

肾间质纤维化发病机制研究进展

Progress in the Pathogenesis of Renal Interstitial Fibrosis

程全伟 陈顺 严跃红*

Quanwei Cheng Shun Chen Yuehong Yan*

广州医科大学附属第五医院 中国·广东 广州 510000

The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China

摘要: 慢性肾脏病 (CKD) 在世界上已经占据 10%~15% 的人口, 与人类的健康和寿命息息相关。肾间质纤维化 (RIF) 是各种病因导致的慢性肾脏病进展为终末期肾脏病的共同的病理表现。炎症、梗阻、免疫或代谢性病变等导致肾脏损伤后启动纤维化过程, 其病理特征主要为正常的肾间质和肾小管结构被大量聚集的细胞外基质 (ECM) 所代替而至 ECM 的合成和降解失衡及肾小管萎缩、微血管退化、肾组织慢性缺氧、瘢痕组织取代正常肾组织最终发展至肾衰竭。

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) already occupies 10%~15% of the world population, and is closely related to human health and lifespan. Kidney interstitial fibrosis (RIF) is a common pathological manifestation of chronic kidney disease progression to end-stage kidney disease due to various causes. Inflammation, obstruction, immune or metabolic lesions lead to initiating fibrosis after kidney injury, whose pathological characteristics are mainly normal renal interstitial and renal tubular structures are replaced by heavily clustered extracellular matrix (ECM) imbalance to ECM synthesis and degradation and renal tubular atrophy, microvascular degeneration, renal tissue chronic hypoxia, scar tissue replacing normal renal tissue eventually developed to renal failure.

关键词: 肾间质; 纤维化; 发病机制

Keywords: renal interstitial matter; fibrosis; pathogenesis

DOI: 10.12346/pmr.v3i3.3743

1 引言

肾间质纤维化是由于各种不同的病因导致的慢性病, 会损害到肾功能。后期出现炎症后会相应启动纤维化过程, 促进肾小管间质细胞活化, 肾组织缺氧最终导致肾衰竭。但是临床应用也有非常有效的治疗方法, 并且能够为延缓慢性肾脏病起到很好的作用。

2 肾间质纤维化发病机制

肾间质纤维化的发生发展机制十分复杂, 目前研究认为肾纤维化的发病机制主要有四个过程。①炎症反应导致肾小管上皮细胞被激活, 巨噬细胞 (由单核细胞衍生而来) 迁移至肾间质并对其浸润。纤维母细胞被激活并释放可溶性物质, 最终导致持续的炎症和纤维化。②细胞因子、生长因子、

血管活性因子、趋化粘附因子等促进纤维化的相关因子大量被释放。③进展至肾纤维化, 细胞外基质在肾纤维化过程中其合成不断地增加, 然而降解被抑制 (此过程的主要原因为金属蛋白酶组织抑制因子等蛋白酶抑制因子使肾脏组织中的蛋白酶的原有活性丧失), 最终引起过度的基质蛋白沉积在肾间质。④促纤维化细胞因子不断产生, 导致了成纤维细胞的进一步增殖, 过度堆积的细胞外基质成分最终取代了正常组织结构, 而形成纤维性瘢痕组织。这几个过程均参与了肾纤维化的形成^[1]。

①炎症反应, 在 RIF 发生发展过程中, 各种病因导致炎症细胞浸润、激活, 产生 ROS 等分子导致组织损伤, 并诱导促纤维化细胞因子、生长因子产生^[2], 这一系列事件引发成纤维细胞和肾小管上皮细胞活化及表型转化从而大量

