

氧化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 (diabetic nephropathy, 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, 尽管氧化应激、炎症和血管紧张素 II (Ang-II) 等多种机制参与 DN 的发生和发展, 但氧化应激是最为突出。慢性高血糖诱导氧化应激, 促进过量活性氧(ROS)产生, 降低抗氧化能力, 诱导 DNA 和蛋白质氧化应激损伤, 刺激免疫系统释放影响肾小球毛细血管和肾小管结构和功能变化的炎症介质和细胞因子, 从而加重肾脏和全身损害, 阐明氧化应激与糖尿病肾病相关性, 为探讨肾脏纤维化的诊疗提供新的靶点, 对于缓解 CKD 进展提供有效的治疗手段。

关键词: 氧化应激; 糖尿病肾病; 肾间质纤维化

慢性肾脏病 (CKD) 已成为一个世界性的公共卫生问题, 全世界 CKD 的病患率约为 8%–16%, 我国慢性肾脏病患者约有 1.2 亿, 其中成人患病率为 10.8%, 慢性肾脏病已经成为危害公众健康的严重问题。CKD 定义为各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍。肾脏纤维化是 CKD 的共同病理特征, 主要表现在纤维化基质沉积不受抑制, 减少血液供应, 扰乱器官功能, 且纤维化降低了组织修复的能力, 导致破坏器官结构以及肾小管萎缩, 最终导致肾衰竭^[1]。纤维化是正常伤口愈合过程的病理学延伸, 其特征在于损伤、炎症、成肌纤维细胞活化和迁移, 以及基质沉积和重塑, 是由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^[2]。

1. 氧化应激

近年有研究表明, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和氧化应激参与 CKD 的发生, 是 CKD 发生发展的关键因素。氧化应激是体内抗氧化与氧化之间平衡的一种紊乱, 这是由抗氧化防御的降低或 ROS 产生的增加引发的。在机体遭受多种有害刺激发生时, 多元醇通路的激活、AGEs 的积累等多种途径可促进氧化应激的增强和 ROS 等高活性分子的大量生成。研究显示, 低氧诱导细胞产生过量 ROS, 而高水平 ROS 会诱导肾小球发生氧化应激损伤, 肾小管上皮细胞转分化, 增加细胞因子和炎症介质释放, 诱导肾小球内皮细胞自噬等机制导致慢性肾脏病进行性发展, 加速肾脏纤维化的发展^[3]。有研究发现缺氧诱导肾小管内皮细胞, 发现随缺氧时间延长而

ROS 的表达逐渐增加, 且 O₂ 浓度越低 ROS 表达越多。表明缺氧可诱导小鼠纤维化^[4]。

2. 糖尿病肾病

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。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, 糖尿病肾病的发病机制涉及多种因素相互作用, 其中包括炎症介质、肾血流动力学异常、氧化应激反应、晚期糖基化终末产物(AGEs)及异常信号通路传导等。但氧化应激是最为突出。慢性高血糖诱导氧化应激, 促进过量活性氧(ROS)产生, 降低抗氧化能力, 诱导 DNA 和蛋白质氧化应激损伤, 刺激免疫系统释放影响肾小球毛细血管和肾小管结构和功能变化的炎症介质和细胞因子, 从而加重肾脏和全身损害。

3. 氧化应激过程参与糖尿病肾病相关分子

3.1 ROS

高糖诱导的 ROS 过量产生是糖尿病及其并发症细胞损伤的主要引发因素。基础 ROS 水平对于维持各种细胞组织功能, 如基因表达、分子转录和信号转导至关重要。然而, 过量的 ROS 会加速病理状态, 包括 DN 的进展, 而抗氧化防御系统被激活以消除不同来源产生的 ROS。抗氧化酶包括 SOD、GSH-Px、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽还原酶(GR)。作为氧化损伤的标志物, 丙二醛(MDA)和蛋白羰基会加剧体内的氧化损伤。氧化应激显著影响 DN 的病因、发病和过程, 高血糖会触发多元醇通路、AGEs、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和 PKC

