

# 糖皮质激素受体表达水平与糖皮质激素治疗慢性肾炎疗效的关系<sup>\*</sup>

梁婷玉<sup>1</sup> 沈沛成<sup>2\*</sup>

上海中医药大学附属曙光医院 <sup>1</sup> 病理科; <sup>2</sup> 肾病科, 上海 201203

**关键词** 糖皮质激素受体; 慢性肾小球肾炎; 肾小球足细胞

**中图分类号** R692.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230419

慢性肾小球肾炎的发病机制是免疫性炎症介导的病理损伤,在此基础上炎症介质(如补体、细胞因子、活性氧等)的参与,导致病变进展<sup>[1,2]</sup>。在治疗慢性肾小球肾炎时,糖皮质激素(glucocorticoids, GC)的疗效得到认可,GC是内源性肾上腺激素,GC的合成和释放受到下丘脑-垂体-肾上腺轴的动态昼夜节律调节<sup>[3]</sup>。GC通过与细胞内糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)形成GC-GR复合物而发挥作用<sup>[4]</sup>。研究表明GR的表达与GC对哮喘<sup>[5]</sup>、脓毒血症<sup>[6]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[7]</sup>等疾病的疗效密切相关。本文总结GR表达水平对GC治疗慢性肾炎疗效的影响及其机制。

## 糖皮质激素受体概述

GR是核激素受体超家族的创始成员,是主要介导生理和药理GC作用的转录因子。人类GR基因(NR3C1)位于5号染色体(5q31Y32)的短臂上,包含8个内含子及9个外显子,其中2-9个外显子编码蛋白质<sup>[8]</sup>。GR由4个功能域组成,即具有免疫原性的N-末端配体非依赖性反式激活域(NTD);N端域包含转录增强域和与基础转录因子关联所需的AF-1转录激活域;中间区域是结构靶基因DNA结合域(DBD),DBD由2个锌指基序组成,它们在受体同源二聚化和DNA结合中起关键作用;连接区域为柔性铰链区;C端的配体结合域(LBD)含有12个螺旋,包括11个 $\alpha$ -螺旋(H1;H3-H12)和4个折叠成球状结构的小 $\beta$ -链组成,通常被描述为一个网,包围一个中央疏水配体结合口袋<sup>[9]</sup>。LBD还具有第二个二聚化界面和配体依赖性转录激活功能2(AF-2)的域。AF-2结构域是由H3、H4和H12螺旋

残基形成的主要疏水凹槽,其中H12位置在AF-2空间结构中起着关键作用。包括配体结合口袋(螺旋3,4,5和12)和AF-2结构域。GC与LBD疏水口袋的结合会触发构象变化,从而暴露出来自AF-2结构域的LBD,然后是后续的共激活剂结合<sup>[10]</sup>。大多数情况下,GR充当转录因子,在细胞核中发挥作用,介导众多基因的上调和下调,起到协调的作用。GR的基因转录诱导主要是通过GR二聚体与GC反应元件(GREs)的结合而介导的。值得注意的是,这种GR介导的转录谱特定于一定细胞类型,正如通过几种染色质免疫沉淀测序(ChIPseq)分析所证实的那样,不同细胞类型和组织中GR结合位点的重叠非常有限<sup>[11]</sup>。除了诱导编码抗炎蛋白的基因,例如Tsc22d3(编码GILZ)和Dusp1(编码MKP-1)外<sup>[12]</sup>,GR对转录因子NF-B和激活蛋白1(AP-1)通路的干扰可导致相互抑制,因为2种转录因子都显示出对GR活性的负调节。糖皮质激素类药物作用于由NR3C1基因编码的GR,激活的GR进入细胞核并与DNA糖皮质激素反应元件或其他转录因子相互作用,影响AP-1和转录因子NF-B的转录,从而调节免疫和炎症<sup>[13]</sup>。

