

文章编号:1005-2224(2009)02-0145-03

肝细胞生长因子及其受体与肾脏疾病

丁文捷 综述,孙书珍 审校

中图分类号:R72 文献标志码:B

关键词:肝细胞生长因子;c-met;肾脏疾病

Keywords:hepatocyte growth factor; c-met; renal disease

1984年,Russell等在大鼠血浆中发现一种可刺激大鼠肝脏DNA合成的阳离子交换剂多肽,并称之为肝细胞生长因子(HGF)。在随后的20余年中,人们对HGF的研究不断深入,目前认为HGF是一种多效性细胞因子,在促有丝分裂、细胞移动、血管生成、造血、抗凋亡、抗纤维化、修复组织损伤和抑制肿瘤细胞生长等多方面发挥重要生物学功能。在正常成年动物的所有器官中,HGF在肾脏的表达水平最高,约为肝脏的4倍,其受体c-met在肾脏中的表达水平也很高。近年来HGF及其受体在肾脏疾病中的作用受到了广泛关注。

1 HGF及其受体的来源、结构及生物学功能

1.1 HGF及其受体的来源 HGF主要由间质细胞产生,其受体c-met主要表达于上皮起源的细胞。二者来源广泛,正常组织除肾、肝外,还可表达于胰腺、小肠、甲状腺、脑、颌下唾液腺等多种器官,亦可表达于肺癌、胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤细胞。在正常肾脏,肾小球系膜细胞、内皮细胞、间质成纤维细胞及巨噬细胞均可表达少量HGF,其受体c-met则主要分布于肾小球上皮细胞、系膜细胞、内皮细胞及远曲小管和集合管,在某些情况下,如HGF刺激时,肾间质成纤维细胞也可表达低水平的c-met。文献[4]研究发现,在病理状态下将人类系膜细胞和单核细胞株共同培养,HGF的表达可较单纯系膜细胞增加4倍。

1.2 HGF及其受体的结构 HGF为异二聚体双链结构,由一条分子质量为69ku的 α 链和一条分子质量34ku的 β 链以二硫键连接而成。 α 链由一个N端发夹环和4个kringle结构域组成, β 链含有一个类丝氨酸蛋白酶区。c-met是一个酪氨酸激酶型受体,其前体是190ku的跨膜糖蛋白,被切割成50ku的 α 链和145ku的 β 链,以二硫键相连。c-met包含3个功能不同的结构域:一个大的糖基化

细胞外配体结合区、穿膜区、胞内区,前者由 α 链和 β 链的N端部分组成,后二者均由 β 链构成。HGF与c-met结合后,酪氨酸残基自动磷酸化,并引起酪氨酸激酶的活化,从而激活细胞内多个信号级联反应,信号分子相互偶联形成多种复合体,不同的复合体与c-met的不同位点结合,诱导相应的生物学效应。

1.3 生物学功能 HGF通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式作用于多种上皮源性细胞,如肝细胞、肾小管上皮细胞等,诱导细胞有丝分裂、刺激细胞移动、对抗细胞因子诱导的凋亡。对多种组织器官的生长发育有重要的生理调节功能:促进血管内皮细胞增生和新生血管形成,调节胶原纤维的合成,抑制炎症反应,舒张血管,营养神经,高浓度时还可抑制肿瘤细胞的生长^[2]。

在肾脏中,HGF是一种强的营养因子,其功能有:(1)促进肾组织形态发生及上皮细胞、内皮细胞生长,抑制肾脏上皮细胞凋亡,通过调节系膜细胞-上皮细胞、系膜细胞-内皮细胞间的相互作用维持肾脏的正常结构和功能。(2)在正常肾小球中减少转化生长因子 β (TGF- β)、IV型胶原的合成和表达,增加金属蛋白酶-2mRNA水平,以调节细胞外基质的转分化^[3]。(3)阻止肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮细胞选择蛋白等诱导的内皮细胞损伤,对内皮细胞具有靶向抗炎作用^[4]。(4)当肾脏受到中毒、缺血等急性损伤时,促进损伤细胞修复和再生,抑制小管细胞凋亡,刺激小管细胞增殖,保护肾脏功能^[5]。(5)在慢性肾脏疾病,中和TGF- β 的促纤维化作用,抑制 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,促进细胞外基质(ECM)降解,延缓肾功能恶化。

