

man neutrophils exposed to bacteria[J]. Blood, 2001, 97(8):2457-2468.

[22] ARECHAVALETA-VELASCO F, PEREZ-JUAREZ C E, GERTON G L, et al. Progranulin and its biological effects in cancer[J]. Med Oncol, 2017, 34(12):194-213.

[23] EDELMAN M J, FELICIANO J, YUE B, et al. GP88 (progranulin): a novel tissue and circulating biomarker for non-small cell lung carcinoma[J]. Hum Pathol, 2014, 45(9):1893-1899.

[24] NAUMNIK W, PANEK B, OSSOLINSKA M, et al. B cell-attracting chemokine-1 and progranulin in bronchoalveolar lavage fluid of patients with advanced non-small cell lung cancer: new prognostic factors[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1150:11-16.

[25] GUO Z, LI Q, HAN Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by progranulin[J]. Mediators

Inflamm, 2012, 2012:540794.

[26] ANTHONY D D, MICHAEL R W, KENJI W, et al. Sources of alveolar soluble TNF receptors during acute lung injury of different etiologies[J]. J Appl Physiol, 2011, 111(1):177-184.

[27] DUA K, HANSBRO N G, FOSTER P S, et al. microRNAs as therapeutics for future drug delivery systems in treatment of lung diseases[J]. Drug Deliv Transl Res, 2017, 7(1):168-178.

[28] WANG X, QINGCHUN L, KAILING W, et al. miR-34b-5p inhibition attenuates lung inflammation and apoptosis in an LPS-induced acute lung injury mouse model by targeting progranulin[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):6615-6631.

(收稿日期:2020-01-14 修回日期:2020-04-06)

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.044

微小 RNA 与肾移植的相关研究进展*

覃晓虹, 刘志昂 综述, 李锦宏 审校

中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院检验科, 广西南宁 530021

关键词:微小 RNA; 肾脏疾病; 肾移植

中图分类号:R699.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2248-04

近几年来,随着现代医疗技术的不断发展,移植肾的短期存活率已明显增长,但移植肾长期、稳定的存活与功能的维持效果仍不理想。微小 RNA(miRNA)为一类能够调控基因表达的非编码小分子 RNA,其与肾移植的相关过程存在密切联系。本文就肾移植相关 miRNA 进行综述。

1 移植肾功能监测的现状及其问题

目前,临床上治疗终末期肾病最有效的手段依然是肾移植。新型免疫方案的应用极大地降低了肾移植术后急性排斥反应的发生率,移植肾短期存活率也明显上升^[1],但移植肾的长期存活率低依然是目前医学界面临的严峻挑战之一。临床上对移植术后肾功能的监测和评价主要是经由血清肌酐及移植肾组织活检来实现,其中组织活检被医学界公认为是移植肾评估的“金标准”,但上述 2 种方法均存在各自的缺点。血清肌酐水平通常在肾脏损伤后期才表现出明显的异常,同时对不同的损伤类型,血清肌酐水平是非特异性的。此外,肌酐水平无法有效预测或评价慢性损伤的进展情况,因此,对移植肾远期预测也并不理想。肾组织活检无法被应用于检测损伤进展,属于有创性检查,且存在较大的不良反应,临床实际应用中也无法做到对患者进行频繁穿刺。同时,在对标本进行评估的过程中容易受到医生主观因素的影响,且对于部分并发症的干扰也无法做到完全排除。美国

国立卫生研究院的一项名为“儿童肾移植中使用类固醇免疫抑制剂与基于类固醇的免疫抑制”的临床试验中,研究者发现采用肾组织活检的方法无法对肾移植稳定受者“隐藏”的组织损伤进行检测^[2]。从组织学上来看,在移植肾表现出功能异常之前,可通过检测相关基因的表达观察到机体的固有免疫反应发生异常,同时,还能用此方法对适应性免疫反应进行监测。所以,寻找有效的、非侵入性、特异度和灵敏度高、预测性好的生物标志物,对临床上移植肾功能状态的早期诊断及监测具有十分重要的临床意义。

2 miRNA 的生物学效应和功能

miRNA 为一类长度为 19~23 个核苷酸的小分子非编码 RNA,其合成是在一系列酶的作用下完成的。首先,miRNA 基因在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录生成 pri-miRNA,随后 pri-miRNA 在细胞核中受到 Drosha 酶的影响,被加工形成 pre-miRNA,长度约为 65 个核苷酸,为一个发卡结构。pre-miRNA 在输出蛋白 5 的作用下由细胞核运送至细胞质,在 Dicer 酶的作用下被进一步剪切成长度为 19~23 个核苷酸的成熟 miRNA,为双链结构^[3]。解旋酶与双链 miRNA 发生作用,促使后者转变为成熟的单链 miRNA。成熟的 miRNA 与 RNA 诱导沉默复合体发生特异性结合,从而发挥一系列生物学效应。