## 糖皮质激素受体在肾脏疾病中的应用

GR在人肾脏中广泛表达,GC临床上用于以蛋白尿为主要症状的慢性肾炎,包括膜增生性肾小球肾炎<sup>[14]</sup>、膜性肾病<sup>[15]</sup>、IgA肾病<sup>[16]</sup>、多种病因引起的新月体肾小球肾炎<sup>[17-19]</sup>和抗肾小球基底膜疾病<sup>[20]</sup>。慢性肾炎在取样上有其特有的优势,在诊断初期为确定病理类型多行肾穿刺活检检查,肾组织GR的检测相较于外周血的检测,更为稳定可靠。

<sup>\*</sup>基金项目:上海市卫生健康委员会基金项目(No:20204Y0191);上海中医药大学附属曙光医院四明临床基金项目(No:SGKJLC-202012)

<sup>\*</sup>通信作者:沈沛成,E-mail:spc111215@163.com,上海市浦东新区张衡路528号

慢性肾炎激素治疗用量大、疗程长,更容易出现副作用,预测疗效更有必要。已有国外学者展开此类研究,通过检测肾组织中 GR 表达水平,研究分析肾组织中 GR 的表达水平与 GC 疗效的相关性。

### 肾小球糖皮质激素受体表达水平在慢性肾炎中的作用

2008年 Han 等<sup>[21]</sup>研究发现肾小球 GR 表达水平可能是成人肾病综合征患者糖皮质激素反应性的有用预测指标。Gamal 等<sup>[22]</sup>检测了不同肾组织病理学类型的 51 名原发性肾病综合征儿童的肾小球 GR 表达,以及分析 GR 表达与对 GC 的不同临床反应的相关性。发现对 GC 治疗的反应与肾小球 GR 表达之间存在直接关联。Kee 等<sup>[23]</sup>通过对 33 名 IgA 肾病患者肾组织中肾小球 GR 核酸及蛋白质的检测,发现完全缓解组的 GRmRNA 和 GR 蛋白表达较高。李久宏等<sup>[24]</sup>研究发现,狼疮肾炎患者外周血单个核细胞 GR mRNA 表达水平低与对照组,单个核细胞核因子(NF- $\kappa$ B)表达水平高与对照组( $P < 0.01$ );激素治疗前,激素敏感组、激素依赖组及激素抵抗组 GR mRNA 表达水平均降低( $P < 0.01$ ),NF- $\kappa$ B 表达水平升高( $P < 0.01$ )。激素敏感组与激素抵抗组 GR mRNA 表达水平有统计学差异( $P < 0.01$ )。孙艳玲等<sup>[25]</sup>探讨特发性膜性肾病(IMN)患者外周血中单个核细胞(PBMC)中 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  与临床缓解的相关性,发现 IMN 患者 PBMC 中 GR $\alpha$ mRNA 与 GR $\alpha/\beta$ mRNA 与临床缓解呈正相关。

### 糖皮质激素受体与肾小球足细胞的关系

GC 通过与糖皮质激素受体(GR)结合,从而起到免疫抑制效应和足细胞保护作用,以改善慢性肾炎的蛋白尿<sup>[26]</sup>。肾小球由肾小球内皮细胞、肾小球系膜细胞、足细胞和顶叶上皮细胞 4 种不同类型的细胞组成<sup>[27]</sup>。足细胞是完全分化的上皮细胞,覆盖肾小球基底成员(GBM)的外表面,对维持肾小球滤过屏障(GFB)的完整性至关重要<sup>[28]</sup>。足细胞在正常条件下在维持肾小球滤过屏障完整性中起关键作用,并且是许多形式的生理应激和病理状态的靶标。普遍认为,足细胞的损伤或丧失导致蛋白尿和肾病综合征,而 GC 最重要的作用就是预防足细胞凋亡<sup>[29]</sup>。Zhou 等<sup>[30]</sup>发现足细胞 GR 在足细胞损伤中有抑制蛋白尿加剧的作用。GR 广泛存在于肾组织中,研究显示 GR 结合并激活足细胞中的选择性调节原件而发挥作用<sup>[31]</sup>。在另一项研究中,泼尼松治疗显示可减少足细胞凋亡。GC 还通过激活由细胞

