

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0038-05

肾脏疾病专题·综述

血栓调节蛋白抑制慢性肾脏病微炎症的 机制研究进展*

诸斌, 李贞, 李臻, 陈伟琴, 殷红梅, 胡晓波

(上海中医药大学附属龙华医院 检验科, 上海 200030)

摘要: 慢性肾脏病患者体内普遍存在一种微炎症状态, 这种持续存在的炎症状态会进一步加重肾脏损伤。如何改善慢性肾脏病患者的微炎症状态是当今国内外研究关注的热点之一。而与肾脏血管内皮受损密切相关的血栓调节蛋白是调控体内多种生理反应的关键位点, 具有抗凝、抗炎、保护内皮细胞及维持血管稳态的功能, 可为慢性肾脏病抗炎治疗提供新的思路。因此, 该文就血栓调节蛋白抑制慢性肾脏病微炎症的机制展开综述。

关键词: 肾病; 慢性病; 血栓调节蛋白; 炎症

中图分类号: R692

文献标识码: A

Mechanisms of thrombomodulin inhibiting micro-inflammation in chronic kidney disease*

Bin Zhu, Zhen Li, Zhen Li, Wei-qin Chen, Hong-mei Yin, Xiao-bo Hu

(Department of Clinical Laboratory, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract: A state of micro-inflammation is common in patients with chronic kidney disease, and the persistent presence of micro-inflammation can further aggravate renal damage. How to improve the micro-inflammatory state of chronic kidney disease patients is one of the hot spots of research at home and abroad. Thrombomodulin, which is closely related to the damage of renal vascular endothelium, is the key to regulating various physiological reactions, and plays a role in anticoagulation, anti-inflammation, endothelial cell protection and vascular homeostasis maintenance, providing a new target for the anti-inflammatory treatment of chronic kidney disease. Therefore, this article reviews the mechanisms of thrombomodulin inhibiting micro-inflammation in chronic kidney disease.

Keywords: thrombomodulin; chronic kidney disease; micro-inflammation

近年来慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已成为全球性公共卫生问题之一。我国CKD患病率约为10.8%^[1], 国外调查显示全球CKD患病率约为13.4%^[2]。控制不良的CKD患者可能会进展为终末期肾病, 不仅严重影响患者生活质量, 而且

会加重家庭、社会经济负担。CKD患者体内普遍存在一种低强度、持续性炎症状态, 这种情况称为微炎症状态, 是增加终末期肾病患者病死率的重要原因^[3-4]。如何改善CKD患者微炎症状态是当今国内外研究关注热点之一。而凝血调节蛋白

收稿日期: 2020-07-18

* 基金项目: 上海市科委科研计划项目 (No: 17DZ1930305); 上海中医药大学附属龙华医院国家中医临床研究基地龙医学者育苗计划 (No: LYTD-66)

[通信作者] 胡晓波, E-mail: huxiaobo@vip.sina.com

(Thrombomodulin, TM)是一种具有抗炎功能的跨膜糖蛋白,可调控机体内的相关通路,抑制炎症状态,为CKD抗炎治疗提供了新的思路。

1 CKD患者微炎症状态

微炎症是由非致病微生物感染引起的低强度、慢性、持续性、显性炎症状态,其特征是全身循环中炎症细胞因子轻度持续升高。机体在各种化学物质(补体、免疫复合物、内毒素等)刺激下,单核巨噬细胞系统被激活,持续性、低浓度释放炎症细胞因子与炎症相关蛋白。与细菌、真菌和病毒感染不同,其实质是一种轻微免疫性炎症^[5]。

微炎症状态经常出现在CKD患者中,引发CKD微炎症状态因素有很多,包括促炎症细胞因子产生、氧化应激、酸中毒、慢性和复发性感染、脂肪组织代谢障碍、肠道菌群失调^[6]。目前,微炎症诊断主要依赖于C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)等循环炎症生物标志物检测。

