

- 9 Rui YF, Du L, Wang Y, *et al.* Bone morphogenetic protein2 promotes transforming growth factor beta3 induced chondrogenesis of human osteoarthritic synovium derived stem cells[J]. Chin Med J:Engl, 2010, 123(21):3040-3048
- 10 Xu T, Wu M, Fang J, *et al.* Rho A/Rho kinase signaling regulates transforming growth factor- β 1-induced chondrogenesis and actin organization of synovium-derived mesenchymal stem cells through interaction with the smad pathway[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(5):1119-1125
- 11 Kim Y, Ryu JS, Yeo JE, *et al.* Overexpression of TGF- β 1 enhances chondrogenic differentiation and proliferation of human synovium-derived stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(4):1593-1599
- 12 Drv H, Jorgenson K, Ando W, *et al.* Effect of calcium on the proliferation kinetics of synovium-derived mesenchymal stromal cells[J]. Cytotherapy, 2013, 15(7):805-819
- 13 Liu Y, Lu QZ, Pei R, *et al.* The effect of extracellular calcium and inorganic phosphate on the growth and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in vitro: implication for bone tissue engineering[J]. Biomed Mater, 2009, 4:25004
- 14 Milosevic J, Juch F, Storch A, *et al.* Low extracellular calcium is sufficient for survival and proliferation of murine mesencephalic neural precursor cells[J]. Cell Tissue Res, 2006, 324:377e84
- 15 Eklou-Kalonji E, Denis I, Lieberherr M, *et al.* Effects of extracellular calcium on the proliferation and differentiation of porcine osteoblasts in vitro[J]. Cell Tissue Res, 1998, 292:163e71
- 16 Lin T, Tsai JL, Lin SD, *et al.* Accelerated growth and prolonged lifespan of adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells in a medium using reduced calcium and antioxidants[J]. Stem Cells Dev, 2005, 14:92e102
- 17 邵博, 龚忠诚, 刘慧, 等. 软骨细胞上清液诱导滑膜间充质干细胞微团培养成软骨[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(1):100-105
- 18 Pei M, He F, Boyce BM, *et al.* Repair of full-thickness femoral condylecartilage defects using allogeneic synovial cell-engineered tissueconstructs[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17:714-722
- 19 Chang CH, Chen CC, Liao CH, *et al.* Human acellular cartilage matrix powders as a biological scaffold for cartilage tissue engineering with synovium-derived mesenchymal stem cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2014, 102(7):2248-2257
- 20 Pei M, He F, Li J, *et al.* Repair of large animal partial-thickness cartilage defects through intraarticular injection of matrix-rejuvenated synovium-derived stem cells[J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(9-10):1144-1154
- 21 Lee JC, Min HJ, Park HJ, *et al.* Synovial membrane-derived mesenchymal stem cells supported by platelet-rich plasma can repair osteochondral defects in a rabbit model[J]. Arthroscopy, 2013, 29(6):1034-1046
- 22 Lee JK, Lee S, Han SA, *et al.* The effect of platelet-rich plasma on the differentiation of synovium-derived mesenchymal stem cells[J]. J Orthop Res, 2014, 32(10):1317-1325
- 23 Elder S, Thomason J. Effect of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation in three-dimensional culture[J]. Open Orthop J, 2014, 8:78-84
- 24 Lee JC, Lee SY, Min HJ, *et al.* Synovium-derived mesenchymal stem cells encapsulated in a novel injectable gel can repair osteochondral defects in a rabbit model[J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(19-20):2173-2186
- 25 Wakitani S, Takaoka K, Hattori T, *et al.* Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint[J]. Rheumatology:Oxford, 2003, 42(1):162-165

(收稿日期:2014-11-17)

(修回日期:2014-12-02)