等多种通路的激活。AGEs-RAGE 信号转导通路激活可增强 NADPH 氧化酶(NOX)的作用并刺激 ROS 的产生。随后, ROS 进步与 NOX 相互作用,加剧了 ROS 的产生^[6]。此外, ROS 的产生有关,导致足细胞的肌动蛋白细胞骨架重组,从而诱导足细胞损伤,破坏肾小球滤过屏障并引发蛋白尿。本研究结果显示, DN 大鼠肾脏中抗氧化应激指标 SOD 和 GSH-Px 含量显著降低,促氧化应激指标 MDA 含量显著升高,足细胞标志蛋白 Nephlin 和 Podocin 显著降低,尿蛋白水平显著升高,而加味升降散干预可以明显减轻 DN 大鼠肾脏氧化应激水平,减轻足细胞损伤和蛋白尿。

3.2 叉头框蛋白

叉头框蛋白(ForkheadboxproteinO, FoxO)是一类高度保守和广泛表达的关键转录因子,可调控哺乳动物等生物体的生长,它通过调控基因转录和信号转导时刻参与着生物的细胞分化、组织代谢和机体生长等生理过程。FoxO 家族共有四个成员: FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6,在机体内行使着多种生物学功能,目前均已经成为生命科学探索的热点。大量研究表明 FoxO3a 通过细胞自噬、细胞周期、DNA 损伤修复、氧化应激、能量代谢等来调节细胞功能。当机体细胞暴露于氧化应激状态下时,大量 ROS 的产生会导致细胞发生氧化而受损,而 FoxO3 能通过增加抗氧化酶的分泌,提高抗氧化能力,降低 ROS 水平,减轻氧化应激造成的伤害。

研究发现 FoxO3a 同源蛋白 DAF-16 受胰岛素信号通路负调节作用,参与细胞周期的调节,与细胞的自噬相关。大量实验证实,肾脏纤维化的发生和发展与 FoxO3 的表达紊乱存在关联。FoxO3 作为磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的直接下游信号分子,其磷酸化水平主要受 PI3K/Akt(PKB)信号转导途径的调控,控制其穿行于细胞核和胞浆之间。PI3K / Akt 转导途径磷酸化 FoxO3 并令其迁移出细胞核,导致其转录能力在细胞质中失效。并且有研究指出 PI3K/AKT/FoxO3 信号通路可能介入了 CKD 的发病过程,它可以调控与 CKD 相关的多种病理过程,如肾小管上皮细胞纤维化等。在肾组织内, FoxO3 能刺激 TGF- β /Smad 途径抑制肾脏纤维化的发生。FoxO3 可能成为 CKD 治疗中关键的治疗靶点。

并且已存在大量临床研究证实,经由降低氧化应激,可以明显地减少蛋白尿的生成,并延缓肾小球硬化的发展,阻碍肾病的进程。刘伟等在肾癌细胞中发现激活 PI3K/Akt 信号通路可通过提高 HSP90 蛋白的表达抑制 HIF-1 α 的降解,从而使 HIF-1 α 的表达相对增加。Huang 等通过 THP-1 细胞建立缺氧诱导的细胞损伤模型,发现缺氧可以诱导 Akt 的磷酸化,从而激活 PI3K/Akt 信号通路。

4 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。

参考文献:

- [1] EDDY A A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2014 4(1): 2-8.
- [2] GUERROT D, DUSSAULE J C, KAVVADAS P, et al. Progression of renal fibrosis: the underestimated role of endothelial alterations[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5 (Suppl 1): S1-S15.
- [3] 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.
- [4] Ma Z, Yu R, Zhu Q, Sun L, Jian L, Wang X, Zhao J, Li C, Liu X. CXCL16/CXCR6 axis promotes bleomycin-induced fibrotic process in MRC-5 cells via the PI3K/AKT/FOXO3a pathway. *Int Immunopharmacol*. 2020 Apr; 81:106035.

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。

基金项目:2021年陕西省教育厅专项科研项目(21JK0824);2022年度校级科研项目(PHKT2251)