

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00961

• 综述 •

## 局灶节段性肾小球硬化的发病机制及其病理亚型的形态发生学基础

陈意志, 赵学智\*, 吴俊

第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海市肾脏病质控中心, 上海 200003

**[摘要]** 局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一组病因和发病机制各异的临床病理综合征, 临床主要表现为大量蛋白尿甚至肾病综合征, 病理特征为部分肾小球发生节段性硬化和足突融合。哥伦比亚病理分型标准按照光镜下改变将FSGS分为5种亚型: 塌陷型、顶端型、细胞型、门周型和非特异型。哥伦比亚病理分型标准重在强调临床病理联系, 并未完全阐明FSGS的发病机制以及5种亚型的病理生理学基础。近年来关于FSGS的发病机制及其不同病理亚型的形态学发生基础的研究取得了较大的进展, 本文就相关内容作一综述。

**[关键词]** 局灶节段性肾小球硬化; 发病机制; 病理亚型; 形态发生学

**[中图分类号]** R 692.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)08-00961-04

### Pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis and morphogenesis underlying its pathological variants

CHEN Yi-zhi, ZHAO Xue-zhi\*, WU Jun

Department of Nephrology, Kidney Institute of PLA, Shanghai Kidney Disease Quality Control Center, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[ABSTRACT]** Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is defined as a clinicopathological entity of different etiologies and pathogeneses. The clinical manifestations include proteinuria, usually of nephritic range, and are associated with lesions of focal segmental glomerular sclerosis and foot process effacement. The Columbia classification of FSGS based on light microscopic assessment includes five subtypes: collapsing variant, tip variant, cellular variant, perihilar variant, and not otherwise specified. Columbia classification emphasizes the association of clinical with pathologic characteristics. However, both the physiopathology of FSGS and morphogenesis underlying the five morphologic variants are not fully described in Columbia classification. Over the past few years, significant progress has been made in the pathogenesis of FSGS and morphogenesis of diverse variants of FSGS. This review recapitulates recent important advances in the pathogenesis of FSGS and morphogenesis basis underlying the pathological variants of FSGS.

**[KEY WORDS]** focal segmental glomerulosclerosis; pathogenesis; pathological variants; morphogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(8):961-964]

2003年D'Agati等<sup>[1-2]</sup>提出局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)的哥伦比亚病理分型诊断标准。该分型标准主要根据光镜下发生硬化肾小球节段的病理特征及分布位置将FSGS分为5种亚型: 塌陷型(collapsing FSGS)、顶端型(glomerular tip lesion FSGS)、细胞型(cellular FSGS)、门周型(perihilar FSGS)和非特异型(FSGS not otherwise specified)。该分型标准重在临床与病理相联系, 强调不同病理亚型在临床特征、治疗反应及远期预后等方面各具特点。

Barisoni等<sup>[3]</sup>认为FSGS是最具代表性的足细胞病(podocytopathies), 其发病的中心环节是足细胞损伤, 并据此提出了足细胞病分类诊断标准。该分类标准以哥伦比亚病理分型诊断标准为基础, 重在病因和发病机制, 并且建议足

细胞病的诊断尽可能包含病因、发病机制和病理形态学等各方面的信息, 以期为临床治疗方案选择与预后评价提供更多信息。这就直接导致近年来关于FSGS发病机制及其5种病理亚型形态发生学基础的研究不断深入, 并取得一些重要进展, 本文就相关内容作一综述。

### 1 FSGS发病机制研究进展

FSGS发病机制的中心环节是起源于足细胞本身或者直接针对足细胞的损伤。大多数FSGS是由不可逆的足细胞损伤引起足细胞凋亡或者分离, 并最终导致其功能衰竭或消耗殆尽; 而塌陷型FSGS则是由不可逆的足细胞损伤引起足细胞功能失调, 并最终导致其处于去分化状态或进入细胞增殖周期。起源于足细胞本身的损伤主要包括<sup>[4]</sup>: 胞核内转录因子

