DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220206

G蛋白偶联受体在肾脏疾病中的作用机制研究进展

王晓杰，崔晓阳，褚晴晴，李羽佳，吕航，易凡*

（山东大学基础医学院，山东 济南 250012）

【摘要】G蛋白偶联受体（G-Protein-Coupled Receptors，GPCRs）广泛表达于不同的细胞类型，参与众多细胞生物学功能的调控。研究显示，GPCRs介导的相关通路在维持肾脏发育、调节肾脏生理功能及在肾脏疾病发生发展中发挥重要作用。本综述简要阐述了GPCRs相关通路特点，并重点介绍黏附类GPCRs（adhesion GPCRs，aGPCRs）、大麻素受体（Cannabinoid Receptors，CB）、溶血磷脂酸受体（Lysophosphatidic Acid Receptor，LPAR）在肾脏疾病领域的最新研究进展，以期加深对GPCRs功能的认识，并为多种肾脏疾病治疗药物的开发提供思路。

【关键词】G蛋白偶联受体；肾脏疾病；黏附类G蛋白偶联受体；大麻素受体；溶血磷脂酸受体

中图分类号：R692，R363.2+1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）02-0039-07

Recent advances on the role of G-protein-coupled receptors in kidney diseases

Wang Xiaojie, Cui Xiaoyang, Chu Qingqing, Li Yujia, Lu Hang, Yi Fan*

(School of Basic Medicine Sciences, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

【**Abstract**】The G-protein-coupled receptors (GPCRs) are widely expressed in many cell types and participate in various cellular biological processes. Several studies have shown that GPCRs-mediated signaling pathways play significant roles in maintaining renal development, regulating renal physiological function, and in the pathogenesis of renal diseases. In this review, we have described the characteristics and function of GPCRs-related pathways, especially the adhesion GPCRs (aGPCRs), cannabinoid receptors (CB), and lysophosphatidic acid receptors (LPAR) in the field of kidney diseases. Hopefully, this review could enhance the understanding of GPCRs function and shed light on potential therapeutic targets for kidney disease treatment.

【**Keywords**】G-protein-coupled receptors (GPCRs); Kidney diseases; Adhesion GPCRs; Cannabinoid receptors; Lysophosphatidic acid receptors

引言

肾脏疾病是严重威胁人类健康的全球公共健康问题，其中慢性肾脏病也是我国防治慢性病中长期规划（2017-2025年）中的重大疾病之一。虽然对于肾脏病的研究越来越深入，但临床上仍缺乏针对肾脏疾病的特异性治疗策略，因此发现减缓肾脏疾病进展的新型靶点对于肾脏疾病的防治具有重要意义。G蛋白偶联受体（G-Protein-Coupled Receptors，GPCRs）是人体最大的跨膜受体超家族，其与多种疾病发生发展相关。GPCRs介导的信号通路在维持肾脏发育、调节肾脏生理功能及在肾脏疾病发生发展中发挥重要作用，深入揭示GPCRs家族成员在肾脏中的功能将有望为多种肾病的治疗提供

收稿日期：2022-05-22；**修回日期**：2022-06-12

基金项目：国家自然科学基金（91949202；82090024；82170734）

通讯作者：易　凡（1972-），男，山东潍坊人，博士生导师，主要从事肾脏病的发病机制研究。E-mail：fanyi@sdu.edu.cn

有效药物靶点。GPCRs家族成员种类繁多，本文主要综述GPCRs分类及相关通路特点，并分别介绍目前肾脏疾病领域研究的热点GPCR及相关进展，其中包括：黏附类GPCRs（adhesion GPCRs，aGPCRs）、大麻素受体（Cannabinoid Receptors，CB）、溶血磷脂酸受体（Lysophosphatidic Acid Receptor，LPAR）及其在疾病进展过程中的作用，以期为多种肾脏疾病治疗药物的开发提供思路。

