

卵泡抑素样蛋白 1 在肾脏系统疾病中的保护作用*

宋杨一嫣 李文*

武汉大学人民医院药学部,湖北武汉 430061

关键词 卵泡抑素样蛋白 1; 肾脏疾病; 生物学功能

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230118

卵泡抑素样蛋白 1 (follistatin-like protein 1, FSTL1) 是新近发现的分泌型胞外糖蛋白,为细胞外基质蛋白家族成员,参与调控细胞增殖、迁移、凋亡和癌变等生物学过程^[1]。多种类型的间质细胞,包括内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、滑膜细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞和前体脂肪细胞等均可分泌 FSTL1^[1,2]。作为重要的糖化分泌蛋白,FSTL1 已被证实炎症性疾病、自身免疫性疾病、癌症和心脑血管疾病中具有重要作用^[3,4]。本文就 FSTL1 在肾脏疾病中的研究进展作一综述。

概述

FSTL1 的结构 1993 年 Shibamura 等^[5]从小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 中分离出一种分泌性糖蛋白,后经研究证实为细胞外基质蛋白家族成员,并被命名为 FSTL1。人 FSTL1 编码基因位于 3 号染色体长臂上(3q13.33),由 11 个外显子组成,全长约 60 kb。人和鼠 FSTL1 蛋白的分子量均为 35 kDa,二者在序列上具有 91% 的同源性,均由 308 个氨基酸组成,糖基化后的分子量约为 45 ~ 55 kDa。FSTL1 在结构上与 Follistatin 相似,均由细胞外钙离子结合结构域信号肽、卵泡抑素样结构域组成,但其功能和生物学特性与 Follistatin 有所不同。此外,其 C 末端含有与血友病因子同源性的结构域,作用机制不详。在胚胎时期,FSTL1 蛋白主要存在于间质细胞,在组织器官发育过程中具有重要作用。而在出生后,FSTL1 广泛存在于除造血细胞外的所有细胞,包括内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、滑膜细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞和前体脂肪细胞等,并且不同细胞分泌的 FSTL1 蛋白在功能上略有不同^[6,7]。

生物学功能 FSTL1 参与调控多种生物学活动,包括细胞增殖、分化、凋亡、自噬、能量代谢和癌

变等^[1,8]。尽管 FSTL1 具体的生物学作用尚未完全阐明,但研究发现其在心脑血管疾病、呼吸系统疾病、炎症性疾病、免疫系统疾病和恶性肿瘤等多种疾病的发生发展中起重要的作用^[2,4,9,10]。另外,FSTL1 基因敲除小鼠在出生后不久,就因多种呼吸、骨骼和泌尿系统疾病而死亡,提示 FSTL1 对于肺泡成熟、软骨形成和输尿管发育至关重要^[9]。在心血管系统,FSTL1 过表达可改善心肌梗死、心脏毒性药物和压力超负荷引起的心脏损伤,而抑制 FSTL1 表达可促进心肌细胞凋亡和坏死,加重心脏损伤^[2]。在内分泌和自身免疫性疾病,低水平的 FSTL1 与机体内分泌功能稳态密切相关,而高水平的 FSTL1 与干燥综合征、骨关节炎和类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的活动期和预后不良有关,FSTL1 过表达可增加促炎因子的表达,加快疾病进程^[10]。此外,在皮肤、肝脏和心脏等器官纤维化中,FSTL1 的表达显著增加,但在不同器官纤维化中的作用却存在差异性。另外,FSTL1 的表达水平及作用在不同肿瘤中存在着较大差异,在肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和结直肠癌等恶性肿瘤中,FSTL1 可以抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,促进肿瘤细胞凋亡^[4,11]。而在脑胶质细胞瘤、人黑色素瘤细胞和前列腺癌中,FSTL1 具有促进细胞增殖、侵袭和转移的作用,增加肿瘤细胞的耐化疗药能力^[11,12]。

信号通路 目前 FSTL1 的生物学功能尚未完全阐明,FSTL1 可以调控多种信号通路,主要包括:①转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1/Smad 信号通路。FSTL1 能够与 TGF- β 1-受体复合物相互作用,从而激活经典的 Smad 依赖性通路并发生应答反应,参与组织损伤与修复过程^[13]。② CD14/Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)4 信号通路。CD14 和 TLR4 主要参与机体先天性免疫反应,