**[收稿日期]** 2009-01-14 **[接受日期]** 2009-03-11

**[作者简介]** 陈意志, 硕士. E-mail: yizhen@126.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885393, E-mail: zh\_zx@tom.com

功能状态改变,胞质内线粒体能量代谢障碍,胞质内钙平衡失调,位于细胞膜基底面、顶端面和(或)与裂孔隔膜(slit diaphragm,SD)相关的蛋白质结构改变和分布异常,以及以肌动蛋白为基础的细胞骨架蛋白的异常组装和功能失调等。而直接针对足细胞的损伤主要包括:免疫系统异常激活、病毒感染、机械应力以及药物中毒等。本文重点讨论起源于足细胞本身损伤的发病机制。

**1.1 转录因子功能状态改变** 有些转录因子已被证明与人类FSGS发生密切相关,例如WT1、PAX2、Lmx1b等;而有些转录因子的致病性研究仍停留在动物实验或细胞研究阶段,例如Pod1、Foxc2、Math6、HIF和PPAR- $\gamma$ 等。目前最新研究<sup>[5-6]</sup>认为足细胞损伤与Notch信号转导通路及其相关转录因子RBPJ- $\kappa$ 有关。在足细胞的正常发育过程中,Notch通路的激活在发育早期具有维持足细胞正常分化的功能,而该通路的抑制则在发育晚期为足细胞完成分化所必需。Notch通路的异常在胚胎及成年小鼠肾脏中可引起不同形式的足细胞损伤。在转基因小鼠的胚胎发育期,Notch通路过度激活可导致足细胞处于去分化状态或进入增殖周期,并最终导致弥漫性系膜性硬化。而在成年小鼠模型中,Notch通路激活可诱导细胞凋亡并最终引起节段性硬化。因此Notch通路异常可能是足细胞损伤的机制之一。

**1.2 SD复合体蛋白组分结构改变和分布异常** 已证明SD复合体中2种重要蛋白nephrin和podocin异常可导致弥漫性足突消失。CD2AP基因突变近年来也在肾综综合征患者中被证明可导致节段性系膜性硬化<sup>[7]</sup>。CD2AP作为维持SD复合体结构及功能的另一种重要蛋白,可直接与nephrin和podocin等多种SD蛋白发生作用,同时也可作为桥接蛋白与胞质内其他蛋白(如细胞骨架蛋白)发生联系。CD2AP蛋白表达失调、功能异常、定位改变均可引起足细胞骨架蛋白异常聚集和分布<sup>[7-9]</sup>。

**1.3 细胞骨架蛋白异常组装和功能失调** 由ACTN4基因编码的 $\alpha$ -辅肌动蛋白(actinin)4具有链接足细胞膜蛋白与细胞骨架蛋白的功能,该基因突变可导致一种常染色体显性遗传性FSGS<sup>[10]</sup>。该基因突变导致足细胞损伤及肾小球硬化的发病机制至今未明,其蛋白突变体亚细胞定位异常、与肌动蛋白结合能力异常增强等都可能足细胞损伤发生的重要环节<sup>[11]</sup>。Dandapani等<sup>[12]</sup>研究发现小鼠足细胞ACTN4基因缺陷可导致 $\beta$ 1-整联蛋白(integrin)磷酸化功能障碍,而引起足细胞与肾小球基底膜黏附能力明显下降。ACTN4基因突变导致的FSGS发病时间较晚,提示尽管存在异常的 $\alpha$ -辅肌动蛋白4突变体,足细胞仍可能通过其他机制来代偿突变蛋白带来的打击,从而避免损伤。因此,足细胞损伤可能需要“二次打击”。Yanagida-Asanuma等<sup>[13]</sup>研究发现synaptopodin(细胞骨架成分之一)基因敲除小鼠通常具有正常的足细胞表型,只有当其合并存在CD2AP基因突变时才会导致FSGS发生,初步证实了“二次打击”存在的可能性。

