

whole-blood microRNA profiles during the onset and treatment process of cerebral infarction; a human study [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3107.

[29] WENG H, SHEN C, HIROKAWA G, et al. Plasma miR-124 as a biomarker for cerebral infarction [J]. Biomed Res, 2011, 32(2): 135-141.

[30] ZHU F, LIU J L, LI J P, et al. MicroRNA-124 (miR-124) regulates Ku70 expression and is correlated with neuronal death induced by ischemia/reperfusion [J]. J Mol Neurosci, 2014, 52(1): 148-155.

[31] SUN M, HOU X, REN G, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Int J Neurosci, 2019, 129(7): 649-653.

[32] WANG C, WEI Z, JIANG G, et al. Neuroprotective mechanisms of miR-124 activating PI3K/Akt signaling pathway in ischemic stroke [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 3315-3318.

[33] SHU K, ZHANG Y. Protodioscin protects PC12 cells against oxygen and glucose deprivation-induced injury through miR-124/AKT/Nrf2 pathway [J]. Cell Stress Chaperones, 2019, 24(6): 1091-1099.

[34] BULYGIN K V, BEERAKA N M, SAITGAREEVA A R, et al. Can miRNAs be considered as diagnostic and therapeutic molecules in ischemic stroke pathogenesis? - current status [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6728.

[35] ZHANG H, CHEN G, QIU W, et al. Plasma endothelial microvesicles and their carrying miRNA-155 serve as biomarkers for ischemic stroke [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(11): 2290-2301.

[36] 赵江, 徐小辉, 何金峰, 等. 血清微小 RNA-1 和微小 RNA-155 表达与急性脑梗死患者疾病程度和预后的关系 [J]. 中国基层医药, 2021, 28(12): 1824-1830.

[37] 买买江·阿不力孜. microRNA-155 在急性脑出血患者血清中表达及其临床意义研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.

[38] VIJAYAN M, KUMAR S, YIN X, et al. Identification of novel circulatory microRNA signatures linked to patients with ischemic stroke [J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(13): 2318-2329.

[39] YE X, ZHU B, CHEN Y, et al. Integrated metabolomics and lipidomics approach for the study of metabolic network and early diagnosis in cerebral infarction [J]. J Proteome Res, 2022, 21(11): 2635-2646.

[40] KONG Y, FENG Y Q, LU Y T, et al. Predictive serum biomarkers of patients with cerebral infarction [J]. Neurol Res, 2022, 44(4): 331-341.

[41] CHUMACHENKO M S, WASEEM T V, FEDOROV-ICH S V. Metabolomics and metabolites in ischemic stroke [J]. Rev Neurosci, 2022, 33(2): 181-205.

(收稿日期: 2022-09-16 修回日期: 2022-12-28)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.026

脓毒症相关 miRNA 的研究进展

王博媛 综述, 胡 美[△] 审校

中国人民解放军战略支援部队特色医学中心重症医学科, 北京 100020

摘要: 脓毒症是指因严重感染引起宿主免疫反应失调的全身炎症反应综合征, 其病情进展快、预后差, 是重症医学科常见的危急重症。微小 RNA (miRNA) 通过与目的信使 RNA (mRNA) 结合, 特异性抑制靶 mRNA 分子的翻译, 从而影响基因表达。因此其可以作为脓毒症潜在的早期筛查生物标志物。本文就部分 miRNA 在脓毒症中的潜在作用机制进行综述。

关键词: 脓毒症; microRNA; 生物标记物; 作用机制

中图分类号: R459.7; R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)09-1298-05

Research progression of miRNA related to sepsis

WANG Boyuan, HU Mei[△]

Department of Critical Care Medicine, PLA Strategic Support Force
Medical Center, Beijing 100020, China

Abstract: Sepsis is a syndrome of systemic inflammatory response caused by severe infection, with rapid progression and poor prognosis. It is a common critical illness in intensive care medicine. MicroRNA (miRNA) affect gene expression by binding to target messenger RNA (mRNA) and specifically inhibiting the translation of target mRNA molecules. Therefore, it can be used as a potential early screening biomarker for sepsis. This paper reviews the potential mechanisms of action of some miRNA-related genes in sepsis.

