

· 综述 ·

血清颗粒蛋白前体与糖尿病及其微血管并发症的关系

姚丽君 吴文君 蒋艳敏 许岚

【摘要】 血清颗粒蛋白前体(PGRN)是一种脂肪因子,与急慢性炎症反应、肿瘤、组织损伤修复有关。近年来发现,PGRN还参与糖尿病的发生,在糖尿病患者体内表达增加。PGRN可以通过白细胞介素-6炎症通路抑制胰岛素信号通路,促进胰岛素抵抗的发生。最近的研究表明,血清PGRN会随着糖尿病视网膜病变的进展而升高,而血清和尿PGRN与糖尿病肾病进展也密切相关,提示PGRN有望成为监测糖尿病微血管病变病情变化的一项指标。

【关键词】 蛋白颗粒前体;胰岛素抵抗;糖尿病微血管病变

基金项目:无锡市科技发展计划项目(CSE31N1614,CSE01011);无锡市医管中心面上项目(YG-ZXM1406);无锡市医管中心联合攻关项目(YGZXL1322)

Relationship between progranulin, diabetes and its microvascular complications Yao Lijun, Wu Wenjun, Jiang Yanmin, Xu Lan. Department of Endocrinology, Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Xu Lan, Email: xulan126@126.com

【Abstract】 Serum progranulin, known as an adipocyte factor, is related to acute and chronic inflammations, tumors, wound repair. In recent years, progranulin is found to be related to diabetes, the concentrations of serum progranulin is high in diabetic patients. Progranulin participates in insulin resistance through interleukin-6 inflammatory pathway. Recent studies have found that serum progranulin is elevated with the progress of diabetic retinopathy. Serum and urinary progranulin is also related to the progress of diabetic nephropathy, which indicates progranulin is expected to be a marker of monitoring the progression of diabetic microvascular complications.

【Key words】 Progranulin; Insulin resistance; Diabetic microvascular complications

Fund program: Wuxi Science and Technology Development Project(CSE31N1614,CSE01011); Wuxi Medical Management Center Surface Project(YGZXM1406); Wuxi Medical Management Center Joint Research Project(YGZXL1322)

颗粒蛋白前体(PGRN)是在合成豚鼠精子的过程中所发现的生长因子,具有参与肿瘤的生成、炎症反应、组织损伤修复等病理生理作用。近几年,随着人们对PGRN的认识加深,PGRN在糖尿病中的作用也慢慢受到重视,并有研究报道PGRN与糖尿病微血管病变的关系。本文就PGRN的结构、生物学功能以及与糖尿病、糖尿病微血管病变的研究进展综述如下。

1 PGRN 的结构及生物学功能

PGRN 又称为 GFP(granulin-epithelin precursor)

和GP88/PC细胞来源的生长因子(PCDGF),于1990年由Anakwe和Gerton^[1]首次在几内亚豚鼠的精子细胞中发现。人PGRN蛋白由染色体17q21上的单个基因编码,由593个氨基酸组成,相对分子质量为68 000~88 000,含有71/2个重复模序,每个模序含有12个半胱氨酸,共形成6对二硫键,称之为颗粒蛋白域,每个结构域通过短肽相连。完整长度的PGRN能被某些蛋白如弹性蛋白酶和蛋白酶3水解为颗粒蛋白^[2]。PGRN广泛表达于各种组织,如骨骼、肌肉、软骨、脂肪,尤其是在脾脏和胎盘中呈高表达。

早期关于PGRN的研究多集中在神经系统和肿瘤方面。PGRN基因缺失可导致额颞叶痴呆和阿尔茨海默综合征,且PGRN基因敲除小鼠在大脑损伤后能通过激活小胶质细胞来加重炎症反应^[3]。在肝

癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌中, PGRN 的表达会增加, 通过细胞外信号调节激酶(ERK)、磷脂酰肌醇 3 激酶和局部黏着斑激酶通路来促进肿瘤的生长^[4]。此外, 在类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病中, PGRN 可通过作为肿瘤坏死因子(TNF)- α 受体配体, 与TNF- α 竞争性阻断TNF- α 的信号通路来发挥抗炎作用^[5]。PGRN 还参与创伤的愈合、组织修复和胚胎形成等^[6]。由此可见, PGRN 具有多种生物学功能, 且在不同的组织器官和疾病中分别扮演着抗炎和促炎的作用。

2 PGRN 与糖尿病

2.1 PGRN 与糖尿病的相关性研究 Youn 等^[7]研究表明, 2 型糖尿病、肥胖和血脂异常患者血清 PGRN 升高, 通过合理饮食和体能锻炼能降低 PGRN 水平, 首次发现 PGRN 与 2 型糖尿病有关。Tönjes 等^[8]研究发现, 血清 PGRN 水平在空腹血糖受损和糖耐量减低阶段就已升高, 且在糖耐量减低阶段升高更加明显, 此外, 血清白细胞介素(IL)-6、趋化因子、胎球蛋白-A、视黄醇结合蛋白 4、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、瘦素的变化趋势同 PGRN 一致。瞿华等^[9]将正常糖耐量人群和 2 型糖尿病患者按体重指数分为肥胖组和非肥胖组, 发现体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的 2 型糖尿病患者血清 PGRN 水平最高, 体重指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$ 的正常糖耐量人群血清 PGRN 水平最低($P < 0.05$)。Matsubara 等^[10]发现, 与正常饮食的 C57 小鼠相比, 给予高脂饮食诱导发生胰岛素抵抗的 C57 小鼠脂肪组织和肝细胞中 PGRN 水平升高, 免疫印迹分析表明, PGRN 在脂肪组织的基质细胞及脂肪细胞中均有表达。

2.2 PGRN 参与糖尿病发生的可能机制 研究发现, PGRN 与空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数呈正相关, 与胰岛 β 细胞功能呈负相关^[9]。Youn 等^[7]共收集 209 名肥胖或者血糖偏高以及 60 名血糖正常者, 用 ELISA 法测其血清 PGRN 水平, 结果发现, 2 型糖尿病患者的血清 PGRN 水平是血糖正常人群的 1.4 倍。另有 55 名有腹部损伤或行减重手术、胆囊切除术、剖腹探查术的正常或者肥胖者自愿捐献网膜和皮下脂肪组织作对照, 测量这 55 名研究者成对的网膜和皮下组织的 PGRN mRNA 和蛋白表达发现, 与皮下脂肪相比, 内脏脂肪 PGRN mRNA 和蛋白表达增加, 且 PGRN 同 MCP-1 相似, 能招募单核细胞在内脏脂肪中

