

内质网应激参与糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化

魏琪

(西安培华学院 陕西省西安市 710125)

摘要: 糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病患者重要的并发症之一, DN 进展为慢性肾衰竭的比例逐年升高, 是导致终末期肾衰竭的主要原因, 内质网应激 (ERS) 与糖尿病肾病的发生有密切关系, 研究表明高血糖可诱发 ERS, 内质网应激及其介导的细胞凋亡在 DN 发生、发展中起重要作用, 内质网应激是 DN 的重要发病机制, 在多种肾病动物模型中, ERS 相关的标志物表达增多, ERS 被激活, 阐释 DN 的发病机制, 以期防治 DN 提供新视角。

关键词: 内质网应激; 糖尿病肾病; 肾间质纤维化

肾小管间质纤维化是 DN 重要的病理改变, 其发病机制复杂目前还未明确。肾间质纤维化 (RIF) 是各种慢性肾脏病发展至终末期肾病的主要病理变化和共同通路^[1], 是炎症、损伤、细胞因子等多种因素造成的肾脏病理重塑以及瘢痕形成过程。但肾脏纤维化背后的机制尚不清楚, 对于缓解 CKD 进展的治疗缺乏有效的手段, 阐明肾脏纤维化机制已成为该领域研究的热点。本文主要就内质网应激、内质网应激与糖尿病肾病的关系及相关标志物进行综述, 以期防治糖尿病肾病提供新视角。

1. 内质网应激

近年来发现, ERS 与糖尿病肾病的发生有密切关系。研究表明高血糖可诱发 ERS, 内质网应激及其介导的细胞凋亡在 DN 发生、发展中起重要作用, 内质网应激是 DN 的重要发病机制。内质网在细胞内膜系统中具有重要作用, 是蛋白质合成、折叠与装配的重要场所; 正常情况下, 内质网具有强大的内稳态体系, 可维持内环境稳定。各种病理因素如缺氧、氧化应激反应等均可引起内质网对蛋白质前体的处理障碍, 从而引发 ERS。

2. 内质网应激与大鼠糖尿病肾病的关系。

适度的内质网应激有利于细胞内环境的稳定与恢复, 但持续的内质网应激将导致内质网功能受损, 进而细胞凋亡^[2]。肾脏固有细胞具有丰富的内质网系统, 越来越多研究表明, 内质网应激在肾间质纤维化中起着重要作用。ERS 在 DN 发生发展过程中发挥着重要的双向调控作用, 靶向 ERS 成为防治 DN 的有潜力的新兴措施。在多种肾病动物模型中, ERS 相关的标志物表达增多, ERS 被激活, 相关标志物如下:

2.1 GRP78

葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 为 ERS 中重要的分子伴侣蛋白, 在 ERS 相关疾病中呈异常高表达, 被认为是 ERS 发生的标志蛋白。蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 通路为 ERS 中的

关键通路, ERS 发生时该通路最先启动 ERS 状态下, 体内 GRP78 从 PERK 上解离后大量表达, 而后 PERK 经自身磷酸化激活, 进而激活下游一连串反应。建立动物模型 (GRP78 基因突变), 突变的 GRP78 基因表达的 GRP78 蛋白无 C-末端序列, 与 ERS 感受蛋白结合异常, 减弱对凋亡通路的抑制作用。发现, GRP78 基因突变的大鼠肾间质纤维化程度明显加重^[4]。经典的 ERS 抑制剂分子伴侣熊去氧胆酸 (UDCA) 和 4-苯基丁酸 (4-PBA), 可减少 db/db 小鼠模型的足细胞凋亡, 减轻尿蛋白尿、系膜扩张, 延缓 DN 进展^[5]。STZ 诱导的 DN 大鼠模型通过 4-PBA 处理后, 不仅使 GRP78 和 PERK 的表达减少, 还可抑制肾脏纤维化的发生^[6]; 缬沙坦可以抑制 GRP78 的表达, 并且使 ATF4 和 CHOP 的表达下调, 使肾脏损伤减少^[7]; 对于肾病综合征患者, 作者选用 CsA 治疗, 发现患者肾组织 GRP78 的表达水平高了 6 倍, 可能得机制为长期服用 CsA, CsA 可能导致肾组织细胞发送持续的内质网应激, 激活相关凋亡信号通路, 导致肾小管上皮细胞凋亡, 引起肾小管间质纤维化。游离大鼠输尿管, 并双重结扎左侧输尿管, 建立 UUO 模型, UUO 模型是研究肾间质纤维化的经典模型^[8], 可导致大鼠肾间质纤维化。为了验证 GRP78 与凋亡的关系, 检测大鼠 UUO 模型 GRP78 的表达及相关凋亡蛋白的表达, 发现 UUO 大鼠肾组织 GRP78 明显升高, 且凋亡相关的蛋白 ATF6、ATF4、CHOP、蛋白酶-12JNK 等表达也增多, 以上结果说明单侧输尿管梗阻 UUO 模型使肾脏缺血缺氧, 造成肾间质细胞发生内质网应激, 最终导致肾间质细胞发生凋亡^[9]。