1 GPCRs蛋白结构、分类与经典的信号通路

GPCRs是最常见的一类膜受体，在人类基因组中有800多个成员，其配体包括激素、神经递质等[1]。GPCRs是目前研究最深入的药物靶点，超过30%的药物作用于GPCRs[2]。GPCRs蛋白结构可分为三部分：（1）胞外区，由N末端和三个胞外环组成；（2）跨膜区（Transmembrane Domain，TM），由七个α螺旋组成（TM1-TM7）；（3）胞内区，由三个胞内环，一个胞内螺旋和C末端组成。细胞外结构域调节配体进入；跨膜区域形成结构核心，结合配体并通过构象变化将该信息传导至细胞内区域；胞内区域与胞质信号蛋白结合完成信号传导[3]。人类GPCRs家族根据其氨基酸序列分为视紫红质类、分泌素类、谷氨酸盐类、卷曲蛋白类和黏附类家族[4]。尽管GPCRs整体结构相似，但不同类别的成员之间存在不同的结构特征（见图1）。视紫红质家族是GPCRs超家族中最大的家族。大部分成员有一个传统的跨膜结构域，形成配体结合口袋，其主要的结构特点是N端较短，它们的天然配体直接与跨膜区结合或者通过与胞外loop结构结合间接影响其构象。分泌素亚家族成员则具有较大的N端结构域，现已发现的15个成员均为多肽类激素受体。多数谷氨酸盐类受体N端包含“捕蝇草”折叠结构域，能够形成具有独特激活模式的二聚体结构。该家族成员包括谷氨酸受体、γ-氨基丁酸受体、钙敏感受体、甜味和鲜味味觉受体和一些孤儿受体等[5]。卷曲蛋白类GPCRs的10个成员均是Frizzled受体，能够介导Wnt信号。该家族成员在胚胎发育、身体塑造以及成体干细胞的维持和再生中发挥重要作用。粘附亚家族有9个亚类，具有独特的N-末端序列，比如蛋白自水解诱导结构域，使其区别于其他GPCRs[6]。

目前普遍认为GPCRs信号转导中，配体的结合导致G蛋白和β-arrestin信号激活，并且β-arrestin介导GPCRs的脱敏和内化[7,8]。尽管GPCRs家族具有800多个成员，但这些蛋白仅与胞内几种G蛋白相互作用启动细胞内信号级联反应。GPCRs的经典信号传导依赖于受体介导的异源三聚体G蛋白的激活，异源三聚体G蛋白由α、β和γ三个亚基组成。与种类繁多的GPCRs不同，Gα亚基只有四种：G_s，$G_{i/o}$，$G_{q/11}$和$G_{12/13}$[1]。这种有限数量的G蛋白与不同的受体偶联的能力表明受体催化的G蛋白活化机制相对保守。该机制涉及Gα亚基的核苷酸结合状态的变化。在静息状态下，鸟苷二磷酸（Guanosine Diphosphate，GDP）结合的Gα亚单位与Gβγ亚单位结合成无活性的异源三聚体。在与激动剂激活的GPCRs相互作用时，G蛋白发生构象变化，导致GDP的释放。随后，三磷酸鸟苷（Guanosine Triphosphate，GTP）与G蛋白迅速结合，导致Gα亚单位与受体和Gβγ亚基分离[9]。下游的信号分子由完全活性的GTP结合的Gα和游离的Gβγ亚基调节。Gα进一步通过调节腺苷酸环化酶通路、影响细胞内Ca^{2+}浓度等方式产生多种细胞生物学效应（如细胞增殖、细胞凋亡等）。β-arrestin作为GPCRs的信号传导关键分子，可以介导GPCRs脱敏，并募集酶进行第二信使降解并介导GPCRs内化。此外，β-arrestin自身可介导包括Src激酶、EGFR、MAPK、PI3K/Akt信号通路在内的多种信号转导（见图2）。

