DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240407.003
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240407.1719.006

CCN家族蛋白在糖尿病肾病中的作用

陈 瑶,魏佳莉✉
(海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院肾内科,海南 海口 570311)

[摘要] 糖尿病肾脏疾病(DKD)是一类以进行性肾组织纤维化为特征的肾脏疾病。在明确糖尿病为肾损害病因并排除其他原因引起的慢性肾脏病(CKD)前提下,1型和2型糖尿病患者出现持续性白蛋白尿,或估算肾小球滤过率进行性下降大于3个月,或肾活检符合DKD病理诊断,可诊断为DKD。细胞通讯网络(CCN)家族蛋白是一组细胞间基质蛋白,参与调解生长、凋亡、衰老、自噬、迁移、分化和炎症等重要细胞病理生理改变。新近研究显示,CCN家族蛋白在DKD大鼠肾脏模型中表达显著上调,提示其在DKD肾小管上皮细胞发生上皮-间充质转化(EMT)和肾间质纤维化进展中发挥重要作用。本文综述了CCN家族蛋白介导DKD肾脏损伤的作用及机制,以探索DKD潜在的治疗靶点。

[关键词] CCN家族蛋白;糖尿病肾病;上皮-间充质转化;肾纤维化
[中图分类号] R587.2;R692.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-1237(2024)16-1271-05

The role of CCN family proteins in diabetes nephropathy

CHEN Yao, WEI Jiali✉
(*Department of Nephrology, Hainan Provincial People's Hospital/Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University, Haikou*570311, *China*)

[*Foundation Project*]: *National Natural Science Foundation of China* (82160135)
[*Author*]:*CHEN Yao*, *Resident Physician*,*E-mail*: 924094277@*qq.com*.
[*Correspondence to*]:*WEI Jiali*, *Professor*, *Chief Physician*, *Doctoral Supervisor*, *E-mail*: *wjl*525@163.*com*.
Received: 2024-01-27 *Revised*: 2024-04-02 *JHMU*, 2024;30(16):1271-1275

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Diabetes kidney disease (DKD) is a kind of kidney disease characterized by progressive renal tissue fibrosis. On the premise that diabetes is the cause of kidney damage and chronic kidney disease (CKD) caused by other reasons is excluded, type 1 and type 2 diabetes patients can be diagnosed with DKD if they have persistent albuminuria, or if the estimated glomerular filtration rate has declined for more than 3 months, or if renal biopsy conforms to the pathological diagnosis of DKD. The cell communication network (CCN) family of proteins is a group of intercellular matrix proteins involved in regulating important cellular pathophysiological changes such as growth, apoptosis, aging, autophagy, migration, differentiation, and inflammation. Recent studies have shown that the CCN family proteins are significantly upregulated in the DKD rat kidney model, suggesting that they play an important role in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) of DKD renal tubular epithelial cells and the progression of renal interstitial fibrosis. This article reviews the role and mechanism of CCN family proteins in mediating renal injury in DKD, in order to explore potential therapeutic targets for DKD.

[Key words] Cellular communication network; Diabetes kidney disease; epithelial-mesenchymal transition; Renal fibrosis

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)为糖尿病所致的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。在明确糖尿病为肾损害病因并排除其他原因引起的CKD前提下,1型和2型糖尿病患者出现持续性白蛋白尿(尿白蛋白/肌酐 > 30 mg/g),或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82160135)
[作者简介] 陈瑶,住院医师,E-mail: 924094277@qq.com。
[通讯作者] 魏佳莉,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail: wjl525@163.com。
[收稿日期] 2024-01-27 [修回日期] 2024-04-02 网络出版时间:2024-04-09 10:02:31