尽管微炎症状态没有明显临床症状,但在CKD病程进展中扮演不可忽略的角色。研究发现,CKD微炎症状态会破坏肾小球足细胞,导致通透性逐渐增强,加重肾小球硬化^[7]。此外,还会加速肾功能下降和CKD发展进程,造成不可逆的不良后果^[8]。

2 血栓调节蛋白

2.1 血栓调节蛋白概述

TM是由无内含子基因 *THBD* 编码的一种 I 型跨膜糖蛋白^[9],在血管内皮细胞中高表达。在体内有两种形式:一种形式存在于血管内皮细胞表面,称作为膜型 TM;另一种形式存在于体液中,如血液和尿液,是由于膜型 TM 经蛋白酶裂解脱落形成的一种可溶式状态^[10],称作可溶性血栓调节蛋白(sTM)。sTM 与血管内皮细胞损伤密切相关。KONG 等^[11]通过荧光共振能量转移技术,观察由过氧化氢引起人脐静脉血管内皮细胞受损释放 sTM 情况,发现随细胞与过氧化氢接触时间增加,在生

长培养基中释放的 sTM 含量增加,说明 sTM 含量越高血管内皮细胞损伤越重。

完整的 TM 由 5 个不同结构域组成,分别是 N 端凝集素样结构域,由 6 个表皮生长因子样重复序列结构域,富含丝氨酸-苏氨酸结构域,跨膜结构域和短胞质内尾端结构域。其中, N 端凝集素样结构域有强大的抗炎功能,可抑制 NF- κ B 炎症通路激活,干扰中性粒细胞黏附于内皮细胞。TM 是调控体内多种生理反应的关键位点,有抗凝、抗炎、保护内皮细胞及维持血管稳态的功能^[12]。

2.2 血栓调节蛋白在CKD中的临床意义

研究表明, sTM 水平与内皮损伤严重程度密切相关,是反映内皮细胞受损的一个血清学指标^[13]。相关研究进一步发现, CKD 患者 sTM 水平明显升高,且与肾功能严重程度呈正相关, CKD 分期越高, sTM 水平也越高,表明 sTM 与 CKD 内皮功能受损程度相关^[14]。影响 CKD 内皮功能的因素有很多,其中,炎症常是导致内皮细胞损伤的主要因素。sTM 与 CKD 炎症状态存在相关性,可作为评估 CKD 炎症程度一个血清学指标,并为 CKD 预后提供一定临床依据。SHARAIN 等^[15]研究了不同严重程度(CKD 2~4 期)患者(观察组)和正常研究对象(对照组)的 sTM、CRP、肿瘤坏死因子受体 I (TNFR1) 的变化,研究发现,观察组 sTM 较对照组升高,观察组 sTM 水平随病情严重程度逐渐升高,且该过程与 CRP、TNFR1 变化趋势基本一致, sTM 与 CRP、TNFR1 呈正相关。除 TNFR1 外, CKD 5 期患者肿瘤坏死因子受体 II (TNFR2) 也与 sTM 呈正相关。TNFR2 被认为是 sTM 独立预测因子^[16]。因此, sTM 有很强的评估和预测 CKD 微炎症状态潜能。

3 血栓调节蛋白在CKD中的抗炎机制研究进展

3.1 血栓调节蛋白抑制NF- κ B通路活化

CKD 患者存在广泛微炎症状态,持续炎症反应会破坏肾小球内皮细胞,坏死或受损肾小球内皮细胞会释放出高迁移率族蛋白 B1 (human high mobility group 1 protein, HMGB1),进一步加重炎症反应。HMGB1 是免疫细胞(包括巨噬细胞、单核细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、内皮细胞和

