

TGF- β 1/MAPK 通路在局灶节段性肾小球硬化中的作用研究进展

杨梦蝶 李亚好

【摘要】局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是难治性肾病综合征的主要病理类型之一,虽然该病在临床上十分常见,但其治疗仍是难题。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是一种调节细胞生长和分化及细胞外基质生成的多功能细胞因子,丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)位于其下游,两者相互作用进行信息传递,共同促进细胞增殖、分化和凋亡。在肾脏病领域,TGF- β 1/MAPK 通路参与足细胞损伤、肾脏纤维化密切相关,该通路有望成为 FSGS 的重要治疗靶点。本文就 TGF- β 1/MAPK 通路在 FSGS 中的作用研究进展作一综述。

【关键词】局灶节段性肾小球硬化 转化生长因子- β 1 丝裂素活化蛋白激酶 肾脏纤维化

局灶节段性肾小球硬化(FSGS)的主要病理特点是局灶和节段分布的硬化性病变,近 50% 的患者肾脏可发生纤维化。肾脏纤维化既是 FSGS 的病理基础,也是 FSGS 发展到终末期肾脏病的最终结果,其主要病理改变为正常肾单位的破坏所导致的肾小球硬化和肾小管间质纤维化。目前认为,不可逆的足细胞损伤是 FSGS 发病的首要因素,足细胞异常增殖和凋亡、足突广泛融合导致肾小球滤过屏障受损,进而出现慢性进行性肾功能损害,最终导致肾功能衰竭。虽 FSGS 在 1927 年就有过相关报道,然至今其发病机制仍不明确。1996 年,Yamamoto 等^[1]提出 FSGS 的发病与转化生长因子- β (TGF- β)信号转导通路有关。TGF- β 是调节组织炎症和修复的重要细胞因子,在胚胎发育、调节炎症反应、维持人体内环境稳态及免疫耐受中发挥重要作用,且异常的信号转导与肿瘤、组织纤维化等疾病有关^[2]。在肾脏病领域,目前发现 TGF- β 1 对肾小球固有细胞的增殖、凋亡及免疫反应都有重要作用,是导致肾组织炎症性损伤和肾脏纤维化的关键因子之一。丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)位于其下游,两者相互作用进行信息传递,共同促进细胞增殖、分化和凋亡。本文就 TGF- β 1/MAPK 通路在 FSGS 中的作用研究进展综述如下。

1 TGF- β 1/MAPK 通路的结构与功能

在哺乳动物中,TGF- β 可分为 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3。Smads 蛋白是参与 TGF- β 细胞内信号转导的相关蛋白的统称,其中 Smad2 和 Smad3 作为受体调节型 Smad 蛋白(R-Smads),与 TGF- β 1 的信号转导相关。R-Smads 由 N 端的 MH1 区、C 端的 MH2 区及两者之间的连接区构成,MAPK 磷酸化位点即位于连接区,是 TGF- β 1 信号通路的关键平台,也是其进行反馈调节及与其他信号通路交汇对话(cross-talk)的关键部位^[3]。TGF- β 1 与 MAPK 相互作用使连接区磷酸化,从而促进 TGF- β 1 诱导的基因转录表达,参与细胞的生长、增殖、分化和凋亡的调节。

MAPK 信号转导以三级激酶级联(MAPKKK-map-KK-MAPK)方式发挥生物效益,其主要包括 c-Jun 氨基端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)、大丝裂原活化蛋白激酶(BMK1)/细胞外信号调节激酶 5(ERK5)和 p38 MAPK 4 个亚族^[4],是传递细胞外信号、调节基因表达的重要中介分子,这 4 条通路进行“cross-talk”,与人体免疫炎症反应及细胞的增殖、分化、凋亡密切相关。

研究发现,外界刺激激活 MAPK 通路并促进趋化因子的分泌,巨噬细胞活化、募集,介导局部炎症反应,且该过程主要由 p38 MAPK 亚族介导。有临床试验证明,p38 MAPK 抑制剂 SB203580 可降低某些炎症性疾病如类风湿性关节炎及慢性阻塞性肺疾病患者体内的炎症介质及细胞因子的分泌^[5-6]。