毒性抗足细胞抗体诱导的 FSGS 小鼠模型中的 ERK 信号传导来增加足细胞祖细胞<sup>[32]</sup>。因此,GC 不仅抑制足细胞凋亡,而且还增加足细胞祖细胞的数量以防止足细胞损失。一项研究显示血清和糖皮质激素诱导激酶 3(sgk3)是 pi3k 的下游介质,它对于维持足细胞的功能完整性至关重要,研究发现 sgk3 敲除小鼠的肾足多糖蛋白表达显著降低,蛋白尿显著升高。电镜显示 sgk3 ko 小鼠的足细胞足突部分消失,进一步证明缺乏血清和糖皮质激素诱导激酶 3 会导致足细胞功能障碍<sup>[33]</sup>。研究表明,通过 GR 介导的足细胞-内皮细胞交互作用对肾小球稳态很重要,若被破坏可能导致糖尿病肾病<sup>[34]</sup>。最新研究报道了一种可视化的足细胞靶向和聚焦超声响应糖皮质激素纳米递送系统,该系统特异性地将地塞米松(dex)递送至足细胞靶标并减少全身副作用。这种糖皮质激素纳米递送系统使用合成化合物 bms-470539(bms- $\alpha$ )作为“导航器”,专门识别和靶向足细胞上的黑皮质素 1 受体(mc-1r),使 GC 精确作用并最大程度减少副作用<sup>[35]</sup>。

### 总 结

GR 在机体中的表达,包括外周血、蛋白质水平表达以及基因表达水平与 GC 治疗有效性及预后关系密切。精准检测出 GR 表达水平可以更好地评估患者对糖皮质激素药物的反应,从而避免盲目使用激素药物而带来的不良副作用。

### 参 考 文 献

- 1 Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the 2020 KDIGO clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2020, 174(3): 385-394.
- 2 Cui Y, Zhai YL, Qi YY, et al. The comprehensive analysis of clinical trials registration for IgA nephropathy therapy on ClinicalTrials.gov[J]. Renal Failure, 2022, 44(1): 461-472.
- 3 宋建新. 糖皮质激素在重症感染发热性疾病中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3): 188-191.
- 4 Strickland BA, Ansari SA, Dantoft W, et al. How to tame your genes: mechanisms of inflammatory gene repression by glucocorticoids[J]. Febs Lett, 2022, 596(20): 2596-2616.
- 5 Mahboub B, Al Heialy S, Hachim MY, et al. Vitamin D regulates the expression of glucocorticoid receptors in blood of severe asthmatic patients[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9947370.
- 6 Li J, Xie M, Yu Y, et al. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and related transcriptomic gene signatures during early sepsis[J]. Clin Immunol, 2021, 223: 108660.
- 7 Pozhitkov A, Rosenzweig M, Pichiorri F, et al. Glucocorticoid receptor expression in multiple myeloma patients is a predictor of survival[J].

