

生长激素-胰岛素样生长因子-1轴在糖尿病肾病发生发展中的作用

宋志霞 张晓良

【摘要】 糖尿病肾病是糖尿病最常见的慢性并发症之一,但其发病机制目前并不是十分清楚。近年研究发现,肾小球足细胞损伤是糖尿病肾病发生发展的中心环节,而导致足细胞损伤的因素极其复杂,其中生长激素-胰岛素样生长因子-1轴在糖尿病肾病进展和足细胞损伤中发挥着重要作用。本文主要对近年的有关研究进展加以综述,以此引起研究者与临床医师的重视,为治疗及预防早期糖尿病肾病提供新思路。

【关键词】 生长激素; 胰岛素样生长因子 I; 糖尿病肾病; 足细胞

GH/IGF-1's action for the pathogenesis of diabetic nephropathy SONG Zhi-xia, ZHANG Xiao-liang.

Department of Nephrology, Zhong Da Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-liang, Email: tonyxlz@163.com

【Abstract】 Diabetic nephropathy (DN) is one of the most relevant diabetic complications. The pathogenesis is still poorly understood. In recent years, a large number of studies showed that podocyte injury is the central link in the development of DN. Podocyte injury can be caused by complex factors in which the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis plays an important role which has been demonstrated by a number of recent studies. This article is aimed to review the latest findings regarding as the role of in the pathogenesis of DN, and looking forward to offering the possibility of targeting the GH/IGF-1 axis for the prevention and treatment of DN.

【Key words】 Growth hormone; Insulin-like growth factor I; Diabetic nephropathies; Podocytes

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一^[1]。流行病学资料显示,终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 患者大约 40% 合并有糖尿病^[2]。但 DN 的发病机制目前尚不十分明确。最近几年的研究表明,生长激素-胰岛素样生长因子-1 (growth hormone/Insulin-like growth factor-1, GH/IGF-1) 轴在 DN 的发生发展中起着重要的作用,本文拟对这一领域的进展进行综述。

一、GH/IGF-1 轴概述

人生长激素 (human growth hormone, hGH) 是由脑垂体前叶嗜酸性细胞分泌的一种单一肽链的蛋白质激素,由 191 个氨基酸组成。GH 的合成和分泌一方面受下丘脑生长激素释放激素和生长激素释放抑制激素的双重调节,以脉冲式的方式分泌;另一方面又受外周组织来 IGF-1 的反馈抑制。GH 的基本生理功能是刺激机体所有组织的生长发育,增加体细胞的体积和数目。GH 主要通过两个途径发挥生物学作用:第一为直接作用假说,即 GH 直接与靶细胞表面的受体结合,刺激靶细胞的生长发育;第二为经胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF)

等介质介导假说,即 GH 刺激肝细胞释放 IGF,再通过 IGF 作用于靶细胞促进细胞的增殖和生长。无论哪一种方式, GH 都需要首先同细胞表面特异性受体即生长激素受体 (GH receptor, GHR) 结合,再由受体介导,激发一系列生物化学事件并最终产生生物效应^[3]。hGHR 是由位于第五号染色体上的单一基因编码的含 620 个氨基酸的跨膜糖蛋白。GHR 是 GH/PRL/细胞因子受体超家族成员之一,该家族受体胞内不含蛋白激酶结构域,其信号主要是通过非受体 Tyr 激酶途径进行。一分子的 GH 结合二分子 GHR,引起受体二聚化、受体偶联的 JAK2 激酶的激活以及 JAK2 和 GHR 的进一步地 Tyr 磷酸化,再向下游传递信息。最近几年的研究显示,参与 GHR 下游信号的分子包括 JAK2、STAT、MAPK 和 PI3K 等。除 GHR 外,血浆、胞质组分中以及核内还存在生长激素结合蛋白 (GH binding protein, GHBP), GH 与 GHBP 结合后可以延长 GH 的半衰期,而且 GHBP-GH 复合体可以作为 GH 的一个储蓄池。但是 GHBP 自身可以形成无功能的二聚体,从而竞争 GH 与 GHR 的结合。