同时,MAPK 信号通路参与细胞增殖、分化和凋

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2019-201

作者单位:310007 杭州,浙江中医药大学附属广兴医院

通信作者:李亚好,E-mail:liyayu3618@163.com

亡,其中 ERK 是细胞外信号调节酶,广泛存在于多种细胞内,是促进细胞有丝分裂增殖、分化的主要活化因子。李冰等^[7]用 MAPK 通路激活剂 PMA 激活 ERK1/2 通路后发现表皮干细胞克隆能力增强,增殖率上升;此外,在许多人类癌症如胃癌、脑胶质瘤等肿瘤细胞实验^[8-9]中均可发现 ERK1/2 信号通路的过度磷酸化可促进肿瘤细胞异常增殖,抑制肿瘤细胞凋亡。p38 通路也与促进细胞增殖、抗细胞凋亡、诱导细胞分化有关。在细胞体外实验中,郑人源等^[10]用 SB203580 处理乙酰刺激的肝星状细胞后,细胞增殖受到明显抑制,提示 p38 信号通路与肝星状细胞增殖密切相关;Fang 等^[11]发现 T2-毒素通过 p38 MAPK 通路抑制胚胎干细胞向心肌细胞分化,表明 p38 通路在细胞分化中起重要作用。另外,JNK 信号通路主要介导抑制细胞生长、激活细胞凋亡的相关蛋白。活化的 JNK 进入细胞核中,激活 c-jun、Elk-1 等转录因子,并诱导 FasL、TNF 等死亡配体的表达,启动死亡受体途径,促进流感病毒 A(IAV)的非结构蛋白(NS1)的表达,从而调节下游的凋亡靶基因转录及凋亡蛋白的表达,诱导细胞凋亡^[12]。

2 TGF- β 1/MAPK 通路与 FSGS 的关系

2.1 TGF- β 1/MAPK 通路与足细胞损伤的关系

Yang 等^[13]通过阿霉素诱导 FSGS 大鼠模型发现,大鼠肾脏足突融合,足细胞数量减少,TGF- β 1 mRNA 表达增加,提示足细胞损伤与 TGF- β 1 的过表达密切相关。同时,Wang 等^[14]在动物和细胞实验中证实,足细胞损伤、足突融合也与 MAPK 信号通路激活相关。被纤溶酶、血小板反应蛋白-1 和肾素-血管紧张素-醛固酮系统等激活的 TGF- β 1 过表达,激活 MAPK 通路,引起 MAPK 磷酸化反应,MAPK 通路激活导致足细胞异常增殖、损伤、凋亡。李园园等^[15]用小鼠 IL-17 重组蛋白刺激小鼠肾足细胞后发现 MAPK 信号通路中,p38 MAPK 和 ERK 通路的磷酸化水平明显升高,尤其是 p38 MAPK 升高最明显,提示在肾足细胞损伤过程中 p38 MAPK 信号通路的参与度最大,是主要信号通路。

足细胞损伤、凋亡导致足细胞有效数目减少,造成肾小球基底膜(GBM)裸露,毛细血管袢和肾小囊内静水压失衡,且足突牵拉作用消失,使裸露的 GBM 与肾小囊壁层粘连,血浆成分进入造成肾小球毛细血管袢结构毁损,从而导致 FSGS 的发生^[16]。

2.2 TGF- β 1/MAPK 通路与肾小球硬化的关系

肾小球硬化的主要病理进程为肾小球固有细胞损伤凋亡及肾小球细胞外基质(ECM)沉积。在肾组织中,TGF- β 1

是 TGF- β 家族中含量最高的细胞因子,主要由肾小球系膜细胞分泌,目前认为肾小球系膜细胞过表达 TGF- β 1 能上调 ECM 基因表达,促进 ECM 的合成、分泌和沉积,抑制 ECM 降解,是肾小球硬化进展的关键因素。Isaka 等^[17-18]通过脂质体转染将 TGF- β 1 cDNA 经正常大鼠一侧肾动脉导入肾组织,发现该侧肾小球硬化而对侧正常,并发现阻断 TGF- β 1 活性可以抑制肾小球的硬化,均提示 TGF- β 1 与肾小球硬化密切相关。周丹丹等^[19]实验发现,在 FSGS 小鼠模型中,肾小球系膜细胞受到体外纤维化刺激,过量分泌 TGF- β 1,并以复合物的形式储存于肾小球系膜基质中,随后以可溶性形式分泌于足细胞表面,从而刺激足细胞产生 IV 型胶原(Col IV),Col IV mRNA 表达增加,促进 ECM 过度合成和沉积,导致肾小球硬化。

