

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.044

足细胞病与相关循环因子的表达 *

赵悦 吴红赤[△] 封宝红 任凤芹 李文

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:肾小球足细胞的损伤不仅是遗传性肾小球病的发病基础,还在很多后天的肾小球疾病中发挥重要作用。常见的足细胞病以微小病变性肾病(Minimal Change Disease, MCD)和局灶节段性肾小管硬化(Focal Segmental glomerulosclerosis, FSGS)为主,有实验证明,足细胞损伤同时参与了各种不同类型的肾小球疾病,比如糖尿病肾病, HIV 相关肾病,膜性肾病及其他获得性肾小球病等,因此,了解足细胞病损伤的机制尤为重要。临床观察提出局灶节段性肾小球硬化患者体内可能存在一种与大量蛋白尿发生有关的循环因子,相关的动物实验和体外观察同时也证实了循环因子的存在。越来越多的研究支持 T 细胞功能不全,细胞因子异常释放可能是循环因子的来源之一。如果能对患者循环因子进行检测,借助它来指导治疗方案的选择(免疫抑制剂、血浆置换),可能成为局灶节段性肾小球硬化诊断和治疗中的一个突破。本文以国内外研究文献为基础,对文献资料进行分析、归纳和总结,综述了足细胞病中相关循环因子的表达,探讨足细胞病发生及复发的机理,为足细胞病的定向治疗提供帮助。

关键词:足细胞病; CD80; 血管生成素样蛋白 4; 心肌营养素样细胞因子 -1; 可溶性尿激酶受体

中图分类号: R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2157-04

Podocytes and the Express of Associate Recycling Factors*

ZHAO Yue, WU Hong-chi[△], FENG Bao-hong, REN Feng-qin, LI Wen

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Podocyte disorders may not only underlie these hereditary glomerulopathies but also play crucial role in a broad spectrum of acquired glomerular diseases. It is well known that podocytes are a major target in Minimal Change Disease and Focal Segmental glomerulosclerosis, and increasing evidence indicates that podocyte injury is also involved in a variety of other glomerular diseases, such as diabetic nephropathy, HIV nephropathy, membranous nephropathy and other acquired glomerular diseases. So, it is important to know the injury mechanism of the podocytes. Clinical observation is put forward in patients with FSGS there may be a circulating factor associated with a large number of proteinuria, then the animal experiment and in vitro observation confirmed the existence of circulating factors. A growing number of studies support the T cell dysfunction, abnormal cytokine release may be one of the source of the circulation factor. If it can detect circulating factors on the patients, use it to guide the choice of treatment (immune inhibitors, plasma exchange), may become a breakthrough in the diagnosis and treatment of FSGS. In this paper, based on domestic and international research literature, literature analysis and summarized the research status of the review of podocytes and associated recycling factors, discuss the injury and recurrence mechanism of the podocytes, for the help to the treatment of podocytes.

Key words: Podocytes; CD80; ANGPTL4; CLC-1; suPAR

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2157-04

前言

2002 年 Barisoni 等^[12]首次将由足细胞结构及功能异常引起的肾病综合征称之为足细胞病。足细胞病的共同特征为电镜下足突融合,免疫病理寡免疫复合物,而光镜下表现多样性。微小病变(MCD)与局灶节段性肾小球硬化(FSGS)被认为是最具特征性的足细胞病,2009 年刘志红等^[13-14]认为免疫荧光阴性的轻度系膜增殖性肾病综合征患者也可诊断为足细胞病。足细胞(podocyte)是位于肾小球基底膜(GBM)最外层的特殊的

上皮细胞,是一种终末分化细胞,在调节肾小球功能中起重要作用,在疾病状态下,足细胞也是肾小球疾病炎症与非炎症损伤的靶位。现在有实验证明足细胞同时参与了各种不同类型的肾小球疾病,比如糖尿病肾病, HIV 相关肾病,膜性肾病及其他获得性肾小球病^[5]。损伤的足细胞有明显的结构变化,严重者甚至从基底膜脱落进入尿液,足细胞的减少和丢失成为反映肾小球损伤严重程度和肾小球硬化进展的重要观察指标及预测指标。足细胞病患者血清中存在不同浓度的循环因子,如 CD80、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)、心肌营养素样细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81150032)

作者简介:赵悦(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:肾脏病的临床分子生物学研究,电话:0451-85555114, E-mail:zhaoyueand@126.com

△ 通讯作者:吴红赤, E-mail:aaa9880@sina.com

(收稿日期:2014-08-24 接受日期:2014-09-18)

胞因子-1(CLC-1)及可溶性尿激酶受体(suPAR)等,这些新发现的循环因子与足细胞病的预后及复发存在一定的相关性,本文总结了足细胞病中循环因子的表达,阐明了循环因子在足细胞病发病机制中的作用。