* 基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助(No:2042021kf0100;No:2042021kf0127),湖北省重点实验室开放项目(No:2021KFY023)

* 通信作者:李文,E-mail:595790125@qq.com,湖北省武汉市武昌区解放路 238 号

通过特异性识别疾病相关分子模式,启动和放大炎症级联反应。当 FSTL1 与 CD14/TLR4 结合,通过上调促炎因子白细胞介素(interlukin, IL)-1、IL-6 和 IL-8 的分泌,触发炎症级联反应^[14]。③磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)信号通路。PI3K/Akt 是组织内调控细胞生长、增殖、凋亡及蛋白质合成的重要通路。在病理性缺血损伤条件下, FSTL1 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进一氧化氮释放,刺激血管新生^[15]。④骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)4 信号通路。BMP4 信号通路在调控细胞增殖以及组织器官发育方面具有重要作用。敲除 FSTL1 等位基因可增强 BMP4 信号,影响肺、骨骼和软骨的成型和发育,提示 FSTL1 在机体的发育过程中发挥重要作用^[9]。⑤AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路。作为维持细胞能量稳态的重要介质,AMPK 在细胞的生命活动,如增殖、生长、能量代谢、凋亡和自噬等过程中具有重要作用。FSTL1 通过激活 AMPK 通路,刺激心肌细胞和平滑肌细胞的能量代谢,改善快速起搏引起的心功能衰竭^[16]。⑥其他信号通路。FSTL1 还参与了其他信号通路的调控,包括雌激素受体^[17]、核转录因子 κ B(NF- κ B)^[18] 和激活蛋白 1(activator protein 1, AP-1)信号通路^[19]等。

FSTL1 与肾脏疾病

FSTL1 与肾脏缺血再灌注 肾脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion injury, IRI)是指短暂性肾脏缺血、缺氧后,在恢复血液灌注时肾脏损伤反而较缺血前加重的一种病理状态,常见于各种原因导致的失血、创伤、器官移植和休克等过程^[20]。IRI 是急性肾损伤最常见的病因之一,可导致肾脏结构和功能发生不可逆的损伤,包括肾小管上皮细胞损伤、肾动脉内皮功能障碍和水、钠的重吸收受损等。目前已知肾脏 IRI 的发生机制包括炎症反应、氧化应激损伤、自噬、钙超载、内质网应激和细胞凋亡等,这些因素相互作用,是引起肾衰竭的重要原因^[21]。在缺血/缺氧刺激的肾小管上皮细胞, FSTL1 过表达可以增强自噬通路和细胞活力,降低细胞凋亡;进一步研究表明,自噬激活剂雷帕霉素和自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤不影响 FSTL1 对肾小管上皮细胞的保护作用,提示 FSTL1 通过调控自噬,发挥肾脏保护作用^[22]。在血清剥夺条件下,过表达 FSTL1 可通过激活 PI3K/Akt 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric

oxide synthase, eNOS)信号,促进内皮细胞迁移和增殖,抑制细胞凋亡。而抑制 PI3K/Akt 和 eNOS 可抑制 FSTL1 过表达介导的促内皮功能,提示 FSTL1 通过激活 PI3K/Akt 和 eNOS 信号,参与 IRI 后的血管重建^[23]。亦有研究指出, FSTL1 通过延长间充质干细胞的存活和增殖,改善 IRI 引起的肾脏损伤^[24]。因此, FSTL1 可能是治疗肾脏 IRI 及其并发症的重要靶点。

FSTL1 与肾纤维化 肾纤维化是各种慢性肾脏疾病的共同病理改变,也是各种慢性肾病进展为肾衰竭的必经阶段。肾纤维化的主要特征是肾间质成纤维细胞的过度激活和细胞外基质的积聚,并逐渐替代实质组织,引起肾结构损伤和功能衰竭^[25]。在腹膜内叶酸注射和单侧输尿管结扎(unilateral ureteral obstruction, UUO)诱导的小鼠肾间质纤维化模型, FSTL1 的 mRNA 和蛋白表达均显著升高,且主要表达于肾小管上皮细胞和肾脏成纤维细胞。而中和抗体阻断 FSTL1 表达,可触发炎症反应,加重肾上皮损伤和纤维化^[26]。Hayakawa 等^[27]报告心脏特异性 FSTL1 缺陷可加重肾次全切除术引起的蛋白尿、肾小管间质纤维化和肾小球肥大。而过表达 FSTL1 可抑制氧化应激和炎症反应,改善蛋白尿、肾小管间质纤维化和肾小球肥大;而且 FSTL1 的抗纤维化效应与 AMPK 信号的激活有关,提示心脏产生的内源性 FSTL1 可以改善肾脏纤维化和肾功能损害。然而,由于不同来源的 FSTL1 在功能上可能受到细胞类型的影响,其对肾纤维化的具体作用仍有待进一步探讨。