同时,Junq 等^[20]实验发现在肾小球硬化过程中,TGF- β 1 和 p38MAPK 之间同样存在相互作用。p38 MAPK 通路参与促进 ECM 分泌、沉积和肾小球硬化的细胞内信号级联反应,在这一过程中,TGF- β 1 持续激活 p38MAPK 使其磷酸化发挥生物活性;同时 p38MAPK 又可反作用于 TGF- β 1,促进其表达,从而加剧肾小球硬化。

另外,肾小球内皮细胞是肾小球滤过膜的重要组成部分,内皮细胞受到损伤后向间质细胞转化,即内皮间质转化,使内皮细胞失去了细胞极性,失去与基膜的连接,获得了较高的迁移、侵袭与抗凋亡能力等间质表型,与肾小球硬化密切相关。研究发现,TGF- β 1 使 Smad2 和 Smad3 磷酸化,随即与 Smad4 发生联系,杂聚肽 Smad 复合体入核后通过与其他转录因子协同作用来调节特异基因的转录应答,调控内皮间质转化的发生,并且利用 TGF- β 通路抑制物阻断内皮间质转化可能阻碍肾小球硬化进程^[21]。也有研究认为,TGF- β 1 通过 MAPK 通路诱导内皮细胞增殖而促进内皮间质转化^[22]。

2.3 TGF- β 1/MAPK 通路与肾小管间质纤维化的关系

肾小管间质纤维化的主要病理改变是肾间质成纤维细胞的增生及多种原因引起的 ECM 在肾间质的沉积和不恰当分布。研究证明,血流动力学障碍、损伤和炎症导致致纤维化因子的激活是肾小管间质纤维化的主要原因。目前研究认为 TGF- β 1 是最重要的促纤维化和 ECM 沉积的细胞因子,其可活化成纤维细胞,诱导纤维连接蛋白和胶原基质的产生,与纤维化形成密切相关^[23]。而 MAPK 通路作为人体内最重要的炎症和细胞内信息传递通路,在肾小管间质纤维化进程中起重要作用,其中 p38 MAPK 信号通路是经典途径。Gao

等^[24]研究发现在大鼠单侧输尿管梗阻(UUO)模型中,p38 MAPK 在肾间质成纤维细胞中显著磷酸化,并且用 p38 α 抑制剂处理后,大鼠肾间质 Col IV 沉积减少,小管间质纤维化程度明显降低,证实 p38 MAPK 在肾小管间质纤维化过程中发挥重要作用。张新志等^[25]也在实验研究中发现,在 UUO 模型中,肾间质的 p38 MAPK 磷酸化而参与介导 TGF- β 1 的表达,激活 TGF- β 1 的致纤维化活性,而高表达的 TGF- β 1 后期持续活化 p38 MAPK,两者相互作用共同促进肾小管间质纤维化。

此外,肾小管上皮细胞-间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在肾小管间质纤维化中起重要作用,这一过程主要依靠 ERK1/2 通路实现。ERK1/2 通路被血管紧张素 II (Ang II) 激活,引起肾小管上皮细胞增生肥大,诱导其凋亡及表型转化^[26]。小管上皮细胞去分化并通过肾小管基底膜进入间质,转分化成能够合成并增加 ECM 沉积的肌成纤维细胞表型,最终上皮细胞被间充质细胞和纤维瘢痕组织所取代,加剧肾小管间质纤维化^[27]。实验发现,在高糖引起的大鼠肾小管上皮细胞损伤中,抑制 ERK 活性可以减少 EMT 的发生^[28]。Zhou 等^[29]在 5/6 肾切除大鼠肾小管上皮细胞中发现,Erbin 蛋白表达升高可抑制 TGF- β 1 刺激的 ERK 信号转导并可部分逆转 EMT 过程。同时,在热休克蛋白(heat shock protein, HSP)47 通过 TGF- β 1 通路致肾脏纤维化实验中发现,抑制 JNK 信号转导同样可以减轻 TGF- β 1 相关的肾纤维化,证实 JNK 通路也参与肾小管间质纤维化进程,且 JNK 通路主要介导 TGF- β 1 诱导肾小管上皮细胞凋亡而导致肾小管损伤^[30]。

3 小结和展望

TGF- β 1/MAPK 通路与肾脏疾病密切相关,特别是与足细胞损伤及肾脏纤维化的相关性已引起众多学者关注,但其是否参与 FSGS 发病过程尚有待明确。FSGS 是成人特发性肾小球疾病的常见类型之一。据报道,FSGS 发病率在过去 20~30 年间增加了 3~13 倍,并且进展迅速,常在病程 5 年内进展至终末期肾脏病,严重影响患者的生活质量,给家庭及社会带来严重的经济负担。故探究 TGF- β 1/MAPK 通路与 FSGS 的相关性,及该通路可否作为 FSGS 相关药物的作用靶点对 FSGS 的诊治有重要临床意义。

