

LIGHT/TNFSF14 在急性肾损伤中的研究进展

张羽寒 谢攀 彭侃夫

摘要 与单纯疱疹病毒糖蛋白 D 竞争结合疱疹病毒侵入介体的淋巴毒素类似物 (lymphotoxin-like, exhibits inducible expression and competes with herpes simplex virus glycoprotein D for herpes virus entry mediator, a receptor expressed by tlymphocytes, LIGHT) 是控制炎症的双向免疫调节分子。在肾脏疾病过程中 LIGHT 通路常扮演重要的角色。有研究证实, LIGHT 可利用抗炎和抗凋亡来减轻顺铂引起的肾损伤;而在小鼠的脓毒血症肾损伤的模型中, LIGHT 可通过上调 TLR4 - MyD88 - NF - κ B 信号通路的表达水平和炎症程度来加重急性肾损伤。本文对近年来 LIGHT 及其受体的有关文献加以汇总, 为今后研究急性肾损伤的发病机制和治理措施提供新思路。

关键词 LIGHT 急性肾损伤 Cis - AKI SA - AKI

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.037

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一组以肾功能突然持续下降为特征的临床综合征, 伴或不伴少尿或无尿。AKI 对个体患者产生的健康影响以及不良预后, 包括慢性肾病和终末期肾病, 造成社会经济的严重负担和医疗资源的过度消耗。因此, 早期的干预疗法对于提高患者的预后必不可少。近年来研究表明, LIGHT 是控制炎症的双向免疫调节分子, 在肾脏学领域的研究已涉及 IgA 肾病、狼疮性肾病、糖尿病肾病、肾细胞癌、急性肾损伤及其向慢性肾病转化的过程等。了解 LIGHT 分子如何参与不同 AKI 模型的发生、发展, 对于将研究结果转化为临床实践至关重要。本文就 LIGHT 在急性肾损伤中的研究进展综述如下。

一、LIGHT 及其受体

LIGHT 是一种主要表达于活化的 T、B 淋巴细胞的 II 型跨膜蛋白, 该蛋白作为淋巴细胞活化的刺激因子和疱疹病毒感染的制止物, 可引起多种细胞凋亡、刺激 T 淋巴细胞增殖和阻止病毒入侵。LIGHT 又名肿瘤坏死因子超家族 14 (tumor necrosis factor superfamily14, TNFSF14), 可与 T 淋巴细胞表面的侵入介导体 (herpes virus entry mediator, HVEM) 相互竞争, 结合单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 的糖蛋白 D, 从而抑制 HSV 对 T 淋巴细胞的入侵^[1]。肿

瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor superfamily, TNFSF) 是一类由免疫细胞分泌的具有多种生物学活性的细胞因子, 通过激活其受体超家族在细胞活化、细胞凋亡和器官发生的信号通路中发挥不同的生物学作用^[2]。例如, LIGHT/TNFSF14 通过与不同受体结合, 发挥调控细胞炎症、凋亡、纤维化、免疫抵抗等作用^[3,4]。

已有不少实验支持, LIGHT 通路在肾脏疾病过程中扮演重要的角色: ①LIGHT 及其受体在肾脏组织中固有表达; ②新月体肾炎、狼疮肾炎患者肾脏穿刺标本及狼疮肾炎小鼠模型肾组织中淋巴毒素 β 受体 (lymphotoxin beta receptor, LT β R) 在肾小球及肾小管区域高表达, 且 LT β R 融合蛋白可有效缓解狼疮肾炎病情^[5]; ③近年来一项实验是以小鼠单侧尿道梗阻诱导的肾纤维化为模型, 研究得出 LIGHT 是一种新型的促肾纤维化因子, LIGHT 上调 Sphk1 的表达, 这可能是 LIGHT 介导肾纤维化的潜在机制之一^[6]; ④此外, 相继有报道 AKI 的发生、发展与 LIGHT 关系密切, 且 LIGHT 对不同类型的 AKI 作用机制有所不同^[7,8]。

LIGHT 主要与 LT β R、HVEM 两种受体结合产生不同的生物学效应。有文献报道, HVEM 在内皮细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及 DC 细胞上均可表达, 但与 LIGHT 的表达不同, HVEM 主要表达于静止的 T 淋巴细胞及记忆 B 细胞; LT β R 则主要表达于基质细胞及部分肿瘤细胞, 一般在淋巴细胞及树突状细胞不表达^[1]。大多数研究认同, LIGHT 在免疫反应中的不同调节作用使其在不同组织或细胞中选