FSTL1 与糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病微血管病变的肾脏表现,也是糖尿病最常见的慢性并发症之一,以微循环障碍表现为主,主要与肾小球增生及硬化有关,最终导致微血管结构受损,发展为终末期肾病^[28]。临床研究显示,糖尿病肾病患者血清 FSTL1 和 BMP4 表达均显著高于健康受试者和肾功能正常的糖尿病患者,提示血清 FSTL1 可能作为早期诊断糖尿病肾损害的生物标记物^[29]。在脉佐菌素诱导的小鼠糖尿病肾病模型中, BMP4 杂合子敲除小鼠的足细胞损伤和系膜基质扩张均明显减少,而 BMP4 过表达可诱导足细胞损伤和系膜基质扩张。作为 BMP4 信号的调节剂,推测 FSTL1 可能通过调控足细胞损伤和系膜基质扩张,参与糖尿病肾病的发病过程^[30]。此外, Niu 等^[31]研究也证实,敲低 FSTL1 表达可降低 TGF- β 、I 型胶原和 III 型胶原等纤维化标记物的表达,改善糖尿病引起的肾功能

损害。然而,FSTL1 的肾脏保护与糖尿病之间的具体作用机制仍有待研究。

FSTL1 与狼疮性肾炎 狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)患者最严重的并发症之一,以免疫复合物的沉积和炎性细胞浸润为主要病理特征^[32,33]。目前,狼疮性肾炎的发病机制尚未完全阐明,但众多研究者认为体液免疫和细胞免疫功能失调、免疫耐受损伤和补体激活等导致大量免疫复合物在肾脏内沉积是引起狼疮性肾炎发生的基本环节^[32,34]。临床资料显示,SLE 患者血清 FSTL1 含量明显高于健康受试者,且血清 FSTL1 水平与补体 C4 和 SLE 疾病活动指数呈正相关,而与抗双链 DNA 抗体水平和血小板计数呈负相关,提示 FSTL1 在 SLE 发病过程中具有重要作用^[35]。活动期和预后不良的 SLE 患者血清 FSTL1 含量也显著高于稳定期和预后良好的患者,表明检测 FSTL1 水平有助于指导 SLE 治疗和预后评估^[36]。

参考文献

- 1 Li W,Alahdal M,Deng Z,et al. Molecular functions of FSTL1 in the osteoarthritis[J]. Int Immunopharmacol,2020,83:106465.
- 2 Hu S,Liu H,Hu Z,et al. Follistatin-like 1: A dual regulator that promotes cardiomyocyte proliferation and fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2020,235(9):5893-5902.
- 3 Peters M,Meijs TA,Gathier W,et al. Follistatin-like 1 in cardiovascular disease and inflammation[J]. Mini Rev Med Chem, 2019,19(16):1379-1389.
- 4 Voutsadakis IA. A role for follistatin-like protein 1 (FSTL1) in colorectal cancer[J]. Ann Transl Med,2020,8(5):155.
- 5 Shibanuma M,Mashimo J,Mita A,et al. Cloning from a mouse osteoblastic cell line of a set of transforming-growth-factor-beta 1-regulated genes,one of which seems to encode a follistatin-related polypeptide[J]. Eur J Biochem,1993,217(1):13-19.
- 6 Wu M,Ding Y,Wu N,et al. FSTL1 promotes growth and metastasis in gastric cancer by activating AKT related pathway and predicts poor survival[J]. Am J Cancer Res,2021,11(3):712-728.
- 7 Wang B,Li J,Tian F. Downregulation of lncRNA SNHG14 attenuates osteoarthritis by inhibiting FSTL-1 mediated NLRP3 and TLR4/NF-kappaB pathway through miR-124-3p [J]. Life Sci, 2021, 270: 119143.
- 8 Wang Y,Zhang D,Liu T,et al. FSTL1 aggravates OVA-induced inflammatory responses by activating the NLRP3/IL-1beta signaling pathway in mice and macrophages [J]. Inflamm Res, 2021. Jul; 70(7):777-787.
- 9 Sylva M,Li V S,Buffing A A,et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis[J]. PLoS One, 2011,6(8):e22616.