**1.4 膜蛋白结构改变和分布异常** 目前已证实TRPC6基因突变可导致另外一种家族性FSGS的发生<sup>[14-15]</sup>。该基因突变可引起位于足细胞膜顶端面的TRPC6膜蛋白离子转运功能明显增强,进而导致细胞内钙浓度显著增高。然而细胞

内钙稳态失调导致FSGS发生的具体机制仍未明确。体外培养的足细胞TRPC6过表达可诱导张力纤维丢失<sup>[16]</sup>,提示细胞内钙超载可调节并修饰具有收缩功能的细胞骨架成分,从而导致足突消失甚至FSGS的发生。TRPC6、Neph1、Neph2、nephrin和CD2AP等可能构成一种复合体,共同感受肾小球滤过率和肾小囊内压力等信号,并协助调节细胞骨架的表达定位以及SD复合体的功能<sup>[17]</sup>。

**1.5 胞质内蛋白功能异常** PLCE1基因编码的PLCE1蛋白是一种胞质蛋白,足细胞内该蛋白的缺乏可影响其正常发育及nephrin和podocin的表达。研究<sup>[18]</sup>发现,继发于PLCE1基因突变的儿童肾病综合征患者,截短突变导致弥漫性系膜性硬化,而非截短突变导致局灶节段性硬化;提示此类患者肾脏病理特征与PLCE1基因突变类型密切相关。PLCE1基因截短突变目前也被认为是引起儿童“特发性”弥漫性系膜性硬化的最常见基因突变类型<sup>[19]</sup>。另外,足细胞内线粒体损伤可引起能量代谢障碍,进而导致足细胞损伤。目前已证实,线粒体tRNA<sup>Leu</sup>和tRNA<sup>Tyr</sup>基因突变以及CoQ10合成途径相关的COQ2和PDSS2基因突变均可导致足细胞损伤<sup>[20]</sup>。

## 2 FSGS病理亚型形态发生学研究进展

**2.1 塌陷型** 该亚型的足细胞进入了一种与肾小球早期发育阶段相类似的细胞增殖周期,导致不成熟和表达失调的足细胞数量增多。成熟足细胞分子标志物和细胞周期蛋白激酶抑制剂的表达下调,如synaptopodin、podocalyxin、GLEPP1和CALLA等;而不成熟足细胞分子标志物和细胞增殖标志物表达上调,如PAX2、cytokeratin和Ki67等<sup>[21-22]</sup>。这些去分化足细胞缺乏对维持足细胞早期发育至关重要的WT1的表达,意味着这种去分化足细胞的功能表型已发生改变。更为重要的是,那些在塌陷型中尚未塌陷且病理形态正常肾小球中的足细胞已经存在WT1和synaptopodin的表达下调,提示足细胞发生去分化及表达失调要早于毛细血管襻的塌陷。

损伤的足细胞失去分化分子标志物的表达,给鲍曼囊中增殖的上皮细胞尤其是一类被称为“壁层足细胞”的来源和身份的确定带来了困难及争议。对原发性以及与帕米麟酸和人类免疫缺陷病毒(HIV)相关的继发性塌陷型FSGS的研究<sup>[23-25]</sup>证实,鲍曼囊中增殖的上皮细胞可能同时来自成熟的壁层上皮细胞和去分化的足细胞。在门周部有相当数量的壁层足细胞反折入鲍曼囊内面,这些细胞具有壁层上皮细胞的外形,同时表达足细胞特异性蛋白<sup>[26]</sup>。这些研究均提示塌陷型在鲍曼囊中增生肥大的细胞可能来自足细胞、壁层上皮细胞、壁层足细胞甚至是下面将要提及的成熟多能祖细胞。

在尿极附近沿鲍曼囊内侧分布有一定数量的多能祖细胞<sup>[27]</sup>。这些细胞特异性表达干细胞分子标志CD24和CD133,以及转录因子Oct-4和Bmi-1,但缺乏成熟足细胞或壁层上皮细胞的特异性分子标志。这些祖细胞被证明在患有重度联合免疫缺陷的急性肾功能衰竭的小鼠模型中具有一定的再生肾小管上皮细胞的能力,但是在塌陷型FSGS中