4 参考文献

- [1] Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, et al. Expression of transforming growth factor- β isoforms in human glomerular diseases [J]. *Kidney International*, 1996, 49(2):461-469. DOI:10.1038/ki.1996.65.
- [2] Zhao B, Chen YG. Regulation of TGF- β Signal Transduction [J]. *Scientifica*, 2014, 2014:1-9. DOI:10.1155/2014/874065.
- [3] Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2532. DOI:10.1016/j.semnephrol.2012.04.003.
- [4] Munshi A, Ramesh R. Mitogen-activated protein kinases and their role in radiation response [J]. *Genes Cancer*, 2013, 4(10): 401-408. DOI:10.1177/1947601913485414.
- [5] Fisk M, Gajendragadkar PR, Maki-Petaja KM, et al. Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(3):155-165. DOI:10.1007/s40256-014-0063-6.
- [6] Gaffey K, Reynolds S, Plumb J, et al. Increased phosphorylated p38 mitogen activated protein kinase in COPD lungs [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1):28-41. DOI:10.1183/09031936.00170711.
- [7] 李冰,王军爱. ERK 信号通路对人表皮干细胞增殖分化的影响 [J]. *中国组织工程*, 2016, 20(45):6807-6813. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.45.018.
- [8] Zhang Y, Gu J, Zheng J, et al. EGF-reduced Wnt5a transcription induces epithelial-mesenchymal transition via Arf6-ERK signaling in gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9):7244-7261. DOI:10.18632/oncotarget.3133.
- [9] Cha JH, Choi YJ. Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis in U87MG human glioblastoma cells through an ERK-dependent pathway [J]. *Oncology Reports*, 2012, 28(1):41. DOI:10.3892/or.2012.1772.
- [10] 郑人源,张琴,卓强,等. 阻断 p38 MAPK 信号通路对大鼠肝星状细胞活性及 c-myc 蛋白表达的影响 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(25):3307-3310. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.015.
- [11] Fang H, Cong L, Zhi Y, et al. T-2 toxin inhibits murine ES cells cardiac differentiation and mitochondrial biogenesis by ROS and p-38 MAPK-mediated pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 258:259-266. DOI:10.1016/j.toxlet.2016.06.2103.
- [12] Nacken W, Wixler V, Ehrhardt C. Influenza A virus NS1 protein-induced JNK activation and apoptosis are not functionally linked [J]. *Cellular Microbiology*, 2017, 19(7):e12721. DOI:10.1111/cmi.12721.
- [13] Yang W, Wang J, Shi L, et al. Podocyte injury and overexpression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta 1 in adriamycin-induced nephropathy in rats [J]. *Cytokine*, 2012, 59(2):370-376. DOI:10.1016/j.cyto.2012.04.014.
- [14] Wang RM, Wang ZB, Wang Y, et al. Swiprosin-1 Promotes Mitochondria-Dependent Apoptosis of Glomerular Podocytes via P38 MAPK Pathway in Early-Stage Diabetic Nephropathy [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 45 (3):899-916. DOI:10.1159/000487285.
- [15] 李园园,孙书珍. IL-17 及相关趋化因子在阿霉素肾病小鼠和足细胞中的作用机制研究 [D]. 山东大学, 2016.
- [16] 尚懿纯. 足细胞参与局灶节段性肾小球硬化的机制研究 [J]. *安徽医科*

大学学报,2013,48(1):85-88.