IGF 是由第 12 号染色体基因编码的含有 70 个氨基酸的碱性肽,它既有胰岛素样合成代谢作用,又有促生长作用。由于该基因结构与胰岛素原具有高度同源性,因具有类似胰岛素的作用而得名。目前发现, IGF 有 IGF-1 和 IGF-2 两种亚型,其中 IGF-1 是 GH 依赖的生长因子。IGF-1 作为一个重要的有丝分裂原,在机体中的主要作用是促进细胞的生长分化。而 IGF-2 是重要的胚胎生长和发育调节因子。IGF-1 由肝、肾、骨骼与脂肪等组织合成分泌,而循环中的 IGF-1 主要来源于肝。影响

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.23.102

基金项目:国家自然科学基金(81070562);江苏省十二五医学重点人才项目(RC2011124);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(CXLX13-122)

作者单位:210009 南京,东南大学附属中大医院肾内科

通讯作者:张晓良, Email: tonyxlz@163.com

肝合成和释放 IGF-1 的主要因素是 GH、胰岛素、营养状况和 IGF 结合蛋白 (IGF binding protein, IGFBP)。IGFBP 是具有与 IGF 高度亲和力及特异性的一组蛋白, 其重要作用是在血浆中储存和转运 IGF, 进而延长半衰期, 调节 IGF 的生物活性^[4-5]。目前已分离出 6 种功能不同的 IGFBP (IGFBP-1~6)^[6], 它们对 IGF 在体内的生物学效应和生物活性起关键作用, 在靶细胞水平调节 IGF 的作用^[7]。其中 IGFBP-3 是体内主要的 IGFBP 的形式, 主要由肝脏合成。人血清中 99% 以上的 IGF-1 与蛋白结合形成复合物, 其中 95% 以上的 IGF-1 与 IGFBP-3 结合, 转运至组织发挥生物学效应。IGFBP-3 可延长血循环中 IGF-1 的半衰期, 维持血中 IGF-1 水平恒定, 是 IGF-1 的储存池, GH 对其有正调控作用。

综上所述, GH 刺激肝、肾和骨骼肌等组织合成 IGF-1, 而 IGF-1 又能介导 GH 的促生长作用, IGFBP 通过与 IGF-1 的结合, 调节其在体内的分布及清除速度, 从而在另一个层面上起着调节作用。因此, GH、IGF-1 和 IGFBP 共同构成一个轴, 调节机体的合成及分解代谢, 最终发挥生物学作用。

二、GH/IGF-1 轴与肾脏的关系

GH/IGF-1 轴主要包括 GH、GHR、IGF-1、IGF-1 受体和 IGFBPs 等成分。早在 1949 年, White 等在犬的研究中发现垂体产生的 GH 可以增加肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 和肾血浆流量 (renal plasma flow, RPF)。在人体中这一结论于 1962 年被证实。目前已清楚 GH 所引起的 GFR 和 RPF 的升高并不是由于 GH 的直接作用, 而是由 GHR 及 IGF-1 所介导。GHR 主要表达于肾小球的足细胞以及近端肾小管上皮细胞, 而在髓袢升支粗段的小管上皮细胞表达较少。研究表明, 肾脏组织中不仅存在 IGF-1 受体, 而且还是 IGF-1 的一个重要合成部位, IGF-1 通过肾组织 GHR 作用于肾脏而影响其代谢及功能。在正常情况下, 局部产生的 IGF-1 所导致的旁分泌或自分泌对于 GH 的肾脏作用可能比由 GH 所介导的肝脏产生的循环 IGF-1 的作用更为重要。IGF-1 主要表达在肾小球、近端肾小管以及集合管。IGF-1 受体及 IGFBPs 主要在髓袢升支粗段的小管上皮细胞。研究还发现在肾小球系膜细胞也表达 IGF-1 受体, 主动参与入球与出球小动脉血流的调节。总之, GH/IGF-1 轴在调节肾脏细胞的增生和肥大以及调节肾血流量及 GFR 等方面发挥着重要的作用^[6,8-9]。

三、糖尿病时 GH/IGF-1 轴的变化

糖尿病患者存在 GH/IGF-1 轴的紊乱, 其机制较为复杂, 而且发生在下丘脑、垂体、靶组织等多个层次。糖尿病主要的发病机制是体内胰岛素分泌绝对或相对不足, 结果表现为血糖增高。高血糖引起 GH 分泌调节异常。研究显示, 垂体在高血糖时对生长激素释放激素反应比血糖正常时更敏感, 导致 GH 的分泌增加, 循环中高浓度的 GH 还能激活肾素血管紧张素系统, 肾素又能促进 GH 的分泌^[10-11]。另外, 高血糖抑制 IGF-1 的合成和释放, 同时阻断了 GH 对 IGF-1 合成的促进作用。糖尿病患者体内胰岛素水平的异常也参与了 GH/GHI-1 轴的紊乱。胰岛素可通过各种途径调节 IGF-1 的产生、生物活性以及生物利用度。在糖尿病患者循环中 IGF-1 和 IGFBP-3 水平明显降低^[12]。