1 足细胞病中足细胞的异常表现

足细胞结构和功能的改变有四个基本模式:

1.1 足突消失

足细胞足突的消失,代表在细胞形态中适应性改变,许多因素可以影响肌动蛋白细胞骨架,导致足细胞肌动蛋白骨架从平行、可收缩的结构转变成稠密的网状蛋白结构^[6]。足细胞足突的消失是微小病变肾病综合征的特点,同时也表现在大量蛋白尿的原发肾小球病中。

1.2 细胞凋亡

在肾病综合征中,足突的消失被认为是早期表现,足突消失后伴随着一系列连续、进展性的足细胞损伤,表现为空泡形成及假囊泡表现,然后从肾小球基底膜脱离,最终不可逆的造成细胞丢失^[7]。显然,缺少足细胞覆盖、裸露的肾小球基底细胞直接和鲍曼囊接触,导致细胞黏连,开始向局灶性硬化发展^[8]。足细胞的消耗是局灶性肾小球硬化主要和次要的特点,其进展过程可以通过 TGFβ-Smad 及其他信号通路途径调节^[9]。

1.3 发育停止

在某些情况下,足细胞很难发育成熟,比如在弥漫性系膜硬化中,明显缺少促发育成熟的基因,WT-1 基因或 PLCE1 基因的表达^[2],在此基础上,足细胞发育停止并从基底膜脱落^[10],并且尿中足细胞的含量与肾小球功能紊乱的严重性相关^[11,12]。

1.4 去分化表

足细胞起源于胚胎时期后肾的间质细胞,在最终的有丝分裂后期分化成上皮细胞^[13],在大多数肾小球病中,足细胞不能再增值^[14],但在 HIV 相关性肾炎中足细胞可以增殖、分化^[15],发育成病态足细胞,增殖导致局灶性肾小球硬化中肾小球的压叠,受损伤的足细胞转变成一种更加不成熟的状态并且重新参与细胞循环^[16]。足细胞的功能紊乱与 HIV-1 表达相关,其中 Nef 及 Vpr 基因的缺失也是 HIV-1 患者特殊的因素^[17]。

2 足细胞病与循环因子

2.1 CD80

微小病变(MCD)是一种经典的足细胞病,通常认为与 T 细胞免疫功能异常有关^[18]。在病原体感染的“第一次打击”状态下,活化的 T 细胞释放细胞因子白介素(IL)-13 或病原体释放的脂多糖(LPS),通过 Toll 样受体(TLR)4 使足细胞 CD80 表达增高,CD80 表达在所有抗原提呈细胞,并且在肾病综合征实验模型中大量表达,Eduardo H^[19]实验证明,复发的微小病变肾患者的尿中 CD80 浓度明显比其他造成肾病综合征表现的其他病理类型组高,尿中 CD80 的负性调节因子可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)在试验中无显著差异,复发的微小病变比缓解期微小病变的 CD80/CTLA-4 比值相差约 100 倍(P<0.008),足细胞 CD80 持续高表达是 MCD 持续蛋白尿发生的重要机制。

2.2 血管生成素样蛋白 4 因子(ANGPTL4)

最近发行的自然医学杂志中,Clement^[20]等人阐述了血管生成素样蛋白 4 因子(ANGPTL4)在糖皮质激素敏感的肾病综合征中的作用,认为 ANGPTL4 是微小病变的非免疫相关循环因子。ANGPTL4 属于一组蛋白,主要集中在肝脏、脂肪组织及正常的肾脏组织中地表达^[21]。这组蛋白的结构与血管生成因子血管生成素相似,但血管生成素样蛋白不与任何血管生成素样受体 Tie2 或相关受体 Tie1 结合,因此,ANGPTL4 是孤立的配体^[22]。血管生成素样蛋白 4 也曾高甘油三酯血症及肿瘤转移^[23]中提出。事实证明,高脂血症是肾病综合征的主要特征,Clement^[20]等人探寻 ANGPTL4 在微小病变中的表达,发现在动物及人类微小病变足细胞及血清中表达上调,足细胞过度表达 ANGPTL4 可以发展成大量蛋白尿,同时使足细胞足突消失,提示 ANGPTL4 在微小病变中起重要作用。

2.3 心肌营养素样细胞因子-1(CLC-1)