rate，eGFR）进行性下降大于3个月［eGFR＜60 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$］，或肾活检符合DKD病理诊断，可诊断为DKD[1]。流行病学研究表明，随着中国人口老龄化的加重，糖尿病患者群体数量呈不断上升趋势，CKD的患病人群也随之增加，且糖尿病已超过慢性肾小球肾炎成为中国CKD的主要病因[2,3]。近年来发现部分DKD患者病理表现以肾小管间质病变为主，肾脏病发展轨迹不同于经典表型[4]。DKD动物模型中观察到受损的足细胞足突增宽或消失、肥大、上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）、剥脱和凋亡等一系列病理改变，是最终造成肾损伤的原因[5]。细胞通讯网络（cellular communication network，CCN）家族蛋白是一组细胞间基质蛋白，参与调解生长、凋亡、衰老、自噬、迁移、分化和炎症等重要细胞病理生理改变[6]。新近研究显示，在DKD大鼠肾脏模型中，CCN家族蛋白表达显著上调，提示其在DKD的肾小管上皮细胞（renal tubular epithelial cells，TECs）发生EMT和肾间质纤维化进展中发挥重要作用。本文综述了CCN家族蛋白介导DKD肾脏损伤的作用及机制，以探索DKD潜在的治疗靶点。

1 CCN家族蛋白的组成与结构

CCN家族由6种基质细胞蛋白组成：富含半胱氨酸蛋白61（cysteine rich angiogenic inducer 61，Cyr61；也称作CCN家族蛋白1，CCN1）、结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF；也称作CCN家族蛋白2，CCN2）、过度表达的肾母细胞瘤（nephroblastoma overexpressed，NOV；也称作CCN家族蛋白3，CCN3）、Wnt-1诱导的分泌蛋白-1（Wnt1-inducible signaling pathway proteins，WISP-1；也称作CCN家族蛋白4，CCN4）、Wnt-1诱发的分泌蛋白-2（WISP-2；也称作CCN家族蛋白5，CCN5）和Wnt-1诱导的分泌蛋白-3（WISP-3；也称作CCN家族蛋白6，CCN6）。CCN家族蛋白主要含有四个结构域（其中CCN5缺乏羧基末端结构域）：胰岛素样生长因子结合蛋白、血管性血友病因子C型重复序列、血小板反应蛋白1型重复序列和含有羧基结构域的半胱氨酸结构域。大量研究显示CCN家族蛋白具有潜在的发育和病理重要性，在细胞外基质（extracellular matrixc，ECM）中表达，以旁分泌的形式积累在外部环境中[7]。

2 CCN家族蛋白功能概述

在经典的DKD的肾脏病理改变中，肾小管间质病变通常与肾小球病变严重程度呈正相关关系，近年来发现部分患者病理表现以肾小管间质病变为主，与较重的肾小管损害、间质炎症纤维化、炎症级联反应、氧化应激、TECs转分化、血管内皮的损伤等诸多因素有关[8]。

2.1 炎症级联反应

CCN家族蛋白在纤维化、动脉粥样硬化、骨关节炎和癌症等病理条件下升高[6]。在DKD中，CCN家族蛋白在炎性区域高表达。CCN家族蛋白可通过促进间充质组织炎性急性期后的修复和重建，最终诱导DKD[9]。CCN1具有激活炎症反应的功能，CCN1可上调IL-6，IL-6进而通过自分泌与旁分泌的方式与强促纤维化因子-转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）相互作用，促进引发炎症级联反应，加剧肾损伤[10]。重组CCN2蛋白刺激体外培养的TECs可激活NF-κB通路并促进细胞浸润、骨髓募集以及促炎因子的表达；CCN2参与TECs的部分EMT以及与炎症和纤维化相关的衰老，促进肾损伤发展，糖尿病肾病时肾脏CCN2表达增加[11]。CCN2上调IL-1β表达，激活炎症小体。在DKD的早期阶段，CCN3在肾皮质内高表达与炎症和细胞粘附标志物的表达模式相关，参与损伤肾脏内炎症细胞的募集[12]。CCN4作为一种与炎症相关的新型脂肪因子，有研究报道其在炎症性肠病高表达。CCN4可诱导IL-1β招募中性粒细胞，释放额外的促炎细胞因子，参与DKD的肾脏炎症及病理改变，在进展性DKD炎症的小鼠模型中发现CCN4的肾脏表达增加[13]。

