

肾小球系膜细胞与糖尿病肾病

于小涵 邸 波

摘 要 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因。糖尿病肾病的基本病理改变为细胞外基质聚集,基膜增厚,晚期出现弥漫性肾小球硬化,最终导致肾衰竭。在肾小球疾病中,系膜细胞是重要的靶细胞及效应细胞,是糖尿病肾病重要的病理改变。因此,研究肾小球系膜细胞的功能,对糖尿病肾病发病机制及临床诊疗具有重要的意义。

关键词 肾小球系膜细胞 糖尿病肾病

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.003

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,也成为透析的终末期肾脏病患者的主要病因,并且所占比例呈逐年上升趋势。糖尿病肾病的基本病理改变为细胞外基质聚集,基膜增厚,晚期出现弥漫性肾小球硬化,最终导致肾衰竭。在这一变化中,肾小球系膜细胞起了重要的作用。糖尿病肾病早期肾小球系膜细胞增生伴细胞外基质增多,此时机体通过凋亡来过度增生多余的细胞是有益的,但随着病情的进展,细胞数量递减往往与肾功能恶化呈正比,最终导致肾衰竭。因此,研究肾小球系膜细胞的功能及作用,对糖尿病肾病发病机制及临床诊疗具有重要意义。

一、肾小球系膜细胞及功能

肾系膜细胞分为球外系膜细胞及球内系膜细胞,球内系膜细胞与其分泌的系膜基质共同组成肾小球系膜,系膜细胞表面有不同程度的突起,这种突起可与肾小球基膜及系膜基质相连;球外系膜细胞在球旁复合体中起信息传递的作用。

肾小球系膜细胞是肾小球内非常活跃的细胞,具有分泌细胞基质、产生细胞因子、吞噬和清除大分子物质及类似平滑肌细胞收缩的功能。在肾小球疾病中,系膜细胞是极其重要的靶细胞及效应细胞,它可以通过基膜的多孔结构直接接触或释放细胞介质,参与了细胞凋亡、溶解、迁移及活性氧、细胞因子等多个化学反应。它不但对许多炎性介质和细胞因子发生活化、增殖、舒缩和代谢反应,而且通过自分泌的方式产生许多活性物质和基质成分参与肾小球的损伤和修复过程,促进炎症的发生、

发展,促进肾小球硬化^[1]。同时,系膜细胞也有吞噬和清除大分子物质;支持和保护肾小球毛细血管袢等作用。目前普遍认为系膜细胞处于肾小球炎症的中心地位。

二、细胞因子与糖尿病肾病

1. 转化生长因子- β 与糖尿病肾病:转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族是由许多的多功能细胞因子组成,其受体广泛分布在肾脏,在系膜细胞、内皮细胞、上皮细胞均有表达, TGF- β 是糖尿病发病的最主要细胞因子。高糖条件下,系膜细胞合成和分泌 TGF- β 增加,可促进系膜细胞合成和分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM),抑制其降解,并且对系膜细胞分泌的 ECM 具有选择性,只增加功能相关性蛋白的合成。在肾小球系膜中, TGF- β 可激活下游的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)转导途径,包括 p38MAPK、c-Jun 氨基末端激酶和细胞外信号调节激酶,从而影响糖尿病肾病的进展。TGF- β 也上调肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白-1 的表达,增加细胞内葡萄糖的浓度,加速了糖尿病肾病代谢异常的进展。总体来说,在 DN 中, TGF- β 的增加,可以促进系膜细胞的增殖,细胞外基质的合成,细胞因子的释放,并且能够通过抑制降解酶,使细胞外基质降解减少。

除了 TGF- β 以外,白介素-1、转化生长因子、肿瘤坏死因子、结缔组织生长因子、表皮生长因子、人肝素结合性表皮生长因子、胰岛素样生长因子-1 及其代谢物也直接影响肾小球系膜细胞^[2~4]。

2. 肝细胞生长因子与糖尿病肾病:肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是在肾、肺、肝脏损害时,以自分泌和旁分泌的机制,作用于受损害脏器

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科

通讯作者:邸波,电子信箱:diboxie@163.com

的上皮细胞,促进其再生。HGF 特异性受体在肾脏表达量多,参与肾脏的抗纤维化,修复与再生,是肾脏重要的保护因子,并且 HGF 的基因治疗能有效减轻糖尿病肾病系膜扩张,减少蛋白尿的生成及肾脏纤维化。高糖状态下,HGF 可通过 HGF 受体及 PI_3K 、 PKC 、 $JAK2$ 信号通路介导系膜细胞 $GSK-3\beta$ 和 $STAT3$ 蛋白磷酸化,进而起到保护肾脏的作用。HGF 拮抗高糖环境下炎性因子表达可能与 $GSK-3\beta$ 蛋白失活有关^[4]。HGF 还通过上调 $c-met$ mRNA 的表达,抑制结缔组织生长因子、 $TGF-\beta$ 等致纤维化生长因子的表达,进而抑制糖尿病肾病肾脏纤维化^[5]。肝细胞生长因子通过提高一氧化氮和一硝基鸟嘌呤核苷酸(8-nitro-cgmp),改善高糖下氧化应激介导的肾小球系膜细胞的表达^[6]。