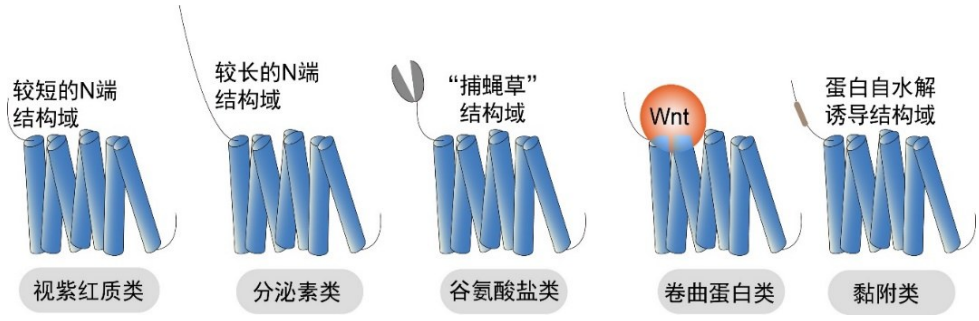
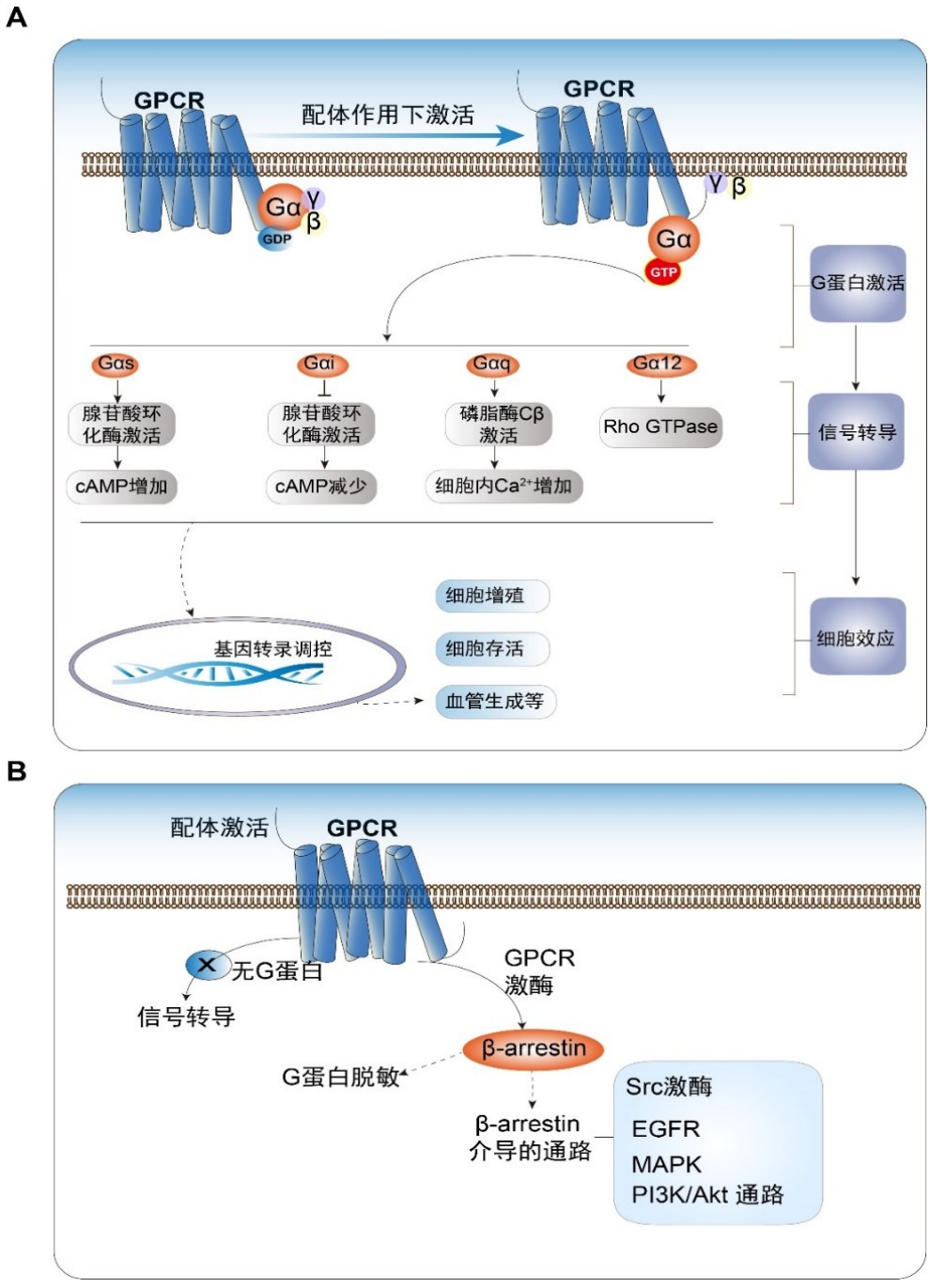


