

CTRP 家族在肾脏疾病中的研究进展

Research Progress of CTRP Family in Kidney Disease

黎恒楠 胡桂才*

Hengnan Li Guicai Hu*

承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (complemented-C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP) 家族是一类脂肪因子超家族, 由脂肪组织分泌, 在心脏、肾脏、肺、血管壁、胎盘、眼睛等不同组织中均有表达。目前, CTRP1~CTRP15 组成了 CTRP 家族, 它们结构特征类似, 与脂联素高度同源。CTRP 家族参与了代谢性疾病、动脉粥样硬化、妊娠相关疾病、慢性阻塞性肺疾病等多种疾病的发生发展。部分 CTRP 蛋白在这些疾病中起重要保护作用, 应用重组 CTRP 蛋白或诱导 CTRP 过表达或许能够减轻疾病的严重程度以及减缓疾病的发展进程。近年来研究发现, CTRP 家族与多种肾脏疾病如糖尿病肾病、急性肾损伤、原发性高血压肾损害等有些密切联系。

Abstract: The complement C1q/tumor necrosis factor-related protein (CTRP) family is a kind of adipokine superfamily, secreted by adipose tissue. They are expressed in heart, kidney, lung, blood vessel wall, placenta, eyes and other tissues. At present, CTRP1 ~ CTRP15 constitute the CTRP family, which have similar structural characteristics and are highly homologous with adiponectin. The CTRP family is involved in the occurrence and development of metabolic diseases, atherosclerosis, pregnancy-related diseases, chronic obstructive pulmonary disease and other diseases. Some CTRP proteins play an important protective role in these diseases. Applying recombinant CTRP proteins or inducing the overexpression of CTRP may reduce the severity of these diseases or slow down the progression of them. In recent years, studies have found that the CTRP family is closely related to a variety of kidney diseases, such as diabetic nephropathy, acute kidney injury, essential hypertensive kidney damage, etc.

关键词: CTRP; 肾脏疾病; 糖尿病肾病; 钙化

Keywords: CTRP; kidney disease; diabetic nephropathy; calcification

DOI: 10.12346/pmr.v3i6.4924

1 引言

具有脂肪储存功能的脂肪组织还能分泌多种具有相似或不同的生物学功能的脂肪因子, 以内分泌或旁分泌的形式在不同组织中发挥作用, 其中 CTRP 家族对心血管系统疾病、代谢性疾病、肺部疾病、肾脏疾病等都发挥着重要作用。论文综述了 CTRP 家族在肾脏疾病方面的研究。

2 CTRP 概述

自 2004 年 Wong^[1] 等人发现 CTRP 家族后, 这个与脂联素高度同源的脂肪因子超家族受到了广泛关注, 关于 CTRP

蛋白家族的研究越发深入。CTRP 家族有一个共同的结构, 这个结构由四个不同的结构域组成: 一个 N 信号肽, 一个短可变区, 一个胶原蛋白主结构域, 以及一个 c 端球状结构域与补体成分 1q (C1q) 同源。CTRP 家族的主要存在形式是稳定的、具有生物活性的同型三聚体, 也可能形成异质三聚体。目前已有大量研究发现 CTRP 家族与不同系统的疾病密切相关, 如动脉粥样硬化、扩张性心肌病、急性心肌梗死、脑梗死、高血压、慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停综合征、子痫、绝经后骨质疏松、糖尿病等。近年来, 关于 CTRP 的研究越来越广泛, 并逐渐向肾脏疾病延伸。

