, LIANG A C, Takahashi Y, et al. Differential effects of isoxazole-9 on neural stem/progenitor cells, oligodendrocyte precursor cells, and endothelial progenitor cells[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138724.
- [11] 孟繁军, 展倩丽. 通脉养心丸治疗冠心病心绞痛临床疗效及其对血管内皮功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 84-86.
- [12] 项顺阳. 氯沙坦对冠心病患者 EPCs 的动员作用及其改善血管内皮功能的机制[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(7): 106-107, 115.
- [13] 周学才. ST 段抬高性急性心肌梗死患者循环血管内皮祖细胞与血管内皮生长因子及心功能的关系及意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 329-331.
- [14] 崔春便, 王敬, 程华. 冠心舒通胶囊对冠心病支架植入术后心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(6): 1108-1110.
- [15] 周江, 郭靖涛, 王福华, 等. 血管内皮生长因子与急性心肌梗死介入治疗后再狭窄研究进展[J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2138-2141.
- [16] 李雅琪, 程亚辉, 刘蓉. 冠心病单支病变经皮冠状动脉介入治疗围术期血清血管内皮生长因子的变化[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(5): 411-411, 414.
- [17] 王超, 王蓓蕾, 张黎明. 血管内皮生长因子介导的血管新生疗法在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(10): 868-871.

(收稿日期: 2018-05-18 修回日期: 2018-06-21)

(上接第 3738 页)

- [4] 章俊, 向晓红, 梁秀洁, 等. 晚期氧化蛋白产物调节人肾小管上皮细胞自噬的研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(25): 3480-3483.
- [5] EDDY A A. Progression in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2005, 12(4): 353-365.
- [6] ASANUMA K, TANIDA I, SHIRATO I, et al. MAP-LC3, a promising autophagosomal marker, is processed during the differentiation and recovery of podocytes from PAN nephrosis[J]. FASEB J, 2003, 17(9): 1165-1167.
- [7] FANG L, ZHOU Y, CAO H, et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60546.
- [8] SUZUKI C, ISAKA Y, TAKABATAKE Y, et al. Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(1): 100-106.
- [9] HUANG C, LIN M Z, CHENG D, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates dysfunction of tubular autophagy in diabetic kidneys through inhibiting autophagic flux[J]. Lab Invest, 2014, 94(3): 309-320.
- [10] LIU W J, LUO M N, TAN J, et al. Autophagy activation reduces renal tubular injury induced by urinary proteins[J]. Autophagy, 2014, 10(2): 243-256.
- [11] LIU W J, SHEN T T, CHEN R H, et al. Autophagy-lysosome pathway in renal tubular epithelial cells is disrupted by advanced glycation end products in diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2015, 290(33): 20499-20510.
- [12] LIN C H, CHENG Y C, NICOL C J, et al. Activation of AMPK is neuroprotective in the oxidative stress by advanced glycosylation end products in human neural stem cells[J]. Exp Cell Res, 2017, 359(2): 367-373.
- [13] GREGOR M F, HOTAMISLIGIL G S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease[J]. J Lipid Res, 2007, 48(9): 1905-1914.
- [14] XIE F, WU D, HUANG S F, et al. The endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway is involved in apelin-13-induced cardiomyocyte hypertrophy in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(12): 1589-1600.

(收稿日期: 2018-05-11 修回日期: 2018-06-21)