- 10 Mattiotti A,Prakash S,Barnett P,et al. Follistatin-like 1 in development and human diseases[J]. Cell Mol Life Sci,2018,75(13):2339-2354.
- 11 张红,胡晓霞. 卵泡抑素样蛋白 1 与肿瘤的关系研究进展[J]. 广西医学,2018,40(02):195-198.
- 12 Su S,Parris AB,Grossman G,et al. Up-Regulation of follistatin-like 1 by the androgen receptor and melanoma antigen-A11 in prostate cancer[J]. Prostate,2017,77(5):505-516.
- 13 Zheng X, Qi C, Zhang S, et al. TGF-beta1 induces Fstl1 via the Smad3-c-Jun pathway in lung fibroblasts[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2017,313(2):L240-L251.
- 14 Wang B,Li J,Tian F. Downregulation of lncRNA SNHG14 attenuates osteoarthritis by inhibiting FSTL-1 mediated NLRP3 and TLR4/NF-kappaB pathway through miR-124-3p [J]. Life Sci, 2021, 270: 119143.
- 15 Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism[J]. J Biol Chem,2008,283(47):32802-32811.
- 16 Seki M,Powers J C,Maruyama S,et al. Acute and chronic increases of circulating FSTL1 normalize energy substrate metabolism in pacing-induced heart failure[J]. Circ Heart Fail,2018,11(1):e4486.
- 17 Wang Y,Li D,Xu N,et al. Follistatin-like protein 1: a serum biochemical marker reflecting the severity of joint damage in patients with osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther,2011,13(6):R193.
- 18 Zhang G,Jin C,Zhu Y,et al. Sulforaphene inhibits the progression of osteosarcoma via regulating FSTL1/NF-kappaB pathway [J]. Life Sci,2020,263:118485.
- 19 Bejjani F,Evanho E,Zibara K,et al. The AP-1 transcriptional complex: local switch or remote command? [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2019,1872(1):11-23.
- 20 葛勤敏,边帆,潘曙明. 脓毒症急性肾损伤研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):460-463.
- 21 Shiva N,Sharma N,Kulkarni Y A,et al. Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on in vitro and in vivo models[J]. Life Sci,2020,256:117860.
- 22 Yang W,Duan Q,Zhu X,et al. Follistatin-Like 1 Attenuates ischemia/reperfusion injury in cardiomyocytes via regulation of autophagy [J]. Biomed Res Int,2019,2019:9537382.
- 23 Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism[J]. J Biol Chem,2008,283(47):32802-32811.
- 24 Shen H,Cui G,Li Y,et al. Follistatin-like 1 protects mesenchymal stem cells from hypoxic damage and enhances their therapeutic efficacy in a mouse myocardial infarction model[J]. Stem Cell Res Ther, 2019,10(1):17.
- 25 Gu YY,Liu XS,Huang XR,et al. TGF-beta in renal fibrosis: triumphs and challenges [J]. Future Med Chem,2020,12(9):853-866.
- 26 翟芸芳,希布日,苗洋,等. 卵泡抑素样蛋白 1 在纤维化疾病中的作用研究进展[J]. 生命科学,2020,32(11):1205-1211.

27 Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, et al. Cardiac myocyte-derived follistatin-like 1 prevents renal injury in a subtotal nephrectomy model [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(3): 636-646.

28 贾莉, 陈鹏, 顾贤志. 氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作用[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 338-339.

29 Yang S, Dai H, Hu W, et al. Association between circulating follistatin-like-1 and metabolic syndrome in middle-aged and old population: A cross-sectional study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(2): e3373.

30 Fujita Y, Tominaga T, Abe H, et al. An adjustment in BMP4 function represents a treatment for diabetic nephropathy and podocyte injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13011.

31 Niu R, Nie Z T, Liu L, et al. Follistatin-like protein 1 functions as a

potential target of gene therapy in proliferative diabetic retinopathy [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(6): 8643-8664.