2.2 氧化应激

CCN1是一种多功能蛋白，可作为基质相关信号分子参与细胞增殖、分化、转化、凋亡、应激及细胞外基质重塑等生物过程。最近研究表示，CCN1通过介导DNA损伤反应和p53激活以及活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生参与DKD[10]。研究表明，在缺血再灌注小鼠的肾脏中，CCN2诱导氧化应激引起肾脏脂质过氧化，从而导致肾损伤。此外，在小鼠主动脉和培养的血管平滑肌细胞中，CCN2可通过NOx-1/EGFR途径诱导ROS的产生[12]。

2.3 ECM蓄积

DKD可诱导结缔组织和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度形成，导致肾脏纤维化，期间伴有明显CCN家族蛋白的过度表达。在DKD的肾脏纤维化过程中，CCN家族蛋白可引起ECM蓄积和诱导TGF-β表达[4]。例如，在DKD小鼠模型中呈现高表达，CCN1下调TGF-β及胶原蛋白III的表达水平，共同抑制纤维化[10]。CCN2是一种发挥多

效性作用的基质细胞蛋白,参与调节相关生物过程,包括细胞增殖、血管生成、迁移、ECM重塑和细胞衰老[14]。CCN2在肾损伤中的作用是作为促纤维化因子TGF-β1或血管紧张素Ⅱ的下游介质,通过调控包括MAPK级联和Smad等信号通路,来调节ECM积聚,在DKD的肾组织及肾小管上皮细胞中CCN2的表达升高[13]。CCN3具有限制胶原积聚和改善纤维化的能力,例如,当CCN3沉默时,α-SMA和Ⅰ型胶原表达增强,而CCN3高表达可降低肾小球硬化中Ⅰ型胶原的皮质积聚,从而减轻DKD的肾脏损伤。同时,通过拮抗TGF-β信号通路抑制肾脏纤维化的发生,CCN3可拮抗同家族成员CCN2和CCN4的纤维化作用[15]。CCN4在DKD小鼠模型中高表达,可与CCN2协同促进纤维化[16]。CCN5能够通过组氨酸去乙酰化酶抑制TGF-β介导的信号途径,从而抑制纤维化[8]。CCN6目前研究不多,作用尚不明确。

2.4 EMT

DKD可诱导TECs的EMT。研究显示,DKD大鼠模型中,发现CCN2和CCN4可诱导表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)磷酸化,上调α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle action,α-SMA),从而诱导TECs的EMT。TECs表型转化是肾间质纤维化的重要发生机制[17]。在尿糖诱导培养的肾小管细胞的EMT过程中,尿糖可增加E-钙黏蛋白(E-cadherin)转录抑制物的表达并通过泛素化增加E-cadherin的降解,导致E-cadherin的产生下调。DKD大鼠模型中,α-SMA表达显著上调,而E-cadherin表达显著下调。有研究表明,在细胞的超微结构中,CCN2阻止Ang Ⅱ诱导的反式差异反应,包括α-SMA在HK-2细胞中的表达及间充质特征的表达,提示CCN2可能是Ang Ⅱ诱导的管状EMT发生的重要介质。此外,CCN2诱导MAPK-ERK的激活,从而介导ERGF、JAK-STAT3和NF-κB信号通路,可导致肾小管管状细胞的部分EMT[18,19]。CCN4可促进IL-1β表达炎症,诱导EGFR和α-SMA引起EMT,与CCN2共同促进纤维[20]。

3 CCN家族蛋白调控DKD进展的作用

CCN1是一种对广泛刺激的快速反应基因,许多生长因子如TGF-β、碱性成纤维细胞生长因子、生长激素和血小板衍生生长因子可介导CCN1的转录激活。CCN1还对应激刺激做出反应,包括缺氧、高氧、紫外线、机械拉伸、细菌和病毒感染。CCN1可通过诱导DNA损伤反应、p53激活和ROS依赖的P16/pRb途径活化,上调抗纤维化基因的表达;CCN1还可抑制TGF-β受体表达,拮抗TGF-β诱导的TECs凋亡。最新的研究表明,在TGF-β诱导TECs的EMT小鼠模型中,CCN1过表达可以加重ECM蓄积;反之,CCN1表达抑制可以缓解这种现象[11]。