局灶性肾小球硬化(FSGS)是一个组织学诊断,而不是一个单一的疾病实体,临床以肾病综合征为主要表现,是一种表现为肾小球进展性形成瘢痕的肾脏疾病。FSGS 可以发生在任何年龄,表现为不同特征,比如不同程度的蛋白尿、少量血尿、高血压及逐渐下降的肾小球滤过率,逐渐转变成终末期肾脏病。在终末期肾脏病中,肾脏移植为一种经常选用的治疗方法。动物实验表明,FSGS 患者的血清可致大鼠产生蛋白尿,人在第一次肾移植后,FSGS 复发的发生率为 15%-52%^[24-26],提示 FSGS 患者血清中可能存在一种致肾小球滤过屏障通透性增加的循环因子。新近研究进一步证实了循环因子假说,将 FSGS 终末期肾移植术后患者再次复发 FSGS 的肾移植给非 FSGS 肾衰竭患者后,移植肾的肾功能将迅速恢复。临床指标的检查可以预测一部分人在肾移植后有高复发风险,当血浆白蛋白小于 25 g/L 时,约有 78% 诊断为复发的风险,然而,如果患者有正常血浆白蛋白(大于 35 g/L),则肾移植后不会复发。高风险患者应密切观察尿蛋白量,特别是移植术后第一周蛋白尿量得变化,并及早进行血浆置换^[27]。FSGS 中循环因子对于肾移植后预测复发具有指导意义。

美国弗吉尼亚州一个组织,通过分析统计肾移植术后再复发患者的血浆,研究 FSGS 中循环因子的变化,他们利用半乳糖作为提高 FSGS 血浆活性的有效亲和材料,发现心肌营养素样细胞因子-1(CLC-1)的浓度较正常人高 100 倍,并向小鼠注射 CLC-1 后导致小鼠蛋白尿产生^[28]。据报道,CLC-1 是白细胞介素-6 家族中的一员,其可降低足细胞 nephrin 的表达。心肌营养素样细胞因子-1 可能是造成局灶性肾小球硬化患者肾移植后复发有影响的循环因子之一。

2.4 可溶性尿激酶受体(suPAR)

2011 年,Wei 等人报道,在 2/3 激素抵抗型 FSGS 患者血浆中,发现可溶性尿激酶受体(suPAR)浓度明显高于阈值水平,并且在给鼠注射 suPAR 24 小时后,结果导致鼠蛋白尿产生,实验同时证明,在肾移植前血浆 suPAR 水平的增高与移植术后的复发高风险相关^[29]。然而,最近研究表明,移植前与移植后复发 FSGS 患者的血浆 suPAR 水平有很大程度的重叠,对于先天性的 FSGS,suPAR 并不是一个特异性的标志物^[30]。肾移植前后血浆 suPAR 的量变化不足以说明为影响 FSGS 复发的循环因子。

3 足细胞的修复

肾小球足细胞的丢失是慢性肾脏病进展的重要因素,会导致蛋白尿和肾功损伤,足细胞病的常规治疗大致包括糖皮质激素、免疫抑制剂(如:霉酚酸酯、他克莫司、环孢素等)及 ACEI/ARB 药物治疗,对于遗传性足细胞病暂无特效治疗,但可应用 ACEI/ARB 药物治疗;继发性足细胞病治疗针对原发病治疗,必要时可应用糖皮质激素。现大部分治疗方法都是依据临床经验而定,但这些治疗对足细胞产生的作用目前并不了解。从足细胞损伤到硬化的过程会非常迅速,且进展的程度依赖于最初足细胞损伤的程度,有必要探索新的治疗策略阻止恶性循环,并且增加足细胞存活。BiSong 等人提供了应用定向分化诱发型多能性干细胞(iPS)的方法,形成了具有足细胞特性的肾脏细胞^[9],这个研究建立了诱发型多能干细胞向肾脏足细胞转化的基础,有利于研究新的治疗方法,提供再生医学的可能性。

4 小结与展望

在过去的十年中,足细胞病的研究得益于分子、细胞、动物模型的大力发展,由于足细胞结构、功能异常导致的蛋白尿引起越来越多的重视,对于足细胞病的研究使人们更好理解足细胞病变及其与蛋白尿的关系。如果能对足细胞病患者循环因子进行检测,借助循环因子来指导治疗方案,如应用免疫抑制剂或血浆置换等,可能成为足细胞病诊断和治疗中的一个新突破。今后除了继续探索这些疾病的发病机制,更应致力于寻找患者特异性分子标志物及针对足细胞损而发生量改变的循环因子,寻找新的治疗干预手段。

参考文献(References)