图1 GPCR家族分类及其结构特点



A: G蛋白介导的GPCR经典信号通路。激动剂激活GPCRs后，G蛋白发生构象变化，导致GDP的释放，GTP与G蛋白迅速结合，使得Gα亚单位与受体和Gβγ亚基分离。活性的Gα进一步通过包括腺苷酸环化酶通路，cAMP，细胞内Ca^{2+}浓度等方式产生包括细胞增殖，细胞凋亡在内的多种细胞生物学效应。B: β-arrestin介导的GPCR偏向型信号通路。β-arrestin信号通路一方面可以导致G蛋白的脱敏，其自身还可介导包括Src激酶、EGFR、MAPK及PI3K/Akt等多种信号通路的传递。

图2 GPCR信号通路

2 GPCRs在肾脏疾病中的作用

GPCRs种类繁多，在肾脏疾病领域最近的研究热点主要集中于aGPCRs、LPAR、CB等。本文将对上述GPCRs在肾脏疾病中的作用进行介绍。

2.1 aGPCRs在肾脏疾病中的作用

aGPCRs是GPCR超家族成员之一，在生物体一些重要的生理过程中发挥关键分子开关的作用，比如脑的发育、血管生成、水盐代谢平衡、炎症以及细胞命运决定等。一方面，多个aGPCRs亚家族成员都具有促进细胞极性、细胞迁移以及细胞黏附的功能。这可能是通过向小G蛋白超家族中Rho家族的一些成员发送信号，进而起到调节细胞骨架结构以及细胞或细胞外基质接触的作用；另一方面，

多种aGPCRs还具有促进细胞分裂、细胞分化以及促血管生成功能，这使它们在胚胎发育过程中扮演着不可或缺的关键角色。与GPCRs超家族其他成员相比，aGPCRs除了具有经典的7次跨膜核心外，还具有较长的胞外区域，组成了拥有不同功能的结构域。有研究揭示了多种aGPCRs的晶体结构特征并发现与类固醇信号通路的转导有密切关系[10,11]。目前对于aGPCRs研究较多的亚型包括GPR97及我们课题组正在研究的GPR124。最近国内学者通过单颗粒冷冻电镜技术，解析了在糖皮质激素激活作用下的GPR97与G_o蛋白复合物的结构，揭示了糖皮质激素识别并激活膜GPR97，以及受体偶联G_o蛋白的分子机制，该研究加深了对aGPCRs激活机制的理解[12]。在具体作用上，GPR97作为一种新型aGPCRs，最初在小鼠肠道淋巴内皮中被发现，能够调节人淋巴内皮细胞的迁移[13]。同时也发现GPR97在部分免疫细胞中高表达，如小鼠的pre-B细胞和胸腺细胞。近期研究揭示了GPR97在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中有调节巨噬细胞炎症和代谢功能障碍的作用。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中，GPR97的缺失导致更多的巨噬细胞侵入肝脏和肾脏，使肝脏和肾脏的炎症因子水平进一步升高[14]，提示GPR97参与了肥胖相关肾脏组织局部炎症发展。然而与肥胖小鼠中的作用有所区别，GPR97在急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）中发挥了促进肾脏疾病进展的作用。我们的前期研究显示，GPR97在AKI小鼠和急性肾小管坏死患者的肾脏中表达均显著上调。在AKI模型中，GPR97缺失小鼠的肾损伤和炎症较野生型小鼠得到明显改善，提示我们GPR97可能促进了AKI发生发展。Semaphorin 3A（SEMA3A）是一种潜在的肾损伤早期诊断生物标志物，体内研究中我们发现GPR97是调控SEMA3A表达的重要因子，GPR97基因敲除可显著降低AKI小鼠肾脏SEMA3A的蛋白表达水平。通过体外实验研究我们发现NRK-52E细胞中GPR97的缺失降低了Toll样受体4（Toll-like Receptor 4，TLR4）的表达及NRK-52E细胞的炎症反应，而Sema3A重组蛋白共处理则抵消了GPR97基因沉默的保护作用。这一结果进一步验证了GPR97基因沉默对肾脏的保护作用可能是通过调控SEMA3A相关的信号通路来发挥作用的。在调控机制上，我们进一步证实GPR97的缺失会降低RNA结合蛋白人抗原R（Human Antigen R，HuR）的表达，从而调节SEMA3A的表达[15]。总之，这些结果提示GPR97参与AKI的发生发展。因此靶向GPR97可为AKI患者提供一种新的治疗策略。

