系膜细胞与肾脏纤维化研究进展*

姜晓刚 综述 崔文 审校

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

关键词 系膜细胞; 肾脏纤维化; 受体; 高血脂

中图分类号: R365 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)02-056-03

肾脏纤维化是局灶性硬化性肾炎等各种肾小球肾炎晚期的共同病理特征,也是高血压、糖尿病等多种慢性疾病进行性肾功能丧失的最后结局。在此病理改变过程中,约占肾小球固有细胞总数30%~40%的系膜细胞发挥着重要作用。本文就系膜细胞与肾脏纤维化关系的最新研究作一综述。

1 系膜细胞基本结构与功能

系膜细胞是肾小球内主要的固有细胞,位于肾小球毛细血管系膜基质内,形态不规则,细胞核较小,染色较深,细胞有突起,伸入内皮细胞与基底膜之间,亦经内皮细胞间隙突入毛细血管腔内。系膜细胞胞浆中高尔基复合体、粗面内质网、溶酶体、吞噬泡等细胞器比较发达,胞体和突起内有微管、微丝或中间丝等结构,免疫组织化学证实其中含肌球蛋白、肌动蛋白、纽带蛋白、踝蛋白等,因此系膜细胞可藉此进行收缩,调节肾小球内毛细血管管径大小,从而影响其血流量。系膜细胞具备内分泌功能,分泌肾素和多种酶类物质,可对肾小球内血流量进行局部调节^[1]。此外,系膜细胞还可形成系膜基质,并具有吞噬能力,因而可参与基膜更新并及时清除沉积在基膜上的沉淀物,从而维持基膜的通透性。生理状态下,系膜细胞更新非常缓慢,但在病理状态下,其增生活跃,吞噬清除等功能增强。

2 系膜细胞表面结构

系膜细胞表面包含多种黏附分子和受体,如整合素家族、免疫球蛋白超家族、细胞表面蛋白多糖等。整合素是系膜细胞与细胞外基质相互作用的主要介导者,其亚基包括 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 等,其中 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 能与I、IV型胶原等细胞外基质结

合, $\alpha_3\beta_1$ 能与纤维连接蛋白结合, β_1 与位于细胞外基质上的配体结合后,经其细胞内羧基端胞浆之尾可与系膜细胞骨架蛋白连接,将信号从细胞外传导至细胞内,并进一步调控细胞的贴壁、生长、组织构建及收缩、迁移等功能。此外,细胞外基质成分还能影响系膜细胞的增殖表型,而I、III、IV型胶原则均可促进系膜细胞增殖。

系膜细胞表面受体包括凝血酶受体、低密度脂蛋白(LDL)受体、清道夫受体等。在病理情况下,系膜细胞表面凝血酶受体表达增多,故凝血酶刺激系膜细胞致使其过度增生,并通过其受体上调组织型纤溶酶原活化因子(t-PA)及纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)在系膜细胞的表达^[3];LDL受体又称apoB/E受体,早在20世纪70年代,Goldstein和Brown发现位于系膜细胞膜上的高亲和力LDL受体,它能特异性识别并结合含apoB₁₀₀或apoE的LDL,LDL受体控制着系膜细胞对脂质的摄取,介导的LDL代谢占近一半数量的LDL;与脂质代谢有关的还有一种受体称为“清道夫受体”,该受体与LDL受体不同,它能特异性结合并摄取经过修饰的LDL,最早仅在内皮细胞及单核细胞上发现该受体,后发现系膜细胞上也有此受体,与LDL受体在蛋白结构和性质上不同,它能转运ox-LDL,防止ox-LDL进一步的毒性作用。

3 系膜细胞与相关细胞因子

在病理状态下,系膜细胞明显增生并分泌转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)、内皮素-1(ET-1)、纤维母细胞生长因子- β (FGF- β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1(IL-1)等多种细胞因子。目前认为PDGF、FGF- β 、IL-1和ET-1主要促进系膜细胞的增殖,TGF- β 主要促进系膜基质的聚集,可导致系膜细胞肥大,引起系膜细胞活化,使其表达 α -平滑肌肌

* [基金项目]济宁市科技局2007年资助课题;山东省自然科学基金资助项目(ZR2010LH035)

动蛋白。与血管壁平滑肌细胞在动脉粥样硬化中的变化相似^[2],系膜细胞活化后分泌大量 I 型胶原和 III 型胶原等细胞外基质^[3],不能被细胞外基质降解酶降解清除,并可使 PAI-1 表达增加,从而加剧细胞外基质在肾小球系膜区的聚集。此外,系膜细胞活化后还能分泌 IV 型胶原及纤维连接蛋白(FN)等,并可自分泌或旁分泌某些炎症介质等,使其自身由疾病初始时受损伤的靶细胞而转变成主动参与某些病理过程,从而使相关病变进一步发展恶化。