的表达, 从而使内脏脂肪出现巨噬细胞浸润。人类的脂肪组织中, 巨噬细胞具有抗炎作用, 而巨噬细胞分泌的细胞因子, 如 TNF- α 和 IL-1 β 能对抗巨噬细胞的抗炎作用, 表现出更为强大的促炎作用, 而炎症反应与 2 型糖尿病密切相关, 是形成胰岛素抵抗的重要机制之一。Youn 等^[7]发现与运动前相比, 2 型糖尿病组在 4 周的慢性有氧运动后, 血清 PGRN 水平显著下降, 糖耐量正常组和糖耐量减低组血清 PGRN 水平差异则无统计学意义。在此基础上, 他们选取了 20 名健康人进行急性运动训练, 直到研究者自我感觉精疲力竭, 结果显示, 运动后血清 PGRN 水平较运动前显著升高, 而 48 h 后血清 PGRN 水平则显著下降, 这与此前 Pedersen 和 Febbraio^[11] 提出的急性运动训练后血清 IL-6 的变化趋势一致, 由此 Youn 等猜测, PGRN 可能与 IL-6 有关, 但两者的上下游关系并不清楚。而肥胖者以及糖尿病患者体内的 IL-6 水平升高, 脂肪组织是 IL-6 的主要来源, 占循环中 IL-6 的 15%~35%^[12]。Matsubara 等^[10]研究发现, 不管在体内还是体外, PGRN 都是通过 IL-6 介导来引起胰岛素抵抗的。在体外, 给予 3T3-L1 脂肪细胞不同浓度的重组 PGRN 蛋白处理 16 h 后, 3T3-L1 脂肪细胞内的 IL-6 和细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)3 的 mRNA 水平随重组 PGRN 水平的升高而大致呈升高趋势。他们同时将 3T3-L1 脂肪细胞按是否给予 TNF- α 处理分为两组, 结果发现, 给予 TNF- α 处理的脂肪细胞内信号转导与转录激活因子(STAT)3 的表达量显著升高。由此推测 IL-6 通过激活 Janus 激酶-STAT 通路, 从而激活 SOCS3 的表达, 而 SOCS3 可通过抑制胰岛素受体底物-1 的酪氨酸磷酸化及增加其降解, 从而抑制胰岛素信号通路, 引起胰岛素抵抗。用 IL-6 抗体中和小鼠体内的 IL-6, 发现 PGRN 介导的胰岛素抵抗得到明显改善。最近有实验研究表明, PGRN 可以通过 ERK 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路来增加人类脂肪细胞的自噬活性以及引起内质网应激来参与胰岛素抵抗^[13]。ERK 的激活可以通过抑制胰岛素受体底物-1 的活性来引起胰岛素抵抗, 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白能降低胰岛素的活性, 同时造成自噬的紊乱^[14]。

3 PGRN 与糖尿病微血管病变

Xu 等^[15]首次提出, 与正常人和没有微血管病变的糖尿病患者相比, 糖尿病微血管病变患者血清

PGRN水平升高。且PGRN水平随糖尿病微血管病变的进展而升高。

3.1 PGRN 与糖尿病视网膜病变 (DR) 卢燕等^[16]研究发现,与无 DR 患者和 DR 患者相比,增殖型糖尿病视网膜病变 (PDR) 患者血清PGRN、IL-6、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平显著升高,但无 DR 患者和 DR 患者间血清PGRN差异无统计学意义。而后,他们又进行了另一项临床试验:将 DR 患者分为对照组和试验组,对照组采用常规运动、饮食治疗和药物治疗,试验组在对照组基础上加用 α -硫辛酸,两组患者治疗前PGRN、IL-6差异无统计学意义,治疗后PGRN、IL-6、VEGF水平均明显下降,且试验组下降更明显^[17]。这些结果进一步证明,随着 DR 进展而升高的血清PGRN,可以在抗氧化应激缓解糖尿病病情后下降。

VEGF 是目前所知的参与 PDR 形成的最强的细胞因子。各种致病因子通过VEGF促进新生血管形成,且 VEGF 的表达与新生血管的数量密切相关,VEGF还会刺激各种细胞因子或生长因子表达。除此之外,VEGF还具有破坏血-视网膜屏障的作用,从而加剧 PDR 的渗出^[18]。有研究表明,用PGRN处理乳腺癌MCF-7细胞后,能刺激MCF-7细胞产生VEGF,从而证实了PGRN不仅能促进乳腺癌细胞的增殖,还能促进新生血管的形成,间接表明PGRN与VEGF密切联系^[19]。另有文献提出,IL-6随着 DR 的加重而进行性升高,提示 IL-6 与 DR 的发生、发展有关^[20]。Matsubara等^[10]也证实,PGRN能促进肥胖大鼠及3T3-L3脂肪细胞中IL-6的分泌增加。由此推测,PGRN与糖尿病微血管病变有关,且可能通过VEGF和IL-6通路参与糖尿病微血管病变的发生、发展。