【作者简介】程全伟 (1987-), 男, 中国山东菏泽人, 硕士, 住院医师, 从事肾间质纤维化研究。

【通讯作者】严跃红 (1968-), 女, 中国湖南益阳人, 硕士, 主任医师, 从事糖尿病肾病研究。

ECM产生。因此,慢性损伤后持续不缓解的炎症反应是组织纤维化形成的主要驱动力。②细胞因子,在肾间质纤维化的发生发展的过程中,有大量的细胞因子共同参与此过程。其中转化生长因子、血小板源性生长因子、结缔组织生长因子及血管紧张素Ⅱ等血管活性生长因子为促细胞纤维化因子;干扰素、骨形成蛋白-7、肝细胞生长因子等为抑制细胞纤维化因子。主要通过促进增加ECM合成、抑制ECM降解、促进肾小管上皮细胞向肌成纤维细胞的转分化、促进炎症细胞因子等发挥作用。③肾间质肌纤维母细胞(MFB)是分泌ECM的主要细胞,它的大量增殖对ECM的沉积起到了重要作用。有研究表明肾小管上皮细胞转分化(EMT)一直被认为是肾小管间质纤维化中肌成纤维细胞的主要来源。但是最近有越来越多的研究对体内存在的EMT发展过程提出质疑,Li^[3]及Humphrey^[4]的研究表明肌成纤维细胞的主要来源是周细胞和血管周围成纤维细胞。④肾间质纤维化过程中,主要表现为ECM合成增多,降解减少,从而导致ECM在肾间质内过度积聚。ECM处于不断更新代谢的动态平衡中,而当这种平衡打破时,则可发生ECM在肾间质的过度沉积。炎症、各种细胞因子可刺激MFB分泌大量ECM。而ECM降解受抑制则是沉积的另一个方面,主要与纤溶酶原激活物(PA)/纤溶酶系统和基质金属蛋白酶(MMPs)系统代谢紊乱有关^[5]。

3 Slit/Robo 信号通路

3.1 Slit/Robo 的结构

神经迁移蛋白 Slit 是一种分泌型细胞外基质蛋白,最早在果蝇神经系统中被发现,由发育期中线的神经胶质细胞和中隔组织分泌^[6]。人和其他哺乳动物体内有 3 种 Slit 基因,分别表达 Slit1、Slit2、Slit3 蛋白,它们有 60% 的同源性。Slit 蛋白由一个氮末端结构信号肽、四个连续的富含亮氨酸的重复序列以及其后的 9 个 EGF 样功能区、一个含多聚层黏蛋白的结构域及一个含半胱氨酸的端共同组成构成。人的 Slit 蛋白的分子量约为 170kDa,由大约 1500 个氨基酸组成,在翻译后修饰时会被降解为 Slit-N 和 Slit-C 两部分。Slit 蛋白在体内发挥作用的活性片段主要是 Slit-N 部分,可以与 Robo 受体结合,而 Slit-C 段的作用主要与蛋白在体内的定位有关^[7]。

Slit 的受体 Robo 是在果蝇中筛选影响轴突定向的突变体的过程中发现的,属于单次跨膜蛋白,哺乳动物体内的 Robo 蛋白家族有四个亚型,Robo1, Robo2, Robo3 和 Robo4。其中 Robo1-3 之间有 50%~60% 的序列同源性,由胞外区、跨膜区和胞内区组成,而且其中的胞外区可发挥粘附分子的功能,胞外区的结构包括 5 个 IgG 样和 3 个 FN 区域,胞内 4 个保守区 CC0-CC3,介导胞内信号转导。而 Robo4 的结构与其他三个家族成员有很大不同,Robo4 胞外区只有 2 个 IgG 样和 2 个 FN 区域,胞内区只有 CC0 和 CC2^[8]。