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873606)

作者单位: 400000 重庆, 中国人民解放军陆军军医大学附属第一医院肾内科

通信作者: 彭侃夫, 电子信箱: 392906786@qq.com

择性表达,但具体机制有待于进一步探究。LT β R 和 HVEM 在人肺成纤维细胞 (human lung fibroblasts, HLF) 中组成型表达, LIGHT 除了促进 HLF 增殖,还增加了许多促炎介质的基因或蛋白质表达,突出了 LIGHT 可能成为类似肺部疾病的炎症和重塑的治疗靶点^[4]。其实, LIGHT 在大多情况下具有促炎作用,但有趣的是,在结肠炎小鼠模型中 LIGHT - HVEM 信号转导被证实发挥了炎症保护作用^[9]。LIGHT 可以调节一些重要的免疫细胞,包括 T 淋巴细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞,调控它们在炎症组织中的运输或滞留、增殖以及产生促纤维化细胞因子的能力^[1]。除此, LIGHT 也可作用于结构细胞,如上皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等, LIGHT 可以促进它们的增殖、肥大和生长因子、金属蛋白酶的表达,进一步影响组织纤维化^[10]。LIGHT 还参与了肿瘤进展和免疫反应抵抗等,为临床多种恶性肿瘤和自身免疫性疾病的治疗提供了新策略^[3]。一系列研究发现, LIGHT 参与了炎症性、免疫性、肿瘤性疾病的发病机制,并且为其治疗提出新靶点。

二、LIGHT 在 AKI 中相关研究

1. LIGHT 与 cis - AKI: 顺铂属于热门的化疗药物之一,具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用且无交叉耐药等特点。然而,顺铂在临床上的应用受限于某些严重的不良反应,尤其是肾毒性。顺铂诱导的肾毒性主要引起肾小管上皮细胞 (human kidney 2, HK - 2) 损伤,高浓度导致 HK - 2 细胞坏死,低浓度诱导 HK - 2 细胞凋亡,而损伤肾小管上皮细胞分泌多种炎症细胞因子促进顺铂诱导的急性肾损伤 (cisplatin - induced AKI, cis - AKI) 进展^[11,12]。多项证据表明,凋亡和免疫炎症主要决定了 cis - AKI 的进展和预后,这为深入探索 LIGHT 在 cis - AKI 的作用机制提供了理论基础。

目前不少实验支持, LIGHT 具有促进细胞凋亡的作用^[13]。然而,近年来一项实验显示,用敲除 LIGHT 基因的小鼠制备 cis - AKI 的模型,与 WT 小鼠的顺铂组比较,抑凋亡分子 Bcl - 2 表达下调,而相应促凋亡分子 BAX、细胞色素 C 表达增加^[14]。其实,顺铂的细胞毒性与其线粒体损伤关系密切,抑凋亡分子 Bcl - 2 可与同源基因 BAX 形成异源二聚体抑制其作用,从而促进线粒体膜通透性改变及细胞色素 C 的释放,最终介导 HK - 2 细胞的凋亡和 AKI 的发生、发展^[15]。因此, LIGHT^{-/-} 小鼠顺铂组经过 rLIGHT 治疗后,抗凋亡分子 Bcl - 2 的表达显著上调,证实

rLIGHT 可能通过抑制相关线粒体凋亡蛋白的表达从而对 cis - AKI 起保护作用。

线粒体凋亡只是顺铂诱导 AKI 的其中一个关键环节,免疫炎症反应也发挥了不可或缺的作用。据报道,顺铂诱导 AKI 后可以促进如 TNF - α 、IL - 6、MCP - 1 等炎症细胞因子的表达,上述实验与之结果吻合^[16,17]。作为一种重要的炎症调节因子,在不同病理条件下, LIGHT 是一把“双刃剑”。在组织纤维化或血管炎症的背景下, LIGHT 加快了炎症进展;而在炎症性肠病或米色脂肪组织的背景下,发现 LIGHT 下调了炎症细胞因子的分泌,如 IL - 1 β 、IL - 6 和 MCP - 1 的分泌^[18-21]。近年来研究表明,如果使用 LIGHT^{-/-} 小鼠构建的 cis - AKI 模型,就会发现炎症细胞因子分泌上调,并加剧肾小管上皮细胞损伤,加速 cis - AKI 进展^[14]。上述可得, LIGHT 可通过抗炎和抗凋亡来减轻顺铂引起的肾损伤。