3.2 PGRN 与糖尿病肾病 (DN) 在健康的成年啮齿类动物中,PGRN 在肾脏中表达,尤其是在输尿管上皮中高表达,在近曲和远曲小管以及髓质的集合管中少量表达^[21]。而在人类的肾脏中,PGRN如何表达仍没有定论。有研究选取了 74 例 1 型糖尿病患者,相比于肾功能正常和无白蛋白尿患者,早期肾功能下降和具有白蛋白尿的患者尿PGRN水平升高。联合测定尿中Tamms-Horsfall蛋白、丛生蛋白、 α -1 酸糖蛋白及PGRN能预测早期 DN^[22]。Richter等^[23]研究证明,估算的肾小球滤过率是PGRN的独立影响因素。而Nicoletto等^[24]研究发现,与早期 DN 和正常人群相比,晚期 DN 患者血清 PGRN 升高,同时尿PGRN水平降低,这可能与PGRN通过肾脏排泄有关,且多元线性回归分析提示:血清PGRN与估算的肾小

球滤过率呈负相关,尿PGRN与估算的肾小球滤过率和尿白蛋白呈正相关,但PGRN究竟是促进了 DN 的发生、发展,还是肾脏只是PGRN的一个排泄途径,仍需要进一步研究。与临床研究相反的是,Zhou等^[25]选用野生型和PGRN基因敲除小鼠,经链脲佐菌素诱导造模后肾活检发现,PGRN基因敲除鼠的肾损伤更严重,炎性浸润更强,自噬水平更低。而且体外高糖处理足细胞后发现,外源性PGRN可明显改善高糖诱导的足细胞损伤,由此推测,PGRN在 DN 中具有保护作用,这可能与抑制炎症反应,促进自噬作用相关。

综上所述,PGRN与糖尿病密切相关,但其具体机制尚没有被明确阐明,而且PGRN在糖尿病微血管病变的发生、发展中扮演了怎样的角色也没有得到合理的解释。但可以预测,PGRN有望成为监测糖尿病微血管病变病情变化的一项指标。

参 考 文 献

- [1] Anakwe OO, Gerton GL. Acrosome biogenesis begins during meiosis: evidence from the synthesis and distribution of an acrosomal glycoprotein, acrogranin, during guinea pig spermatogenesis [J]. Biol Reprod, 1990, 42 (2): 317-328.
- [2] Kessenbrock K, Fröhlich L, Sixt M, et al. Proteinase 3 and neutrophil elastase enhance inflammation in mice by inactivating anti-inflammatory progranulin [J]. J Clin Invest, 2008, 118 (7): 2438-2447. DOI: 10.1172/JCI34694.
- [3] Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, et al. Exacerbated inflammatory responses related to activated microglia after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice [J]. Neuroscience, 2013, 231: 49-60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.032.
- [4] Wong NC, Cheung PF, Yip CW, et al. Antibody against granulysin-epithelin precursor sensitizes hepatocellular carcinoma to chemotherapeutic agents [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13 (12): 3001-3012. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0012.
- [5] Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G, et al. Increased serum GP88 (Progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis [J]. Inflammation, 2014, 37 (5): 1806-1813. DOI: 10.1007/s10753-014-9911-4.
- [6] Bateman A, Bennett HP. The granulin gene family: from cancer to dementia [J]. Bioessays, 2009, 31 (11): 1245-1254. DOI: 10.1002/bies.200900086.
- [7] Youn BS, Bang SI, Klötting N, et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue [J]. Diabetes, 2009, 58 (3): 627-636. DOI: 10.2337/db08-1147.
- [8] Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes [J]. PLoS One, 2010, 5 (11): e13911. DOI: 10.1371/journal.pone.0013911.