目前的研究已经证实,miRNA 5'端第 2~8 个核

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20191028)。

苷酸与 miRNA 的特异性之间存在密切联系,为 miRNA 发挥其生物学功能的重要区域,可经由碱基互补配对原则与相应靶基因特异性结合。当 miRNA 与靶基因结合后,前者对后者 mRNA 的翻译产生抑制作用,或对靶 mRNA 进行剪切,经由上述 2 种模型实现对靶基因表达的调控。若 miRNA 与其靶 mRNA 通过完全互补配对的形式结合,那么前者可引起后者发生特异性切割;若 miRNA 与其靶 mRNA 不能完全互补,则前者主要经由对后者的翻译产生抑制作用,从而达到抑制靶基因表达的目的。有研究表明,在哺乳动物中 miRNA 主要通过与其靶 mRNA 以不完全互补配对的方式结合,从而行使其功能^[4]。所以大部分 miRNA 主要经由抑制靶基因的转录后翻译来起到抑制靶基因表达的作用;而存在于植物中的 miRNA 主要经由与靶基因完全互补配对的形式结合,实现对靶基因的切割,最终起到抑制靶基因表达的作用^[5]。

3 miRNA 与肾移植术后

肾移植术后的常见问题主要包括移植物排斥、间质纤维化、肾小管萎缩、移植物功能延迟恢复、急性肾损伤、病毒感染等,此外,原发疾病的复发也对肾移植术后移植物的功能造成严重影响^[6-7]。在移植术后,因为细胞表面主要组织相容性复合物/人类白细胞抗原之间存在差异,所以引起受体发生同种异体免疫反应。miRNA 在生物机体的免疫调控、免疫细胞分化及免疫应答等一系列过程调控中扮演着重要角色,近年来多项研究均证实,miRNA 有希望作为肾移植术后移植物功能监测的分子标志物^[8-9]。

miRNA 通过对靶基因的表达,影响包括器官发育、细胞分化、增殖等在内的一系列生物学过程。由于 miRNA 引起的基因特异性翻译沉默能够对免疫反应相关信号通路进行调控,其中包括与同种异体移植排斥反应各阶段相关的固有免疫、炎症、T 细胞和 B 细胞分化、免疫相关信号传导等。同时,miRNA 也在移植后发生的多种复杂疾病(如纤维化等)的发生、发展过程中扮演着重要角色,所以,miRNA 也对移植物功能丧失及不良反应等的调控具有重要影响^[10]。除此之外,不同病理情况下机体各组织器官中 miRNA 表达谱也会发生特异性变化,因此,能够被检测和量化,且在体液中 miRNA 的表达水平也较为稳定。现代分子生物学技术使得人们能够在组织、血清、血浆、外周血单核细胞、尿液等标本中定量检测到 miRNA 的表达,这也提示能够从同种异体移植排斥反应患者中检测到 miRNA 表达谱,从而实现同种异体移植物的功能状态进行评估和预测。

3.1 miRNA 与肾移植术后的急性排斥反应 有研究者对移植肾组织活检标本中 miRNA 表达谱进行检测,其中包括 12 个急性排斥反应标本和 21 个正常肾组织标本,结果发现 2 组研究对象中的部分 miRNA 和 mRNA 的表达存在差异,同时,该研究还发现移植物组织中的 miRNA 水平能够较为准确地预测急性排

斥反应^[11]。还有研究发现,miRNA-142-3p 在发生移植物功能障碍的肾移植患者外周血标本及尿沉渣标本中均呈阳性表达^[12]。除此之外,急性肾小管坏死患者外周血中 miRNA-142-3p 的表达水平较急性排斥患者明显增高;但急性肾小管坏死患者与急性排斥患者尿液中 miRNA-142-3p 的表达无显著差异,表明肾移植后发生急性肾小管坏死的患者体内 miRNA-142-3p 存在特异性表达,有希望作为评价和监测移植肾功能障碍的分子标志物。MILLÁN 等^[13]报道表明,肾移植术后患者尿液中 miRNA-155-5p 水平较健康人群明显增高,且有希望作为肾移植术后的早期监测和预后判断的标志物。上述研究结果均表明,miRNA 能够作为潜在的监测肾移植急性排斥反应的分子靶标。