32 Wenderfer S E, Eldin K W. Lupus Nephritis [J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 87-99.

33 Anders H J, Saxena R, Zhao M H, et al. Lupus nephritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 7.

34 Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(6): 682-688.

35 莫丽莎, 魏强华, 李大为, 等. 系统性红斑狼疮患者血清卵泡抑素样蛋白 1 表达水平及其临床意义 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012(1): 38-41.

36 吕松林. 不同病程系统性红斑狼疮患者血清 PGRN、FSTLI 水平及临床意义分析 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(20): 3770-3771.

(2021-07-23 收稿, 2022-08-22 修回)

(上接第 50 页)

是急性负时相反应蛋白, 具有运输甲状腺素和维生素 A 的双重功能。在蛋白质摄食不足的情况下, 人体内血清前白蛋白会迅速减少, 引起 PAB 水平降低^[9,10]。有研究显示, 急性胰腺炎患者血清 PAB 低于慢性胰腺炎患者, 且与病情严重程度密切相关^[11]。本研究中 SAP 患者血清 ACE2、PAB 水平明显低于对照组, 死亡患者血清 ACE2 水平显著低于存活患者, 且与 APACHE II 评分呈负相关, 说明 ACE2、PAB 表达水平可随着疾病的加重而降低。分析其原因可能是因为发生胰腺炎后, 胰腺及其周围大量液体渗出, 导致胰腺局部肾素-血管紧张素系统被激活, 进而 ACE2 降低, 导致血管损伤, 调节及舒张血管等效果降低。胰腺组织破坏后造成免疫级联反应, 导致血清 PAB 下降, 促进胰腺炎病情进展。

PAF 是一种内源性低分子磷脂类炎症介质, 参与了细胞内信息传递和调节, 在病理状态下能释放多种活性物质, 增加血管通透性。有研究显示, PAF 放大炎症反应, 引起胰腺微循环障碍, 造成器官功能衰竭^[3]。本研究中, SAP 患者血清 PAF 水平高于对照组, 死亡患者血清 PAF 水平显著高于存活患者, 且与 APACHE II 评分呈正相关, 说明 PAF 可随着胰腺炎的加重而升高。此外, 联合检测 SAP 的特异性与准确度均高于各指标单独检测, 说明联合检测在 SAP 中的预测价值。

血清 ACE2、PAB 及 PAF 的表达与 APACHE II 评分之间密切相关, 对 SAP 预后具有较高的预测价值。

参 考 文 献

1 范正阳, 吴东. 急性胰腺炎早期抗炎治疗研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 11-14.

2 裴茂炜, 胡铭荣, 郑克, 等. 急性胰腺炎患者血清 ACE 与 ACE2 的动态变化及其临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(11): 675-680.

3 Hui L, Zang K, Wang M, et al. Comparison of the preference of nutritional support for patients with severe acute pancreatitis [J]. Gastroenterol Nurs, 2019, 42(5): 411-416.

4 孙传涛, 李胜保, 童强, 等. 早期内镜治疗重症急性胰腺炎并发腹腔内高压/腹腔间隔室综合征的效果研究 [J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1): 63-67.

5 He W H, Xion Z J, Zhu Y, et al. Percutaneous Drainage Versus Peritoneal Lavage for Pancreatic Ascites in Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Randomized Trial [J]. Pancreas, 2019, 48(3): 343-349.

6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. 中华外科杂志, 2021, 57(9): 578-587.

7 Liu R, Qi H, Wang J, et al. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 29(6): 1328-37.

8 裴茂炜, 胡铭荣, 郑克, 等. 急性胰腺炎患者血清 ACE 与 ACE2 的动态变化及其临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(11): 675-680.

9 刘钢, 胡如进, 张丽君, 等. 血清淀粉酶, 前白蛋白和白蛋白在氨基酸支持经内镜逆行胰胆管造影治疗急性胰腺炎前后的变化及意义 [J]. 临床外科杂志, 2018, 26(9): 693-695.

10 Hong Y P, Guo W Y, Wang W X, et al. 4-Phenylbutyric Acid Attenuates Pancreatic Beta-Cell Injury in Rats with Experimental Severe Acute Pancreatitis [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2016(7): 4592346.

11 Wang L, Zeng Y B, Chen J Y, et al. A simple new scoring system for predicting the mortality of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study [J]. Medicine, 2020, 99(23): e20646.

(2021-08-13 收稿 2023-01-25 修回)