【作者简介】黎恒楠 (1995-), 女, 中国重庆人, 硕士, 从事肾脏内科研究。

【通讯作者】胡桂才 (1964-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事肾脏内科研究。

3 CTRP与肾脏疾病

3.1 CTRP与糖尿病肾病

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 在糖尿病各并发症中发病率较高, 并增加糖尿病患者死亡风险^[2], 是慢性肾脏病 (Chronic Kidney Disease, CKD)。在2型糖尿病肾病 (Type 2 Diabetic Nephropathy, T2DN) 患者血清以及 DN 大鼠肾脏组织中 CTRP3 水平均与估算肾小球滤过率 (Estimate the Glomerular Filtration Rate, eGFR) 呈正相关, 与血肌酐 (Creatinine, Cr) 负相关^[3,4], 提示 CTRP3 可能参与了人与动物模型肾脏功能的调节, 可作为诊断 DN 的潜在指标。转化生长因子- β 1 (Transforming growthfactor- β 1, TGF- β 1) 可通过诱导肾组织上皮间质转化、使足细胞损伤、导致肾小球硬化等^[5-7]是糖尿病肾病发病的重要因子。DN 大鼠肾脏组织中 CTRP3 表达减少, 且与 TGF- β 1 负相关^[4], 说明 CTRP3 可能是通过负性调节 TGF- β 1 在 DN 发生发展过程中起保护作用。肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cells, RTECs) 损伤和肾小球系膜细胞 (mesangial cells, MCs) 功能障碍在 DN 进展中发挥着重要作用^[8,9]。研究发现, CTRP3 在高糖条件下体外培养的人 RTECs 中的表达呈明显时间依赖性降低, CTRP3 的 mRNA 表达呈同样趋势; CTRP3 通过增强 Sirt1 (NAD-dependent deacetylase Sirtuin1) 表达及活性上调三磷酸腺苷结合区转运蛋白 A1 和肝 X 受体 α 蛋白的表达促进了高糖条件下 RTECs 胆固醇流出, 减少了 RTECs 胆固醇蓄积^[10], 实现了对高糖条件下的 RTECs 的保护作用。在高糖刺激的人 MCs 中, CTRP3 的 mRNA 与蛋白的表达均呈时间依赖性降低, CTRP3 通过抑制高糖诱导的 MCs 中 JAK2/STAT3 通路的激活从而抑制 MCs 增殖和活性氧水平, 减少产生纤连蛋白和 IV 型胶原蛋白的产生, 发挥着对 MCs 的保护作用^[11]。CTRP3 通过对高糖诱导下 RTECs 和 MCs 的保护作用参与了糖尿病肾病的发病过程, 可能是一个治疗 DN 或延缓其进展的潜在靶点。维生素 D 缺乏的糖尿病患者有更高的风险罹患肾脏疾病^[12], 维生素 D 在糖尿病肾病的进展中起重要保护作用^[13]。早期 DN 患者血清 CTRP9 与 25(OH)D 水平均明显降低, 且 25(OH)D 是 CTRP9 水平升高的独立保护因素^[14]。因此, CTRP9 可能通过影响 25(OH)D 参与了糖尿病肾病的进展。糖尿病患者心血管疾病住院率及死亡率均显著增加^[15]。研究发现, 血清 CTRP9 是糖尿病肾病 CKD-V 期患者发生腹主动脉血管钙化的保护因素且可作为其诊断血清学指标^[16]。上述研究表明, CTRP3、CTRP9 均对糖尿病肾病进展及血管钙化中发挥了重要保护作用。

3.2 CTRP与肾脏缺血再灌注损伤

Xiang^[17]等人发现, 肾缺血/再灌注损伤小鼠肾皮质区 CTRP6 表达显著降低, 给予重组 CTRP6 蛋白可降低肾缺血/再灌注损伤后血 Cr。该研究还发现, 给予重组 CTRP6 蛋白或诱导 CTRP6 的过表达均能改善在缺氧/复氧 (Hypoxia/

reoxygenation, H/R) 刺激下的人 RTECs 活力下降, 并能抑制其细胞凋亡相关的半胱氨酸蛋白酶 caspase-3 活性从而逆转其凋亡。过表达 CTRP6 还可抑制 H/R 诱导的 RTECs 中活性氧和丙二醇的产生, 升高谷胱甘肽过氧化酶和超氧歧化酶活性, 表明 CTRP6 可以抑制 H/R 诱导的 RTECs 氧化应激。过表达 CTRP6 可显著增加 H/R 诱导的 RTECs 中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达, 促进 AMPK 的磷酸化。抑制 CTRP6 诱导的 PI3K 和 Akt 磷酸化可抑制 CTRP6 提高的细胞活力, 逆转 CTRP6 引起的活性氧生成减少, 消除 ctp6 引起的 caspase-3 活性降低。综上所述, CTRP6 可通过 PI3K/Akt 和 AMPK 通路逆转 H/R 诱导的 RTECs 氧化损伤, 提示 CTRP6 可能对肾 IRI 具有潜在的治疗意义。