GPR124也是一个aGPCRs家族的重要成员，属于ADGRA亚家族。GPR124在周细胞中定位于黏着斑，并与F-肌动蛋白（F-actin）及黏着斑蛋白（Vinculin）共定位[16]，提示GPR124可能在维持细胞黏附与骨架稳定中发挥重要作用。在肾脏中，肾小球足细胞作为肾小球滤过屏障的关键组成部分暴露在滤过压力之下，因此其有效粘附基膜的能力以及骨架的稳定性对于维持肾脏滤过屏障的作用至关重要。我们围绕GPR124在维持足细胞功能中的作用展开了相关研究。初步研究结果表明，过表达GPR124可显著改善糖尿病肾病小鼠及衰老小鼠的足细胞功能，并且其在多种因素诱导的足细胞损伤和足细胞衰老中都扮演着保护性作用。

总之，aGPCRs作为一类重要的GPCRs，能够调控细胞极性、细胞黏附和细胞-基质相互作用。在肾脏疾病中，多个aGPCRs家族成员参与疾病进程。虽然有些成员的分子机制仍有待阐明，但其作为肾脏疾病治疗靶点的潜能不可忽视。

2.2 CB在肾脏疾病中的作用

CB是GPCRs的重要成员，参与体内多种生理过程调控且与疾病的发生密切相关。内源性大麻素系统被认为是体内的一种脂质调节信号系统，是调节生物体食物的摄入及能量消耗的重要因素[17]。近期研究显示，肾脏大麻素系统在调节肾脏血流动力学和蛋白质排泄方面发挥作用[18]，并且CB对肾脏疾病的发生发展也具有重要影响。

有研究证实，在糖尿病肾病中CB1的拮抗剂与CB2的激动剂联用可预防糖尿病肾病的发生发展[19,20]。CB1在肾脏中主要分布在足细胞、系膜细胞、小管细胞中。糖尿病肾病发生发展过程中，CB1在肾脏中的表达升高，尤其是在足细胞和系膜细胞中尤为明显[21,22]。目前已有多项研究证明，CB1的拮抗剂对糖尿病肾病有较强的治疗潜力[23,24]。此外，足细胞中特异性敲除CB1可明显改善糖尿病肾病小鼠的肾小球及小管损伤[25]。CB1在糖尿病肾病中的作用机制较为复杂，目前普遍认为主要是通过调控肾素-血管紧张素系统进而影响肾脏细胞的功能与结构的调控[26]。

CB2在肾脏中主要分布在足细胞、近端小管及系膜细胞中[27,28]。与CB1相反，在糖尿病肾病患者

及链脲霉素诱导的糖尿病肾病小鼠中，CB2在肾小球足细胞中明显下调[28]，在2型糖尿病肾病小鼠中使用CB2激动剂可明显改善蛋白尿及恢复足细胞功能，同时也减少了系膜的扩张和纤维化的进展[29]。在肥胖相关疾病中，CB2激动剂可减少蛋白尿及纤维化相关蛋白的表达，这一过程可能是通过降低瘦素的水平而实现的[30]。

除了CB1及CB2外，大麻素还可激活体内许多其他GPCRs，如GPR18、GPR55、GPR11等[31-34]。其中GPR18与GPR55的药理作用与CB1及CB2相似，故也被归为新型大麻素受体家族成员。研究显示，GPR55的拮抗剂可以明显缓解脓毒血症引起的肾脏损伤并降低KIM-1、NGAL、肌酐及尿素氮水平[35]。此外，糖尿病肾病模型中，GPR55的表达水平在近端小管明显上调[36]，提示其可作为肾脏疾病的治疗靶标。

2.3 LPAR家族在肾脏疾病中的作用

溶血磷脂酸LPA是一种小甘油磷脂（分子量为430~480 kDa），广泛存在于血浆及组织中[37]。LPA通过激活G蛋白偶联的特定LPA受体（LPAR1~LPAR6，GPR87）发挥作用，并与增殖和迁移等多种细胞反应以及纤维化、癌症、神经元疾病和骨代谢等众多疾病病理过程相关[38]。研究发现肾脏中LPA-LPAR轴介导的生物学作用在肾损伤中发挥重要作用。LPAR属于A类视紫红质样GPCRs[39]。根据不同的蛋白质同源性，LPAR分为内皮分化基因（Endothelial Differentiation Gene，EDG）家族（LPAR1-LPAR3）和P2Y嘌呤能或非EDG家族（LPAR4~LPAR6，GPR87）[40]。LPAR可以与四种Gα蛋白中的一种或多种偶联进而启动信号级联通路。