在胰岛素缺乏状态下, 会引起 IGF-1 生物活性下降, 由于 GH/IGF-1 轴存在反馈调节作用, 低 IGF-1 水平从而刺激下丘脑垂体分泌 GH, 导致 GH 的分泌的进一步增加。在糖尿病患者体内, 循环中 GH 的浓度明显增高, 但是其生物学作用以及对药物的敏感性显著下降, 表明在糖尿病患者体内存在 GH 的抵抗。正常情况下循环中高浓度的 GH 可以促进肝脏 GHR 的合成。但是在 1 型糖尿病啮齿类动物模型中, 肝脏 GHR 和 GHBP 表达却明显降低, 说明肝内存在 GHR 合成异常。循环中 GHBP 是反映肝脏 GHR 的一个标志物。研究证实不管是儿童还是成人 1 型糖尿病患者当中, 循环中的 GHBP 水平明显降低。另外, 1 型糖尿病患者长期的慢性低胰岛素血症可以增加肝脏 IGFBP-1 生产^[6]。血清中的 IGFBPs 尤其是 IGFBP-1 的增加可以抑制 IGF-1 的生物学作用。糖尿病患者体内 GH/IGF-1 轴各组分之间相互影响, 形成恶性循环, 最后导致机体一系列的病态改变, 促进疾病的发生发展。

四、GH/IGF-1 轴与 DN 动物研究

早在上世纪九十年代, 研究者在动物模型中就观察到 GH 在 DN 的发生发展中发挥着重要的作用。研究者们利用在糖尿病患者体内存在 GH 分泌增多这一异常的现象, 故采用高表达 GH 的转基因模型小鼠观察肾脏的改变, 结果发现循环中持续高表达 GH 可以导致肾小球的肥大, 蛋白尿, 最后进展为肾小球硬化^[13]。后有学者在链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病小鼠模型中, 通过降低循环中 GH 的浓度、敲除 GHR 或阻断 GH 与 GHR 结合等手段减少 GH 的作用, 可以显著改善肾脏的肥大, 延缓 DN 的进展^[14]。另外研究者给予 STZ 糖尿病大鼠生长抑素类似物 SMS 201-995 干预后发现可以显著降低模型鼠尿蛋白排泄率及肾脏肥大, 肾小球的高滤过状态得到缓解。同样在非肥胖型糖尿病小鼠模型给予 GH 拮抗剂 PTR-3173 也得到类似于上述的研究结果。在 DN 中 GH 是通过怎样的途径发挥作用的呢? 有学者通过 GHR 基因敲除的小鼠与 GHR 杂合子小鼠相比较发现肾脏的损伤程度明显减轻, 主要表现在肾小球体积、系膜基质增加的面积以及肾小球硬化等病理损伤得到改善。但是另外一些学者认为 DN 中 GH 还是主要通过 IGF-1 发挥作用的。在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中, 给予长效的生长抑素类似物奥曲肽注射液进行干预后, 可以有效地降低肾脏 IGF-1 含量以及抑制肾脏的肥大^[15]。在 1 型糖尿病的啮齿动物模型中, GHR 拮抗剂 G120K-聚乙二醇可以防治肾脏的肥大, 降低蛋白尿及肾组织中 IGF-1 的含量^[16]。这些研究表明, 在 DN 中存在 GH/IGF-1 轴的紊乱, 采取积极的干预措施可以有效地改善或逆转 DN 的进展。但是 GH/IGF-1 轴介导 DN 损伤的机制比较复杂, 目前尚未完全明了, 有待于进一步研究。

五、GH/IGF-1 轴与 DN 临床研究

DN 临床研究发现, GH/IGF-1 轴与高 GFR、肾脏肥大、微量白蛋白尿、肾小球硬化密切相关。研究证实给健康志愿者每日注射 GH 一周, 观察到 GFR 和 RPF 明显的增加。有研究者对肢端肥大症患者手术切除垂体腺瘤后体内 GH 含量降低, 随后可以观察到 GFR 下降至正常水平, 肾脏体积恢复正常。这些现象与胰岛素依赖的糖尿病患者早期的肾脏损伤相似。给 1 型

