

糖尿病肾病细胞因子的研究进展

李庆 宋学君 李志军

300192 天津,天津市第一中心医院中西医结合科(李庆、李志军);300193 天津,天津中医药大学(宋学君)

通讯作者:李志军, Email: doctorzhijun@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.030

【摘要】 糖尿病肾病是糖尿病的严重并发症之一,本研究对血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素生长因子 1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)、结缔组织生长因子(CTGF)与 DN 的发病关系进行了初步探析,期望能为糖尿病肾病的治疗和预防进行一些有益的总结。

【关键词】 细胞因子; 糖尿病肾病; 发病联系探析

基金项目: 天津市中医、中西医结合科研专项课题(13115)

Research progress of cytokines and diabetic nephropathy Li Qing, Song Xuejun, Li Zhijun

Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China (Li Q, Li ZJ); Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China (Song XJ)

Corresponding author: Li Zhijun, Email: doctorzhijun@aliyun.com

糖尿病肾病(DN)是临床常见的一种继发性肾脏疾病,是糖尿病致死、致残的主要原因。DN 的主要病理改变为肾小球肥大、细胞外基质(ECM)沉积、肾小球系膜基膜增厚,最后造成肾小球硬化和肾衰竭^[1]。近年来研究显示,许多细胞因子在 DN 的发生发展中起着重要作用。本研究探讨与 DN 有关的较为重要的细胞因子情况,期望能为 DN 的治疗和预防进行一些有益的总结和探索。

1 血管内皮生长因子(VEGF): DN 的典型改变之一是微循环障碍以及微血管基底膜增厚,其发生发展与高血糖、遗传易感性、炎症、氧化应激、微循环障碍等因素密切相关^[2]。VEGF 主要在肾小球脏层上皮细胞表达,具有增加血管通透性、维持微循环系统功能的作用。DN 患者长期处于高糖状态,可引起组织缺氧,从而导致 VEGF 表达增加,诱发 ECM 沉积、基膜增厚、肾小球硬化^[3]。有研究发现,患者体内 VEGF 水平随着病程进展而增加^[4]。

VEGF 参与 DN 发展的机制为:①改善肾小球毛细血管内皮功能,增加毛细血管的通透性,使血浆中大分子物质过滤过膜,沉积于肾小球系膜^[5];②打破内皮抑素与 VEGF 之间的平衡,导致内皮细胞结构和功能异常,毛细血管通透性增加,从而出现蛋白尿,加速 DN 的发展进程^[6];③与糖基化终末产物结合,刺激多种信号,导致细胞功能紊乱,影响细胞内蛋白质的代谢、降解,从而使 ECM 沉积,引起肾小球硬化^[3]。

1.2 转化生长因子- β (TGF- β): TGF- β 具有调节细胞增殖与分化以及 ECM 转化与生成的作用^[7]。机体内高糖环境、糖基化终产物及氧化应激均能够刺激 TGF- β 的表达^[8]。近年来研究显示,TGF- β 在 DN 肾小球硬化和肾间质纤维化中发挥了重要作用,DN 大鼠 TGF- β 表达量增加^[9]。抑制 TGF- β 可阻止或延缓肾功能下降^[10]。有研究显示,茶色素能明显降低早期 DN 患者血清及尿液 TGF- β 1 水平,从而改善和保护肾脏功能^[11]。还有研究发现,肾间质及肾小球组织内源合成的 TGF- β 1 参与了糖尿病肾脏组织内

ECM 的堆积,从而导致 DN 肾间质及肾小球硬化^[12]。

TGF- β 可能主要通过以下途径参与 DN 的发病:①在高糖环境下,TGF- β 能刺激 I、II、IV 型胶原蛋白多糖合成增加(胶原蛋白是 ECM 的主要成分)从而导致肾组织硬化,加速疾病的进程^[13-14];②通过 Smads 及丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号转导途径增加肾小球上皮及系膜细胞、近曲小管上皮细胞及成纤维细胞 ECM 蛋白的合成,导致肾小球硬化^[15];③ TGF- β 可促进上皮细胞向间质细胞转化,加速上皮细胞凋亡,促进间质纤维化,从而导致 ECM 过度沉积和纤维化,造成肾小球硬化^[16];④诱导肾小球足细胞、系膜细胞、内皮细胞的凋亡,使肾单位各细胞的数量及密度显著下降,从而影响肾小球滤过率,加速疾病进程^[16]。