CCN2介导肾脏中多种细胞病理生理改变,包括肾小管EMT、ECM沉积、系膜细胞周期停滞和肥大和募集炎症细胞。许多促纤维化因子如TGF-β、血管紧张素Ⅱ、内皮素、EGFR、血液葡萄糖、凝血酶、牵引力和氧化应激等,可通过诱导CCN2表达来促进肾纤维化。CCN2作为TGF-β的下游反应元件,通过其血管性血友病因子C重复序列结构域与TGF-β结合,TGF-β高表达可上调CCN2表达,促进ECM生成,加速纤维化发展。以往研究中发现,TECs中CCN2与EGFR结合并激活下游信号通路,诱导肾损害,而EGFR激酶抑制剂可缓解该现象。此外,CCN2通过促进系膜细胞增殖,介导TGF-β诱导的肾小球硬化和ECM蛋白合成[19]。

CCN3是在人体多个组织中均有表达的一种分泌蛋白,在DKD的足细胞中,CCN3显著下调TGF-β1,阻断TGF-β-Smad2/3和经典Wnt促纤维化表达途径,并可下调TGF-β介导的非典型Smad1/5/8信号传导。此外,CCN3可诱导TGF-β的管家基因Ⅰ型胶原、Ⅳ型胶原的表达。CCN3也可通过包括MEK/ERK和JNK信号传导,抑制CCN2的表达,从而抑制肾纤维化[21,22]。

CCN4通过受体介导的Smad非依赖性信号通路,激活调节肾脏纤维化形成。在TGFβ1/Smad信号传导过程中,激活磷酸化Smad3和下调Smad7防止抑制纤维化。在DKD中,TGF-β1可显著上调Ⅰ型胶原、Ⅳ型胶原和纤连蛋白细胞及CCN4基因表达。CCN4在TECs过表达可诱导wnt2b、c-myc、细胞周期蛋白D1和α-SMA表达上调,但CCN4沉默后E-cadherin表达则增加。此外,CCN4沉默可导致wnt/β-catenin信号通路失活,抑制TECs迁移和入侵[23]。

当CCN5基因沉默后,SERPINE1表达水平显著升高。SERPINE1是一种丝氨酸蛋白酶原抑制剂,可抑制纤维蛋白的溶解。而Smad6是抑制性分子,表达水平显著下降。此外,CCN5抑制TGF-β介导的信号途径,抑制纤维化。因此,CCN5在HN起着延缓肾脏疾病的作用[24]。

CCN家族蛋白在DKD肾损害,尤其是肾纤维化中的作用尚缺乏系统阐述,下表总结了近年来CCN家族蛋白在肾纤维化中的作用。见表1。

表1 CCN家族蛋白在肾纤维化中的作用

Tab 1 The role of CCN family proteins in renal fibrosis

蛋白	表达改变	作用及机制	参考文献
CCN1	下调	抑制TGF-β和胶原蛋白Ⅲ表达，诱导DNA损伤反应和p53激活以及ROS的产生，触发抗纤维化基因的表达。	[10]、[11]
CCN2	上调	激活NF-κB通路、诱导IL-1β表达促进炎症，诱导氧化应激，诱导EGFR和α-SMA引起EMT，促进TGF-β表达。	[10]、[18]、[10]
CCN3	下调	限制胶原积聚，下调TGF-β介导的CCN2和CCN4表达水平，抑制纤维化。	[15]、[21]
CCN4	上调	促进IL-1β表达炎症，诱导EGFR和α-SMA引起EMT，与CCN2共同促进纤维化。	[13]、[20]
CCN5	下调	通过组氨酸去乙酰化酶抑制TGF-β介导的信号途径。	[7]、[24]
CCN6	存在争议		

4 糖尿病肾病中CCN家族蛋白与其他信号通路的交互作用

CCN家族蛋白还可以与其他细胞因子结合，包括成纤维细胞生长因子2，血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白，改变其生物学功能，并导致下游如Wnts和Notch信号通路的激活，诱导肾TECs的基底膜细胞迁移与肾间质纤维化作用[25]。