3.2 miRNA 与肾脏缺血再灌注损伤 缺血再灌注损伤指组织或器官发生缺血后血流恢复,进而引起不同程度的组织结构破坏和功能损伤^[14-15]。在肾移植过程中,肾脏缺血再灌注损伤往往无法避免,其对移植肾功能的影响较人类白细胞抗原配型不合更为严重,这也是导致肾移植术后排斥反应发生的重要因素,严重影响肾功能的恢复^[16]。胡红林等^[17]通过上调肾缺血再灌注小鼠模型中 miRNA-21 和 miRNA-664 的表达,研究两者对肾脏缺血再灌注损伤的影响,结果发现两者可通过下调靶基因同源性磷酸酶-张力蛋白、程序性细胞死亡因子 4 和丝裂原活化蛋白激酶表达,抑制靶蛋白半胱氨酸蛋白酶 3 和 ERK1/2 的表达,从而减轻肾脏缺血再灌注损伤。WANG 等^[18]对大鼠肾脏缺血再灌注组织与正常肾脏组织中 miRNA 表达谱进行检测,发现其中有 36 种 miRNA 存在差异表达,其中 miRNA-10a 可作为肾脏缺血再灌注早期监测的生物标志物。上述研究结果表明,miRNA 在肾脏缺血再灌注的发生、发展过程中扮演着重要角色,对相关 miRNA 进行检测有助于掌握移植受者的肾功能状态。

3.3 miRNA 与慢性移植肾失功 慢性移植肾失功为肾移植 6 个月以上患者发生的移植肾功能和形态学进行性恶化,临床上主要表现为进行性蛋白尿、血肌酐水平上升及高血压等^[19]。慢性移植肾失功在病理上的表现主要为肾间质纤维化及肾小管萎缩。有学者分别对慢性移植肾失功受者及移植后肾功能稳定受者尿液和肾组织标本中 miRNA 表达谱进行检测,结果显示 2 组受者肾组织标本中有 56 种 miRNA 存在差异表达,其中包括 miRNA-142-3p、miRNA-32、miRNA-204、miRNA-107、miRNA-211;在 2 组受者的尿液中 miRNA-142-3p、miRNA-204、miRNA-211 的表达水平也存在不同程度的差异,且上述差异有望作为监测移植肾功能的分子指标^[20]。MALUF 等^[21]通过对慢性移植肾失功者尿液中 miRNA 表达谱进行测定,发现与肾功能正常者相比,慢性移植肾失功者尿液中存在 22 种差异表达的 miRNA,表明这

些 miRNA 可能是监测移植肾功能的分子标志物,同时对于慢性移植肾失功的预测也具有重要意义。

3.4 miRNA 与肾脏纤维化 肾脏纤维化是移植术后排斥反应及药物中毒等一系列病理过程的重要特征之一。纤维化与转化生长因子- β 伴成纤维细胞增殖、上皮间质转化有关,同时,还与成纤维细胞在胞外基质沉积之间存在密切联系^[22]。李霜青等^[23]研究发现,肾脏纤维化患者血清中 miRNA-219 的表达水平明显低于对照组,进一步研究发现,miRNA-219 可通过抑制转化生长因子 β 受体 II 的表达从而抑制肾脏纤维化的发展,有望成为肾脏纤维化诊断及治疗的新靶点。miRNA-21 在多种生物学过程中扮演着重要角色,目前研究较为深入的为其在肿瘤和心血管疾病中的作用和相关机制^[24]。随着近年来人们对 miRNA-21 认识的不断深入,发现其对器官纤维化也具有重要影响。大部分肾脏纤维化的发生和发展因慢性移植肾失功而引起,而 miRNA 表达的变化对该病的发生、发展具有重要影响。有学者在小鼠肾移植术后 6 周时对 miRNA-21 的表达情况进行测定,结果表明 miRNA-21 的表达增高;同时,敲除小鼠体内 miRNA-21 后能够明显改善肾纤维化,减少炎症细胞浸润,减轻肾组织损伤^[25]。除此之外,miRNA-21 还能经由活化 EMARK 途径对细胞的凋亡产生抑制作用,进而促进成纤维细胞生长,最终促使纤维化进一步加剧。将 miRNA-21 敲除小鼠在几种不同肾脏疾病模型中均表现出肾损伤缓解及纤维化减弱的趋势,表明抑制 miRNA-21 的表达有望作为治疗肾脏疾病的新方法^[26]。上述研究均提示,miRNA 在肾脏纤维化的发生、发展过程中发挥着重要作用,对相关 miRNA 进行深入探索和研究,有望为寻找肾脏纤维化监测和治疗的新靶标提供参考依据。