Key words: Sepsis; microRNA; biomarker; mechanism

[△] 通信作者, E-mail: Humei306@126.com。

脓毒症是指因严重感染引起宿主免疫反应失调的全身炎症反应综合征,易导致致命性的多器官功能衰竭,是重症医学科最常见且病死率极高的危急重症^[1]。全世界记录脓毒症患者约 48 900 万例,其中 1 100 万例患者死亡^[2]。据统计,我国脓毒症患者病死率为 35.5%,脓毒症休克患者的病死率甚至高达 51.94%^[3]。尽管临床治疗手段不断完善,但脓毒症休克患者的病死率仍居高不下,因此早期筛查和诊断是改善脓毒症预后转归的重要因素。然而由于其发病机制较为复杂,涉及自身免疫、炎症、凝血等不同病理、生理机制。近年来,有学者认为脓毒症的发病机制与遗传学存在很大的联系,并且在基因水平上有关脓毒症的研究已取得显著成果。因此,微小 RNA (miRNA) 可以作为脓毒症潜在的早期筛查生物标记物,为脓毒症的临床精准诊断和治疗提供明确方向。

miRNA 是一种内源性非编码 RNA 分子,长度为 17~25 个核苷酸,其通过与目的 mRNA 的 3' 端非翻译区结合,特异性抑制靶 mRNA 分子的翻译,从而影响基因表达^[4]。1993 年,LEE 等^[5]在秀丽隐杆线虫中发现了第一个 miRNA lin-4 基因,并阐明了它的作用。近年来,研究发现 miRNAs 在维持生物体自身稳态及参与疾病病理、生理过程等方面都发挥了重要作用^[6]。本文就部分 miRNA 在脓毒症中的潜在作用机制进行系统的综述。

1 miRNA-150

miRNA-150 基因位于人类染色体 19q13.33 上,它通过靶向 c-Myb 在造血过程中发挥重要作用。c-Myb 是一种亮氨酸拉链转录因子,在淋巴细胞发育中起重要作用^[7]。miRNA-150 在 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞中高表达,同时在免疫细胞分化和免疫应答过程中作为基因表达的主调控因子出现,因此,它在免疫应答的调控中发挥了重要作用^[8]。VASILESCU 等^[9]最早发现和证实了血清中的 miRNA-150 可作为早期诊断脓毒症的标志物,脓毒症患者 miRNA-150 表达水平显著下调。MA 等^[10]发现,血清 miRNA-150 对脓毒症患者具有诊断和独立预测预后价值,与肾功能不全、28 d 生存率及血清白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平呈负相关。近来,LIU 等^[10]使用人脐静脉内皮细胞 (HU-VECs) 和脓毒症小鼠模型了解 miRNA-150 的作用机制,发现过表达 miRNA-150 可抑制 HUVECs 免受脂多糖 (LPS) 诱导的细胞凋亡,同时可以靶向核因子 κ B (NF- κ B),猜测 miRNA-150 可能是通过人类肺腺癌转移相关转录本 1 介导的 NF- κ B 通路调控脓毒症诱导的血管内皮细胞内质网应激。ZHANG 等^[12]发现在脓毒症发生、发展的过程中涉及 NF- κ B、丝裂原活

化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶等多个信号通路,其有多个预测靶点,包括先天病原体检测、凋亡信号、细胞因子转导和 MAPK/NF- κ B 转导信号,证实 miRNA-150 可以靶向趋化因子受体 4 型 (CXCR4),而 CXCR4 在缺血组织的干细胞动员和迁移中发挥重要作用,所以 miRNA-150 可能是干细胞向缺血组织迁移以进行新血管形成和修复的新型治疗靶标。相关文献表明 miRNA-150 在血管渗漏、免疫应答的过程中发挥重要作用^[13]。吴梅秋等^[14]发现脓毒症患者血清 miR-150 表达水平相对健康者明显降低,并且与 C 反应蛋白 (CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值、序贯器官功能衰竭评估评分、急性生理与慢性健康状态评估评分呈负相关。潘琴艳等^[15]研究发现下调 miR-150 有助于细菌的大量增殖,引发炎症级联反应,从而加重患者病情。在上述研究中,miRNA-150 表达水平在脓毒症发生、发展过程中均呈下降趋势。因此笔者认为 miRNA-150 在脓毒症的发病机制中具有重要作用。