血小板)释放的一种核染色质结合蛋白^[17],可与晚期糖基化终产物受体(RAGE)、Toll样受体2(TLR2)和Toll受体4(TLR4)等细胞表面受体结合,这些细胞表面受体参与髓样分化因子(MyD88)依赖途径,最终导致NF- κ B通路活化,进一步释放促炎细胞因子和炎症相关受体^[18]。此外,NF- κ B通路活化会促进肾小球内皮细胞黏附因子(ICAM-1)表达上调,引起促炎细胞因子和中性粒细胞牢固黏附在肾小球内皮细胞,加重炎症反应,而且ICAM-1表达又会刺激NF- κ B通路活化,继而形成一种恶性循环^[19]。

TM能显著降低TLR2、TLR4基因表达水平,使MyD88水平明显降低,进一步抑制HMGB1-TLR-MyD88信号通路,防止NF- κ B通路活化,从而减轻肾脏炎症状态^[20]。sTM凝集素样结构域可与HMGB1结合,避免其与RAGE受体结合,防止进一步扩大炎症反应。TM还可抑制肾脏、尿液中ICAM-1的表达,以此来限制中性粒细胞、巨噬细胞浸润,以及炎症细胞转移和积聚,反向调节NF- κ B通路,从而保护肾小球内皮细胞^[21]。

3.2 血栓调节蛋白抑制补体激活

TM可调控C3a、C5a失活,达到抗炎效果。因补体异常活化导致大量补体沉积在肾小球足细胞和内皮细胞,从而产生一系列炎性介质,造成肾小球损伤和凋亡。C3a、C5a是补体激活产生的小片段,是促炎关键介质,该片段通过与特异性受体结合发挥广泛促炎作用^[22]。TM可与凝血酶结合生成TM-凝血酶复合物,这种复合物会诱导凝血酶激活的纤溶抑制物活化,其通过切割C3a、C5a缓激肽羧基末端精氨酸使两者失活^[23],抑制炎症细胞聚集和白细胞上调,从而起到抗炎作用。

在糖尿病肾病小鼠模型中,TM凝集素样结构域能抑制足细胞上C3激活,从而改善糖尿病肾病炎症反应^[24]。另外,TM有与补体因子H和C3b明显亲和力,能形成TM-补体因子H-C3b复合物,促使补体因子I介导C3b裂解为无活性iC3b,从而抑制补体激活。C3b失活使其无法形成C3转化酶,避免C3转化酶裂解C3产生更多活性物质破坏细胞膜^[25]。TM这一调控补体抗炎通路能减少补体的激活,减少炎症反应对足细胞内皮损伤,为今后CKD抗炎治疗提供了新思路。

3.3 血栓调节蛋白激活活化蛋白C

TM与凝血酶特异性结合可促进蛋白C活化,产生活化蛋白C(APC),APC生成量与TM呈正相关,并有强大抗炎活性。目前,TM调控APC发挥抗炎作用机制主要包括:①在CKD微炎症状态下,体内炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-8)显著增多,APC作用于足细胞蛋白酶激活受体2(PAR-2)来抑制单核细胞、巨噬细胞表达组织因子和释放多种炎症细胞因子,达到抗炎效果^[26];②APC直接切割足细胞蛋白酶激活受体3(PAR-3),诱导PAR-2和PAR-3二聚化,保护足细胞免受炎症攻击^[27];③CKD炎症是一种持续性、低微量炎症反应,免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)会不断地激活,组蛋白会从活化免疫细胞不断地释放,并选择性结合在Toll样受体,激活产生许多促炎细胞因子,APC通过裂解和灭活细胞外组蛋白发挥抗炎作用^[28];④慢性炎症时,炎症因子会诱导中性粒细胞胞外诱捕网生成过多,造成足细胞损伤,APC会与内皮细胞受体、巨噬细胞抗原-1结合,抑制中性粒细胞胞外诱捕网生成^[29]。