CCN1与不同整合素结合可发挥不同的细胞功能。例如，CCN1与整合素αvβ3的相互作用可以促进细胞存活，而与整合素α6β1的结合会导致细胞死亡。同时，CCN1可与整合素以外的受体相互作用，如VEGFR2、FGFR2、Notch、RANK和TLR2/TLR4，将信号传递给介导细胞功能的下游信号伴侣。例如CCN1与血管内皮细胞和上皮细胞中的αvβ3/αvβ5结合，激活分化胆管细胞中的NF-κB蛋白，诱导Jagged1表达从而激活Jagged1/Notch1信号传导通路以促进胆管反应，导致炎症和间充质细胞的募集，从而加重纤维化[10]。

在DKD小鼠模型中，CCN2与非整合素结合受体，如低密度脂蛋白受体样蛋白1，受体NF-κB激活剂、骨保护素、成纤维细胞生长因子受体等多配体受体结合，诱导部分EMT表型的改变，可加速影响肾脏纤维化。CCN2依赖性激活原肌球蛋白相关激酶A受体诱导TIEG-1和Smad7的转录受体，其抑制Smad7/TGF-β信号的天然受体。因此CCN2增加磷酸化Smad2/3，促进转录Smad反应基因[26]。

CCN3可以直接与整合素受体结合家族，并参与细胞表面和ECM之间的信号转导结构。CCN3支持细胞通过整合素α5β1和α6β1粘附。最近一项研究发现，CCN3可能与Notch1结合，通过抑制DLL1/Notch信号通路，激活MAPK信号通路，促进细胞增殖[27]。

5 针对CCN家族蛋白治疗糖尿病肾病的策略

抑制CCN家族蛋白表达或其信号通路可能成为一种有前途的治疗策略，已有部分药物被证实可调控CCN蛋白表达。例如，穿心莲内酯通过抑制炎症、氧化应激和EMT表型来延缓疾病进展[28]。雷公藤红素可降低系统性硬化症小鼠中的CCN2、I型胶原和TGF-β1的表达，从而可能是治疗系统性硬化症皮肤纤维化的潜在药物[29]。低剂量的MG132通过上调抗氧化基因的表达，降低了链脲佐菌素诱导的DKD，这是MG132治疗DKD的潜在机制[30]。

6 总结与展望

综上所述，我们总结了CCN家族蛋白参与DKD的作用，提示CCN家族蛋白在DKD肾纤维化中发挥重要作用。然而，目前对针对CCN家族蛋白的药物研究还停留在动物模型和体外细胞水平，尚缺乏系统研究，未来针对CCN家族蛋白介导DKD肾纤维化的具体作用及机制的研究将有助于新治疗靶点及治疗措施的研发。

作者贡献度说明：

陈瑶：提出选题、收集相关文献信息、整理与撰写、论文修改；魏佳莉：文章构思设计、研究方向、审核，写作指导。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 潘威，王梦龙，徐瑶，等.1990-2019年中国糖尿病肾脏疾病的疾病负担及其危险因素分析[J].中华肾脏病杂志，2023，39(8)：576-586.
Pan W，Wang ML，Xu Y，et al. Analysis of disease burden and risk factors of diabetic kidney disease in China from 1990 to 2019[J]. Chin J Nephrol，2023，39(8)：576-586.

2 Zhang L，Long J，Jiang W，et al. Trends in chronic kid-

ney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.

3 Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 248-260.

4 金李,王晓培,王志刚,等.2型糖尿病合并肾损害患者临床及病理特点分析[J].中华肾脏病杂志,2023, 39(7): 532-535.
Jin L, Wang XP, Wang ZG, et al. Analysis of clinical and pathological characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with renal damage [J]. Chin J Nephrol, 2023, 39(7): 532-535.

