

Elabela 在慢性肾脏病中的作用及机制研究进展

韩维雪¹ 朱之胡² 尹凤仙³ 崔镇花^(通讯作者)

(延边大学附属医院肾内科 133000)

摘要: 近年来, 慢性肾脏病的发病率逐年增加, 因其病程长, 并发症及合并症多, 容易进展为终末期肾脏病, 已经成为全世界的公共卫生问题之一。Elabela 是血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (APJ) 的新型内源性配体, 可以通过抵抗炎症和氧化应激、拮抗肾素-血管紧张素系统 (RAS)、改善内皮功能障碍、抑制纤维化等作用保护肾脏。

关键词: Elabela; 慢性肾脏病; 高血压肾病; 糖尿病肾病;

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原因引起的肾脏结构和功能障碍。近年来, 我国CKD的发病率呈逐年增加趋势, 成年人的CKD患病率为10.8%, 其中男性患病率为10.37%, 女性为14.60%^[1]。CKD传统的危险因素有高龄、高血压、高血脂、糖尿病等^[2]。高血压肾病与糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是最常见的慢性肾脏病, 也是终末期肾功能衰竭的主要原因。Elabela (ELA) 又名Toddler是Chng等^[3]首次在斑马鱼胚胎细胞中发现的一种肽类激素。ELA主要在早期心血管发育中发挥作用, 是血管紧张素 II 1型受体相关蛋白(APJ)的新型内源性配体, ELA不但能够协调心血管机能, 促进血管的生成和维持体液平衡, 还可以对食物摄取、骨质形成和生长发育发挥重要作用。随着研究的深入, 发现成年后ELA只在肾脏和前列腺表达^[4], 而且在急、慢性肾脏的诊断和治疗中承担重要角色。因此本文针对ELA对于CKD中的作用及机制研究进展作一综述, 以期发掘ELA对慢性肾脏疾病潜在的治疗策略。

1 ELA在高血压肾病中的作用及机制

ELA对于高血压肾病的作用机制主要有抵抗高盐诱导、拮抗肾素-血管紧张素系统 (RAS)、改善内皮功能障碍等。

1.1 抵抗高盐诱导

长期过量摄入盐可能导致盐敏感个体的蛋白尿增加和压力过载升高, 导致心功能障碍和进行性肾损伤^[5]。在肾脏中过表达ELA可减轻醋酸脱氧皮质酮 (DOCA)/盐诱导的高血压和肾损伤, 包括降低血压、逆转肾小球形态损伤、降低血尿素氮(BUN), 并阻断纤维化标志物的积累^[6]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是调节高血压盐负荷大鼠体液平衡和血压的关键途径, 在盐性高血压发病机制中, ELA除了能抵抗RAAS酶降解外, 还可能减少心脏和肾脏的RAAS过度激活, 并且高盐诱导的炎症细胞因子、纤维化标志物和肾损伤标志物的上调都可以被外源性ELA灌注显著阻断^[7]。

1.2 拮抗肾素-血管紧张素系统 (RAS)

RAS系统在病理情况下是参与高血压发病的重要机制。前肾素受体(PRR)作为一种结合肾素及其不活跃前体肾素原的特异性受体, 可以提高RAS催化活性, 增加血管紧张素I (AngI)的生成, PRR被认为是局部肾素活性的重要调节剂, 控制局部RAS, 特别是肾内RAS^[8]。ELA可以拮抗RAS系统, 降低高血压肾病患者的血压。XU等人^[7]研究得出ELA存在于肾集合管 (CD) 中, ELA-32灌注可抑制高盐 (HS) 喂养的达尔盐敏感大鼠肾脏PRR、肾素表达和肾内血管紧张素 II (Ang II) 水平, 从而降低血压, 并且ELA-32可以抑制大鼠皮质中血管紧张素 II 1型受体(AT1R)和血管紧张素 II 2型受体 (AT2R)的mRNA水平以及髓质中肾素和血管紧张素原 (AGT)的mRNA水平, 所以ELA-32可以抑制HS负载达尔盐敏感大鼠肾内RAS的激活, 从而对高血压肾病患者起到降低血压, 保护肾脏的作用。

1.3 改善血管功能障碍

在自发高血压、蛋白尿和肾小球硬化(FHH)大鼠中, 其全身血管功能障碍早于肾脏功能障碍的发生, 这些早期血管改变可能与FHH大鼠肾损伤易感性增加有关^[9]。越来越多的证据表明, 即使是微量白蛋白尿患者在肾和全身血管床上也表现出广泛性内皮功能

障碍^[10]。ELA先前报道有血管扩张作用。在包括自发性高血压大鼠在内的各种高血压模型中, 血管和肾脏中细胞外信号调节激酶 (ERK)活性增强, ERK可能引起过度的血管收缩^[11], 因此, ERK的过度活跃与包括肥胖相关高血压在内的各种形式的高血压的发病机制相关, ELA则可能通过抑制ERK激活, 减轻血管收缩, 改善内皮功能障碍, 发挥降压作用^[12]。

2 ELA在糖尿病肾病中的作用及机制

DKD是诱发晚期肾衰竭的主要病因。ELA可通过抑制炎症反应、抗氧化酶、减少足细胞损伤、抗纤维化等对DKD起作用。

2.1 抑制炎症反应

关于ELA在抑制炎症方面, 外源性ELA-21显著抑制血管平滑肌细胞 (VSMC) 中炎症细胞因子和NADPH氧化酶1的表达、活性氧的产生和VSMC的增殖, 增加核因子 κ B2相关因子(Nrf2)的核转位^[13]。ELA还可以抑制炎症因子TNF- α 、MCP-1和ICAM-1, 减轻肾病理改变, 并改善糖尿病引起的肾损伤^[14]。