研究显示，在人类及小鼠的肾脏肾小球足细胞和近端肾小管上皮细胞中可检测到LPAR1和LPAR3的表达[41]，而LPAR4~LPAR6在肾脏相对表达水平较低[42]。此外，不同模型及损伤情况下，LPA-LPAR信号通路发挥的作用不一致，其既可能通过抗炎、抑制肿瘤坏死因子的表达、抑制中性粒细胞的流入和补体的激活来保护肾功能，也可能通过诱导多种损伤途径包括能量代谢失衡等加剧肾脏疾病。在急性肾损伤中，LPA对肾脏总体呈现出保护作用[42]，这可能取决于被激活的特定受体。在肾双侧缺血再灌注损伤（Ischemia-Reperfusion Injury，IRI）之前和之后立即给予LPA（18:1）会导致24 h后血浆肌酐水平降低；同时阻断LPAR1和LPAR3可保护小鼠肾脏免受IRI损害，这表明LPA的肾脏保护作用可能是由LPAR2介导的[43]。与在AKI中的作用不同，研究发现LPAR1在糖尿病肾病和其他慢性肾病模型中表达上调，使用LPAR1/3双重拮抗剂治疗可明显减轻db/db小鼠的肾损伤[44]。在内皮型一氧化氮合酶缺陷型db/db小鼠中，LPAR1/3双重拮抗剂可通过减少足细胞丢失、防止肾小球滤过率下降和减少蛋白尿来减轻小鼠的肾小球损伤，但不影响其血压变化[41]。除此之外，研究显示小鼠LPAR1在单侧输尿管闭塞（Unilateral Ureteral Obstruction，UUO）中发挥促纤维化作用，而LPAR1基因敲除小鼠在UUO后肾脏中的巨噬细胞浸润减少，进而导致间质纤维化程度降低[45]。

除了以上经典LPAR之外，我们课题组近期也发现GPR87（最近发现的一种LPAR）在慢性肾病中可介导肾脏纤维化。在多种不同类型的肾脏纤维化动物模型及不同种类人的慢性肾病病理切片中均可观察到GPR87的表达增加，并且相对特异性的集中在肾小管中。机制上，GPR87是调节能量代谢的重要基因，其可以促进糖酵解限速酶己糖激酶2的表达，进而导致糖酵解增加，线粒体损伤，并促进了肾小管细胞的去分化过程，最终加剧肾脏纤维化的发生发展。总之，目前研究证据表明不同LPA亚型在肾脏结构和功能改变中起到的作用迥异，深入研究各个亚型在肾脏疾病中的功能可为疾病的治疗提供新的靶点和治疗策略。

3 总结与展望

GPCRs结构功能复杂，研究所揭示的GPCRs在肾脏中的作用只是冰山一角。目前对于肾脏GPCRs的研究正朝着更加深入的方向进行，对于GPCRs与肾脏疾病之间的联系以及分子调控机制的研究也越来越透彻。同样，GPCRs作为一类重要的药物靶点分子，在药物开发领域吸引着越来越多人的关注。人类对于GPCRs在肾脏中生物功能的深入认识，正成为未来治疗糖尿病肾病、高血压肾病、急性肾损伤等多种肾脏疾病的新靶点。诚然，当前的研究仍有诸多限制：首先GPCRs的表达比较广泛并且具有重要功能，小分子药物抑制或者激活所带来的副作用仍不可忽视。提高药物递送的特异性，寻找肾脏特异性表达并与肾脏疾病相关的亚型将是未来针对GPCRs开发治疗肾脏疾病药物的重要方向；此外，GPCRs仍有非常多的孤儿受体，

深入揭示内源性配体及介导的通路将为GPCRs的药物开发应用提供更广阔的前景。

参 考 文 献

[1] WANG J J, HUA T, LIU Z J. Structural features of activated GPCR signaling complexes[J]. Curr Opin Struct Biol, 2020, 63: 82-89.