2 miRNA-146a

miRNA-146 家族由 miR-146a 和 miR-146b 两个成员基因组成,miRNA-146a 位于人类 5 号染色体上,miRNA-146b 位于人类 10 号染色体上。POE 等^[16]通过启动子发现 miRNA-146a 是一个 NF- κ B 依赖基因,其通过下调 IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 和 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6) 蛋白水平的负反馈调节回路控制 Toll 样受体和细胞因子信号转导发挥作用,同时 IRAK1 和 TRAF6 为 miRNA-146 翻译后抑制的靶基因,miRNA-146 参与 TLR4/MyD88/IRAK1/TRAF6 的信号级联反应,触发 I κ B 激酶、c-Jun 氨基末端激酶、NF- κ B 和激活蛋白-1 的激活,导致免疫应答基因上调。通过 NF- κ B/IRAK1/TRAF6/miR-146a 负反馈调控环,炎症反应活性降低。miRNA-146 在多种细胞炎症反应中发挥负性调节作用^[17]。有研究表明,在单核细胞和巨噬细胞中,LPS 通过 NF- κ B 通路刺激 miRNA-146 表达,同时导致炎症细胞因子减少^[18],再次印证了上述机制。一项研究通过对脓毒症患者外周血单个核细胞的 1 163 个 miRNA 分析显示,miRNA-182、miRNA-143、miRNA-145、miRNA-146a、miRNA-150 和 miRNA-155 在脓毒症患者中调控异常,并鉴定出 miRNA-146a 下调与 IL-6 表达增加和单核细胞增殖相关^[19]。MÖHNLE 等^[20]研究发现脓毒症患者的 miRNA-146a 水平降低,并且在疾病的初始高炎症期间 miRNA-146a 靶向蛋白激酶 C ϵ (PRKC ϵ) 表达增加,它是由 PRKC ϵ 信号转导和转录激活因子 4 (STAT4) 组成的功能复合物的一部分,在这个复合物中,PRKC ϵ 磷

酸化 STAT4,而后者又能促进人 CD4⁺T 淋巴细胞中的 Th1 细胞分化过程,该研究明确 miRNA-146a 为人 T 淋巴细胞中 Th1 细胞分化的有效抑制剂,并表明 miR-146a 失调有助于阐明脓毒症的发病机制。

KARAM 等^[21]发现在儿童脓毒症患者中 miRNA-146a 水平较健康儿童明显降低,血清 miRNA-146a 表达与 CRP、降钙素原、IL-6 和 TNF- α 水平呈负相关。因此,miRNA-146a 在小儿脓毒症中具有重要的诊断和预后价值,可用于制订治疗策略。在 SU 等^[22]的一项研究中,使用与清除剂受体/Toll 样受体 9 激动剂偶联的 miRNA-146a,模拟寡核苷酸,在体内外降低了巨噬细胞和髓系白血病中 NF- κ B 的活性,从而减轻了单核细胞介导的细胞因子风暴,抑制了信息传递和致瘤性。该研究阐明了一种可行的方法,可将模拟 miRNA 特异性、系统性地输送到人和小鼠骨髓细胞,用于免疫活性调节。因此 miRNA-146a 在人外周血中呈下调趋势,其作为一种抗炎性细胞因子的作用及作为 miRNA 模拟物传递的可能性,强调了该 miRNA 为治疗策略领域的潜在新工具,但未来仍需进一步研究。