糖尿病肾病与 ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 关系的研究进展

郭文荣 李 兴

摘 要 调查发现,中国成年人糖尿病发生率为 11.6%,约有 1.139 亿为糖尿病患者。糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症及主要死因之一。目前,尚无有效措施阻止糖尿病肾病的发生及发展。近年来,细胞因子在糖尿病肾病发生、发展中的作用越来越受关注,现阐述糖尿病肾脏病变与脂联素、TGF- β 1、ICAM-1、IV 型胶原蛋白的关系,为防治糖尿病肾病提供新的思路。

关键词 糖尿病肾病 脂联素 TGF- β 1 ICAM-1 IV 型胶原蛋白

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.049

基金项目:山西省归国留学基金资助项目(2012088)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院内分泌科

通讯作者:李兴,主任医师,电子信箱:13503504180@163.com

一、糖尿病肾病

一项对 10 万人的长期随访的调查研究显示,截止 2011 年初我国 18 岁及以上成人样本中,估测糖尿病发生率为 11.6%,约有 1.139 亿人为糖尿病患者^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症及主要死因之一。其发病机制尚不明确,可能与遗传易感性、肾小球血流动力学改变、代谢紊乱、氧化应激、细胞因子等有关。糖尿病导致的肾脏损害可累及到肾小球、肾小管及其他肾脏结构。肾脏损害的早期改变为肾小球系膜细胞增大、细胞外基质聚集,最终导致肾小球硬化、肾间质纤维化、肾衰竭。近年来,细胞因子 ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 在糖尿病肾病的发生、发展中所起的作用日益受到人们的关注,对其的深入研究,有望进一步揭示糖尿病肾病的发生机制。

二、ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 在糖尿病肾病中的表达

转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)是肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞等分泌的细胞因子。其通过自分泌或旁分泌的形式,参与细胞的生长、凋亡、分化、细胞外基质合成等。TGF- β 1 是公认的致纤维化因子。研究表明,高糖、糖化终末产物、血管紧张素 II、血流动力学等的改变可引起肾脏 TGF- β 1 表达增多,TGF- β 1 与其受体结合,由跨膜的丝氨酸/苏氨酸激酶受体转导信号,使胞质中介导体 Smad2、Smad3 磷酸化激活,并结合 Smad4 形成复合物进入细胞核,进一步激活肾小球系膜细胞和肾间质成纤维细胞,促进系膜细胞、肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化,自分泌炎性介质和合成、分泌细胞外基质,参与肾小球硬化、肾间质纤维化^[2-5]。

组织修复相关基因 c-Ski 为纤维化过程中的负性调节因子,在核内可以通过阻止 Smad2、Smad3 吸引 Smad4 形成三聚体复合物,抑制其下游靶基因的转录。组织修复相关基因 c-Ski 能够有效下调 TGF- β 1 的促纤维化效应,控制肾脏纤维化,延缓糖尿病肾病进程。糖尿病病人组织修复相关基因 c-Ski 表达下调,减少了对 TGF- β 1/Smad 途径的阻断作用,为 TGF- β 1 创造了一个理想的促纤维化环境^[6]。另一方面,TGF- β 1 还能抑制基质金属蛋白酶活性,上调蛋白酶抑制因子如纤溶酶原激活物抑制剂和金属蛋白酶组织抑制因子的合成,从而减少细胞外基质的降解。可见,TGF- β 1 是介导肾脏细胞外基质沉积

的关键因子,为肾小球硬化、肾间质纤维化病理机制过程中关键的细胞因子。

IV 型胶原蛋白(Collagen IV)是基膜成分中最丰富的结构。它是由 3 条 N 末端 7S 域、C 端非胶原结构域和中间螺旋区的肽链组成的三螺旋体。IV 型胶原蛋白有 6 种不同的胶原链, $\alpha_1 \sim \alpha_6$ (IV),其具有组织特异性分布的特点。3 个胶原链可折叠形成原胶原。6 种不同的 α 链折叠形成 3 种原胶原: $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ (IV)、 $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ (IV)和 $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$ (IV),其中 $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ (IV)存在于所有组织中的细胞膜基底部,而另外两种原胶原的分布则比较局限。原胶原相互结合形成 IV 型胶原蛋白,IV 型胶原蛋白连接形成交叉状网格结构^[7]。IV 型胶原蛋白是肾小球系膜基质和基膜的主要成分,也可分布在远端小管和集合管基膜上。肾脏组织中含有 IV 型胶原蛋白中所有的 6 种胶原链。TGF- β 1 增多介导各种细胞外基质蛋白(如 IV 型胶原蛋白)过度表达,使肾小球基膜增厚、肾小球及间质破坏,引起肾小球硬化、肾间质纤维化,最终导致蛋白尿。