是否具有重新构建足细胞的能力仍有待进一步研究。然而来自移植肾的研究<sup>[28]</sup>表明,移入的祖细胞在健康人及 FSGS 患者中均具有潜在的足细胞再生能力。另外,对 Alport 样肾小球硬化的 Col4 $\alpha$ 3-/-小鼠模型的研究<sup>[29-30]</sup>表明其骨髓干细胞同样具有较低水平的足细胞再生能力。上述研究提示在正常人及塌陷型 FSGS 患者中均存在足细胞再生,尽管这种能力尚未达到改善塌陷型 FSGS 病理损伤的水平。

**2.2 顶端型** 模拟作用于足细胞顶端面超滤流量的体外研究<sup>[31]</sup>发现,较低水平的剪应力即可导致足细胞丢失,而近端肾小管上皮细胞却无明显改变,表明足细胞是一种流体敏感性细胞。较低水平的剪应力即可引起足细胞发生一系列的病理生理改变,包括张力纤维减少、黏着斑蛋白(vinculin)从黏着斑脱落、被募集到细胞间接触表面的 $\alpha$ -辅肌动蛋白4数量增加、肌动蛋白向胞核周围聚集以及皮质蛋白(cortactin)胞质化迁移等。这些损伤均可导致肾小管附近的足细胞黏附力下降,并进一步将足细胞胞体拖至肾小管开口处,甚至使其与肾小管上皮细胞发生融合。

肾小球毛细血管丛增大对于尿极附近的肾小球节段脱落垂并部分纳入尿极也具有一定的作用<sup>[32]</sup>。肾小球毛细血管丛围绕血管蒂(仅有的一个固定附着点)的转动可导致处于尿极附近的流体动力学已不稳定的足细胞的进一步损伤,最终导致足细胞的剥离或与尿极发生粘连。

**2.3 细胞型** 该亚型典型病理改变为毛细血管内泡沫细胞、血管内皮细胞与足细胞增殖共存于同一肾小球节段内<sup>[33]</sup>。过度表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)小鼠模型的研究<sup>[34-35]</sup>表明,足细胞产生的内源性 VEGF 对于内皮细胞维持正常结构和功能具有重要作用,尤其是对内皮窗口结构的维持。足细胞损伤可引起内源性 VEGF 的表达进而影响内皮细胞功能。最近一项对接受抗 VEGF 抗体治疗肿瘤患者的研究<sup>[36]</sup>也证实,接受该种抗体治疗的患者可通过抑制内源性 VEGF 的作用导致内皮细胞和足细胞的严重损伤。这些研究表明足细胞的损伤可通过足细胞与内皮细胞之间的“交叉对话”,对内皮细胞产生干扰并使其发生增殖。

在发生足突消失和足细胞增殖的毛细血管襻中,部分足细胞与基底膜之间存在以高电阻抗、高压为特征的逆向滤过空间<sup>[37]</sup>。在此区域,富含蛋白质和脂质成分的超滤液可逆向滤过基底膜,并最终导致局部毛细血管内泡沫细胞的形成。这种逆向滤过的发病机制可以解释一种临床现象,即与其他病理亚型相比,细胞型虽然泡沫细胞出现的概率最大,但该类患者的血清胆固醇水平并不高。据此可推测泡沫细胞形成可能主要是由肾小球内局部逆向超滤作用所致,而非过去认为的血清胆固醇水平增高等因素引起的系统性失代偿反应<sup>[33]</sup>。然而,这些推测仍有待于在动物模型中得到进一步验证。