2. LIGHT 与 SA - AKI: 脓毒症相关急性肾损伤 (sepsis associated AKI, SA - AKI) 是一种危及生命的临床综合征,由于其高住院率和病死率,在临床上受到密切的关注。一个跨国、多中心研究报道过脓毒症与高达 50% 的 AKI 相关,脓毒症并发 AKI 患者的病死率显著高于非 AKI 患者^[18]。此外,有文献报道,近端肾小管上皮细胞是败血症的主要靶点之一,也是肾损伤和肾病进展的主要目标^[19]。现在较为认可的是氧化应激和微血管功能障碍共同在 SA - AKI 的发展中起重要作用,但 SA - AKI 的病理生理机制仍不明确,其发生率和病死率仍较高。

有报道右美托咪定对脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的 AKI 具有保护作用,其机制可能与抑制 TLR4/MyD88/NF - κ B/iNOS 通路有关^[20]。也有研究对小鼠腹腔注射 LPS 和用 LPS 攻击的 HK - 2 细胞分别用作体内和体外 SA - AKI 模型,证实 LIGHT 可通过 TLR4 - MyD88 - NF - κ B 信号通路促进炎症细胞因子及趋化因子等的表达,并且 TAK 242 (一种选择性 TLR4 抑制剂) 在一定程度上降低了这种趋势^[8]。一方面,此研究借助 RT - PCR 实验,证实 LIGHT^{-/-} 小鼠可显著抑制 LPS 诱导的 TNF - α 、IL - 6、IL - 1 β 、ICAM - 1 和 MCP - 1 上调。另一方面,如果用可溶性受体融合蛋白 LT β R - Fc 或 HVEM - Fc 阻断 LIGHT 与对应受体结合,可减轻 SA - AKI 的病理损伤和肾功能障碍,这也为治疗 SA - AKI 提供了潜在的策略。该研究回答了一个基本问题: LIGHT 通过什么机制加重 LPS 诱导的 SA - AKI? 首先, LIGHT 可能通过促

进炎症反应间接介导肾损伤以加重 SA - AKI;其次 LIGHT 可能直接介导肾损害加重 SA - AKI。因此,用 rLIGHT 处理通过上调 TLR4 - MyD88 - NF - κ B 信号通路的表达和炎症水平加重 LPS 处理的 HK - 2 细胞损伤^[8]。

3. LIGHT 与 IR - AKI:据统计,缺血再灌注损伤(ischemia - reperfusion injury, IRI)是临床 AKI 的最主要发病原因,约 47% 的 AKI 是由 IRI 引起的^[21]。缺血再灌注肾损伤(ischemia - reperfusion AKI, IR - AKI)的产生机制复杂,涉及微血管改变,线粒体障碍,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,炎性级联反应等一系列损害细胞的反应,引发广泛的细胞凋亡和坏死,继而诱发 AKI。大致总结如下:(1)普遍认为肾脏微循环损伤是在 IR - AKI 的产生中发挥了关键作用,比如缺血引起的线粒体代谢障碍^[22]。(2)凋亡、细胞周期停滞与 IR - AKI。线粒体完整性是连接内在凋亡和外部凋亡信号通路的关键介质,而调控线粒体凋亡的核心分子是 Bcl - 2 家族蛋白。Wei 等^[23]通过用 BAX 或 BAK 基因敲除小鼠进行实验,报道了 BAX 和 BAK 在 IR - AKI 的细胞凋亡中的作用不可忽视。(3)IRI 通过氧化应激和炎性级联反应等复杂的病理生理改变,促进 ROS 的产生和相应炎性细胞因子的分泌,继而损伤血管内皮细胞和肾小管上皮细胞,导致肾血管通透性增加。此外,近年来关于自噬和 IR - AKI 的联系也是研究者们关注的一个热点。不难发现,IR - AKI 与上文已经讨论的两种 AKI 模型的发病机制有相似之处。那么, LIGHT 是否同样参与 IR - AKI 的发生、发展呢?目前 LIGHT 与 IR - AKI 的联系未见明确报道,未来这需要研究者们进一步研究。