1.3 胰岛素生长因子-1 (IGF-1): 在高糖环境下,IGF-1 会升高以增加机体对糖及氨基酸的吸收,抑制糖原分解^[17]。

IGF-1 参与 DN 的途径:①通过参与生长激素(GH)/IGF-1 轴损害肾小球足细胞的结构和功能,引起肾脏肥大、微量蛋白尿、急性肾脏变性^[18];② IGF-1 与肾小球系膜细胞结合并刺激细胞增生,扩张微血管,引起肾脏增大,肾血流量及肾小球滤过率增加^[19];刺激系膜细胞分泌一氧化氮(NO),通过抑制球管反馈调节引起肾小球入球小动脉舒张,增加 ECM 的堆积,最后导致早期肾脏高灌注、高滤过^[20];③通过诱导肾脏缓激肽和肾素的 mRNA 表达水平增加,改变肾小球血流动力学,从而参与 DN 的发病过程^[21]。

1.4 肿瘤坏死因子- α (TNF- α): 有研究发现,TNF- α 在 DN 发生发展中起重要作用^[22],而炎症反应在 DN 发生发展过程中发挥着重要作用。有学者应用中药治疗大鼠系膜增生性肾炎发现,通过抑制肾组织内 TNF- α 的合成,可以抑制系膜细胞增殖和肾小管间质的病理损伤,从而减少蛋白尿,保护肾功能^[23]。同时,TNF- α 受体水平是预测患者病情进展的细胞因子之一^[24-25]。

TNF- α 引起肾脏的损伤的途径:①参与氧化应激反应,诱导肾小球系膜细胞分泌活性氧簇,损伤肾小球血管内

膜,出现蛋白尿;②刺激肾小球增加一氧化氮合酶(NOS)mRNA 表达,合成大量 NO,损伤肾小球血管内膜,增加 ECM 堆积;③促进系膜细胞合成前列腺素、内皮素及血小板活化因子,改变细胞的结构及形态,调节血管收缩和舒张;④诱导系膜外基质金属蛋白、IV 型胶原蛋白、纤维连接蛋白等表达,导致系膜外基质沉积;⑤诱导肾小球足细胞、系膜细胞、肾小管上皮细胞凋亡,使肾单位各细胞数量下降,从而影响肾小球滤过率^[26]。

1.5 白细胞介素(IL):IL-6、IL-18 与 DN 关系密切。IL-6 是 DN 产生的重要炎症细胞因子^[27],主要通过以下机制引起肾脏损伤:①协同 TNF- α 损伤胰岛素 β 细胞,促进系膜细胞及血管内皮细胞增生,ECM 沉积,导致肾小球硬化^[28];②促进黏附分子表达,增加炎症细胞聚集与黏附,增强肾小球毛细血管通透性,造成肾小球损伤^[29];③促进氧自由基产生,导致氧化脂质代谢产物增加,从而损伤细胞膜和基膜,使蛋白质能通过滤过屏障,导致 DN 的发生^[27]。

IL-18 在 DN 的发生发展中起重要作用^[26]。IL-18 能影响肾小球系膜细胞的有丝分裂和增殖,并能释放其他炎症细胞因子,加速肾小球损伤,促进 ECM 蛋白合成并抑制其降解,从而导致肾小球纤维化甚至硬化^[30-31]。

1.6 结缔组织生长因子(CTGF):CTGF 能促进 ECM 蛋白及纤维化进程中生长因子的产生^[32],是引起肾小球纤维化的重要因子。张景云等^[33]研究发现,CTGF 在 DN 发病的整个过程中表达增加,并介导了肾脏体积增大、肾小球 ECM 的聚集、肾小球硬化、肾小管间质纤维化的发生。CTGF 引起肾脏损伤的途径有:①高糖诱导足细胞表达 CTGF,下调足细胞相关蛋白的表达,引起足细胞损伤,导致滤过屏障破坏,形成蛋白尿^[34];②与 $\beta 3$ 整合素结合,激活 p42/44 MAPK 和磷脂酰肌醇 3 (PI3),从而引起肾小球系膜细胞 ECM 蛋白沉积和聚集^[35];③CTGF 可直接与 TNF- β 结合,增强其与受体之间相互作用,导致肾脏结构及功能退化^[35]。

2 总结与展望

细胞因子参与 DN 的发生与进展过程,细胞因子在 DN 发病中的作用越来越受到人们的重视,这些细胞因子为 DN 的治疗提供了方向。目前终末期肾衰竭糖尿病患者数量持续上升,但临床上缺乏有效的治疗药物。因此,进一步研究细胞因子在 DN 发病中的作用机制,从细胞因子方面延缓 DN 进展是其中的一种重要方法,对治疗和预防 DN 有着重要意义,为其开辟了新的途径和新方向。相信随着基础科学和临床研究的进展,逆转和恢复 DN 将会逐渐成为可能。

参考文献

- [1] 陈志宏,颜勇,宋成军,等.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].承德医学院学报,2010,27(2):184-186.
- [2] 张娟,周蕾,魏殿军.红细胞分布宽度在早期糖尿病肾病中的变化及临床意义[J].实用检验医师杂志,2016,8(2):67-70.
- [3] 陶文玉.血管内皮生长因子与糖尿病肾病的研究新进展[J].疑难病杂志,2012,11(4):312-314.
- [4] Doi K, Noiri E, Fujita T. Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(1): 122-128.
- [5] 魏晓燕,黄平.血管内皮生长因子与糖尿病肾病研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(7):512-514.
- [6] 李慧,钱毅,薛耀明,等.血管内皮生长因子和内皮抑素与 2 型糖尿病肾病的关系[J].实用医学杂志,2014,30(11):

