

结缔组织生长因子在糖尿病肾病发病中的意义

董向让 综述 金仲品 审校

[关键词] 糖尿病肾病;结缔组织生长因子;转化生长因子;肾小球硬化;综述

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)01-0040-02

[本文著录格式] 董向让,金仲品.结缔组织生长因子在糖尿病肾病发病中的意义[J].中国康复理论与实践,2005,11(1):40—

41.

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最为严重的慢性并发症之一。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是新发现的一种细胞因子,它具有促进成纤维细胞活化和细胞外基质(ECM)的产生、积聚等功能。最近很多研究显示,CTGF参与DN的发生和发展的很多环节。

1 CTGF的家族、结构与生理功能

CTGF最初是从人脐静脉内皮细胞中分离纯化获得的一种富含半胱氨酸的生长调节因子。CTGF基因属于CCN家族。包括CTGF、Cyr61、NOV、Wisp1/elml、Wisp2/HICP、Wisp3等成员。其中CTGF、Cyr61被划分为早期即刻基因。人的CTGF基因定位于6q23,为单体分泌蛋白,相对分子质量约为 3.6×10^4 或 3.8×10^4 ,两者N端结构不同;此外还有小分子CTGF片段,其相对分子质量为 $(1.2 \sim 2.4) \times 10^4$ 不等,分子量大小的差异与其糖基化水平相关^[1]。

CTGF家族编码的蛋白质富含半胱氨酸,一般由4个域结构和1个信号肽组成。4个域结构分别是:①胰岛素样生长因子(IGF)结合区;②von Willebrand factor(VWF)的C型重复区;③血小板反应蛋白(TSP)1型重复区;④富含半胱氨酸的C末端^[2]。CTGF的编码序列高度保守,人、小鼠和大鼠的CTGF 90%以上氨基酸具有同源性。CTGF与肝素结合力强,若在培养基中使用肝素可使其从系膜细胞中脱离下来。

CTGF存在于心、脑、肾、肝、子宫、胎盘、胰腺、结缔组织等多种组织器官。在人软骨细胞株HCS-2/8和小鼠骨髓干细胞BMS2的表面发现了CTGF的特异性受体,它是一种多配基的受体,即低密度脂蛋白受体相关蛋白/ α 巨球蛋白受体^[3]。CTGF和细胞膜上的受体结合后,由受体介导入胞浆,在胞浆内被蛋白激酶磷酸化,然后转运至细胞核,影响基因转录^[4]。目前认为,CTGF在细胞的增殖、分化、胚胎形成和损伤的修复中起着重要调节作用,可能作为转化生成因子(TGF)的下游调节因子参与各种纤维化过程,在进行性系统性硬化症、动脉粥样硬化、肿瘤、糖尿病、器官纤维化、创伤等病理条件下,成纤维细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、上皮细胞、软骨细胞、部分肿瘤细胞等均可合成CTGF^[2]。在炎症结肠病、硬化症与系统性硬化病的皮肤硬斑处、肾脏肥大、肾纤维化、肝纤维化、特发性肺纤维化及肺结节病中均出现CTGF表达增多^[3,5]。Harlow等

发现,在动脉粥样硬化斑块处以及糖尿病心肌细胞CTGF的表达也明显增多^[6]。TGF、骨形成蛋白、糖皮质激素、纤维蛋白酶、高糖状态和高循环张力均可激活CTGF的转录。最近有研究显示,雄激素有可能下调CTGF的表达^[5]。

2 CTGF生物学特征

CTGF的生物学特征有:①调控细胞分裂、增殖:CTGF能刺激NIH3T3细胞、alb/c3T3细胞、血管平滑肌细胞、子宫内膜基底细胞、正常大鼠NRK细胞、人肺成纤维细胞等增生,能诱导软骨细胞和内皮细胞增生、分化^[2];②细胞粘附和迁移:能通过整合素受体促进人脐静脉内皮细胞、NIH3T3细胞、肺上皮细胞、血管内皮细胞、血小板、单核细胞等粘附和迁移,参与动脉粥样硬化、创伤愈合、炎症、子宫细胞的生长、迁移、粘附和细胞外基质(ECM)沉积等过程^[7];③广泛参与生成ECM的生理或病理过程:CTGF是介导TGF的致纤维化作用的下游因子,在诸多纤维化疾病模型研究中都有发现CTGF的高表达;注射CTGF入小鼠皮肤能引起局部纤维组织增生;在人体在多种器官纤维化疾病、伤口愈合等过程中,都伴随有CTGF表达的提高。