糖尿病患者使用生长抑素类似物 SMS 201-995 可以改善高 GFR 状态。另一项临床研究显示, 给 1 型糖尿病患者皮下注射奥曲肽 12 周, 与安慰剂组相比也得到相似的结果。但是延长治疗时间并没有观察到更多的疗效^[6]。以上研究表明, GH 与 DN 早期表现高 GFR 和 RPF、肾脏肥大等的发生发展, 阻断 GH 后可以逆转 DN 的早期病变。但是糖尿病患者什么时候开始对 GH 进行干预、干预多长时间临床获益最大以及阻断 GH 后是否带来其他的一些不良反应等问题并没有定论, 有待于大样本多中心的长期临床研究进一步阐明。

六、GH/IGF-1 轴在 DN 足细胞损伤中的作用

DN 的发病机制十分复杂。近年来, 随着对足细胞的研究和认识逐渐深入, 足细胞损伤在 DN 发病中的作用得到认同, 被认为是引起 DN 蛋白尿和肾小球硬化的关键因素^[17-18]。足细胞被覆于基底膜最外侧, 是肾小球滤过膜最后也是最重要的屏障。当足细胞受到刺激引起损伤时, 主要表现为足细胞骨架蛋白的重构以及足细胞数目减少和(或)足突融合, 进而导致足细胞受损, 蛋白尿出现^[19-20]。肌动蛋白丝是足细胞骨架蛋白的重要组成部分, 研究证实 SH2-B1 β 调控肌动蛋白的交联, 进而诱导足细胞骨架蛋白重构, 影响足细胞的功能^[21]。在鼠和人的足细胞系给予 GH 干预, 观察到 JAK2 衔接蛋白 SH2-B1 β 的重新分布。另有学者证实了 GH 可以增加足细胞内活性氧的高表达以及诱导足细胞骨架蛋白的重构^[8]。学者们对 GH 导致足细胞损伤的信号转导通路也有初步的研究, 认为 JAK2、IRS-1、Shc、ERKs、PI3K 以及 Akt 等参与其中, GH 可以诱导上述蛋白的磷酸化, 随后发生一系列的生物化学事件, 导致足细胞损伤, 产生蛋白尿^[8]。GH 不仅可以导致足细胞骨架蛋白的重构, 还可以导致足细胞数目减少和/或足突融合^[22]。GH 基因转染的小鼠与野生型的小鼠相比蛋白尿明显增加, 其机制可能是通过整联蛋白相关激酶 (integrin-linked kinase, ILK) 介导的。ILK 是丝氨酸苏氨酸激酶, 是足细胞黏附在肾小球基底膜的关键分子^[23]。在嘌呤霉素/阿霉素诱导的足细胞损伤模型中, ILK 可以诱导 β -连环蛋白迁移至细胞核, 与新合成的淋巴增强因子共区域化, 抑制 E-钙蛋白和 CD2AP 等裂孔隔膜蛋白的表达, 导致足细胞脱落。在足细胞应激的状态下, ILK 活化后可以上调 MMP-9 的表达。而 MMP-9 是通过基底膜的主要成分 IV 胶原降解。研究显示 GH 依赖的 SIP1 表达增加, 而 SIP1 抑制 E-钙蛋白的表达^[24]。另外 GH 可以上调 ZEB2 蛋白的表达, ZEB2 与 E-钙蛋白结合后可以阻止 GH 对 E-钙蛋白的作用^[25]。另有研究显示, 高糖状态下 GH 可以通过 Akt/mTOR 信号通路诱导足细胞的凋亡^[6]。