4 系膜细胞致肾小球纤维化机制

在体内因系膜细胞处于肾脏这一特定的解剖位置,因而是多种有害刺激因素作用的靶细胞,同时其又可作为效应细胞分泌多种生物活性物质影响自身或周围细胞的功能,并使其数量增加。研究发现系膜细胞增生后通过多种途径参与肾小球纤维化的病理过程,其发生机制十分复杂,但本质上是由于肾小球内细胞外基质合成及沉积增多而降解过程受到抑制的结果。

4.1 促进细胞外基质合成及沉积增多的因素

Sanai^[4]等在糖尿病肾病模型中发现系膜细胞可发生表型转化伴系膜细胞增殖和细胞外基质增多,并发展为肾脏硬化。此外,系膜细胞通过自分泌或旁分泌效应扩大细胞因子或多肽生长因子的产生,损害肾小球,并逐步发展至肾小球纤维化。

4.1.1 TGF- β TGF- β 是目前已明确的最强的致纤维化因子。TGF- β 或某些细胞因子能促使系膜细胞及上皮细胞等转化为间质纤维母细胞或平滑肌细胞^[5-8],在体外培养的大鼠系膜细胞中加入 TGF- β_1 ,则 IV 型胶原等细胞外基质表达增多。TGF- β 主要作用是引起系膜细胞活化,促进细胞外基质的分泌,破坏细胞外基质的动态平衡,导致纤维化的发生发展。若在分子水平阻断肾小球系膜细胞 TGF- β_1 表达,则系膜细胞基质金属蛋白酶表达增强及纤溶酶原激活物抑制因子 1 表达降低^[9],提示 TGF- β_1 既可通过上调 PAI-1 表达,使其与纤溶酶原激活物相结合,减少抑制纤溶酶生成,也可下调基质金属蛋白酶(MMPs)表达及其活性,降低系膜细胞分泌细胞外基质降解酶的总量,从而干扰了肾小球内细胞外基质的降解过程,加剧了肾小球纤维化。但 TGF- β 还有抗感染和抑制免疫系统的作用,因而其作用具有正反双向性。

4.1.2 结缔组织生长因子(CTGF) CTGF 是近

年来新发现的与肾脏纤维化密切相关的一个生长因子,是 TGF- β 的下游效应介质。生理状态下系膜细胞可分泌少量 CTGF,在病理情况下尤其在伴细胞增生和细胞外基质过量合成的肾小球系膜,CTGF 表达明显增加,如在局灶性硬化性肾小球肾炎病人的肾脏中用原位杂交的方法观察到 CTGFmRNA 的高表达。研究发现 LDL 能诱导系膜细胞表达 CTGF,且与 FN、IV 型胶原等细胞外基质的表达量呈正相关,但 CTGF 与 TGF- β 的细胞来源不完全相同^[10],其只发挥 TGF- β “双向作用”中的负面效应,即促进细胞外基质的合成,从而加剧了肾小球纤维化的过程。

4.1.3 高血脂及其他因素 众所周知,高血脂症在动脉粥样硬化和糖尿病的发病机制中发挥重要作用^[11-17]。大量动物实验和临床研究表明,高血脂同样具有“肾毒性”作用。脂质代谢紊乱是慢性肾小球疾病进行性恶化的重要因素之一,在肾小球纤维化过程中起重要作用。LDL 在较低浓度时可促进系膜细胞合成胶原等细胞外基质,但其降解却减少,导致越来越多的细胞外基质聚集于肾小球内并损伤肾小球,对纤维化的发生发展具有重要意义。ox-LDL^[18-20]及某些细胞因子如 PDGF、IL-1、FGF- β 、ET、血栓素、表皮生长因子等均能刺激系膜细胞肥大并发生增殖,产生细胞间质成分,诱导系膜细胞产生其他细胞因子,并相互影响,相互诱导,使系膜细胞不断增殖,肾小球进行性纤维化。

4.2 与细胞外基质降解有关的因素

4.2.1 MMPs MMPs 是十分重要的降解细胞外基质的蛋白酶类^[21-22],迄今已发现至少 20 种,根据其作用底物的不同可分为 5 类:间质胶原酶(MMP-1、MMP-8)、明胶酶(MMP-2、MMP-9)、间充质溶解素(MMP-3、MMP-7)、膜型 MMPs(MMP-14、MMP-15)和其他类型。胶原酶主要降解 I、II、III、VII、VIII 型胶原,明胶酶降解 IV、V、VII 型胶原,间充质溶解素降解蛋白多糖、层粘连蛋白、FN、III、IV、V 型胶原等,实验证明 MMPs 活性越低,细胞外基质堆积越多,肾小球纤维化越明显。