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)为免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员,是细胞间黏附必需的一种单链跨膜糖蛋白。其由 5 个细胞外免疫球蛋白样结构域、疏水跨膜结构域和 1 个短的胞内结构域组成。ICAM-1 的配体至少包括白细胞整合素 β 2 家族的两个成员:淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1, α L β 2)和巨噬细胞分化抗原-1(MAC-1, α M β 2)^[8]。正常情况下,ICAM-1 是以低水平表达,并与配体淋巴细胞功能相关抗原-1 和巨噬细胞分化抗原-1 亲和力较低。高血糖可引起肾脏固有细胞损伤与激活,释放大量的炎性趋化因子。炎性趋化因子、细胞中糖基化终产物及活性氧等可使磷脂酶 C 磷酸化,激活细胞中的核转录因子 κ B(NF- κ B),使 NF- κ B 与 ICAM-1 基因启动子上的 NF- κ B 结合位点相结合,导致细胞中的 ICAM-1 转录表达增加,增多的 ICAM-1 与配体淋巴细胞功能相关抗原-1 和巨噬细胞分化抗原-1 亲和力增加,相结合吸引单核-吞噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞等炎性细胞迁移、聚集,导致肾小球硬化和肾间质纤维化。

脂联素(adiponectin, ADPN)是脂肪细胞合成和分泌的脂肪细胞因子。此外研究发现肝细胞、肌肉细胞、骨骼肌成纤维细胞、成骨细胞等均可分泌脂联素^[9]。脂联素蛋白分子主要有 4 个结构域:氨基末端的分泌信号序列、一小段高变非同源序列、类胶原结构域和羧基端球形结构域。其中蛋白中的球状结构

部分具有广泛生物的活性。脂联素的结构与补体 C1q、肿瘤坏死因子- α 非常相似。脂联素相互连接聚合成较大的结构。3 个脂联素结合在一起形成的三聚体,三聚体继续聚合,形成六聚体、十二聚体或高分子量(HMW)聚合物。研究表明,高分子量聚合物与维持血糖动态平衡密切相关^[10]。脂联素在血浆的浓度为 5 ~ 30 $\mu\text{g/ml}$, 有全长和球形两种循环形式。脂联素受体 1 (AdipoR1) 基因位于染色体 1p36.13 ~ q41 和 1E4, 脂联素受体 2 (AdipoR2) 基因位于染色体 12p13.31 和 6F1。

AdipoR1 是对脂联素球形结构域具有亲合力高的受体, AdipoR2 是对全长脂联素具有亲和力高的受体。AdipoR1 和 AdipoR2 在正常大鼠肾组织中均有表达, 主要分布于肾小管上皮细胞和肾小球内皮细胞。脂联素可以通过细胞膜上脂联素受体 AdipoR1 和 AdipoR2, 调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 活性, 可以减轻炎症和氧化应激反应, 改善肾小球内皮细胞和足细胞功能, 从而减少尿蛋白, 发挥保护作用。对 AdipoR1 的靶向破坏减少了脂联素诱导的 AMPK 活性, 对 AdipoR2 的靶向破坏减少脂联素诱导的 PPAR α 活性, 两个途径的破坏导致增加了组织中的炎症反应和氧化应激反应增加。而炎症反应和氧化应激反应会造成肾小球内皮细胞凋亡坏死, 肾小管间质纤维化。另外研究发现 T-钙黏蛋白也是脂联素受体, 可表达于肾脏血管平滑肌及内皮细胞上^[11]。脂联素与 T-钙黏蛋白特异性结合, 抑制肾小球内皮细胞凋亡和系膜过度增生。有研究报道, 脂联素基因敲除后小鼠较之对照小鼠的蛋白尿水平、肾小球肥大、肾小管间质纤维化更为严重, 经脂联素治疗后则可以逆转^[12]。这些研究均提示脂联素具有肾脏保护作用。