以上研究均提示, 糖尿病时足细胞可能是 GH 的作用靶点^[26], 在 DN 中 GH 可能是足细胞损伤发生发展的重要机制之一。

七、小结

近十余年的动物模型及临床研究证实, GH/IGF-1 轴在 DN 的发生发展中发挥着重要作用。大部分研究表明, 糖尿病时高浓度的 GH 是导致早期 DN 损伤的关键因素, 并且足细胞可能是其作用的主要靶细胞。因此, GH 拮抗剂有望成为治疗或预防早期 DN 的药物。但是这些药物的有效性和安全性有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ, et al. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87: 4-14.
- [2] Plum LA, Zella JB. Vitamin D compounds and diabetic nephropathy. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 523: 87-94.
- [3] Murray PG, Clayton PE. Endocrine control of growth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163: 76-85.
- [4] Berryman DE, Glad CA, List EO, et al. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9: 346-356.
- [5] Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*, 2009, 30: 152-177.
- [6] Kumar PA, Brosius FC, Menon RK. The glomerular podocyte as a target of growth hormone action: implications for the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7: 50-55.
- [7] Livingstone C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125: 265-280.
- [8] Reddy GR, Pushpanathan MJ, Ransom RF, et al. Identification of the glomerular podocyte as a target for growth hormone action. *Endocrinology*, 2007, 148: 2045-2055.
- [9] Janjua HS, Mahan JD. Growth in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18: 324-331.
- [10] Shih KC, Hsieh SH, Kwok CF, et al. Effect of growth hormone on dawn phenomenon in patients with type 2 diabetes. *Growth Factors*, 2013, 31: 66-73.
- [11] Jennifer LW, Christine MB. Growth hormone exacerbates diabetic renal damage in male but not female rats. *Biol Sex Differ*, 2013, 4: 12.
- [12] Higgins MF, Russell NE, Crossey PA, et al. Maternal and fetal placental growth hormone and IGF axis in type 1 diabetic pregnancy. *PLoS One*, 2012, 7: e29164.
- [13] Yang CW, Striker LJ, Pesce C, et al. Glomerulosclerosis in mice transgenic for native or mutated bovine growth hormone gene. *Kidney Int Suppl*, 1993, 39: S90-94.
- [14] Thirone AC, Scarlett JA, Gasparetti AL, et al. Modulation of growth hormone signal transduction in kidneys of streptozotocin-induced diabetic animals: effect of a growth hormone receptor antagonist. *Diabetes*, 2002, 51: 2270-2281.
- [15] Li W, Zhu LH, Wang EB, et al. Effect of two human growth hormone receptor antagonists on glomerulosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 490-495.
- [16] Landau D, Segev Y, Afargan M, et al. A novel somatostatin analogue prevents early renal complications in the nonobese diabetic mouse. *Kidney Int*, 2001, 60: 505-512.
- [17] Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy C. The podocyte in diabetic kidney disease. *Scientific World Journal*, 2009, 9: 1127-1139.
- [18] Yang H, Zhao B, Liao C, et al. High glucose-induced apoptosis in cultured podocytes involves TRPC6-dependent calcium entry via the RhoA/ROCK pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434: 394-400.
- [19] Han H, Wang Y, Li X, et al. Novel role of NOD2 in mediating Ca²⁺ signaling: evidence from NOD2-regulated podocyte TRPC6 channels in hyperhomocysteinemia. *Hypertension*, 2013, 62: 506-511.
- [20] 杨绪枫, 汪年松. 血管内皮生长因子与糖尿病肾病研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 87: 262-271.
- [21] Rider L, Tao J, Snyder S, et al. Adapter protein SH2B1 β cross-links actin filaments and regulates actin cytoskeleton. *Mol Endocrinol*, 2009, 23: 1065-1076.
- [22] Brosius FC 3rd, Alpers CE, Bottinger EP, et al. Mouse models of diabetic

- nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 2503-2512.
- [23] Teixeira Vde P, Blattner CE, Li M, et al. Functional consequences of integrin-linked kinase activation in podocyte damage. *Kidney Int*, 2005, 67: 514-523.
- [24] van Grunsven LA, Michiels C, Van de Putte T, et al. Interaction between Smad-interacting protein-1 and the corepressor C-terminal binding protein is dispensable for transcriptional repression of E-cadherin. *J Biol Chem*, 2003, 278: 26135-26145.
- [25] Kumar PA, Kotlyarevska K, Dejkmaron P, et al. Growth hormone (GH)-dependent expression of a natural antisense transcript induces zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2) in the glomerular podocyte: a novel action of gh with implications for the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Biol Chem*, 2010, 285: 31148-31156.
- [26] Nakagawa T. Is endothelial dysfunction more deleterious than podocyte injury in diabetic nephropathy? *Kidney Int*, 2013, 83: 1202-1203.

(收稿日期: 2013-10-24)

(本文编辑: 张志巍)

宋志霞, 张晓良. 生长激素-胰岛素样生长因子-1轴在糖尿病肾病发生发展中的作用 [JCD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(23): 10842-10845.