5 曹芸,冯俊,丁国华.线粒体内质网耦联在糖尿病肾病足细胞损伤中的作用及机制[J].中华肾脏病杂志,2021,37(1):59-64.
Cao Y, Feng J, Ding GH. Role and mechanisms of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in the podocyte injury of diabetic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2021, 37(1): 59-64.

6 Henrot P, Truchetet ME, Fisher G, et al. CCN proteins as potential actionable targets in scleroderma [J]. Exp Dermatol, 2019, 28(1): 11-18.

7 Jia QG, Xu BH, Zhang YY, et al. CCN Family proteins in cancer: Insight into their structures and coordination role in tumor microenvironment [J]. Front Genet, 2021, 12: 649387.

8 Megumi O, Miho S, Masayuki Y, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: A clinic pathological update [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11): 740-750.

9 Hu K, Tao Y, Li J, et al. A comparative genomic and phylogenetic analysis of the origin and evolution of the CCN gene family [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8620878.

10 Jun JI, Lau LF. CCN1 is an opsonin for bacterial clearance and a direct activator of Toll-like receptor signaling [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1242.

11 Yeger H. CCN proteins: Opportunities for clinical studies-a personal perspective [J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(2): 333-352.

12 Valentijn FA, Knoppert SN, Pissas G, et al. CCN2 aggravates the immediate oxidative stress - DNA damage response following renal ischemia - reperfusion injury [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 2020.

13 Wang B, Ding X, Ding C, et al. WNT1-inducible-signaling pathway protein 1 regulates the development of kidney fibrosis through the TGF- β1 pathway [J]. FASEB J, 2020, 34(11): 14507-14520.

14 Amano H, Inoue T, Kusano T, et al. Module 4-deficient CCN2/connective tissue growth factor attenuates the progression of renal fibrosis *via* suppression of focal adhesion kinase phosphorylation in tubular epithelial Cells [J]. Mol Cell Biol, 2023, 43(10): 515-530.

15 Zhou S, Yin X, Mayr M, et al. Proteomic landscape of TGF-β1-induced fibrogenesis in renal fibroblasts[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19054.

16 Yang X, Wang H, Tu Y, et al. WNT1-inducible signaling protein-1 mediates TGF-β1-induced renal fibrosis in tubular epithelial cells and unilateral ureteral obstruction mouse models *via* autophagy [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2009-2022.

17 Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Lavoz C, et al. CCN2 binds to tubular epithelial cells in the kidney [J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 252.

18 Wu M, Li R, Hou Y, et al. Thioredoxin-interacting protein deficiency ameliorates kidney inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. Lab Invest, 2018, 98(9):1211-1224.

19 Yin Q, Liu H. Connective tissue growth factor and renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 365-380.

20 Pivovarova-Ramich O, Loske J, Hornemann S, et al. Hepatic Wnt1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP-1/CCN4) associates with markers of liver fibrosis in severe obesity[J]. Cells, 2021, 10(5): 1048.

21 Liu HF, Liu H, Lv LL, et al. CCN3 suppresses TGF-β1-induced extracellular matrix accumulation in human mesangial cells *in vitro*[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(2): 222-229.

22 Madne TH, Dockrell MEC. CCN3, a key matricellular protein, distinctly inhibits TGFβ1-mediated Smad1/5/8 signalling in human podocyte culture [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(3): 5-10.

23 Chen YZ, Sun DQ, Zheng Y, et al. WISP1 silencing confers protection against epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells in rats *via* inactivation of the wnt/β-catenin signaling pathway in uremia[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 9673-9686.

24 张承彦.CCN家族在纤维化中的研究进展[J].基础医学与临床, 2014, 34(3): 410-413.
Zhang CY. Advances of the CCN family in fibrosis[J]. Basic Clin Med, 2014, 34(3): 410-413.

25 Lau LF. Cell surface receptors for CCN proteins[J]. J Cell Commun Signal, 2016, 10(2): 121-127.

26 Rayego-Mateos S, Marquez-Exposito L, Basante P, et al. CCN2 Activates RIPK3, NLRP3 inflammasome, and NRF2/oxidative pathways linked to kidney inflammation[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(8): 1541.

(下转第1280页)