- [9] 瞿华,邓华聪,胡振平,等. 2 型糖尿病及肥胖患者血浆颗粒蛋白前体水平及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(7):570-574. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.07.008.
- [10] Matsubara T, Mita A, Minami K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue[J]. Cell Metab,2012,15(1):38-50. DOI:10.1016/j.cmet.2011.12.002.
- [11] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ; focus on muscle-derived interleukin-6[J]. Physiol Rev,2008,88(4):1379-1406. DOI:10.1152/physrev.90100.2007.
- [12] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6; depot difference and regulation by glucocorticoid[J]. J Clin Endocrinol Metab,1998,83(3):847-850. DOI:10.1210/jcem.83.3.4660.
- [13] Li H, Zhou B, Xu L, et al. Circulating PGRN is significantly associated with systemic insulin sensitivity and autophagic activity in metabolic syndrome[J]. Endocrinology,2014,155(9):3493-3507. DOI:10.1210/en.2014-1058.
- [14] Ost A, Svensson K, Ruishalme I, et al. Attenuated mTOR signaling and enhanced autophagy in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes[J]. Mol Med,2010,16(7-8):235-246. DOI:10.2119/molmed.2010.00023c.
- [15] Xu L, Zhou B, Li H, et al. Serum levels of progranulin are closely associated with microvascular complication in type 2 diabetes[J]. Dis Markers,2015,2015:357279. DOI:10.1155/2015/357279.
- [16] 卢燕,任晓英,王晶璞. 血浆颗粒蛋白前体与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 医学临床研究,2015(10):1968-1970. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2015.10.032.
- [17] 卢燕,任晓英,王晶璞. α -硫辛酸对糖尿病视网膜病变患者视网膜病变和血浆颗粒蛋白前体的影响[J]. 医学临床研究,2015(6):1094-1095,1098. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2015.06.017.
- [18] Ueda S, Yamagishi SI, Okuda S. Anti-vasopermeability effects of PEDF in retinal-renal disorders[J]. Curr Mol Med,2010,10(3):279-283.
- [19] Tangkeangsirisin W, Serrero G. PC cell-derived growth factor (PCDGF/GP88, progranulin) stimulates migration, invasiveness and VEGF expression in breast cancer cells[J]. Carcinogenesis,2004,25(9):1587-1592. DOI:10.1093/carcin/bgh171.
- [20] Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol,2013,91(5):445-452. DOI:10.1111/j.1755-3768.2012.02430.x.
- [21] Daniel R, He Z, Carmichael KP, et al. Cellular localization of gene expression for progranulin[J]. J Histochem Cytochem,2000,48(7):999-1009. DOI:10.1177/002215540004800713.
- [22] Schlatter D, Maahs DM, Chance MR, et al. Novel urinary protein biomarkers predicting the development of microalbuminuria and renal function decline in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2012,35(3):549-555. DOI:10.2337/dc11-1491.
- [23] Richter J, Focke D, Ebert T, et al. Serum levels of the adipokine progranulin depend on renal function[J]. Diabetes Care,2013,36(2):410-414. DOI:10.2337/dc12-0220.
- [24] Nicoletto BB, Krolkowski TC, Crispim D, et al. Serum and urinary progranulin in diabetic kidney disease[J]. PLoS One,2016,11(10):e0165177. DOI:10.1371/journal.pone.0165177.
- [25] Zhou M, Tang W, Fu Y, et al. Progranulin protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Kidney Int,2015,87(5):918-919.

(收稿日期:2017-02-20)

《国际内分泌代谢杂志》第三届编委会名单

总 编 辑 方佩华

副总编辑 冯 凭 矫叔华 曾正陪 陈祖培

顾 问 陈家伦 史轶繁 潘长玉

编 委(按姓氏笔画排列):

于德民 王 坚 邓华聪 宁 光 白悦心 吴从愿 李光伟 李江源 李秀钧 杨文英 杨立勇
杨明功 邱明才 邹大进 单忠艳 周智广 孟迅吾 林丽香 罗 敏 施秉银 胡 玲 胡仁明
项坤三 倪安民 徐焱成 贾伟平 高 妍 高 硕 高 鑫 傅祖植 程 桦 董砚虎 廖二元
谭 建 樊继援

本刊编辑部