4 小结与展望

肾移植为目前临床上终末期肾病治疗的最佳方案,但肾脏缺血再灌注损伤、急性排斥反应、慢性移植肾失功、肾脏纤维化等依然对肾移植患者的生命健康及生活质量构成重大威胁。miRNA 为一种内源性小分子非编码 RNA,其能够在转录后对靶基因的表达进行调控,且在体液、组织、细胞中均能检测到其表达,在肾脏的不同病理阶段中也存在差异表达,因此,有望作为诊断和监测肾移植免疫状态的生物学标志物。但仍需要通过大量临床研究加以验证。相信随着分子生物学的不断发展及 miRNA 研究的不断深入,以 miRNA 为基础的基因治疗将会给肾移植受者带来福音。

参考文献

[1] AL-RASHID F, BIENHOLZ A, HILDEBRANDT H A, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve implantation in patients with end-stage renal disease and kidney transplant recipients:[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14397.

[2] NAESENS M, SALVATIERRA O, BENFIELD M, et al. Sub-clinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(10):2730-2743.

[3] OLIVETO S, MANCINO M, MANFRINI N, et al. Role of microRNAs in translation regulation and cancer[J]. *World J Biol Chem*, 2017, 8(1):52-63.

[4] GHINI F, RUBOLINO C, CLIMENT M, et al. Endogenous transcripts control miRNA levels and activity in mammalian cells by target-directed miRNA degradation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3119.

[5] 崔俊霞, 魏康宁, 谢伊源, 等. 植物 microRNA 靶基因的预测与验证技术研究进展[J]. *河南农业科学*, 2018, 47(7):1-7.

[6] 刘敏雪, 程凤瑞, 李梦娇, 等. 肾移植后不同免疫抑制剂维持治疗期间病原菌感染患者的特点分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(17):3253-3258.

[7] RACCA M A, NOVOA P A, RODRÍGUEZ I, et al. Renal dysfunction and intragraft proMMP9 activity in renal transplant recipients with interstitial fibrosis and tubular atrophy[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(1):71-78.

[8] KUMAR M, SAHU S K, KUMAR R, et al. microRNA let-7 modulates the immune response to Mycobacterium tuberculosis infection via control of A20, an inhibitor of the NF- κ B pathway [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(3):345-356.

[9] MEHTA A, BALTIMORE D. microRNAs as regulatory elements in immune system logic[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5):279.

[10] WANG G Y. Differential microRNA expression in peripheral blood as a useful predictor for immune status after solid organ transplantation[J]. *J Gastric Disord Ther*, 2016, 2(2):156.

[11] DECRUYENAERE A, DECRUYENAERE P, PEETERS P, et al. Prediction of delayed graft function after kidney transplantation; comparison between logistic regression and machine learning methods[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15(1):83.

[12] DOMENICO T D, JOELSONS G, MONTENEGRO R M, et al. Upregulation of microRNA 142-3p in the peripheral blood and urinary cells of kidney transplant recipients with post-transplant graft dysfunction[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(4):e5533.

[13] MILLÁN O, BUDDE K, SOMMERER C, et al. Urinary miR-155-5p and CXCL10 as prognostic and predictive biomarkers of rejection, graft outcome and treatment response in kidney transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12):2636-2650.

[14] INOUE T, ABE C, SUNG S J, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through α 7nAChR + splenocytes[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5):1939.

[15] ABOGRESH A N M, MANSOUR G S, ABDELAZIZ E Z, et al. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(2):252-262.

- [16] 杨瑞,刘修恒. 肾移植中缺血再灌注损伤的机制及治疗进展[J]. 职业与健康, 2017, 33(24): 3448-3452.
- [17] 胡红林,习小庆,唐伟伟,等. microRNA-21 和 microRNA-664 减轻肾缺血再灌注损伤的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2): 19-25.
- [18] WANG J F, ZHA Y F, LI H W, et al. Screening plasma miRNAs as biomarkers for renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Med Sci Monit, 2014, 20(10): 283-289.
- [19] 马艳春,翟秀宇,李红芹. 影响肾移植术后移植肾失功的因素[J]. 中国老年学, 2016, 36(18): 4568-4569.
- [20] SCIAN M J, MALUF D G, DAVID K G, et al. microRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA[J]. Am J Transpl, 2011, 11(10): 2110-2122.
- [21] MALUF D G, DUMUR C I, SUH J L, et al. The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function[J]. Kid Int, 2014, 85(2): 439-449.
- [22] 邵芳,谢红浪. 促红细胞生成素产生细胞与肾脏纤维化
- [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 471-475.
- [23] 李霜青,应俊,许旭春. miRNA-219 与 TGFBR2 的调控关系在肾脏纤维化中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 703-709.
- [24] ZHANG J, YAO T, WANG Y, et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miRNA-21[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(1): 104-113.
- [25] SCHAUERTE C, HÜBNER A, RONG S, et al. Antagonism of profibrotic microRNA-21 improves outcome of murine chronic renal allograft dysfunction [J]. Kidney Int, 2017, 92(3): 646-656.
- [26] LOPEZ-ANTON M, LAMBIE M, LOPEZ-CABRERA M, et al. miRNA-21 promotes fibrogenesis in peritoneal dialysis [J]. Am J Pathol, 2017, 187(7): 1537-1550.