三、信号通路与糖尿病肾病

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)与糖尿病肾病的关系非常密切。AGEs 与其特异性受体 RAGE 结合,通过多种信号转导途径发挥其生物学效应。

1. 蛋白激酶 C: 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族中的一员,广泛存在于人体组织细胞中,包括 $PKC-\alpha$ 、 $PKC-\beta$ 、 $PKC-\gamma$ 、 $PKC-\delta$ 亚型。正常情况下,PKC 以无活性的形式存在于胞质中,只有在受到外界刺激的时候,才会从胞质向胞膜转移。研究表明,高糖可激活肾小球系膜细胞 PKC 活性,且与渗透压无关。其激活途径包括高糖糖酵解后,酰化生成二酰甘油(diacylglycerol, DAG),DAG 为 PKC 的激动剂,进而生成 PKC 的从头合成途径;氧化应激,山梨醇通路激活,磷脂酰胆碱被磷脂酶 D 水解均可增加 DAG 的生成。活化的 PKC 通过 MAPK 激联反应调节原癌基因 $c-fos$ - jun mRNA 的表达,使其合成增多,进而合成 AP-1,启动 $TGF-\beta 1$ 基因及纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)基因的转录,从而使 ECM 合成增加,诱导肾脏纤维化。抑制 $PKC-\alpha$ 、 β 亚型,可以改善糖尿病肾病系膜及基质扩张,但其抑制剂,对人类肾脏的保护作用是有限的^[7]。

2. Rho/ROCK 信号通路: Rho 蛋白是 Ras 蛋白超家族中的一员,正常情况下为有活性的结合 GTP 及无活性的结合 GDP。Rho 激酶(即 ROCK)是被激活的 Rho 的靶效应器,ROCK 有两种同源异构体,分别为表达于肾脏的 ROCK-1 和表达于脑和心脏的 ROCK-2^[8]。高糖环境下,Rho 在肾系膜中被激活,

进而刺激 Rho/ROCK 信号通路激活,增加转录因子 NF- κB 的活性,使 $TGF-\beta$ 、FN 等生成增多,加速肾脏纤维化。当应用法舒地尔(ROCK 抑制剂)后,可减少下游炎性因子及细胞因子的表达,改善 DN 的发生^[9,10]。对 Rho/ROCK 信号通路的深入研究,可能为糖尿病肾病的治疗开拓新的希望。

四、糖尿病肾病相关的 miRNA

microRNAs(miRNAs)是真核生物的内源性具有调控功能的非编码 RNA,其大小长约 20~25 个核苷酸。因其与细胞的生长和凋亡,细胞分化,胚胎后期发育等过程密切相关,并且参与基因的表达调控,因此 miRNA 成为当今研究热点。同时,miRNA 也参与了糖尿病肾病的发生及发展。研究表明,PTEN/ PI_3K 信号转导途径是 DN 的一条重要的信号途径,PTEN 基因是 miR-21 的靶基因,PTEN 蛋白在高糖培养的肾小球系膜细胞较低糖培养下明显增多,miR-21 可以通过特异性靶向抑制 PTEN 蛋白的表达,提高 Ser473 和 p85 α 蛋白的表达,以减少肾小球系膜细胞的增殖^[11]。此外,miR-34a 在体内外高糖条件下表达增高,通过荧光霉素报道,GAS1 是 miR-34a 的靶点,在早期糖尿病肾病,通过直接抑制 miR-34a 的 GAS1 调控,抑制肾小球系膜细胞的增生和肾小球的肥大^[12]。最新有研究表明,抑制 miR-135a 也能够降低糖尿病在肾小球系膜细胞的增殖和细胞外基质的聚集,进而阻止肾纤维化^[13]。

五、大麻素受体与糖尿病肾病

大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1, CB1) 和 CB2 是 G 蛋白偶联受体的两种类型,其主要是在神经系统表达,CB1 和 CB2 在肾脏系膜细胞上也有表达。在人类和动物,内源性大麻系统参与了多种疾病的发生,包括糖尿病肾病。研究表明,高糖诱导的 CB1 与系膜细胞凋亡密切相关,高血糖显著提高 CB(1)R mRNA 和蛋白质水平,肾脏高浓度的 CB1 受体可诱导肾脏系膜细胞增生,肾小球及肾小管损伤,一方面,高糖抑制 GRP78 的表达,但诱导内质网应激蛋白,另一方面,高糖增加 Bax/Bcl-2 比值,增加了 ADP-核糖聚合酶和 caspase-3 的表达,这些凋亡阻止 AM251 的表达,AM251 是一种高效的、特异的 CB1 拮抗药类似物,AM251 可以减弱顺铂诱导的 p38 MAPK 活化、氧化和氮化压力,减少肾脏细胞死亡和相关炎性细胞浸润,改善肾功能。所以,封锁 CB(1)R 可抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞凋亡,可能是一个潜在的治疗糖尿病肾病的方法^[14-16]。