4. LIGHT 与 CI - AKI:众所周知,造影剂的急性肾损伤(contrast - induced acute kidney injury, CI - AKI)已经成为导致 AKI 的第 3 大原因,也是医源性肾衰竭的重要来源。随着造影剂在临床诊断和介入治疗中的广泛应用,CI - AKI 发生率也大幅度提升,这造成患者住院时间延长、病死率升高,以及术后并发症增加。目前 CI - AKI 的确切病理生理机制尚不清楚,部分研究者认为肾髓质缺血是主要因素,除此,还涉及 ROS 产生增加、NO 生成减少、血管内皮损伤等。通过更好地了解 CI - AKI 背后一些潜在的病理机制,如 CI - AKI 的产生与 LIGHT 是否存在因果关系,有望提出更有针对性的治疗策略来干预 CI - AKI。

5. LIGHT 与诊治 AKI:随着近年来研究的深入, AKI 早期诊断这个方向的空白被一点点填补。新的生物学标志物,如肾小球过滤的蛋白质、损伤后肾小管细胞释放的酶和炎性介质等,已应用于 AKI 诊治和肾损伤的严重程度分层,甚至评估预后。尽管目前研究在挖掘新的生物学标志物方面取得了实质进展,然而其在临床实践中的广泛适用性依然有所欠缺。这些生物学标志物普遍无法去鉴别 AKI 类型,并且需要多次测量来提高准确性,这大大缩减了经济效益。近年来有研究者在探讨 LIGHT 作为某些临床疾病诊断指标的价值。文献报道, LIGHT 作为关键基因之一可在预测肾透明细胞癌患者的预后方面发挥重要作用。有研究表明,2 型糖尿病患者的特征是血浆 LIGHT 水平升高,并且进一步探究了 LIGHT 可能通过减弱胰岛细胞中的胰岛素分泌和促进血管炎症来促进这种疾病的进展。此外, LIGHT 还作为其他有害介质的炎性驱动因素在多器官衰竭中的产生负面影响,包括 SA - AKI 的发生,住院时间的延长以及具有更高病死率的显著趋势,这表明 LIGHT 有希望为细菌性脓毒血症的生物学标志物。不难想象,随着 LIGHT 在不同类型 AKI 中作用机制的谜底被揭开, LIGHT 也许有潜力成为 AKI 新兴的生物学标志物。

三、展 望

综上所述, LIGHT 可通过抗炎和抗凋亡来减轻顺铂引起的肾损伤;而在小鼠 SA - AKI 的模型中, LIGHT 可通过上调 TLR4 - MyD88 - NF - κ B 信号通路的表达和炎性水平加重急性肾损伤。此外,讨论了 IR - AKI 和 CI - AKI 是否存在与 LIGHT 相互联系及潜在机制的可能。虽然临床上不乏 AKI 的基础和临床研究,并且在诊治方面已取得进展,但正如开篇部分所述,深入了解 AKI 的细胞和分子机制被认为是诊断各类 AKI 及减轻肾损伤严重程度的最有希望的途径之一。今后我们仍需要更全面地探索 LIGHT 在 AKI 中的作用机制。

参考文献

- 1 苗华雪,王颖颖,宋宏丽,等. LIGHT 对免疫细胞调控作用及其生理病理功能的研究进展[J]. 现代免疫学, 2022, 42(1): 72 - 76
- 2 Croft M. The TNF family in T cell differentiation and function - - unanswered questions and future directions[J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 183 - 190
- 3 Skeate JG, Otsmaa ME, Prins R, *et al.* TNFSF14: LIGHTing the way for effective cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 922
- 4 da Silva Antunes R, Mehta AK, Madge L, *et al.* TNFSF14 (LIGHT)