[2] SLOSKY L M, CARON M, BARAK L, et al. Biased allosteric modulators: new frontiers in GPCR drug discovery[J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42 (4): 283-299.

[3] YANG D H, ZHOU Q T, LABROSKA V, et al. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 7.

[4] HAUSER A S, KOOISTRA A J, MUNK C, et al. GPCR activation mechanisms across classes and macro/microscales[J]. Nat Struct Mol Biol, 2021, 28 (11): 879-888.

[5] ELLAITHY A, GONZALEZ-MAESO J, LOGOTHETIS D A, et al. Structural and biophysical mechanisms of class C G protein-coupled receptor function[J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45 (12): 1049-1064.

[6] VIZURRAGA A, ADHIKARI R, YEUNG J, et al. Mechanisms of adhesion G protein-coupled receptor activation[J]. J Biol Chem, 2020, 295 (41): 14065-14083.

[7] GUREVICH V V, GUREVICH E V. Biased GPCR signaling: possible mechanisms and inherent limitations[J]. Pharmacol Ther, 2020, 211: 107540.

[8] WINGLER L M, LEFKOWITZ R J. Conformational basis of G protein-coupled receptor signaling versatility[J]. Trends Cell Biol, 2020, 30 (9): 736-747.

[9] SEYEDABADI M, GHARGHABI M, GUREVICH E V, etal.Receptor-arrestininteractions:theGPCRperspective[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 218.

[10] PING Y Q, XIAO P, YANG F, et al. Structural basis for the tethered peptide activation of adhesion GPCRs[J]. Nature, 2022, 604 (7907): 763-770.

[11] XIAO P, GUO S, WEN X, et al. Tethered peptide activation mechanism of the adhesion GPCRs ADGRG2 and ADGRG4[J]. Nature, 2022, 604 (7907): 771-778.

[12] PING Y Q, MAO C, XIAO P, et al. Structures of the glucocorticoid-bound adhesion receptor GPR97-G_o complex[J]. Nature, 2021, 589 (7843): 620-626.

[13] VALTCHEVA N, PRIMORAC A, JURISIC G, et al. The orphan adhesion G protein-coupled receptor GPR97 regulates migration of lymphatic endothelial cells via the small GTPases RhoA and Cdc42[J]. J Biol Chem, 2013, 288 (50): 35736-35748.

[14] SHI J, ZHANG X, WANG S, et al. Gpr97 is dispensable for metabolic syndrome but is involved in macrophage inflammation in high-fat diet-induced obesity in mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24649.

[15] FANG W, WANG Z Y, LI Q X, et al. Gpr97 exacerbates AKI by mediating Sema3A signaling[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29 (5): 1475-1489.

[16] CHEN D Y, SUN N H, LU Y P, et al. GPR124 facilitates pericyte polarization and migration by regulating the formation of filopodia during ischemic injury[J]. Theranostics, 2019, 9 (20): 5937-5955.

[17] MARZO V D. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation[J]. Pharmacol Res, 2009, 60(2): 77-84.

[18] CHUA J T, ARGUETA D A, DIPATRIZIO N V, et al. Endocannabinoid system and the kidneys: from renal physiology to injury and disease[J]. Cannabis Cannabinoid Res, 2019, 4(1): 10-20.

[19] GONZALEZ-MARISCAL I, CARMONA-HIDALGO B, WINKLER M, et al. (+) -trans-Cannabidiol-2-hydroxy pentyl is a dual CB1R antagonist/CB2R agonist that prevents diabetic nephropathy in mice[J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105492.

[20] FRANCOIS H, CHATZIANTONIOU C. Renal fibrosis: recent translational aspects[J]. Matrix Biol, 2018, 68-69: 318-332.

[21] BARUTTA F, CORBELLI A, MASTROCOLA R, et al. Cannabinoid receptor 1 blockade ameliorates albuminuria in experimental diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2010, 59 (4): 1046-1054.

[22] LIM J C, LIM S K, PARK M J, et al. Cannabinoid receptor 1 mediates high glucose-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in primary cultured rat mesangial cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 301 (1): F179-188.

[23] LECRU L, DESTERKE C, GRASSIN-DELYLE S, et al. Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis[J]. Kidney Int, 2015, 88(1): 72-84.