**2.4 门周型和非特异型** 门周型和非特异型 FSGS 发病机制的关键在于足细胞数量耗竭,这一机制已在几个足细胞特异性毒素大鼠模型中得到证明。将可特异性表达人类白喉毒素受体的转基因大鼠足细胞暴露于白喉毒素后,可导致剂量依赖性足细胞数量耗竭<sup>[38]</sup>。NEP25 转基因小鼠可在

nephrin 启动子控制下,在足细胞选择性表达人 CD25<sup>[39-40]</sup>,注射重组免疫毒素可产生足细胞特异性损伤,从而导致足细胞数量耗竭、蛋白尿和肾小球硬化的发生。通过对 LacZ 标记的足细胞系的研究<sup>[40]</sup>表明,壁层上皮细胞可发生增殖并与裸露的毛细血管丛发生球囊黏连;更为有趣的是,部分足细胞表达该种受体的嵌合体模型具有与纯合体模型相似的肾小球硬化程度<sup>[41]</sup>。上述发现提示肾小球硬化进程存在着一种足细胞间传播的恶性循环,然而这种嵌合体模型目前尚缺乏一种完善的实验体系来证明这种潜在的发病机制。

### 3 总结和展望

FSGS 是一种病因和发病机制各异的临床病理综合征;近年来随着足细胞病理生理学及基因遗传学研究的不断深入,发现其发病的中心环节是起源于足细胞本身或者直接针对足细胞的损伤。足细胞病的相关研究提示根据哥伦比亚病理分型诊断标准划分的 5 种 FSGS 病理亚型不但具有一定的临床病理联系,而且在病因和发病机制等方面均有所区别,为该标准提供了新的理论及有益补充。

### 【参考文献】

- [1] D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Semin Nephrol, 2003, 23: 117-134.
- [2] D'Agati V D, Fogo A B, Bruijn J A, Jennette J C. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43: 368-382.
- [3] Barisoni L, Schnaper H W, Kopp J B. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2: 529-542.
- [4] Barisoni L, Schnaper H W, Kopp J B. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133: 201-216.
- [5] Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, Ponda M P, Kopp J B, Thomas D B, et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease[J]. Nat Med, 2008, 14: 290-298.
- [6] Waters A M, Wu M Y, Onay T, Scutaru J, Liu J, Lobe C G, et al. Ectopic notch activation in developing podocytes causes glomerulosclerosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19: 1139-1157.
- [7] Lowik M M, Groenen P J, Pronk I, Lilien M R, Goldschmeding R, Dijkman H B, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation[J]. Kidney Int, 2007, 72: 1198-1203.
- [8] Shih N Y, Li J, Cotran R, Mundel P, Miner J H, Shaw A S. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain[J]. Am J Pathol, 2001, 159: 2303-2308.
- [9] Kim J M, Wu H, Green G, Winkler C A, Kopp J B, Miner J H, et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility[J]. Science, 2003, 300: 1298-1300.
- [10] Kaplan J M, Kim S H, North K N, Rennke H, Correia L A, Tong H Q, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nat Genet, 2000, 24: 251-256.
- [11] Weins A, Schlondorff J S, Nakamura F, Denker B M, Hartwig J

