

系膜重构在肾小球疾病中的作用研究进展

茹颖 综述,宋红梅 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院北京协和医院儿科,北京 100730)

[中图分类号] R692.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)10-0866-03

系膜重构是肾小球重构的主要形式,在生理性或急性病理性肾小球损伤后可以通过系膜重构维持或修复肾脏正常的结构和功能,但是在慢性病理性肾小球损伤后发生的异常系膜重构将最终导致肾小球发生纤维化甚至硬化。因此,了解系膜重构的分子和细胞机制并控制系膜重构的行为对于糖尿病、高血压和免疫复合物沉积等各种原因引起的肾小球疾病的认识和治疗具有十分重要的意义。多年来许多学者致力于系膜重构的研究,本文将近年来此方面的工作进展综述如下。

1 系膜重构的概念

肾小球系膜由系膜细胞(mesangial cell, MC)及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,是免疫性因素和非免疫性因素造成肾小球损伤的主要靶标,因此,系膜重构包括系膜细胞重构和 ECM 重构。系膜细胞是肾小球固有细胞之一,其重构是指在生理或病理情况下发生的形态、结构和功能的改变,例如系膜细胞的增殖、迁移、肥大和异常分子表达等。ECM 主要由系膜细胞和上皮细胞产生,是肾小球固有细胞间的支持成分,ECM 重构指 ECM 性质和数量发生改变,表现为纤维蛋白原,层粘连蛋白和 IV 型胶原等基本组分表达增加并伴有 I、III 型胶原等异常组分的表达^[1]。

2 系膜重构的表现

研究表明,系膜重构过程中,肾小球系膜细胞表达多种可溶性细胞因子并通过其细胞表面的特异性受体与周围的 ECM 相互作用。通常,系膜重构开始于系膜细胞迁移、增殖,进而调节周围 ECM 的数量

和组成;相反,ECM 组分的改变会直接或间接影响系膜细胞迁移、增殖和分化等行为^[2]。

肾小球受到损伤后机体应答的主要形式就是系膜细胞增殖,系膜细胞的增殖间接影响了 ECM 的水平和质量,从而影响系膜重构过程。如果系膜细胞增殖适度,则有可能恢复正常的肾脏结构,但是如果系膜细胞增殖过度则会造成进行性的和不可逆性的肾脏损伤。 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)特异性地表达于损伤肾小球的增殖系膜细胞中,而不在正常肾小球的系膜细胞中表达,因此, α -SMA 被认为是发生肾小球肾炎时系膜增殖的有效指示物,与损伤后的系膜重构有关。Zhang 等^[3,4]为了研究肾小球性疾病,建立了 Thy-1 型肾炎模型,该模型的两个主要特点是系膜细胞增殖和系膜基质产生。对该模型的研究表明:由短暂增殖的 α -SMA 阳性系膜细胞表达的适量系膜基质对于炎症后肾小球的重构是有益的,能够使肾小球恢复正常的结构;而持续存在的 α -SMA 阳性系膜细胞会产生过量的系膜基质积聚,这会阻碍肾小球毛细血管的重构而导致肾小球硬化;若 α -SMA 阳性系膜细胞增殖程度较低,则系膜基质的产生减少,延迟毛细血管的重构。这表明,系膜细胞通过改变系膜基质的数量而影响肾小球重构。

系膜 ECM 积聚是肾小球硬化的主要特点之一,也是系膜重构的重要表现。然而目前 ECM 积聚的机制尚不是很清楚,有研究表明 ECM 过度沉积并进展到肾小球硬化与这些基质组分合成和降解之间的不平衡有关。系膜 ECM 通常由各种小分子蛋白质组成,包括纤粘连蛋白、层粘连蛋白和胶原蛋白等。其中,系膜细胞在 IV 型胶原蛋白的代谢中发挥重要的作用,能通过调节 IV 型胶原蛋白合成增加或降解减少而引起 ECM 积聚。此外,表达于肾小球系膜细

[收稿日期]2009-01-04;[修回日期]2009-02-13
[作者简介]茹颖,女,硕士研究生。主攻方向:小儿肾脏病。

胞表面的 $\alpha_1\beta_1$ 整合素 ($\alpha_1\beta_1$ integrin) 能通过调节基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的合成、系膜细胞与 ECM 的黏附和系膜细胞的迁移等行促进 ECM 的积聚, 加速肾小球的纤维化甚至硬化^[5]。

3 系膜重构的影响因素

3.1 蛋白质的作用

系膜细胞是支撑肾小球毛细血管结构和维持有效滤过压的重要细胞, 因此系膜细胞如果发生收缩或迁移会严重影响肾小球的功能。Cyr61 (Cysteine-rich 61) 是一种由足状突细胞产生的与细胞外信号分子偶联的富含半胱氨酸的蛋白质, 具有调节细胞迁移、黏附和分化的功能^[6,7]。研究发现, Cyr61 具有抑制系膜细胞迁移的效应, 当系膜细胞迁移活跃时其在足状突细胞中的表达明显下调。另外, 肿瘤生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和血小板衍生因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 能促进 Cyr61 的表达, 而 Cyr61 过度表达的细胞能抑制系膜细胞迁移和黏附而不影响细胞增殖, 从以上这些结果推测 Cyr61 可能通过防止肾小球毛细血管腔由于系膜细胞迁移而封闭, 从而增强肾小球修复功能^[8,9]。