[24] LAFONTAN M, PIAZZA P V, GIRARD J, et al. Effects of CB1 antagonist on the control of metabolic functions in obese type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Metab, 2007, 33 (2): 85-95.

[25] WORTH H, O'HARA D V, AGARWAL N, et al. Cannabinoids for symptom management in patients with kidney failure: a narrative review[J]. Clin J Am Soc

Nephrol, 2022, 17(6): 911-921.

[26] JOURDAN T, SZANDA G, ROSENBERG A Z, et al. Overactive cannabinoid 1 receptor in podocytes drives type 2 diabetic nephropathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (50): 5420-5428.

[27] ZHOU L L, ZHOU S, YANG P, et al. Targeted inhibition of the type 2 cannabinoid receptor is a novel approach to reduce renal fibrosis[J]. Kidney Int, 2018, 94(4): 756-772.

[28] BARUTTA F, GRIMALDI S, FRANCO I, et al. Deficiency of cannabinoid receptor of type 2 worsens renal functional and structural abnormalities in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Kidney Int, 2014, 86(5): 979-990.

[29] ZOJA C, LOCATELLI M, CORNA D, et al. Therapy with a selective cannabinoid receptor type 2 agonist limits albuminuria and renal injury in mice with type 2 diabetic nephropathy[J]. Nephron, 2016, 132 (1): 59-69.

[30] BRIFFA J F, GRINFELD E, MCAINCH A J, et al. Short term exposure to elevated levels of leptin reduces proximal tubule cell metabolic activity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 38-45.

[31] MCHUGH D, TANNER C, MECHOULAM R, et al. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by endogenous cannabinoids and phytocannabinoids: evidence for a site distinct from CB1 and CB2[J]. Mol Pharmacol, 2008, 73(2): 441-450.

[32] BEGG M, PACHER P, BATKAI S, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors[J]. Pharmacol Ther, 2005, 106 (2): 133-145.

[33] HO W S, HILEY CR. Endothelium-independent relaxation to cannabinoids in rat-isolated mesenteric artery and role of Ca^{2+} influx[J]. Br J Pharmacol, 2003, 139 (3): 585-597.

[34] STAROWICZ K, NIGAM S, DI MARZO V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids[J]. Pharmacol Ther, 2007, 114 (1): 13-33.

[35] CHEN R, XU H, GUO Z, et al. CID16020046, a GPR55 antagonist, attenuates sepsisinduced acute kidney injury [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 155.

[36] JENKIN K A, MCAINCH A J, ZHANG Y, et al. Elevated cannabinoid receptor 1 and G protein-coupled receptor 55 expression in proximal tubule cells and whole kidney exposed to diabetic conditions[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42 (3): 256-262.

[37] LIN M E, HERR D R, CHUN J. Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2010, 91 (3-4): 130-138.

[38] YUNG Y C, STODDARD N C, CHUN J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology[J]. J Lipid Res, 2014, 55 (7): 1192-1214.

[39] DAVENPORT A P, ALEXANDER S P, SHARMAN J L, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands[J]. Pharmacol Rev, 2013, 65 (3): 967-986.

[40] CHOI J W, HERR D R, NOGUCHI K, et al. LPA receptors: subtypes and biological actions[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50: 157-186.

[41] ZHANG M Z, WANG X, YANG H, et al. Lysophosphatidic acid receptor antagonism protects against diabetic nephropathy in a type 2 diabetic model[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28 (11): 3300-3311.

[42] LEE C W, RIVERA R, GARDELL S, et al. GPR92 as a new G12/13- and Gq-coupled lysophosphatidic acid receptor that increases cAMP, LPA5[J]. J Biol Chem, 2006, 281 (33): 23589-23597.

[43] OKUSA M D, YE H, HUANG L, et al. Selective blockade of lysophosphatidic acid LPA3 receptors reduces murine renal ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 285 (3): F565-574.

[44] LI H Y, OH Y S, CHOI J W, et al. Blocking lysophosphatidic acid receptor 1 signaling inhibits diabetic nephropathy in db/db mice[J]. Kidney Int, 2017, 91 (6): 1362-1373.

[45] PRADERE J P, GONZALEZ J, KLEIN J, et al. Lysophosphatidic acid and renal fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781 (9): 582-587.