Slit 蛋白在体内发挥作用需与其 Robo 受体结合,而结合的主要部位是 Slit 蛋白的第二个富含亮氨酸的重复序列和 Robo 的第一个免疫球蛋白^[9]。

3.2 Slit/Robo 信号通路的基本生物学功能

Slit/Robo 信号通路具有多样不同的生理功能。①调节神经系统的发生与发展:Slit/Robo 可增强 Netrin 对信号的应答而引导轴突向中线对侧延伸,一旦轴突交叉到对侧基板,就可能取消轴突对 Netrin 的应答,阻止已经通过中线到达对侧的轴突再次交叉,从而发挥轴突的导向作用^[10]。此外 Slit/Robo 可发挥调节神经管的发生、神经细胞的增殖、神经元的转移、轴突的生长及分化等。②肿瘤的发生发展:有研究表明,Slit/Robo 在恶性黑色素瘤、前列腺癌、结肠癌、肝癌中表达增加,可能与通过 EMT 转化促进肿瘤细胞恶性转化和迁移,诱导肿瘤血管再生有关;同时,有研究表明 Slit/Robo 有抑癌基因的作用,在浸润性乳腺癌、口腔鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、食道癌、神经胶质瘤、宫颈癌中都检测到 Slit 表达下降,可能与 Slit2 启动子甲基化,Slit/Robo 信号通路抑制细胞迁移、促进细胞凋亡有关。③炎症反应:Slit2 可通过抑制炎症因子的趋化性而明显抑制白细胞向炎症部位的转移^[11];炎症过程中,抑制皮肤树突状细胞和朗格汉斯细胞的运动。

4 Slit2-Robo1 与肾间质纤维化

文献报导 slit2/Robo1 可导致肝纤维化,其作用机制为 Slit2/Robo1 可激活 Smad2/3 and PI3K/AKT 通路,从而促进纤维化发生^[12]。在肠肿瘤中,Slit2/Robo1 可负调控 E-cadherin,从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,导致肠粘膜上皮细胞一间充质转化,促进肿瘤的发生发展^[13]。目前中国及其他国家均有文献报导 Smad2/3 通路、PI3K/AKT 通路、Wnt/ β -catenin 信号通路均参与肾间质纤维化发生,故推测 slit2/Robo1 信号通路可导致肾间质纤维化,需进一步实验证明。

5 结语

在以往的多年经验中,我们对 RIF 的分子机制和肾间质纤维化的治疗有了很多的认知和研究,不同纤维化途径对 RIF 的贡献大小不同,但还有很多问题待以解决和深入探究,因此有必要进一步为抗纤维化治疗提供新的方案,发挥其实用价值。

参考文献

- [1] Levin, Adeera, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy[J]. Lancet,2017,390(10105):77.
- [2] Vernon M A, Mylonas K J, Hughes J. Macrophages and renal fibrosis—Science direct[J]. Seminars in Nephrology, 2010,30(3):302-317.

(下转第 16 页)

生物力学等特点,与髌骨接触点多,形成纵向及侧向的持续向心压应力,紧抓髌骨使其复位,进而使骨质面接触面积增大,摩擦力增加,强化了接骨的稳定性,从而保护重建的血液循环,容易使新生骨跨越骨折断端,促进骨折愈合。由于其固定强度高,利于关节早期康复锻炼,避免了单纯钢丝固定、可吸收材料固定确定的不确定性,有利于早期进行功能锻炼,减少肢体、组织的废用性萎缩关节僵硬等并发症。②髌骨爪固定在手术中选择髌前纵向切口,由于膝前皮肤血供主要来自膝关节内侧血管网,正中纵向切口可减少对皮肤血供的破坏,利于切口愈合,避免术后伤口开裂的机率。③中药熏洗是以中医药基本理论为指导、选配中草药煎汤后,在患处皮肤熏蒸、浸泡,能起到疏通经络、调和气血、改善局部营养状况和全身机能,以达到内病外治的一种方法,熏蒸疗法借助温度和药物作用对患肢发挥治疗效能,当利用中药汤趁热在患肢熏洗时,温热刺激引起皮肤和患肢部位血管扩张,能促进局部和周身血液循环及淋巴循环,使新陈代谢旺盛,改善局部组织营养和全身机能,中药熏蒸对于髌骨骨折复位术后患者膝关节功能改善具有积极的意义,可降低术后并发症发生风险。