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-04-02)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 15. 045

经皮椎体成形术后并发骨水泥肺动脉栓塞的研究进展

杨 涵 综述, 赵 年 审校

湖北医药学院附属东风医院介入诊疗室, 湖北十堰 442000

关键词: 经皮椎体成形术; 肺动脉栓塞; 脊柱骨折

中图法分类号: R687. 3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)15-2251-04

经皮椎体成形术(PVP)用于治疗骨质疏松引起的椎体压缩性骨折(OVCF),具有手术操作过程简便,术中只需使用局部麻醉,患者的创伤小,缓解疼痛效果快且明显,短期可出院等优点,同时可以增强椎体强度^[1],现已被广泛应用于临床。PVP 的治疗见效快,但常伴相关的手术并发症,最常见的并发症是骨水泥渗漏,其中未完全凝固的骨水泥经椎体静脉进入循环系统可导致骨水泥肺动脉栓塞(PCE)^[2],以往报道认为 PCE 为 PVP 术后少见并发症,现在越来越多的学者认为 PCE 比较常见^[3]。据统计,PCE 发生率为 3.5%~26.0%^[4],大部分患者临床症状不明显,但也有因为患者发生严重心肺功能并发症导致死亡的案例^[5]。OVCF 患者以年老者居多,心肺功能障碍可能性大,PVP 术后发生 PCE 可能压垮其心肺功能,因此,PCE 是 OVCF 患者 PVP 术后一种严重的、潜在致命风险的并发症^[5],其防治值得关注。早期诊断和治疗 PCE,对避免患者发生严重不良后果具有重要意义。本文旨在提高对 PVP 治疗 OVCF 术后可能发生骨水泥 PCE 的认识,并根据最近的文献,对 PCE 的诊断、治疗和预防提出建议。

1 骨水泥 PCE 发生的原因

PCE 发生的解剖基础:椎内、硬膜外和椎旁 3 套无瓣膜的静脉网组成椎体静脉系统,手术过程中骨水泥从椎体溢出后进入椎体静脉→上下腔静脉的交通

支→右心房+右心室,最后移行至肺引起 PCE,其属于骨水泥血管源性渗漏,为 Yeom 分型 S 型(椎间静脉渗漏型)。因此,骨水泥渗漏入椎体静脉系统往往容易并发 PCE^[6]。

除了椎体内血管沟的存在及分布走行特点与骨水泥血管性渗漏有关^[7],医生的专业水平、对手术适应证的掌握、术前对患者的身体状况和责任椎体部位、骨折性质、骨折程度了解及影像设备的清晰度等均与骨水泥血管源性渗漏有关^[6]。有研究者通过体外实验发现,骨水泥灌注时增高了椎体内压力,灌注压如果比椎体内静脉压高时,骨水泥就有可能通过椎体静脉途径渗漏。穿刺椎体时针尖位置应位于椎体前中 1/3 交界处,其他位置容易损伤椎体内静脉,骨水泥容易沿椎体内静脉路径渗漏。在骨水泥稀薄期注入椎体内,由于这个阶段骨水泥流动性大,容易发生骨水泥静脉渗漏,导致 PCE 的发生^[8]。PCE 的发生与注入骨水泥量的增加无关,也与手术治疗的椎体数目、患者性别、年龄等无关,然而,有研究发现,PCE 在治疗椎体总数较多的患者中发生更为频繁^[9]。

有研究显示,PCE 并非全因骨水泥机械梗阻所致,PVP 术中大量骨水泥单体入血可激活凝血系统,促使肺毛细血管凝血酶产生,导致血液高凝,这些因素也可导致 PCE^[6];有时 PCE 临床症状会在手术过程中表现出来,更多的是在术后逐步出现,部分患者