- H, Stossel T P, et al. Disease-associated mutant alpha-actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin-binding affinity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:16080-16085.
- [12] Dandapani S V, Sugimoto H, Matthews B D, Kolb R J, Sinha S, Gerszten R E, et al. Alpha-actinin-4 is required for normal podocyte adhesion [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282:467-477.
- [13] Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K, Donnelly M, Young C H, Hyung C J, et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42; IRSp53; Mena signaling complexes in kidney podocytes [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171:415-427.
- [14] Reiser J, Polu K R, Moller C C, Kenlan P, Altintas M M, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function [J]. *Nat Genet*, 2005, 37:739-744.
- [15] Winn M P, Conlon P J, Lynn K L, Farrington M K, Creazzo T, Hawkins A F, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Science*, 2005, 308:1801-1804.
- [16] Moller C C, Wei C, Altintas M M, Li J, Greka A, Ohse T, et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18:29-36.
- [17] Huber T B, Schermer B, Benzing T. Podocin organizes ion channel-lipid supercomplexes; implications for mechanosensation at the slit diaphragm [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2007, 106:e27-e31.
- [18] Hinkes B, Wiggins R C, Gbadegesin R, Vlangos C N, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible [J]. *Nat Genet*, 2006, 38:1397-1405.
- [19] Gbadegesin R, Hinkes B G, Hoskins B E, Vlangos C N, Heeringa S F, Liu J, et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23:1291-1297.
- [20] Barisoni L, Diomedes-Camassei F, Santorelli F M, Caridi G, Thomas D B, Emma F, et al. Collapsing glomerulopathy associated with inherited mitochondrial injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 74:237-243.
- [21] Shankland S J, Eitner F, Hudkins K L, Goodpaster T, D'Agati V, Alpers C E. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease; role in podocyte proliferation and maturation [J]. *Kidney Int*, 2000, 58:674-683.
- [22] Yang Y, Gubler M C, Beauflis H. Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV-associated nephropathy [J]. *Nephron*, 2002, 91:416-423.
- [23] Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, Steenberg E, Wetzels J. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2005, 68:1562-1572.
- [24] Dijkman H B, Weening J J, Smeets B, Verrijp K C, van Kuppevelt T H, Assmann K K, et al. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2006, 70:338-344.
- [25] Smeets B, Dijkman H B, Wetzels J F, Steenberg E J. Lessons from studies on focal segmental glomerulosclerosis; an important role for parietal epithelial cells [J]? *J Pathol*, 2006, 210:263-272.
- [26] Bariety J, Mandet C, Hill G S, Bruneval P. Parietal podocytes in normal human glomeruli [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17:2770-2780.
- [27] Sagrinati C, Netti G S, Mazzinghi B, Lazzeri E, Liotta F, Frosali F, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17:2443-2456.
- [28] Becker J U, Hoerning A, Schmid K W, Hoyer P F. Immigrating progenitor cells contribute to human podocyte turnover [J]. *Kidney Int*, 2007, 72:1468-1473.
- [29] Sugimoto H, Mundel T M, Sund M, Xie L, Cosgrove D, Kalluri R. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:7321-7326.
- [30] Prodromidi E I, Poulosom R, Jeffery R, Roufosse C A, Pollard P J, Pusey C D, et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome [J]. *Stem Cells*, 2006, 24:2448-2455.
- [31] Friedrich C, Endlich N, Kriz W, Endlich K. Podocytes are sensitive to fluid shear stress *in vitro* [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291:F856-F865.
- [32] Howie A J, Ferreira M A, Majumdar A, Lipkin G W. Glomerular prolapse as precursor of one type of segmental sclerosing lesions [J]. *J Pathol*, 2000, 190:478-483.
- [33] Stokes M B, Valeri A M, Markowitz G S, D'Agati V D. Cellular focal segmental glomerulosclerosis; clinical and pathologic features [J]. *Kidney Int*, 2006, 70:1783-1792.
- [34] Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111:707-716.
- [35] Eremina V, Baelde H J, Quaggin S E. Role of the VEGF—a signaling pathway in the glomerulus; evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier [J]. *Nephron Physiol*, 2007, 106:p32-p37.
- [36] Eremina V, Jefferson J A, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:1129-1136.
- [37] Neal C R, Crook H, Bell E, Harper S J, Bates D O. Three-dimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:1223-1235.
- [38] Wharram B L, Goyal M, Wiggins J E, Sanden S K, Hussain S, Filipiak W E, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis; diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:2941-2952.
- [39] Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, et al. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse *via* control of onset and severity of podocyte-specific injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:1013-1023.
- [40] Asano T, Niimura F, Pastan I, Fogo A B, Ichikawa I, Matsusaka T. Permanent genetic tagging of podocytes; fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:2257-2262.
- [41] Ichikawa I, Ma J, Motojima M, Matsusaka T. Podocyte damage damages podocytes; autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, 14:205-210.