此外, 有报道称一种酸性富含半胱氨酸的分泌蛋白 (SPARC) 有调节细胞黏附、增殖、基质沉积和组织重塑的作用, 同时它还能调节系膜细胞表达 I 型胶原和 TGF- β 。研究发现, SPARC 是血管紧张素 II (angiotensin II, ANGII) 的下游效应因子, 如果它的功能丧失会对肾脏损伤和与 ANGII 型高血压相关的肾脏纤维化提供保护效应, 在 ANGII 型高血压的刺激下, 系膜细胞表达 SPARC 对于调节肾脏系膜基质重构发挥重要的作用。此发现表明 SPARC 在 ANGII 型高血压引起的肾脏损伤的疾病进展中发挥重要的作用, 因此可能成为高血压肾病的重要治疗靶点^[10]。

3.2 细胞因子的作用

有学者发现结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 在高血糖、高血压引起的肾小球进行性纤维化过程中表达增加。进一步研究表明高血糖通过刺激系膜细胞过度表达 CTGF 而促进细胞的黏附和迁移, 从而诱导系膜细胞产生大量 ECM; 而高静脉压则诱导系膜细胞表达的 CTGF 数量增加、活性增强, CTGF 活性增强反过来增加 ECM 产生并诱导系膜细胞凋亡^[11]。总之, CTGF 在肾小

球中过度表达对于系膜扩张、系膜基质积聚、系膜重构和肾小球硬化的发生具有重要的作用。因此, CTGF 可以作为重要的治疗靶标以阻止并治疗高血糖、高血压导致的系膜扩张、重构和硬化。

最新研究发现垂体加压素 (AVP) 能通过特异性受体 V1A 引起系膜细胞增殖、肥大并刺激系膜细胞产生 IV 型胶原, 此外, AVP 能通过增加系膜细胞分泌 TGF- β 而间接诱导 IV 型胶原产生增加。系膜细胞在 IV 型胶原的代谢中发挥重要的作用, 系膜细胞能调节 IV 型胶原合成增加或降解减少而导致 ECM 扩张, 从而引起系膜损伤扩张, 导致系膜异常重构。AVP 的上述作用能被 V1A 受体的特异性拮抗剂所抑制, 因此, 使用 AVP 受体的特异性拮抗剂在阻止和治疗肾小球损伤重构方面可能具有很大的临床应用价值^[12]。

3.3 基因的作用

原癌基因 *ets-1*, 是一种调节各种基质金属蛋白酶如 MMP-1, MMP-3 和 MMP-9 等表达的转录因子, 强制高表达 *ets-1* 是 ECM 积聚的潜在抑制剂, 这一作用是通过减少 ECM 的合成并增加其降解实现的。另外, 系膜细胞中的 *ets-1* 可能会抑制 TGF- β 介导的系膜细胞与胶原纤维的结合, 从而导致异常 ECM 重构。因此, *ets-1* 基因转移可能是一种可行的治疗方法, 不仅仅因为它通过封闭 TGF- β 信号转导而抑制 ECM 蛋白的积聚, 而且通过诱导 MMP 的产生促进 ECM 蛋白的降解^[13]。总之, *ets-1* 使 ECM 蛋白具有能被降解的可塑性, 在实现完整肾小球重构的过程中发挥重要作用。此外, 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 也可以通过增加基质金属蛋白酶 MMP-2 的活性而刺激 ECM 积聚。ET-1 是由肾小球固有细胞如内皮细胞、系膜细胞和上皮细胞产生的肽段, ET-1 与其相应受体作用后引起复杂的信号转导, 不仅可以刺激系膜细胞增殖, 还能够增加 ECM 组分的积聚, 从而导致病理性系膜重构^[14,15]。

3.4 整合素的作用

$\alpha_1\beta_1$ 整合素是一种表达于系膜细胞表面的胶原结合受体, 主要介导细胞与 ECM 之间的相互作用, 在细胞增殖、迁移、分化和系膜胶原基质重构方面发挥重要的作用。 $\alpha_1\beta_1$ 整合素介导细胞向 ECM 组分的黏附, 通过调节细胞增殖、存活、凋亡、迁移和 ECM 积聚而有助于组织修复和重构^[16,17]。 β_1 整合素受体的这些生物学潜能是通过其胞浆结构域和相关的信号分子相互作用而产生的, 这些信号分子包括非受体酪氨酸激酶、整合素链接激酶和一些接头蛋白。有文献报道, 作为胶原蛋白和层粘连蛋白的