- exhibits inflammatory activities in lung fibroblasts complementary to IL-13 and TGF- β [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 576
- 5 Selezniek G, Seeger H, Bauer J, *et al.* The lymphotoxin β receptor is a potential ewtherapeutic target in renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 113-126
 - 6 Li Y, Tang M, Han B, *et al.* Tumor necrosis factor superfamily 14 is critical for the development of renal fibrosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25469-25486
 - 7 杨雁, 钟渝, 孟利, 等. LIGHT/TNFSF14 减轻顺铂诱导的小鼠急性肾损伤及机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(10): 897-902
 - 8 Zhong Y, Wu S, Yang Y, *et al.* LIGHT aggravates sepsis-associated acute kidney injury via TLR4-MyD88-NF- κ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11936-11948
 - 9 Seo GY, Shui JW, Takahashi D, *et al.* LIGHT-HVEM signaling in innate lymphoid cell subsets protects against enteric bacterial infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2): 249-260, e244
 - 10 Herro R, Croft M. The control of tissue fibrosis by the inflammatory molecule LIGHT (TNF superfamily member 14)[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 151-155
 - 11 Arai S, Kitada K, Yamazaki T, *et al.* Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 183-193
 - 12 Peres LA, da Cunha AD Jr. Acute nephrotoxicity of cisplatin; molecular mechanisms[J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(4): 332-340
 - 13 Zheng QY, Cao ZH, Hu XB, *et al.* LIGHT/IFN- γ triggers β cells apoptosis via NF- κ B/Bcl2-dependent mitochondrial pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1861-1871
 - 14 Yang Y, Meng L, Wu S, *et al.* LIGHT deficiency aggravates cisplatin-induced acute kidney injury by upregulating mitochondrial apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 106999
 - 15 Szeto HH. Pharmacologic approaches to improve mitochondrial function in AKI and CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2856-2865
 - 16 Kaushik S, Tomar A, Puthanmadhom Narayanan S, *et al.* Pitavastatin attenuates cisplatin-induced renal injury by targeting MAPK and apoptotic pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1072-1081
 - 17 Miyasato Y, Yoshizawa T, Sato Y, *et al.* Sirtuin 7 deficiency ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury through regulation of the inflammatory response[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5927
 - 18 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. *Jama*, 2005, 294(7): 813-818
 - 19 Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 999-1006
 - 20 Jin YH, Li ZT, Chen H, *et al.* Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- κ B/iNOS signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 5020-5025
 - 21 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients; the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423
 - 22 Han SJ, Lee HT. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 427-440
 - 23 Wei Q, Dong G, Chen JK, *et al.* Bax and Bak have critical roles in ischemic acute kidney injury in global and proximal tubule-specific knockout mouse models[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 138-148

(收稿日期: 2022-03-02)

(修回日期: 2022-04-25)

(上接第 176 页)

- 11 薛小燕, 郭小华, 李敏, 等. 神经退行性疾病发病机制研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015(11): 3149-3151, 3152
- 12 Li KY, Xiang XJ, Song L, *et al.* Mitochondrial TXN2 attenuates amyloidogenesis via selective inhibition of BACE1 expression[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(4): 1351-1365
- 13 刘海涛, 葛伟. 乙醛脱氢酶 2 在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(4): 36-39
- 14 Wang S, Wang L, Qin X, *et al.* ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 119
- 15 D'Souza Y, Elharram A, Soon-Shiong R, *et al.* Characterization of Aldh2 (-/-) mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Mol Brain*, 2015, 8: 27
- 16 Yuan H, Zhang ZW, Liang LW, *et al.* Treatment strategies for Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(1): 66-76
- 17 张辉, 王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(15): 1371-1380
- 18 丁红群, 丁镇, 熊御云, 等. 鱼藤酮诱导线粒体轻度损伤细胞氧化应激时硫氧还蛋白转录水平降低[J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29(5): 753-757
- 19 Xia N, Zhang Q, Wang ST, *et al.* Blockade of metabotropic glutamate receptor 5 protects against DNA damage in a rotenone-induced Parkinson's disease model[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 567-580
- 20 Rajput C, Sarkar A, Singh MP. Involvement of peroxiredoxin-3, thioredoxin-2, and protein deglycase-1 in cypermethrin-induced parkinsonism[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4745-4757
- 21 林宝勇, 徐进超, 应涵韬, 等. DEAD-box RNA 解旋酶 5 和转录因子 12 与肌萎缩侧索硬化症的关系[J]. *解剖学报*, 2021, 52(5): 698-705
- 22 Mimoto T, Miyazaki K, Morimoto N, *et al.* Impaired antioxidative Keap1/Nrf2 system and the downstream stress protein responses in the motor neuron of ALS model mice[J]. *Brain Res*, 2012, 1446: 109-118
- 23 侯阿娜. 新生儿线粒体病[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(8): 663-667
- 24 Pitceathly RD, Rahman S, Wedatilake Y, *et al.* NDUFA4 mutations underlie dysfunction of a cytochrome c oxidase subunit linked to human neurological disease[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(6): 1795-1805
- 25 Poole OV, Everett CM, Gandhi S, *et al.* Adult-onset Leigh syndrome linked to the novel stop codon mutation m.6579G>A in MT-CO1[J]. *Mitochondrion*, 2019, 47: 294-297

(收稿日期: 2022-03-30)

(修回日期: 2022-05-11)