3 CTGF的致DN作用

DN的病理特征是肾小球硬化和肾小管纤维化。在这两种病理过程中,CTGF都起着重要的作用。

3.1 肾小球系膜ECM积聚及肾小球硬化 DN肾小球硬化的直接原因是肾小球系膜细胞的ECM沉着。在这个过程中,TGF是致肾小球硬化的最强的细胞因子。其作用机制是:①通过其成纤维作用,刺激ECM蛋白的大量合成和分泌;②抑制ECM降解;③通过调节基质受体的表达,促进细胞-基质间的相互作用^[5]。实验研究表明,在成纤维细胞中,TGF的促胶原蛋白合成作用可以完全被CTGF中和性抗体或者CTGF反义核酸所阻断。CTGF作为TGF的下游调节因子,介导和调节着TGF的促胶原合成与致硬化作用。

Wahab等观察到,在体内用高血压持续刺激2~3周,TGF的合成与生物学活性开始升高,CTGF的多肽分泌也开始增多;在没有TGF存在的实验条件下,CTGF可以直接上调系膜细胞中粘连蛋白(fibronectin)、纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)以及I型胶原和4型胶原在系膜细胞外的积聚^[8],说明CTGF在TGF途径之外本身可以有致硬化作用。

3.2 肾小管间质损伤 目前认为,肾功能衰竭的发生与发展与肾小管间质的纤维化密切相关;在临床研究中也观察到,肾小管间质的损伤继发于肾小球蛋白尿之后。在链脲佐菌素诱导

作者单位:1.256610 山东滨州市,山东省滨州市人民医院肾内科(董向让);2.256609 山东滨州市,山东省滨州职业学院(金仲品)。作者简介:董向让(1957-),男,山东滨州市人,副主任医师,主要研究方向:糖尿病肾病发病机制。

的大鼠 DN 模型^[9-10],其系膜和扩张的近端肾小管区域^[11]CTGF mRNA 和蛋白表达明显上升。肥胖型糖尿病 db/db 模型小鼠肾皮质和肾小球的 CTGF mRNA 含量明显高于正常小鼠对照组;当 DN 处于早期阶段,系膜增生尚轻微,也还未见间质病变和蛋白尿时,在肾小球区的 CTGF 表达就已经升高了^[12]。在非肥胖型糖尿病小鼠模型,在小鼠发生糖尿病后第 14 天,在肾小球就可检测到 CTGF 蛋白表达的增高^[8]。

临床研究,正常人的肾小球 CTGF 检测为阴性,对 DN 患者的肾活检研究表明,其肾小球、肾小球毛细血管外区域、系膜增生区的 CTGF 表达明显增高^[8-9]。Adler 等发现,1 型糖尿病患者肾小球的 CTGF 和胶原 $\alpha_2(\text{IV})$ 链 mRNA 的表达都明显增高,而且在患者表现微蛋白尿症状前,肾小球 CTGF mRNA 的表达即已上升^[9]。统计学分析进一步表明,DN 患者肾小球 CTGF mRNA 的表达和蛋白尿呈正相关,而和肌酐清除率呈负相关。Gilber 等在 1 型糖尿病患者的尿液检测中发现 CTGF,提示 CTGF 可作为 DN 进展的监测指标^[13]。