4.2.2 纤溶酶原激活物抑制因子 纤溶酶原激活物/纤溶酶系统在丝氨酸蛋白酶类中占有重要地位,而丝氨酸蛋白酶系统又是细胞外基质的降解酶之一,多种 MMPs 的活化均依赖纤溶酶,从而使细胞外基质降解加速,而 PAI 则是纤溶酶原激活物的有效生理抑制剂,能使纤溶酶原激活物失活,抑制其后的活化过程和级联反应,PAI 水平升高和活

性增强均能有效抑制细胞外基质降解, PA 和 PAI 之间的比例和平衡决定着细胞外基质转换的结局。

4. 2. 3 基质金属蛋白酶抑制物 (TIMPs)

TIMPs 是 MMPs 的特异性抑制因子, 现已发现 4 种, 分别为 TIMP-1~TIMP-4。实验证明, 肾小球系膜细胞在生理状态下可以表达 TIMP-1、TIMP-2, 而凝血酶能上调系膜细胞 TIMP-1、TIMP-2 基因的表达, 从而参与病理状态下细胞外基质的异常代谢过程。

5 结语

肾小球纤维化的发生发展是一个复杂的众多因素共同参与的病理过程, 这些相互作用、相互联系的病理因素共同构成了一个繁杂的网络结构。由于系膜细胞是肾脏内最主要的固有细胞, 探讨其在肾小球纤维化过程中的作用具有重要的临床病理意义。当前某些研究发现, TGF- β 等细胞因子及高血脂等各种病理因素通过系膜细胞导致肾小球纤维化的过程可能与某些相关信号转导途径密切相关, 主要包括丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径等。但由于在此方面的研究不够充分, 有关研究成果也不无矛盾之处。因此应积极开展相关实验研究, 以便对系膜细胞与肾小球纤维化之间关系的未知问题进行进一步探索。

参考文献:

- [1] 邹仲之, 李继承. 组织学与胚胎学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 178-180.
- [2] 李玉林. 病理学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 129-132.
- [3] Abdelsamie SA, Li YCH, Huang Y, et al. Oxidized LDL immune complexes stimulate collagen IV production in mesangial cells via Fc gamma receptors I and III[J]. *Clinical Immunology*, 2011, 139(3): 258-266.
- [4] Sanai T, Sobka T, Johnson T, et al. Expression of cytoskeletal proteins during the course of experimental diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2000, 43(1): 91-100.
- [5] Fadini GP, Tjwa M. A role for TGF-beta in transforming endothelial progenitor cells into neointimal smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 32-35.
- [6] Barnes JL, Glass WF. Renal interstitial fibrosis: a critical evaluation of the origin of myofibroblasts[J]. *Contrib Nephrol*. 2011, 169: 97-123.
- [7] Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 1247-1253.
- [8] Bondi CD, Manickam N, Lee DY, et al. NAD(P)H oxidase

mediates TGF beta1-induced activation of kidney myofibroblasts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 93-102.

- [9] Song CY, Kim BC, Lee HS. Lovastatin inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced plasminogen activator inhibitor and transforming growth factor- β 1 expression via a decrease in Ras/extracellular signal-regulated kinase activity in mesangial cells[J]. *Translational Research*, 2008, 151(1): 27-35.
- [10] 赵青, 陈楠, 王伟铭, 等. 结缔组织生长因子在肾间质纤维化中的表达及其意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11(1): 21-26.
- [11] Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and Atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 419-429.
- [12] Imazu M, Ono K, Tadehara F, et al. Plasma levels of oxidized low density lipoprotein are associated with stable angina pectoris and modalities of acute coronary syndrome[J]. *Int Heart J*, 2008, 49(5): 515-524.
- [13] Itabe H, Ueda M. Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2007, 14(1): 1-11.
- [14] Carracedo J, Merino A, Briceno C, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells[J]. *FASEB J*, 2011, 25(4): 1314-1322.
- [15] Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(5): 363-369.
- [16] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2): 135-142.
- [17] Antonio G-M, Emilio R, Manuel C, et al. Relationship between serum levels of triglycerides and vascular inflammation, measured as COX-2, in arteries from diabetic patients: a translational study[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2013, 12: 62-70.
- [18] 姜晓刚. 氧化低密度脂蛋白诱导系膜细胞周期变化[J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(9): 1378-1380.
- [19] Nosadini R, Tonolo G. Role of oxidized low density lipoproteins and free fatty acids in the pathogenesis of glomerulopathy and tubulointerstitial lesions in Type 2 diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(2): 79-85.
- [20] Hakim FA, Pflueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease[J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(2): 37-48.
- [21] Hagemann C, Anacker J, Ernestus RI, et al. A complete compilation of matrix metalloproteinase expression in human malignant gliomas[J]. *World J Clin Oncol*, 2012, 3(5): 67-79.
- [22] 宿晓东, 石俊强. 基质蛋白酶与肿瘤微环境的调节[J]. *济宁医学院学报*, 2011, 34(1): 71-73, 75.

(收稿日期 2013-11-02)