自拟方舒筋活血汤,方中伸筋草、透骨草以舒筋活络、温经通脉;海桐皮、五加皮、川断、骨碎补以祛风湿、强筋壮骨;当归、红花以活血祛瘀、通络止痛;桑寄生、牛膝以补益肝肾、引血下行;元胡以活血消肿、理气止痛。诸药合用,共奏活血祛瘀、强筋壮骨、理气止痛之功。

注意事项:①髌前筋膜缝合时应将膝关节过伸,减少筋膜张力,达到牢固缝合,以加强碎骨的稳定性,使骨折趋于解剖复位,保持髌骨的完整性;②安装髌骨爪时将膝关节屈曲135°左右,使髌骨表面处于张力状态,先装下极(2爪),再装上极(3爪),用专用紧缩钳将其收紧使骨折面在挤压作用力下准确对位,旋入螺钉固定,C臂机多角度透视观察关节面是否平整;③缝合前药活动膝关节,确保膝关节伸屈自如,无固定器与骨质的摩擦声,保持膝关节屈曲位缝合皮肤;④对髌骨粉碎严重者,术后可给予下肢支具固定2周;⑤中药熏洗时温度要适宜,避免烫伤皮肤,一般在术后3周刀口愈合良好,开始熏洗,以防熏洗过早导致感染。

6 结语

髌骨爪内固定配合中药熏洗治疗髌骨骨折操作简单,适用广,有助于早期进行膝关节功能锻炼,疗效满意,可在临床广泛推广。

参考文献

- [1] 王亦璠.髌骨骨折治疗方法的选择和评价[J].骨与关节损伤杂志,1995,10(4):208-209.
- [2] 刘云鹏.骨与关节损伤和疾病的诊断分类及功能评定标准[M].北京:清华大学出版社,2002.
- [3] 赵定麟,李增春,严力生.现代创伤外科学[M].北京:科学出版社,2013.
- [3] Lin S L, Kisseleva T, Brenner D A, et al. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney[J]. The American journal of pathology,2008,173(6):1617-1627.
- [4] Humphreys B D, Lin S L, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. The American journal of pathology,2010,176(1):85-97.
- [5] Sakamaki Y, Sasamura H, Hayashi K, et al. Absence of gelatinase (MMP-9) or collagenase (MMP-13) attenuates adriamycin-induced albuminuria and glomerulosclerosis[J]. Nephron Experimental Nephrology,2010,115(2):22-32.
- [6] Brose K, Bland K S, Wang K H, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance[J]. Cell,1999,96(6):795-806.
- [7] Ning Y, Sun Q, Dong Y, et al. Slit2-N inhibits PDGF-induced migration in rat airway smooth muscle cells: WASP and Arp2/3 involved[J]. Toxicology,2011,283(1):32-40.
- [8] Chédotal A. Slits and their receptors[M]. Springer New York: Axon Growth and Guidance,2007.
- [9] Howitt J A, Clout N J, Hohenester E. Binding site for Robo receptors revealed by dissection of the leucine-rich repeat region of Slit[J]. The Embo journal,2004,23(22):4406-4412.
- [10] Evans T A, Bashaw G J. Axon guidance at the midline: of mice and flies[J]. Current opinion in neurobiology,2010,20(1):79-85.
- [11] Wu J Y, Feng L, Park H T, et al. The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors[J]. Nature,2001,410(6831):948-952.
- [12] Chang J, Lan T, Li C, et al. Activation of Slit2-Robo1 signaling promotes liver fibrosis[J]. Journal of hepatology, 2015,63(6):1413-1420.
- [13] Zhang Q Q, Zhou D, Lei Y, et al. Slit2/Robo1 signaling promotes intestinal tumorigenesis through Src-mediated activation of the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Oncotarget,2015,6(5):3123.

(上接第7页)