受体, $\alpha_1\beta_1$ 整合素在肾脏疾病时的 ECM 重构和细胞增殖过程中发挥重要作用^[18,19]。因此,研究能够调节肾小球细胞生长和 ECM 积聚的 $\alpha_1\beta_1$ 整合素信号转导途径可能发现阻止肾小球疾病进展的有效治疗方法。于是,人们发现了一种细胞外丝氨酸/苏氨酸蛋白酶 (ILK),它通过与 $\alpha_1\beta_1$ 整合素相互作用而影响细胞增殖、存活、凋亡和 ECM 积聚。研究发现,肾小球中 ILK 的表达和活性在肾小球肾炎模型中明显增加,其活性似乎与系膜细胞介导的 ECM 重构相关联。因此,人们推测在肾小球疾病的进展过程中控制肾小球 ILK 的表达活性为阻止系膜 ECM 重构提供了有效的治疗方法^[7]。

总之,系膜重构是一个涉及到多种因素的复杂过程,对于肾小球正常结构功能的维持和肾小球损伤后的修复都十分重要。正常的系膜重构对于肾小球维持自身平衡是必需的,但是在各种持续性病理性因素作用下,异常的系膜重构将引起不可逆性的肾小球损伤,最终导致肾小球硬化。如果我们能够解密系膜重构的机制并调控系膜重构的过程,那么就有望找到控制和治疗进行性肾小球损伤疾病的新方法,为临床治疗提供理论依据。

[参 考 文 献]

[1] Kagami S, Kondo S, Urushihara M, Loster K, Reutter W, Saijo T, et al. Overexpression of $\alpha_1\beta_1$ integrin directly affects rat mesangial cell behavior[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(3):1088-1097.

[2] Pröls F, Hartner A, Schöcklmann HO, Sterzel RB. Mesangial cells and their adhesive properties[J]. *Exp Nephrol*, 1999, 7(2):137-146.

[3] Zhang LS, Nakazawa K, Shigematsu H. Participation of endothelial cells and transformed mesangial cells in remodeling of glomerular capillary loops in Thy-1 nephritis[J]. *Pathol Int*, 2001, 51(4):227-239.

[4] Zhang LS, Aoyagi D, Nakazawa K, Otani M. Post-inflammatory glomerular remodeling is influenced by transformed mesangial cells[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(4):189-201.

[5] Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3-4):290-301.

[6] Hawai K, Mukoyama M, Mori K, Kasahara M, Koshikawa M, Yokoi H, et al. Expression of CCN1 (CYR61) in developing, normal, and diseased human kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(4):F1363-1372.

[7] Sawai K, Mori K, Mukoyama M, Sugawara A, Suganami T, Koshikawa M, et al. Angiogenic protein cyr61 is expressed by podocytes in anti-Thy-1 glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5):1154-1163.

[8] Kagami S, Urushihara M, Kitamura A, Kondo S, Hisayama T, Kitamura M, et al. PDGF-BB enhances $\alpha_1\beta_1$ integrin-mediated activation of the ERK/AP-1 pathway involved in collagen matrix remodeling by rat mesangial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 198(3):470-478.

[9] Dubey RK, Gillespie DG, Mi Z, Jackson EK. Adenosine inhibits PDGF-induced growth of human glomerular mesangial cells via A (2B) receptors[J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):628-634.

[10] Socha MJ, Manhiani M, Said N, Imig JD, Motamed K. Secreted protein acidic and rich in cysteine deficiency ameliorates renal inflammation and fibrosis in angiotensin hypertension[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(4):1104-1112.

[11] Furlong F, Crean J, Thornton L, O'Leary R, Murphy M, Martin F, et al. Dysregulated intracellular signaling impairs CTGF-stimulated responses in human mesangial cells exposed to high extracellular glucose[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(6):F1691-F1700.

[12] Tahara A, Tsukada J, Tomura Y, Suzuki T, Yatsu T, Shibasaki M. Effect of vasopressin on type IV collagen production in human mesangial cells[J]. *Regul Pept*, 2008, 147(1-3):60-66.

[13] Mizui M, Isaka Y, Takabatake Y, Sato Y, Kawachi H, Shimizu F, et al. Transcription factor Ets-1 is essential for mesangial matrix remodeling[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(2):298-305.

[14] Kitamura A, Kagami S, Urushihara M, Kondo S, Yoshizumi M, Tamaki T, et al. Endothelin-1 is a potent stimulator of $\alpha_1\beta_1$ integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(4):555-561.

[15] Mishra R, Leahy P, Simonson MS. Gene expression profile of endothelin-1-induced growth in glomerular mesangial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 285(5):C1109-1115.

[16] Kagami S, Kondo S. β_1 -integrins and glomerular injury[J]. *J Med Inv*, 2004, 51(3):112-113.

[17] Cook H, Khan S, Allen A, Bhargal G, Smith J, Lobb R, et al. Treatment with an antibody to VLA-1 integrin reduces glomerular and tubulointerstitial scarring in a rat model of crescentic glomerulonephritis[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(4):1265-1272.

[18] Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, et al. Integrin $\alpha_1\beta_1$ and transforming growth factor- β_1 play distinct roles in alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(5):1649-1659.

[19] Kagami S, Shimizu M, Kondo S, Kitamura A, Urushihara M, Takamatsu M, et al. Up-regulation of integrin-linked kinase activity in rat mesangioproliferative glomerulonephritis[J]. *Life Sci*, 2006, 78(16):1794-1800.

(本文编辑:吉耕中)