2 HGF及其受体与肾脏疾病

2.1 急性肾功能衰竭(ARF) 在急性缺血、氯化汞中毒或叶酸诱导的ARF动物模型及ARF患者中,均发现HGF和c-met在急性期表达明显增加,随着肾功能的改善,HGF水平逐渐下降^[5-7]。Dai等^[8]在叶酸所致的ARF大鼠中加入外源性rHGF发现,肾小管上皮细胞DNA合成增加,坏死肾组

作者单位:山东大学附属省立医院儿科肾脏风湿免疫科,济南250021

通讯作者:孙书珍,电子信箱:ssztml@163.com

织的修复加速。Franquesa等^[9]在ARF大鼠肾脏直接电转移人HGF基因,证实HGF可有效改善缺血所致的急性肾功能衰竭。最新研究还发现,中和ARF大鼠的HGF不仅抑制小管细胞增殖,还可导致肾组织缺氧及间质细胞衍生因子-1(SDF1)表达上调,SDF1介导骨髓衍生细胞(BMDC)趋化性移入肾小管,而BMDC也是促进组织再生的重要因子;相反,再次给予重组HGF后,以上情况逆转^[10]。上述实验结果表明,ARF时HGF可有效促进固有小管细胞的增殖,修复受损肾组织,改善组织缺氧情况,促进肾功能恢复,但同时也间接抑制了BMDC向肾小管的转移,其具体剂量关系尚有待进一步的研究。

2.2 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 肾脏肥大、肾小球基底膜增厚、系膜增厚和细胞外基质(ECM)沉积是DN的基本病变。HGF可在高血糖作用的不同时期通过纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活抑制物(PA/PAI)系统调节ECM的降解以保护肾脏^[11]。在DN发展过程中,TGF- β 可导致基底膜增厚、ECM过度沉积,引起肾小球硬化,而 α -SMA一方面诱导系膜细胞活化,产生TGF- β ,另一方面激活肌成纤维细胞,使DN向肾小球硬化、间质纤维化进展。实验表明,静脉给予HGF可有效抑制链脲佐菌素所致糖尿病大鼠肾脏TGF- β 的表达,同时 α -SMA在DN肾脏的表达也减少至50%以上^[12]。此外,HGF还能作为一种抗氧化剂保护肾脏防止高糖环境介导的氧化应激损伤,降低与肾小球肥大相关的高肾小球滤过率,及增强胰岛 β 细胞功能,从而减轻DN的症状^[12-13]。尽管如此,也曾有实验发现连续18d给予糖尿病大鼠HGF治疗,其内生肌酐清除率降低,且尿中出现微量白蛋白,表明长期的高HGF水平可加速DN的进展,Laping等^[14]认为这可能是通过降低肾小球滤过率和促ECM积聚造成的。

2.3 肾脏纤维化 目前HGF已是公认的肾脏纤维化负向调控因子,其延缓肾纤维化的主要机制如下。(1)调节ECM的产生和降解:ECM主要由活化的系膜细胞和肌成纤维细胞产生,而基质金属蛋白酶及其抑制物(MMP/TIMP)和PA/PAI是调节ECM降解的主要酶系,HGF可抑制系膜细胞、肌成纤维细胞的活化,增加MMP-2、MMP-9的表达,减少TIMP-2、PAI-1的表达,从而防止ECM过度产生,促进其降解^[15]。(2)阻断小管上皮细胞-肌成纤维细胞转化(EMT)的发生:HGF不仅能直接作用维持小管上皮细胞表型,还可抑制酪氨酸蛋白激酶表达 α -SMA,通过介导Smad辅阻遏物SnoN基因的表达对抗TGF- β 的Smad信号转导机制,从而间接抑制EMT^[16]。(3)减轻炎症反应:在给予慢性肾脏疾病模型鼠输注重组HGF的研究发现,HGF可解除单核细胞对TNF- α 活化的单层内皮的粘着,抑制内皮细胞E选择蛋白的表达,该作用基于抑制NF- κ B基因的活化及其下游内皮炎症^[16]。(4)促进肾脏固有细胞增殖、修复,抑制其凋亡:HGF为促有丝分裂因子,在急慢性肾脏疾病中均可促进小管细胞增殖,加速损伤修复,在肾脏纤维化过程中,凋亡可造成上皮细胞丢失、毛细胞血管崩溃、小管萎缩等。HGF