4 拮抗 CTGF 活性的临床意义

综上所述,DN 是一类以进行性肾纤维化为特征的肾脏疾病,TGF 和 CTGF 都是其病理进程中的关键因子^[14]。一度认为 TGF 可能成为 DN 治疗的关键。但是,由于 TGF 的生物学作用复杂,如完全阻断其表达或活性,可能会产生许多难以控制的副作用。相比而言,作为 TGF 发挥致纤维化作用的下游因子,CTGF 在生理状态下表达低,生物学作用相对单一。因此,CTGF 可能是更特异的对抗 DN 所引起肾纤维化的治疗目标。目前研究发现,用伊洛前列素(Hoprost)、维生素 E、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类等药物都能间接降低 CTGF 的水平,但特异性不强。用 CTGF 反义核酸或抗 CTGF 抗体能特异性阻滞 CTGF 的作用,但距应用尚远。糖尿病动物模型表明,氨基胍等糖基化终末产物的抑制剂^[15],以及依贝沙坦^[17]可能通过下调肾脏 CTGF 的产生而明显延缓肾纤维化进展。进一步研究 CTGF 作用的受体和信号转导通路,探索特异且实用的阻滞 CTGF 效应的治疗方案,可能起到有效的抗肾纤维化作用,从而延缓 DN 患者的病程进展。

[参考文献]

- [1] Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β action on fibroblasts[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1999, 10(3): 171 - 179.
- [2] Brigstock DR. The connective tissue growth factor/cysteine-rich61/nephroblastoma over expressed (CCN) family[J]. Endocr Rev, 1999, 20(1): 189 - 193.
- [3] Segarini PR, Nesbitt JE, Li D, et al. The low density lipoprotein receptor related protein/ α 2-macroglobulin receptor is a receptor for connective tissue growth factor[J]. Biol Chem, 2001, 276(46): 40658 - 40664.
- [4] Wahab NA, Brinkman H, Mason RM, et al. Uptake and intracellular transport of the connective tissue growth factor: a potential mode of action[J]. J Biochem, 2001, 359(1): 89 - 93.
- [5] 黄海泉,刘必成. CTGF 在糖尿病肾脏肥大中的作用[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2003, 23(5): 547 - 550.
- [6] Harlow CR, Davidson L, Burns KH, et al. FSH and TGF- β superfamily members regulate granulosa cell connective tissue growth factor gene expression in vitro and in vivo[J]. Endocrinology, 2002, 143(7): 3316 - 3326.
- [7] Hahn A, Heusinger-Ribeiro J, Lanx T, et al. Induction of connective tissue growth factor by activation of heptahelical receptors. Modulation by Rho proteins and the actin cytoskeleton[J]. J Biol Chem, 2000, 275(43): 37429 - 37436.
- [8] Wahab NA, Yevdokimova N, Weston B, et al. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. J Biochem, 2001, 359(Pt1): 77 - 87.
- [9] Adler SG, Kang SW, Fekl S. Can glomerular mRNAs in human type 1 diabetes be used to predict transition from normal albuminuria to microalbuminuria[J]? Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 184 - 189.
- [10] Twigg SM, Cao Z, McLennan SV, et al. Renal connective tissue growth factor induction experimental diabetes is prevented by aminoguanidine[J]. Endocrinology, 2002, 143(9): 4907 - 4915.
- [11] Wang S, Denichilo M, Brubaker C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2001, 60(1): 96 - 101.
- [12] Riser BL, Cortes P. Connective tissue growth factor and its regulation: a new element in diabetic glomerulosclerosis[J]. Ren Fail, 2001, 23(3): 459 - 465.
- [13] Gilbert RE, Akdeniz A, McLennan SV, et al. Urinary connective tissue growth factor excretion in patients with type 1 diabetes and nephropathy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(12): 2632 - 2638.
- [14] Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- β and CTGF[J]. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14(4): 681 - 687.
- [15] Forbes JM, Thallas V, Thomas MC, et al. The breakdown of pre-existing advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes[J]. FASEB J, 2003, 17(8): 1762 - 1768.
- [16] Liu BC, Luo DD, Sun J, et al. Influence of irbesartan on renal hypertrophy and thickening of glomerular basement membrane in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2003, 42(2): 320 - 325.