3.4 血栓调节蛋白抑制MAPK信号通路

在CKD微炎症状态下,炎症因子会不断产生并且扩散,机体大量免疫细胞会与其发生免疫应答反应。此时,C-jun氨基末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶激活,MAPK通路会产生一系列下游产物(如转化生长因子- β),破坏肾小球足细胞,导致肾小球硬化,且还会产生肾间质损伤^[30]。在炎症过程中,MAPK信号通路激活会抑制TM的表达和活性。研究发现,内皮细胞中肿瘤坏死因子 α 通过C-jun氨基末端激酶和p38途径诱导TM表达下调^[31]。然而,TM也能显著抑制MAPK信号通路,达到抗炎效果。TM通过抑制RAGE、PAR-3以及其他炎症受体,防止C-jun氨基末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶激活,减弱MAPK途径。此外,TM的N端凝集素样结构域通过抑制巨噬细胞、中性粒细胞在内皮细胞表面的浸润来降低p38丝裂原活化蛋白激酶磷酸化^[32]。TM与MAPK信号通路互相影响、互相作用,如何使TM在CKD中发挥抗炎作用,又尽可能减少MAPK信号通路对其影响,还需进一步研究。

综上所述,CKD患者普遍存在微炎症状态,

这种状态会持续存在,加重CKD进程,发展为终末期肾病。此外,微炎症还会增加血浆中部分凝血相关蛋白(如纤维蛋白原)浓度,使患者血栓形成风险更高^[33]。如何改善CKD患者微炎症状态是当今国内外研究热点之一。在CKD中TM通过抑制NF- κ B通路活化、抑制补体激活、抑制MAPK通路,并与凝血酶结合活化APC,从而起到抗炎作用,其在治疗CKD微炎症状态中有良好的应用前景,需要进一步深入探索。

参 考 文 献 :

- [1] ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] GLASSOCK R J, WARNOCK D G, DELANAYE P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls[J]. *Nature reviews Nephrology*, 2017, 13(2): 104-114.
- [3] 武一婷,张国胜,李东洋,等. CKD3~5期患者微炎症状态与瘦素、脂联素及生存质量关系研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(8): 701-703.
- [4] ESQUIVIAS-MOTTA E, MARTIN-MALO A, BUENDIA P, et al. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion improved microinflammation and endothelial damage compared with online-hemodiafiltration: a hypothesis generating study[J]. *Artificial Organs*, 2017, 41(1): 88-98.
- [5] TANG Y, PURKAYASTHA S, CAI D. Hypothalamic microinflammation: a common basis of metabolic syndrome and aging[J]. *Trends in Neurosciences*, 2015, 38(1): 36-44.
- [6] 刘钰,方敬爱. 慢性肾衰竭患者微炎症的研究概况[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(55): 52-53.
- [7] PECOITS-FILHO R, HEIMBÜRGER O, BÁRÁNY P, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(6): 1212-1218.
- [8] 洪丽萍,周晓玲,陈孟华. CKD非透析患者微炎症状态分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2010, 32(3): 348-351.
- [9] DITTMAN W A, MAJERUS P W. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant[J]. *Blood*, 1990, 75(2): 329-336.
- [10] TURNER R J, BLOEMENKAMP K W, BRUIJN J A, et al. Loss of thrombomodulin in placental dysfunction in preeclampsia[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2016, 36(4): 728-735.
- [11] KONG L Y, ZHU J M, WANG W, et al. Highly sensitive turn-on fluorescence detection of thrombomodulin based on fluorescence resonance energy transfer[J]. *Spectrochimica Acta Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2017, 173: 675-680.
- [12] LOGHMANI H, CONWAY E M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin[J]. *Blood*, 2018, 132(2): 148-158.
- [13] 苑姗姗,荣媛媛. 血栓调节蛋白与冠心病的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(4): 568-571.
- [14] BAO Y S, JIA X B, WANG D, et al. Characterization of soluble thrombomodulin levels in patients with stage 3-5 chronic kidney disease[J]. *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, 2014, 19(4): 275-280.
- [15] SHARAIN K, HOPPENSTEADT D, BANSAL V, et al. Progressive increase of inflammatory biomarkers in chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2013, 19(3): 303-308.
- [16] BATKO K, KRZANOWSKI M, GAJDA M, et al. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease[J]. *Cytokine*, 2019, 121: 154729.
- [17] YANG H, TRACEY K J. Targeting HMGB1 in inflammation [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2010, 1799(2): 149-156.
- [18] HIRANO H, YOSHIOKA T, YUNOUE S, et al. TLR4, IL-6, IL-18, MyD88 and HMGB1 are highly expressed in intracranial inflammatory lesions and the IgG4/IgG ratio correlates with TLR4 and IL-6[J]. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 2012, 32(6): 628-637.
- [19] TAKAHASHI H, SADAMORI H, TESHIGAWARA K, et al. Histamine inhibits high mobility group box 1-induced adhesion molecule expression on human monocytes[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 718(3): 305-313.
- [20] TACHIBANA S, IYODA M, MATSUMOTO K, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin attenuates anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in Wistar-Kyoto rats through anti-inflammatory effects[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(5): 774-782.
- [21] RAJASHEKHAR G, GUPTA A, MARIN A, et al. Soluble thrombomodulin reduces inflammation and prevents microalbuminuria induced by chronic endothelial activation in transgenic mice[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2012, 302(6): F703-F712.
- [22] PENG Q, LI K, SACKS S H, et al. The role of anaphylatoxins C3a and C5a in regulating innate and adaptive immune responses[J]. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 2009, 8(3): 236-246.
- [23] NAITO M, TAGUCHI O, KOBAYASHI T, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor protects against acute lung injury by inhibiting the complement system[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013, 49(4): 646-653.
- [24] WANG H, VINNIKOV I, SHAHZAD K, et al. The lectin-like domain of thrombomodulin ameliorates diabetic glomerulopathy via complement inhibition[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 108(6): 1141-1153.
- [25] HEURICH M, PRESTON R J, O'DONNELL V B, et al. Thrombomodulin enhances complement regulation through