三、ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 间的相互关系

糖尿病时肾小球血管内皮细胞大量产生活性氧, 可通过活性氧簇线粒体代谢途径导致肾小球血管内皮细胞凋亡^[13]。脂联素通过 AMPK 途径, 可逆转高糖伴随的血管内皮细胞活性氧的产生增加, 从而抑制肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞和系膜细胞的凋亡^[14]。活性氧可以通过介导 TGF- β 1 促进细胞外基质沉积。脂联素可通过逆转活性氧的产生, 下调 TGF- β 1 基因, 抑制肾小球硬化、肾小管间质和系膜区纤维化^[15]。细胞外基质主要由胶原、非胶原糖蛋白和蛋白多糖构成, 在胶原成分中, 最重要的是 IV 型

胶原蛋白, IV 型胶原蛋白是糖尿病肾病时细胞外基质增殖的主要成分, 在糖尿病肾脏病变中起重要作用, 糖尿病肾病中 IV 型胶原蛋白主要沉积在肾小球、肾小管基膜和鲍曼囊。由于其合成与降解代谢不平衡, 造成肾脏纤维化的发生、进展, 在早期是以合成增加为主, 晚期则是降解减慢。脂联素可减少 IV 型胶原蛋白表达, 防止肾脏纤维化, 保护肾脏。

高糖可以诱导肾脏 ICAM-1 表达增加, 增加巨噬细胞在肾脏的黏附和浸润, 导致肾脏纤维化^[16]。细胞间黏附分子引起的内皮损伤是糖尿病微血管病变发生的重要原因, 脂联素能剂量依赖性抑制 TNF- α 诱导的单核细胞对内皮细胞的黏附并通过抑制 NF- κ B 信号、抑制血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达, 对血管内皮细胞发挥保护作用, 防止糖尿病微血管病变的发生。

综上所述, 脂联素、TGF- β 1、ICAM-1、IV 型胶原蛋白与糖尿病肾脏病变关系密切。由细胞因子介导的肾小球系膜细胞增大、细胞外基质聚集是导致肾小球硬化、肾间质纤维化发生的重要原因, 深入开展上述细胞因子在糖尿病肾病发生、发展中的作用及其之间相互作用的研究, 将为糖尿病肾病的防治提供新的途径。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959
- Kanwar YS, Sun L, Xie P, *et al.* A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. Annual Review of Pathology, 2011, 6: 395-423
- Badal SS, Badal, Danesh FR. Reactive oxygen species (ROS) and diabetic nephropathy[J]. Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants, 2014: 2659-2674
- Hills CE, Squires PE. The role of TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2011, 22(3): 131-139
- Lan HY. Transforming growth factor- β /Smad signalling in diabetic nephropathy[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2012, 39(8): 731-738
- 田雪, 于倩, 张捷, 等. 糖尿病大鼠肾组织中 PPAR- γ 对 TGF- β 1、c-Ski 调控作用的研究[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1): 31-35
- Veidal SS, Karsdal MA, Nawrocki A, *et al.* Assessment of proteolytic degradation of the basement membrane: a fragment of type IV collagen as a biochemical marker for liver fibrosis[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2011, 4(1): 22
- Oh HM, Kwon MS, Kim HJ, *et al.* Intermediate monomer-dimer equilibrium structure of native ICAM-1: Implication for enhanced cell adhesion[J]. Experimental Cell Research, 2011, 317(2): 163-172