- [1] Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 529-542
- [2] Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the Biology and Genetics of the Podocytopathies Implications for Diagnosis and Therapy[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(2): 201-216
- [3] 刘志红,黎磊石. 局灶节段性肾小球硬化研究的新方法、新观点[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(1): 1-2
Liu Zhi-hong, Li Lei-shi. New method of Focal Segmental glomerulosclerosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 18(1): 1-2
- [4] 陈意志,赵学智,吴俊. 从局灶性节段性肾小球硬化的哥伦比亚病理分型到足细胞病的分类 [J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(9): 734-738
Chen Yi-zhi, Zhao Xue-zhi, Wu Jun. Focal segmental glomerulosclerosis: from Columbia pathological types to the classification of podocyte disease [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2009, 25(9): 734-738
- [5] Mathieson PW. Update on the podocyte [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2009, 18(3): 206-211
- [6] Drenckhahn D, Franke RP. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man [J]. Lab Invest, 1988, 59(5): 673-682
- [7] Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases [J]. Kidney Int, 1994, 45(2): 300-313
- [8] Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV, et al. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(6): 8-13
- [9] Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7 [J]. J Clin Invest, 2001, 108(6): 807-816
- [10] Ng WL, Chan KW, Yeung CK, et al. Peripheral glomerular capillary wall lesions in IgA nephropathy and their implications [J]. Pathology, 1984, 16(3): 324-330
- [11] Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schonlein-Henoch purpura nephritis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(2): 231-238
- [12] Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2002, 61(4): 1475-1485
- [13] Kreidberg JA. Podocyte differentiation and glomerulogenesis [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(3): 806-814
- [14] Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(12): 3005-3015
- [15] Barisoni L, Kriz W, Mundel P. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(1): 51-61
- [16] Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(6): 8-13
- [17] Lu TC, He JC, Klotman PE. Podocytes in HIV-associated nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 106(2): 67-71
- [18] Sumant S, Chugh, MD, Lionel C, et al. New Insights Into Human Minimal Change Disease: Lessons From Animal Models [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(2): 284-292
- [19] Eduardo H Garin, Leila N. Diaz, Urinary CD80 Excretion Increases in Idiopathic Minimal-Change Disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2): 260-266
- [20] Clement LC, Avila-Casado C, Mace C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 117-122
- [21] Kersten S, Mandard S, Tan NS, et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene [J]. J Biol Chem, 2000, 275(5): 28488-28493
- [22] Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism [J]. Trends Cardiovasc Med, 2008, 18: 6-14
- [23] Miida T, Hirayama S. Impacts of angiopoietin-like proteins on lipid metabolism and cardiovascular events[J]. Curr Opin Lipidol, 2010, 21: 70-75
- [24] Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis[J]. Transpl Int, 2010, 23: 208-216
- [25] Schachter ME, Monahan M, Radhakrishnan J, et al. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the renal allograft: single center

- experience in the era of modern immunosuppression[J]. Clin Nephrol, 2010, 74: 173-181
- [26] Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation [J]. Pediatr Nephrol, 2009,24: 2097-2108
- [27] Rutger JH Maas, Jeroen KJ Deegens, Jan AJG van den Brand, et al. A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation [J]. BMC Nephrology, 2013, 14 (47): 1186-1471
- [28] E T McCarthy, M Sharma, V J Savin. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 5(11): 2115-2121
- [29] C Wei, S El Hindi, J Li, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis [J]. Nature Medicine, 2011, 17(8): 952-960
- [30] Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS[J]. Kidney Int, 2012, 81: 1043-1044
- [31] Song B, Smink AM, Jones CV, et al. The Directed Differentiation of Human iPS Cells into Kidney Podocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46453

(上接第 2149 页)

- [11] Burnier L, Fontana P, Kwak B, et al. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine [J]. Thromb Haemost, 2009, 101 (3): 439-451
- [12] Machado FR, Cesar MS. Sepsis, Coagulation and Anticoagulants [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2010, 10(3): 204-213
- [13] Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis [J]. Br J Anaesth, 2012, 109(4): 503-512
- [14] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2 Suppl): S26-S34
- [15] Delaloye J, Baumgartner JD, Calandra T. Severe Sepsis and Septic Shock [J]. Rev Med Suisse, 2006, 2(60): 896-898, 900-902
- [16] King EG, Bauzá GJ, Mella JR, et al. Pathophysiologic mechanisms in septic shock [J]. Lab Invest, 2014,94(1):4-12
- [17] Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation [J]. Crit Care Med, 2002, 30(5 Suppl): S220-S224
- [18] Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for Sepsis [J]. N Engl J Med, 2009, 361(27): 2646-2652
- [19] Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, et al. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2002, 13(8): 657-670
- [20] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way [J]. Crit Care Med, 2012, 40(9): 2704-2708
- [21] Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis [J]. Chest, 2005, 128(4): 2864-2875
- [22] Binette TM, Taylor Jr FB, Peer G, et al. Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon [J]. Blood, 2007, 110(9): 3168-3175
- [23] 刘述川, 周晋, 史家岚, 等. 正常血细胞表面磷脂酰丝氨酸的表达及其促凝功能[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 858-862
- Liu Shu-chuan, Zhou Jin, Shi Jia-lan, et al. Expression and procoagulant activity of phosphatidylserine on the normal blood cells [J]. Chin J Hematol, 2011, 32(12): 858-862