- 1764-1767.
- [7] 龙三太,江波,李军.糖尿病肾病患者血清转化生长因子 $\beta 1$ 的变化与临床意义[J].中国实用内科杂志,2013,33(7):421-423.
- [8] 管鑫娟,姚伟峰. TGF- $\beta 1$ 与糖尿病肾病[J].山东医药,2009,49(17):111-112.
- [9] 田雪,张捷,于倩,等. TGF- β /Smad 阻遏子 c-Ski 与糖尿病肾病的相关性研究[J].实用检验医师杂志,2013,5(2):79-83.
- [10] 华飞,蒋晓红,唐映,等.氟伐他汀及缬沙坦对糖尿病肾病相关炎症因子的影响[J].中国综合临床,2011,27(7):709-713.
- [11] 夏成云,周京国,谢建平等.茶色素对早期糖尿病肾病患者血清转化生长因子 $\beta 1$ 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(5):297-300.
- [12] 孙元莹,李志军,史晓峰,等.益肾康对糖尿病大鼠转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(3):169-172.
- [13] 王亚平. 2 型糖尿病肾病患者血浆 ET、血清 TGF- $\beta 1$ 和 VEGF 检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2008,21(6):529-531.
- [14] 吴佩琪.细胞因子与糖尿病肾病的研究进展[J].医学综述,2014,20(21):3860-3862.
- [15] 丁曦.早期糖尿病肾病炎症证与生长转化因子、内皮素等相关性的研究[J].云南中医学院学报,2014,37(1):60-62,85.
- [16] 白伟伟,赵林双. TGF- β 信号通路在糖尿病肾病中的作用[J].临床内科杂志,2013,30(3):212-214.
- [17] 朱虹,刘畅,赵贵辛.血清 IGF-1 水平与糖尿病肾病病变程度的关系[J].山东医药,2013,53(17):47-49.
- [18] Kumar PA, Brosius FC, Menon RK. The glomerular podocyte as a target of growth hormone action: implications for the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(1): 50-55.
- [19] 陈海燕,宝轶,叶菲,等.老年 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子 1 及胰抑素 C 与糖尿病肾病的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(4):342-345.
- [20] Levin-Iaina N, Iaina A, Raz I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(3): 235-243.
- [21] 林鹭平,李兴. TNF- α 和 IGF-1 在糖尿病肾病中的作用[J].医学综述,2005,11(12):1095-1097.
- [22] 张敏英,张勉之,张大宁,等.血清肿瘤坏死因子- α 水平与糖尿病肾病的关系[J].中华危重病急救医学,2006,18(8):505-506.
- [23] 朱辟疆,解冰,江丽萍.肾炎康对系膜增生性肾炎大鼠肿瘤坏死因子- α 和内皮素-1 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(3):150-153.
- [24] Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 507-515.
- [25] Yeo ES, Hwang JY, Park JE, et al. Tumor necrosis factor (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(4): 519-525.
- [26] 张怡,黄国良.肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病[J].国际内分泌代谢杂志,2011,31(3):190-192.
- [27] 李旭光,郭宏林,上官改珍,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 IL-18、IL-6、NO 与 ET 的水平变化[J].陕西医学杂志,2012,41(3):356-357.
- [28] 关欣,郑红光.细胞因子在糖尿病肾病发病中的作用[J].中国实用内科杂志,2005,25(3):268.
- [29] 康伟.细胞因子与糖尿病肾病的相关性研究[J].中国处方药,2015,13(6):32-33,34.
- [30] Shikata K, Makino H. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(2): 142-149.
- [31] Mahmoud RA, el-Ezz SA, Hegazy AS. Increased serum levels of interleukin-18 in patients with diabetic nephropathy[J]. Ital J Biochem, 2004, 53(2): 73-81.
- [32] Kodama T, Takehara T, Hikita H, et al. Increases in p53 expression induce CTGF synthesis by mouse and human hepatocytes and result in liver fibrosis in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3343-3356.
- [33] 张景云,张秋梅,于德民,等.结缔组织生长因子在糖尿病肾病发生发展中的作用[J].中国医药,2011,6(9):1070-1074.
- [34] 李红梅,张怡.糖尿病肾病相关细胞因子的研究进展[J].国际泌尿系统杂志,2013,33(3):416-420.
- [35] 付裕,王秋月.结缔组织生长因子与糖尿病肾脏纤维化及其基因干预[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(1):21-23.

(收稿日期:2016-10-17)