可通过PI-3K/AKT途径,增强MMP的表达等抑制细胞凋亡^[17]。

2.4 肾脏肿瘤 目前认为HGF受体c-met的酪氨酸蛋白酶链的种系基因突变是遗传性乳头状肾细胞癌1型的发病原因。有研究发现,HGF激活抑制剂(HAI)-1、2均表达于肾小管上皮细胞,在肾细胞癌的肿瘤及其临近肾组织中HAI-2表达下调,而HGF激活剂(HGFA)及c-met表达增强^[18]。体外实验证明,给予HAI-2和(或)met信号抑制剂可对乳头状肾细胞癌、肾透明细胞癌产生治疗作用^[19]。最近,Tanimoto等^[20]通过对肾透明细胞癌患者血清HGF检测发现,血清HGF水平与临床阶段及肿瘤等级显著相关,且高血清HGF患者较低HGF患者生存率显著降低,从而认为HGF可作为肾透明细胞癌的诊断和预后指标。

2.5 紫癜性肾炎(HSPN) Nishida等^[21-22]在对IgA肾病、HSPN等多种肾脏疾病患者血清HGF水平的检测中并未发现HSPN患者血清HGF水平的升高,但检测过敏性紫癜(HSP)患者血清HGF水平时却发现,急性期HSP患者(14例中有3例伴有镜下血尿和微量蛋白尿)血清HGF水平显著高于健康对照组和恢复期HSP患者。以上说明HGF在HSP患者肾脏受累前后的表达是有明显变化的,但其具体变化过程及其机制尚不清楚。最新研究还发现,于HSPN急性期行肾活检,伴新月体形成的患者肾小球c-Met的表达显著高于不伴新月体形成者,于(5.3 \pm 2.2)个月后行第2次肾活检,预后较差的患者肾小球c-met表达低于预后较好的患者,表明肾小球c-met的表达可能与HSPN患儿肾损伤的进展无关^[23]。但c-met如此变化的原因尚未可知,且c-met毕竟是HGF的受体,而非HGF,关于HGF及其受体在HSPN发生、发展中的作用,仍有必要进行进一步的研究。

2.6 肾切除和肾移植 肾部分切除的大鼠残肾HGF表达迅速增加,诱导其肾脏的补偿性生长。肾移植患者肾间质及小管上皮细胞HGF mRNA表达增加,提示发生排斥反应^[24]。在慢性肾移植肾中,HGF亦可发挥其改善缺血、抗炎、抗纤维化等作用^[25]。

3 小结

综上所述,HGF作为一种多功能的细胞因子,不仅在正常肾脏的生长发育中发挥重要作用,且在多种肾脏疾病中通过多种方式减轻肾脏损伤,维持肾脏的正常结构和功能。但同时,HGF仍有许多生物学机制和功能尚未明确,其在肾脏肿瘤、HSPN等肾脏疾病中的作用还需继续探索,其在临床治疗上的应用价值亦值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] Koyama T, Hora K, Ako S, et al. Expression of hepatocyte growth factor is induced by the interaction between human mesangial cells and monocytes [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2003, 94(4): 146-153.
- [2] Hayashi Y, Kawazoe Y, Sakamoto T, et al. Adenoviral gene transfer of hepatocyte growth factor prevents death of injured adult mo-