2.2 CHOP

CHOP 是内质网应激发生的中间信号分子, 也是内质网介导凋亡过程中的关键蛋白, 多篇文献报道 CHOP 基因参与到 ERS 诱导的细胞凋亡, 建立 DN 大鼠模型 (CHOP 基因缺失), 检测 DN 大鼠模型的中尿蛋白, 发现中尿蛋白表达减少, 大鼠

肾间质纤维化也减轻^[10]。周桃桃等人发现雷帕霉素可减少 DN 小鼠模型的尿白蛋白的排泄,减轻由内质网应激引起的肾间质纤维化,肾功能也发生好转^[11]。有研究发现,检测 DKD 大鼠内质网应激相关蛋白的表达,发现大鼠肾小管上皮细胞 GRP78 与 PERK 表达量均增高,CHOP 转录活性明显增强,但敲除大鼠的 CHOP 基因,继续检测相关分子表达,GRP78 与 PERK 表达量均降低,肾间质纤维化也减轻。

2.3 ATF6

内质网是蛋白质合成的机器, RNA 进入内质网,翻译形成蛋白质,同时对合成的蛋白质进行加工修饰,ATF6 是内质网膜上一种主要跨膜蛋白,一般 ATF6 无活性,且与 GRP78 相结合,一旦发生内质网应激,ATF6 被活化,内质网相关的凋亡通路被激活。具有病毒复制作用的相关蛋白可通过对内质网过负荷的抑制,进而对细胞进行保护,当内质网存在持续应激或应激增强时,内质网应激相关的凋亡通路会被启动,进而对细胞的凋亡进行诱导。有研究发现,黄芪颗粒可降低肾病综合征小鼠内质网应激相关蛋白 ATF6 和 GRP-78 的表达,提示黄芪颗粒对 miRNA 是一类长度高度保守的单链非编码。

2.4 Caspase

一些药物对慢性肾脏的损害也与内质网应激有关。环孢素 A(CsA)为临床常用的免疫抑制剂,若长期使用环孢素 A 可以引起肾病的发生,表现为肾间质纤维化及肾脏的损伤,若将 CsA 作用于肾小管上皮细胞,培养过夜检测,发现内质网应激相关蛋白的表达均减少;若对大鼠长期服用环孢素 A,内质网应激相关蛋白的表达均上调,大鼠发生慢性肾病,肾皮质内质网肿胀明显,若对大鼠进行抑制 ERS,发现大鼠慢性肾毒性减轻。接受 CsA 治疗的肾移植患者,肾活检 ERS 标志物的表达也明显增多;有研究证实,p38 MAPK 信号通路可介导炎症细胞的多磷酸腺苷进行调节,进而激活炎症信号通路,导致细胞外基质积聚,从而导致肾小球硬化的发生和发展^[12]

5.总结

肾脏纤维化是肾功能损伤的重要病理特征,肾脏纤维化的进程如果不能被阻断,就会导致肾功能逐渐丧失,进而导致尿毒症甚至肾功能衰竭。但是目前临床上并没有很好根治或者逆

转肾脏纤维化的治疗手段或药物^[10]。糖尿病肾病是诱发肾脏纤维化的主要病因之一,研究肾脏纤维化的发病机制、阻止肾脏纤维化发生发展,对治疗肾脏疾病具有非常重要的临床意义,ERS 与糖尿病肾病的发生有密切关系。研究表明高血糖可诱发 ERS,内质网应激及其介导的细胞凋亡在 DN 发生、发展中起重要作用,GRP78、CHOP、ATF6 及 Caspase 为 ERS 标志物,内质网应激被激活时,相关标志物含量上调。研究发现调控 ERS 可以保护肾功能、降低肾组织细胞的凋亡率,延缓疾病进展,是防治 DN 的关键靶点。

参考文献

[1]Wu Z, Huang A, Yan J, Liu B, Liu Q, Zhang J, Zhang X, Ou C, Chen M. Resveratrol Ameliorates Cardiac Dysfunction by Inhibiting Apoptosis via the PI3K/Akt/FoxO3a Pathway in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Sep;70(3):184-193.

[2]Qian Fuliang,Hu Qingqing,Tian Yali,Wu Jie,Li Dapeng,Tao Min,Qin Lei,Shen Bairong,Xie Yufeng. ING4 suppresses hepatocellular carcinoma via a NF- κ B/miR-155/FOXO3a signaling axis.[J]. *International journal of biological sciences*,2019,15(2):165-169.

[3]汪伟杜,王茂泓,皮持衡,等.糖尿病肾病中医病机和内质网应激关系探讨[J].*时珍国医国药*,2021,32(11):2716-2717.

[4]Kimura K, Jin H, Ogawa M, et al. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury[J].*Biochem BiophysRes Commun*,2018, 366(4):1048-1053.

[5]CAO A L, WANG L, CHEN X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(6): 610-22.

作者简介:魏琪,(1990.12.29),女,汉,陕西延安,西安培华学院,讲师,研究生,肾脏纤维化发生机制。

基金课题:2021年陕西省教育厅专项科研项目(21JK0824);2022年西安培华学院校级科研项目(PHKT2251)