3.3 CTRP与肾脏纤维化

CTRP6 具有抗纤维化作用^[18], 可减轻心肌纤维化, 抑制心肌梗死后的肌成纤维细胞分化^[19]。TGF- β 1 在肾脏纤维化的发病机制中发挥着重要作用, TGF- β 1 可诱导肾成纤维细胞的增殖和迁移^[20,21]。I 型胶原蛋白被认为是肾脏纤维化的分子标志^[22]。细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路在肾纤维化的发生发展中起关键作用^[23-25]。激活的 ERK 促进细胞增殖、迁移/侵袭, 并介导许多纤维性疾病 (包括肾纤维化) 中的肌成纤维细胞分化^[26]。TGF- β 1 可诱导肾成纤维细胞 ERK 活化^[27]。因此, 抑制 ERK 活化有可能抑制肾纤维化的发展。Wang^[28]等人研究发现, CTRP6 在人肾纤维化组织中的 mRNA 及蛋白表达水平均明显降低, TGF- β 1 诱导可导致大鼠肾成纤维系 NRK-49F 细胞 CTRP6 mRNA 表达呈时间依赖性降低, 也降低了 CTRP6 蛋白水平, CTRP6 过表达可抑制 TGF- β 1 诱导的 NRK-49F 细胞的增殖、迁移以及细胞外基质、I 型胶原和 α -平滑肌肌动蛋白表达, 减弱 ERK1/2 的磷酸化, 抑制 ERK1/2 增强了 CTRP6 过表达对 TGF- β 1 刺激的 NRK-49F 细胞的这些抑制作用。表明 CTRP6 通过 ERK 信号通路抑制 TGF- β 1 诱导的肾成纤维细胞增殖、迁移及其细胞外基质、I 型胶原和 α -平滑肌肌动蛋白的表达减轻肾脏纤维化, 然而, 此项研究中 CTRP6 抗肾纤维化中的作用还需在动物模型或进一步临床试验得以证实。

3.4 CTRP与急性肾损伤

约 40%~50% 的败血症患者会出现急性肾损伤, 使其死亡率增加 6~8 倍^[29], 研究发现, 败血症病人血清 CTRP1 水平与其 Cr、BUN、血浆胱蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C, Cys-C) 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, 提示败血症病人血清 CTRP1 水平升高与其出现肾脏功能损害有关^[30]。但这项研究仅仅是发现了 CTRP1 与部分传统肾脏损伤标志物的潜在关系, 目前研究尚缺乏实验性研究证明 CTRP1 是否能导致肾损害指标异常以及 CTRP1 是通过何种机制导致其异常。动物试验中, 庆大霉素诱导的药毒性急性肾损伤 (Acute Kidney Injur, AKI) 大鼠血清 CTRP6 水平降低,

表明 CTRP6 水平降低可能是 AKI 的危险因素, 而造模前给予注射 0.5mg/kg、5.0mg/kg、50mg/kg 的 CTRP6 腺病毒表达载体 (pAd-CTRP6) 可改善 AKI 大鼠肾损伤指标 BUN 和 Cr、肾组织匀浆中炎症因子 (Interleukin 6, IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 含量、肾组织匀浆中 NLRP3 炎症体和 caspase-1 蛋白表达的升高, 且呈明显剂量依赖性, 另外, 注射 50mg/(kg·d) pAd-CTRP6 的大鼠肾组织匀浆中 IL-1 β 和 TNF- α 含量、NLRP3 和 caspase-1 蛋白表达水平可恢复至比正常稍高水平, 进一步证实了现有研究中 CTRP6 的抗炎作用, CTRP6 通过剂量依赖性方式抑制肾脏组织中的 IL-1 β 、TNF- α 、NLRP3、caspase-1 缓解大鼠 AKI^[31]。这项研究表明, CTRP6 抑制庆大霉素诱导的 AKI 大鼠肾组织中部分炎症因子, 以剂量依赖性改善其肾脏损伤标志物的升高, 随 pAd-CTRP6 剂量的增加, 甚至可将其肾功能指标恢复至较正常水平略高。CTRP6 有望成为药物所致 AKI 的潜在治疗靶点。然而, 这项研究并未发现 CTRP6 抑制肾脏组织炎症反应的通路, 且为动物实验, 因此, CTRP6 在人 AKI 中是否存在同样的保护作用还待进一步研究。此外, 导致 AKI 的原因众多, 败血症、肾毒性药物使用仅仅是很小一部分, 未来的研究还需进一步探讨 CTRP1、CTRP6 或其他 CTRP 家族成员是否也能缓解其他病因导致的急性肾功能损伤。