- strong affinity interactions with factor H and C3b-Factor H complex[J]. *Thrombosis Research*, 2016, 145: 84-92.
- [26] MCDONNELL C J, SOULE E E, WALSH P T, et al. The immunoregulatory activities of activated protein c in inflammatory disease[J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2018, 44(2): 167-175.
- [27] MADHUSUDHAN T, WANG H, STRAUB B K, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 874-883.
- [28] 尹艳伟, 孟令波. 细胞外组蛋白负面作用研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(4): 576-579.
- [29] HEALY L D, PUY C, FERNANDEZ J A, et al. Activated protein C inhibits neutrophil extracellular trap formation in vitro and activation in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(21): 8616-8629.
- [30] 赵青, 万毅刚, 王朝俊, 等. CKD 肾组织炎症信号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(12): 1700-1704.
- [31] LIN S J, HSIEH F Y, CHEN Y H, et al. Atorvastatin induces thrombomodulin expression in the aorta of cholesterol-fed rabbits and in TNF alpha-treated human aortic endothelial cells[J]. *Histology and Histopathology*, 2009, 24(9): 1147-1159.
- [32] LIN W L, CHEN C C, SHI G Y, et al. Monocytic thrombomodulin promotes cell adhesion through interacting with its ligand, Lewis(y) [J]. *Immunology and Cell Biology*, 2017, 95(4): 372-379.
- [33] NUNNS G R, MOORE E E, CHAPMAN M P, et al. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: the role of fibrinogen[J]. *American Journal of Surgery*, 2017, 214(6): 1215-1218.

(李科 编辑)

本文引用格式: 诸斌, 李贞, 李臻, 等. 血栓调节蛋白抑制慢性肾脏病微炎症的机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 38-42.

Cite this article as: ZHU B, LI Z, LI Z, et al. Mechanism of thrombomodulin inhibiting micro-inflammation in chronic kidney disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 38-42.