- toneurons after peripheral nerve avulsion[J]. *Brain Res*, 2006, 1111(1):187-195.
- [3] Esposito C, Parrilla B, De Mauri A, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) modulates matrix turnover in human glomeruli [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6):2143-2150.
- [4] Gong R, Rifai A, Dworkin LD. Anti-inflammatory effect of hepatocyte growth factor in chronic kidney disease: targeting the inflamed vascular endothelium [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9):2464-2473.
- [5] Yamasaki N, Nagano T, Mori-Kudo I, et al. Hepatocyte growth factor protects functional and histological disorders of HgCl₂-induced acute renal failure mice [J]. *Nephron*, 2002, 90(2):195-205.
- [6] Vijayan A, Martin DR, Sadow JL, et al. Hepatocyte growth factor inhibits apoptosis after ischemic renal injury in rats [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(2):274-278.
- [7] Liu Y, Tolbert EM, Lin L, et al. Up-regulation of hepatocyte growth factor receptor: an amplification and targeting mechanism for hepatocyte growth factor action in acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 1999, 55(2):442-453.
- [8] Dai C, Yang J, Liu Y. Single injection of naked plasmid encoding hepatocyte growth factor prevents cell death and ameliorates acute renal failure in mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(2):411.
- [9] Franquesa M, Alperovich G, Herrero-Fresneda I, et al. Direct electrotransfer of hHGF gene into kidney ameliorates ischemic acute renal failure [J]. *Gene Ther*, 2005, 12(21):1551-1558.
- [10] Ohnishi H, Mizuno S, Nakamura T. Inhibition of tubular cell proliferation by neutralizing endogenous HGF leads to renal hypoxia and bone marrow-derived cell engraftment in acute renal failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(2):326-335.
- [11] 牟姗,张庆怡,赵涵芳,等.高糖刺激人肾脏成纤维细胞肝细胞生长因子和c-met的表达及其意义[J].*中华内分泌杂志*, 2002, 18(4):260-262.
- [12] Dai C, Yang J, Bastacky S, et al. Intravenous administration of hepatocyte growth factor gene ameliorates diabetic nephropathy in mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(10):2637-2647.
- [13] Li H, Jiang T, Lin Y, et al. HGF protects rat mesangial cells from high-glucose-mediated oxidative stress [J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(5):519-530.
- [14] Laping NJ, Olson BA, Ho T. Hepatocyte growth factor: a regulator of extracellular matrix genes in mouse mesangial cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(7):847-853.
- [15] Gong R, Rifai A, Tolbert EM, et al. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12):3047-3060.
- [16] Liu Y, Yang J. Hepatocyte growth factor: new arsenal in the fights against renal fibrosis? [J]. *Kidney Int*, 2006, 70:238-240.
- [17] Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. HGF as a renotropic and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease [J]. *Front Biosci*, 2008, 13:7072-7086.
- [18] Yamauchi M, Kataoka H, Itoh H, et al. Hepatocyte growth factor activator inhibitor types 1 and 2 are expressed by tubular epithelium in kidney and down-regulated in renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2004, 171:890-896.
- [19] Morris MR, Gentle D, Abdulrahman M. Tumor suppressor activity and epigenetic inactivation of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2/SPINT2 in papillary and clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4598-4606.
- [20] Tanimoto S, Fukumori T, El-Moula G, et al. Prognostic significance of serum hepatocyte growth factor in clear cell renal cell carcinoma: comparison with serum vascular endothelial growth factor [J]. *J Med Invest*, 2008, 55(1-2):106-111.
- [21] Nishida M, Kawakatsu H, Ishiwari K, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with renal diseases [J]. *Am J Nephrol*, 1999, 19(4):509-512.
- [22] Nishida M, Kawakatsu H, Ishiwari K, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in Henoch-Schönlein purpura [J]. *Pediatr Int*, 1999, 41(5):474-476.
- [23] Kawasaki Y, Imaizumi T, Matura H, et al. Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(6):913-919.
- [24] Vargas GA, Hoefflich A, Jehle PM. Hepatocyte growth factor in renal failure: promise and reality [J]. *Kidney Int*, 2000, 57(4):1426-1436.
- [25] Herrero-Fresneda I, Torras J, Franquesa M, et al. HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(2):238-2340.

2008-07-13 收稿 2008-11-21 修回 本文编辑:王利鹏

继续医学教育专栏

2008年继续医学教育学分证书开始发放

凡参加我刊2008年继续医学教育学习并已寄回答题卡的读者,请于2009年3月31日前通过邮局将学习手续费(人民币100元)寄至:沈阳市和平区南京南街9号5层,邮编110001,《中国实用儿科杂志》编辑部李建国收(电话:024-23866457)。款到后我们会将学分证书邮寄给您。

本刊编辑部