3.5 CTRP 与原发性高血压肾损害

研究发现, 在原发性高血压患者中合并早期肾损害者血清同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)、CTRP5 水平显著升高, 且均是影响 UACR 的独立危险因素^[32]。另一项关于 CTRP9 与原发性高血压早期肾损害的研究发现, 合并早期肾损害的原发性高血压患者 Cys-C 水平升高, 血清 CTRP9 水平降低并且与 UACR、Cys-C 呈显著负相关, CTRP9、Cys-C 均可能是影响 UACR 的独立危险因素^[33]。这两项研究表明血清 CTRP5、CTRP9 水平升高分别是原发性高血压早期肾损害的促进和保护因素, 但其具体发病机制都尚待进一步实验阐明。肾损害是原发性高血压常见并发症之一, 而这两项研究均为未来防治高血压肾损害提供了新的思路。

3.6 CTRP 与慢性肾脏病血管钙化

血管钙化在 CKD 患者中较为高发, 并增加了 CKD 患者心血管事件发生率及死亡风险。动物模型中, CTRP3 含量在 CKD 大鼠的血清及腹主动脉中均增加, CTRP3 过表达可促进血管钙化, 这种促进作用是通过 ROS-ERK1/2-Runx2 信号通路促进血管平滑肌细胞由收缩表型向成骨表型转换产生的^[34]。另一项研究发现, 在人和 CKD 血管钙化模型大鼠钙化的动脉血管壁中 CTRP9 表达显著上调, CTRP9 过表达可促进 β -磷酸甘油诱导的血管平滑肌细胞钙盐沉积和表型转换, 另外, 该研究还发现沉默 CTRP9 基因能够部分改善 CKD 血管钙化大鼠心室重构并可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路促进自噬抑制 β -磷酸甘油对血管平滑肌细胞的

这种诱导作用^[35]。表明血管壁中 CTRP9 对大鼠血管钙化起促进作用。在进行了同种异体肾移植的 50 名患者中, 血清 CTRP9 与主动脉钙化区域积分在研究开始时无相关性, 但经 8 年的随访发现, 这些患者血清 CTRP9 变化与主动脉钙化区域积分变化呈显著负相关^[36], 提示 CTRP9 可能是同种异体肾移植患者主动脉钙化发展的抑制因子。这两项关于 CTRP9 的研究存在着看似相反的结论, 血清中或血管壁中 CTRP9 对血管钙化的作用在人类与大鼠中是否存在差异? 肾移植状态是否对这种作用存在影响? 未来, 有必要通过前瞻性研究来评估 CKD 血管病变、肾功能、炎症标志物和预后, 并在组织学评价方面取得进展。

4 结语与展望

CTRP 蛋白在人和小鼠体内广泛表达, 具有许多不同的生理功能, 作为各种肾脏疾病的新型治疗靶点具有很高的临床价值。到目前为止, CTRP 在呼吸系统、内分泌系统及代谢、心血管系统疾病中的研究较为广泛, 而 CTRP 与泌尿系统的研究相对缺乏, 未来还需要更多的研究进一步揭露 CTRP 家族在不同肾脏疾病中的重要作用, 为肾脏疾病的诊断、转归、治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Wong G W, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101(28):10302-10307.
- [2] Ma R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018,61(6):1249-1260.
- [3] 安超,卢艳敏,张颖,等.血清补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3水平对糖尿病肾病代谢参数的影响及其诊断价值研究[J].中国全科医学,2020,23(26):3303-3310.
- [4] 徐园园,任亚丽,卢学超,等.糖尿病肾病大鼠肾组织中TGF- β 1、CTRP3的表达及相关性初探[J].微循环学杂志,2020,30(4):6-10.
- [5] Huynh P, Chai Z. Transforming growth factor β (TGF β) and related molecules in chronic kidney disease (CKD)[J]. Clin Sci (Lond), 2019,133(2):287-313.
- [6] Fukuda N, Tahira Y, Matsuda H, et al. Transforming growth factor-beta as a treatment target in renal diseases[J]. J Nephrol, 2009,22(6):708-715.
- [7] Van Meeteren L A, Ten Dijke P. Regulation of endothelial cell plasticity by TGF- β [J]. Cell Tissue Res, 2012,347(1):177-186.
- [8] Wolf G, Ziyadeh F N. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy[J]. Kidney Int, 1999,56(2):393-405.
- [9] Zhang Z, Peng H, Chen J, et al. MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/db mice[J]. FEBS Lett, 2009,583(12):2009-2014.
- [10] 梁子辉,朱艳,任韞卓,等.CTRP3通过调节Sirt1参与高糖条件下肾小管细胞的胆固醇转运[J].中国细胞生物学学报,2019,