2.2 减少足细胞损伤

足细胞受损时, 足细胞相关蛋白可以从狭缝隔膜 (SD) 中漏出, 从而导致蛋白尿的发生^[15]。DKD时, 由于本身的高糖环境、氧化应激、Ang II以及转化生长因子 β (TGF- β) 等多种原因共同作用于足细胞, 使得凋亡信号激活和抗凋亡信号下调, 导致足细胞数量减少^[16]。足细胞中存在多种信号通路, 其中磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)蛋白参与多种细胞功能调节, 包括细胞增殖、凋亡、分化和葡萄糖转运等^[17]。PI3K/Akt/mTOR信号转导通路的抗凋亡作用是通过调控Bcl-2家族成员, 使caspase-9和caspase-3失活, 从而阻止线粒体释放细胞色素c等凋亡因子。ELA通过PI3K/Akt/mTORC1信号通路促进人胚胎干细胞的细胞增殖^[18]表明ELA在预防糖尿病引起的肾功能障碍方面具有潜在的治疗作用。

2.3 抗纤维化

肾纤维化是导致糖尿病肾病及其终末期肾脏疾病的主要病理因素^[19]。纤维化的病理机制比较复杂, 它会扰乱正常的组织结构, 继而损害正常的器官功能^[20]。TGF- β 是导致终末期肾病的肾小球硬化的关键因子, 能通过激活蛋白激酶等细胞内信号通路和多种细胞因子等促进纤维化。研究发现, 在糖尿病患者中, TGF- β 系统活性显著上调, 且TGF- β 大量产生并释放进入血液循环中, TGF- β 可以通过刺激细胞外基质蛋白的产生, 包括纤维结合蛋白 (FN)、I型、III型以及IV型胶原, 导致肾小球硬化^[21]。ELA可以调节TGF- β 引起的纤维化^[22], 还有研究结果表明ELA-32可以通过抑制TGF- β /SMAD2/3、ERK1/2和AKT通路的激活来干扰人腹膜间皮细胞 (hpmc) 的上皮-间充质转化 (EMT), 从而抵抗腹膜透析(PD)患者的腹膜纤维化^[23]。另外, ELA的表达可以明显减弱胶原的沉积, 并且抑制糖尿病小鼠ICAM-1蛋白、MCP-1和TNF- α 等炎症细胞因子表达以及结缔组织生长因子 (CTGF) 和Coll A1 mRNA等肾纤维化标志物, 进而显著改善糖尿病小鼠的肾脏炎症及肾脏纤维化^[14]。

3 展望

综上, ELA 作为 APJ 的新型内源性配体, 可通过抵抗炎症和氧化应激、拮抗肾素-血管紧张素系统 (RAS)、改善内皮功能障碍、

减少足细胞损伤、抑制纤维化等共同作用, 延缓 CKD 的进展, 提高病人的生存质量, 为今后临床工作者对 CKD 疾病的靶向治疗提供了新的方向。

参考文献:

- [1]叶凤唐文庄王善志朱永俊钟良宝. 中国成人及老年人群慢性肾脏病患病率 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(21):5383-5388.
- [2]李佳霖, 王倩, 赵海玲, 等. 慢性肾脏病临床危险因素研究[J]. 世界中医药, 2020,15(17):2538-2543.
- [3]Chng S C, Ho L, Tian J, et al. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor[J]. Dev Cell, 2013,27(6):672-680.
- [4]Wang Z, Yu D, Wang M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems[J]. Scientific reports, 2015,5(1):1-8.
- [5]du Cailar G, Mimran A, Fesler P, et al. Dietary sodium and pulse pressure in normotensive and essential hypertensive subjects[J]. Journal of hypertension, 2004,22(4):697-703.
- [6]Chen Z, Wu C, Liu Y, et al. ELABELA attenuates deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension and renal injury by inhibition of NADPH oxidase/ROS/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Cell death & disease, 2020,11(8):698.
- [7]Xu C, Wang F, Chen Y, et al. ELABELA antagonizes intrarenal renin-angiotensin system to lower blood pressure and protects against renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020,318(5):F1122-F1135.
- [8]Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin[J]. The Journal of clinical investigation, 2002,109(11):1417-1427.
- [9]Ochodnický P, Henning R H, Buikema H J, et al. Renal vascular dysfunction precedes the development of renal damage in the hypertensive Fawn-Hooded rat[J]. American journal of physiology. Renal physiology, 2010,298(3):F625-F633.
- [10]Stehouwer C D, Fischer H R, van Kuik A W, et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM[J]. Diabetes, 1995,44(5):561-564.
- [11]Watts S W. 5-Hydroxytryptamine-induced potentiation of endothelin-1- and norepinephrine-induced contraction is mitogen-activated protein kinase pathway dependent[J]. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2000,35:244-248.
- [12]Schreiber C A, Holditch S J, Generous A, et al. Sustained ELABELA Gene Therapy in High-salt Diet-induced Hypertensive Rats[J]. Current gene therapy, 2017,16(5):349-360.

通讯作者: 崔镇花 性别: 女 出生年月日: 1970年6月 职务: 副主任(分管血透室) 学位: 博士学位 研究方向: 急慢性肾脏病诊治及肾脏替代治疗