- [17] Isaka Y, Fujiwara Y. Glomerulosclerosis Induced by In Vivo Transfection of Transforming Growth Factor- β or Platelet-derived Growth Factor Gene into the Rat Kidney[J]. The American Society for Clinical Investigation, 1993, 92: 2597-2601. DOI: 10.1172/JCI116874.
- [18] Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, et al. Gene therapy by transforming growth factor- receptor-IgG Fc chimera suppressed extracellular matrix accumulation in experimental glomerulonephritis[J]. Kidney International, 1999, 55(2): 465-475. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00275.x.
- [19] 周丹丹, 王彩丽, 米焱, 等. 阿霉素诱导的局灶节段性肾小球硬化小鼠 TGF- β /MAPK 信号通路的表达[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2016, 5(2): 75-80. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2016.02.007.
- [20] Jung ES, Lee J, Heo NJ, et al. Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis by suppressing transforming growth factor- β 1-induced plasminogen activator inhibitor-1 signaling[J]. Nephrology, 2016, 21(7): 574-582. DOI: 10.1111/nep.12747.
- [21] Kassem L, Deygas M, Fattet L, et al. TGF1gamma interferes with TGF beta1/SMAD4 signaling to promote poor outcome in operable breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 453. DOI: 10.1186/s12885-015-1471-y.
- [22] Medici D. Endothelial-Mesenchymal Transition in Regenerative Medicine[J]. Stem Cells International, 2016, 2016: 1-7. DOI: 10.1155/2016/6962801.
- [23] Xiao HB, Liu RH, Ling GH, et al. HSP47 regulates ECM accumulation in renal proximal tubular cells induced by TGF- β 1 through ERK1/2 and JNK MAPK pathways[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(5): F757-765. DOI: 10.1152/ajprenal.00470.2011.
- [24] Gao F, Wang Y, Li S, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases attenuates renal interstitial fibrosis in a murine unilateral ureteral occlusion model[J]. Life Sci, 2016, 167: 78-84. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.10.022.
- [25] 张新志, 黄迪, 吴锋, 等. TGF- β 1/p38MAPK 通路对肾间质纤维化影响及抗纤灵冲剂干预机制的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 245-248.
- [26] Rusten C, Wolf G. Angiotensin II as a Morphogenic Cytokine Stimulating Renal Fibrogenesis[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 22(7): 1189-1199. DOI: 10.1681/ASN.2010040384.
- [27] Hills CE, Squires PE. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(3): 131-139. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.06.002.
- [28] Zhang X, Liang D. Effect of zinc on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(6): 1747-1754. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05421.x.
- [29] Zhou Q, Zeng R, Xu C, et al. Erbin inhibits TGF- β 1-induced EMT in renal tubular epithelial cells through an ERK-dependent pathway[J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(5): 563-574.
- [30] Neelisetty S, Alford C, Reynolds K, et al. Renal fibrosis is not reduced by blocking transforming growth factor- β signaling in matrix-producing interstitial cells[J]. Kidney International, 2015, 88(3): 503-514. DOI: 10.1038/ki.2015.51.

(收稿日期: 2019-01-16)

(本文编辑: 李媚)

(上接第 1677 页)

- tient safety[J]. Nursing, 2007, 37(1): 24-25. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000302532.57259.2c.
- [3] Prevention D. National center for injury prevention and control: Statistics and activities[J]. International Journal of Trauma Nursing, 1998, 4(1): 18.
- [4] 李双子, 张萍, 吴利平, 等. 120 例住院患儿跌倒原因分析及对策探讨[J]. 护理管理杂志, 2017, 17(7): 507-509. DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.07.018.
- [5] 朱海英, 徐红, 楼建华. 住院患儿跌倒研究进展[J]. 中国护理管理杂志, 2011, 11(7): 53-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2011.07.017.
- [6] Cooper CL, Nolt JD. Development of an Evidence-based Pediatric falls Prevention Program[J]. J Nurs Care Qual, 2007, 22(2): 107-112. DOI: 10.1097/01.NCQ.0000263098.83439.8c.
- [7] Kingston F, Bryant T, Speer K. Pediatric falls benchmarking collaborative[J]. Jona, 2010, 40(6): 287-292. DOI: 10.1097/nnn.0b013e3181df10d9.
- [8] Pillai B, Bethel C, Besner G, et al. Fall Injuries in the Pediatric Population: Safer and Most Cost-effective Management[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2000, 48(6): 1048-1051. DOI: 10.1097/00005373-200006000-00008.
- [9] Alimis H, Bucak IH, Konca C, et al. Risk Factors related to caregivers in hospitalized children's falls[J]. J Pediatr Nurs, 2016, 32(2): 3-7. DOI: 10.1016/j.pedn.2016.10.006.
- [10] Graf E. Magnet Children's Hospitals: Leading Knowledge Development and Quality Standards for Inpatient Pediatric Fall Prevention Programs[J]. Journal of pediatric nursing, 2011, 26(2): 122-127. DOI: 10.1016/j.pedn.2010.12.007.
- [11] 刘丽娟, 郝丽, 何红, 等. 住院患者跌倒及坠床现状分析[J]. 护理管理杂志, 2017, 17(2): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.02.022.

(收稿日期: 2018-12-12)

(本文编辑: 李媚)