六、SPARC 与糖尿病肾病

富含半胱氨酸酸性分泌糖蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 是 1987 年由 Swaroop 在人胎盘中发现了一种小分子糖蛋白, 相对分子质量约 32kDa, 它由多种细胞分泌并由单一基因编码。多肽的 N 端是由 17 个氨基酸残基组成的信号肽。依据分子结构分为 3 个区, 从 N 端开始信号肽之后的第 1~52 个氨基酸残基组成 I 区, 是主要的抗原决定簇区。II 区为第 53~137 个氨基酸残基, 富含半胱氨酸并由二硫键连接。III 区位于第 138~286 位氨基酸残基, 包含细胞外钙的结合位点。

SPARC 存在于细胞外基质中并通过与胞外基质的相互作用表现出多种生物学活性, 其中最主要的是抗细胞增殖和抗黏附作用。体外试验研究表明, SPARC 可使细胞周期中止在 G_1 中期 (mid- G_1)。此外, SPARC 能够通过调节细胞外基质影响结缔组织的重塑。SPARC 不仅能够抑制人肾小球系膜细胞的增殖, 同时影响系膜细胞 I 型胶原蛋白及 TGF- β 的表达, 进而影响肾脏纤维化^[17]。近期有研究表明, SPARC 在 db/db 鼠肾脏中呈现高表达, 这也间接说明了 SPARC 的异常表达可能与糖尿病肾病的发生有关。因此, 尽管关于 SPARC 在糖尿病肾病中的作用及机制的研究较局限, 但是对研究糖尿病肾病提供了方向^[18]。

综上所述, 系膜细胞的生理作用, 病理改变及其机制对糖尿病肾病的发生、发展起到了重要的作用, 研究肾小球系膜细胞的功能及作用, 对糖尿病肾病发病机制及临床诊疗具有重要的意义。SPARC 作为新的研究方向, 可能对糖尿病肾病的发生、发展有意义。

参考文献

- 1 Simonson MS, Ismail - Beigi F. Endothelin - 1 increases collagen accumulation in renal mesangial cells by stimulating a chemokine and cytokine autocrine signaling loop [J]. J Biol Chem, 2011, 286(13): 11003 - 11008
- 2 Simonson MS. Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2007, 71(9): 846 - 854
- 3 Gnudi L, Thomas SM, Viberti G. Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(8): 2226 - 2232
- 4 Daroux M, Prévost G, Maillard - Lefebvre H, et al. Advanced glycation end - products: implications for diabetic and non - diabetic ne-

- phropathies [J]. Diabetes Metab, 2010, 36(1): 1 - 10
- 5 孙喜明, 李兴, 王桂英, 等. 肝细胞生长因子对糖尿病肾病不同阶段的治疗 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 580 - 582
- 6 Guoguo S, Akaike T, Tao J, et al. HGF - mediated inhibition of oxidative stress by 8 - nitro - cGMP in high glucose - treated rat mesangial cells [J]. Free Radic Res, 2012, 46(10): 1238 - 1248
- 7 魏聪, 吴以岭, 冯书文, 等. 系膜细胞外基质与糖尿病肾病 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(1): 8 - 10
- 8 Connolly MJ, Aaronson PI. Key role of the Rho A/Rho kinase system in pulmonary hypertension [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(1): 1 - 14
- 9 陈艳霞, 房向东, 涂卫平. Rho/Rho 信号通路与糖尿病肾病 [J]. 生命的化学, 2014, 34(2): 275 - 279
- 10 马东蔚, 王秋月, 马小羽, 等. 法舒地尔通过 Rho/ROCK 信号通路对高糖培养人肾小球系膜细胞炎症反及纤维化的影响 [C]. 中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编, 2011: 417 - 418
- 11 张政, 彭慧民, 徐晓明, 等. 糖尿病肾病相关微小 RNA 对高糖下肾小球系膜细胞增殖的影响及其机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(8): 821 - 824
- 12 Zhang L, He S, Guo S, et al. Down - regulation of miR - 34a alleviates mesangial proliferation in vitro and glomerular hypertrophy in early diabetic nephropathy mice by targeting GAS1 [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(3): 259 - 264
- 13 He F, Peng F, Xia X, et al. MiR - 135a promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by regulating TRPC1 [J]. Diabetologia, 2014, 57(8): 1726 - 1736
- 14 Janiak P, Poirier B, Bidouard JP, et al. Blockade of cannabinoid CB1 receptors improves renal function, metabolic profile, and increased survival of obese Zucker rats [J]. Kidney Int, 2007, 72(11): 1345 - 1357
- 15 Lim JC, Lim SK, Park MJ, 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
- 16 Mukhopadhyay P, Pan H, Rajesh M, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model [J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(3): 657 - 668
- 17 茹颖, 宋红梅. 系膜重构在肾小球疾病中的作用研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 866 - 868
- 18 王爽, 宋海燕, 李婷婷, 等. SPARC 在 db/db 小鼠肾脏组织中高表达 [J]. 基础医学与临床, 2013, 33(9): 1097 - 1100

(收稿日期: 2014 - 12 - 29)

(修回日期: 2015 - 01 - 26)