- Leuk Lymphoma,2020,61(14):3493-3497.
- 8 Pac M, Krata N, Moszczuk B, et al. NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms are associated with membranous and IgA nephropathies[J]. *Cells*,2021,10(11):3186.
  - 9 Veleiro AS, Alvarez LD, Eduardo SL, et al. Structure of the glucocorticoid receptor, a flexible protein that can adapt to different ligands[J]. *Chem Med Chem*,2010,5(5):649-659.
  - 10 Caratti B, Fidan M, Caratti G, et al. The glucocorticoid receptor associates with RAS complexes to inhibit cell proliferation and tumor growth[J]. *Sci Signal*,2022,15(726):4452.
  - 11 Uhlenhaut NH, Barish GD, Yu RT, et al. Insights into negative regulation by the glucocorticoid receptor from genome-wide profiling of inflammatory cisomes[J]. *Mol Cell*,2012,49(1):158-171.
  - 12 Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of gluco-corticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation[J]. *Endocrinology*,2013,154(3):993-1007.
  - 13 Petta I, Dejager L, Ballegeer M, et al. The Interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*,2016,80(2):495-522.
  - 14 Lu DF, Moon M, Lanning LD, et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease[J]. *Pediatr Nephrol*,2011,27(5):773-781.
  - 15 Barrett CM, Troxell ML, Larsen CP, et al. Membranous glomerulonephritis with crescents[J]. *Int Urol Nephrol*,2013,46(5):963-971.
  - 16 Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylpred-nisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial[J]. *Jama-Jam Med Assoc*,2017,318(5):432-442.
  - 17 Maroz N, Field H. Necrotizing crescentic glomerulonephritis related to sarcoidosis; a case report[J]. *J Med Case Reports*,2015,9:9282.
  - 18 Parekh N, Epstein E, El-Sayegh S. Necrotizing RPGN with linear anti IgG deposits in a patient with history of granulomatosis with polyangiitis; a case report[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*,2014,7:441-446.
  - 19 Sharmeen S, Cassol C, Kato H. ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis overlapping with mesangial proliferative lupus nephritis refractory to plasmapheresis, steroid pulse therapy, and a combination of mycophenolate mofetil and rituximab[J]. *Case Rep Rheumatol*,2018:3076806. doi: 10.1155/2018/3076806.
  - 20 Wu X, Zhang M, Huang X, et al. Therapeutic mechanism of glucocorticoids on cellular crescent formation in patients with antglomerular basement membrane disease[J]. *Am J Med Sci*,2017,354(2):145-151.
  - 21 Han SH, Park SY, Li JJ, et al. Glomerular glucocorticoid receptor expression is reduced in late responders to steroids in adult-onset minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 23(1):169-175.
  - 22 Gamal Y, Badawy A, Swelam S, et al. Glomerular glucocorticoid receptors expression and clinicopathological types of childhood nephrotic syndrome[J]. *Fetal Pediatr Pathol*,2016,36(1):16-26.
  - 23 Kee YK, Nam BY, Jhee JH, et al. The association of glomerular glucocorticoid receptor expression with responsiveness to corticosteroid treatment in IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*,2019,50(3):187-195.
  - 24 李久宏,王颖,李波,等.狼疮肾炎患者外周血单个核细胞 NF- $\kappa$ B 与糖皮质激素受体 mRNA 的表达[J]. *中国麻风皮肤病杂志*,2012,28(10):687-689.
  - 25 孙艳玲,谢华,林洪丽,等.特发性膜性肾病患者外周血单个核细胞中 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  的表达与临床缓解的相关性[J]. *中国免疫学杂志*,2019,35(12):1500-1504.
  - 26 Agrawal S, He JC, Tharax PL. Nuclear receptors in podocyte biology and glomerular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*,2021,17(3):185-204.
  - 27 Lennon R, Hosawi S. Current opinion in nephrology and hypertension[J]. *Glomerular cell crosstalk*,2016,25(3):187-193.
  - 28 Tian X, Kim JJ, Monkley SM, et al. Podocyte-associated talin1 is critical for glomerular filtration barrier maintenance[J]. *J Clin Invest*,2014,124(3):1098-1113.
  - 29 Yu SY, Qi R. Role of bad in podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside[J]. *Transplant P*,2013,45(2):569-573.
  - 30 Zhou H, Tian X, Tufro A, et al. Loss of the podocyte glucocorticoid receptor exacerbates proteinuria after injury[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):9833.
  - 31 Wang H, Duan A, Zhang J, et al. Glucocorticoid receptor yields chromatin interactions to tune transcription for cytoskeleton stabilization in podocytes[J]. *Commun Biol*,2021,4(1):675.
  - 32 Zhang J, Pippin JW, Kroff RD, et al. Podocyte repopulation by renal progenitor cells following glucocorticoids treatment in experimental FSGS[J]. *Am J Physiol-renal*,2013,304(11):1375-1389.
  - 33 Peng L, Zhao H, Liu S, et al. Lack of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 3 leads to podocyte dysfunction[J]. *Faseb J*,2018,32(2):576-587.
  - 34 Srivastava SP, Zhou H, Setia O, et al. Podocyte glucocorticoid receptors are essential for glomerular endothelial cell homeostasis in diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*,2021,10(15):e019437.
  - 35 Fan K, Zeng L, Guo J, et al. Visualized podocyte-targeting and focused ultrasound responsive glucocorticoid nano-delivery system against immune-associated nephropathy without glucocorticoid side effect[J]. *Theranostics*,2021,11(6):2670-2690.

(2021-11-19 收稿 2023-07-03 修回)