- 9 Yadav A, Kataria MA, Saini V, *et al.* Role of leptin and adiponectin in insulin resistance[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2013, 417: 80 – 84
 - 10 Hirose H, Yamamoto Y, Seino – Yoshihara Y, *et al.* Serum high – molecular – weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010, 17(12): 1201 – 1211
 - 11 Pang TTL, Chimen M, Goble E, *et al.* Inhibition of islet immunoreactivity by adiponectin is attenuated in human diabetes[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(3): E418 – E428
 - 12 Kandasamy AD, Sung MM, Boisvenue JJ, *et al.* Adiponectin gene therapy ameliorates high – fat, high – sucrose diet – induced metabolic perturbations in mice[J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 10(2): e45
 - 13 Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, *et al.* NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, 24(10): 1512 – 1518
 - 14 Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney[J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 28(1): 71 – 79
 - 15 Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, *et al.* Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin – induced diabetic Wistar rats[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2011, 236(5): 614 – 620
 - 16 Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clinical Science*, 2013, 124(3): 139 – 152
- (收稿日期:2014 – 11 – 25)
(修回日期:2014 – 11 – 27)

ABCA1 基因多态性与 2 型糖尿病及口服降糖药物疗效的研究进展

张晓雪 吴晨光

摘 要 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 是以 ATP 为能源的具有转运胆固醇功能的一类蛋白。有研究表明 ABCA1 与 2 型糖尿病发病及胰岛 β 细胞功能有关。口服降糖药物是临床上治疗 2 型糖尿病的有效手段之一,其机制大多是通过促进胰岛细胞分泌胰岛素或改善机体对胰岛素敏感度发挥作用。ABCA1 基因多态性可能通过影响胰岛 β 细胞功能,从而导致口服降糖药物的疗效和不良反应在不同个体之间存在差异。本文综述 ABCA1 基因多态性对 2 型糖尿病及磺脲类药物和噻唑烷二酮类药物疗效的影响,为临床制定基因导向的个体化用药方案提供参考。

关键词 ABCA1 基因 口服降糖药物 胰岛 β 细胞

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.050

近年来,在全球范围内糖尿病的发生率一直呈上升趋势。2010 年在对中国 18 岁及以上的成年人进行的调查显示,在中国糖尿病的发生率为 11.6%,糖尿病前期的发生率为 50.1%^[1]。2 型糖尿病患者血糖控制不佳会导致糖尿病相关并发症的出现,达到血糖控制目标可以大大减少糖尿病并发症的发生风险。然而 2009 ~ 2012 年间在对我国 2 型糖尿病患者进行的横断面调查中显示其糖化血红蛋白达标率较低,血糖控制情况不容乐观^[2]。临床上有很多控制血糖的方式,目前口服降糖药物为 2 型糖尿病患者主要的治疗方式,然而在长期的临床医疗过程中,经常会发现药物疗效和不良反应在不同个体之间常存在较大差异,其中遗传因素(基因多态性)是造成药物个体差

异的原因之一。本文综述 ABCA1 基因多态性与 2 型糖尿病及口服降糖药物疗效之间的关系,为指导临床口服降糖药物的个体化使用提供参考。

一、ABCA1 概述

1994 年人类克隆出人 ATP 结合盒转运蛋白 A1 基因 (ABCA1)。研究发现遗传性高密度脂蛋白 (HDL) 缺乏症和 Tangier 病的共同表现都是外周细胞胆固醇异常沉积和高密度脂蛋白水平低下,它们都是一种常染色体遗传性疾病,研究发现 ABCA1 基因因其能够编码一种蛋白而在脂质代谢中发挥重要作用,而正是这种蛋白具有脂质转运功能。ABCA1 基因缺失将会导致遗传性 HDL 缺乏症和 Tangier 病的发病^[3]。人类的 ABCA1 基因全长 149kb,完整的人类 ABCA1 基因序列包含 1453bp 启动子、内含子 49 个以及外显子 50 个,二者共 146581bp。ABCA1 基因定位于 9q31,甲硫氨酸密码子上游 315bp 为转录起始

作者单位:212002 镇江,江苏大学附属人民医院内分泌科

通讯作者:吴晨光,电子信箱:wgcgj1128@aliyun.com