3 miRNA-223

miRNA-223 是一种位于 X 染色体上并且高度保守的 miRNA,在髓系细胞中特异性表达,促进祖细胞的髓系分析并维持粒细胞的基本功能,同时还参与造血、免疫反应和炎症紊乱的调节^[23]。其作用机制是通过抑制 I κ B 激酶 α (IKK α)和 P52 蛋白的产生阻止巨噬细胞的活化。IKK α 作为细胞质 IKK 复合物的一部分,在促炎信号的作用下可以调节 NF- κ B 的释放和转位,因此此通路可能通过抑制 NF- κ B 通路,从而阻止巨噬细胞的激活^[24]。总体而言,miRNA-223 在脓毒症患者中的表达水平不一致,存在一定的个体差异。WU 等^[25]发现与健康人群相比,miRNA-223 在脓毒症患者中高表达,血浆 miRNA-223 与疾病严重程度和炎症标志物水平密切相关。一项对 LPS 诱导的脓毒症小鼠体内的巨噬细胞进行探索的研究发现,LPS 刺激 miRNA-223 过表达细胞与 LPS 刺激的对照组细胞相比,糖酵解途径活性较低,线粒体呼吸活性较高,并下调了缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达水平,推测 miRNA-223 通过下调 HIF-1 α 表达水平干扰糖酵解途径,从而达到抗炎状态^[26]。LI 等^[27]为了研究 miRNA-223 与脓毒症的风险、严重程度和病死率的关系,共纳入 122 例脓毒症患者和 122 例健康人,研究结果表明 miRNA-223 的表达水平在脓毒症死亡患者中升高。为了明确脓毒症患者和健康人之间的差异表达 mRNA (DEmRNAs)和差异表达 miRNAs (DEmiRNAs)水平,QIN 等^[28]进行了 RNA 测序和生物信息学分析,共鉴定出 1 199 个 DEmRNAs 和 23

个 DEmiRNAs,与健康人群相比,脓毒症患者 miRNA-233 水平呈上升趋势。T 淋巴细胞受体信号通路、癌症信号通路、FoxO 信号通路、甲型流感通路是脓毒症的基因组通路。目前缺少 miRNA-233 与脓毒症关联一致性的研究,仍需大量试验数据佐证。

4 其他 miRNA

近年来,不少与脓毒症发生、发展、预后相关的 miRNA 也逐渐被发现,如脓毒症患者中 miRNA-1-3p 和应激相关内质网蛋白 1 (SERP1)的表达水平均增加。SERP1 是 miRNA-1-3p 的直接靶基因,上调 miRNA-1-3p 可以抑制内皮细胞增殖,促进其凋亡,并且可以通过靶向 SERP1 增加内皮细胞的通透性,导致内皮细胞功能紊乱,削弱血管屏障功能^[29]。此外,血清 miRNA-206 的表达与脓毒症的严重程度及预后呈正相关^[30]。脓毒症伴急性肾损伤的患者中,miRNA-452 通过 NF- κ B 通路在肾小管细胞中表达,所以 miRNA-452 的升高,尤其是尿液中 miRNA-452 的升高,可以作为脓毒症患者早期发现急性肾损伤的有效生物标志物^[31]。一项实时定量 PCR 技术对 121 例脓毒症患者和 60 例健康人的血液标本进行对比的研究显示,脓毒症患者 miRNA-545 表达水平升高,且死亡组 miRNA-545 表达水平较存活组增加^[32]。有研究采用同样的方法检测脓毒症患者血清中 miRNA-204-5p 的表达,LPS 通过上调 HUVECs 中高表达的长链非编码 RNA (HULC)和瞬时受体电位 M 型 7 (TRPM7)的表达,下调 miR-204-5p 的表达,进而抑制 HUVECs 的细胞活力,诱导 HUVECs 凋亡、炎症损伤和氧化应激^[33]。推测其信号通路为 LPS 通过调控 HUVECs 中 HULC/miR-204-5p/TRPM7 信号通路,破坏细胞活力,促进细胞凋亡、炎症反应和氧化应激。这些 miRNA 在脓毒症中的表达、通路及可能的发生机制开阔了人们的视野,但仍需大量实验加以证明。

脓毒症是一种受多种遗传及外界因素共同作用的疾病,众多 miRNA 被认为可能与脓毒症发病机制存在关联性。目前众多国内外学者对其遗传学机制开展研究,但研究尚处在探索阶段。本文主要从遗传学角度概述了近年来脓毒症相关 miRNA 的研究,为进一步了解和治疗脓毒症提供新思路。

参考文献

- [1] CECONI M, EVANS L, LEVY M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87.
- [2] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990 - 2017: analysis for the global burden of disease study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211.
- [3] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey

- [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):209-218.
- [4] HAN Y L, YIN J J, CONG J J. Downregulation of microRNA-193-3p inhibits the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by upregulating TGFBR3 [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5):4508-4514.
- [5] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5):843-854.
- [6] MANETTI A C, MAIESE A, PAOLO M D, et al. MicroRNAs and sepsis—induced cardiac dysfunction; a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):321
- [7] FORMOSA A, TURGEON P, DOS SANTOS C C. Role of miRNA dysregulation in sepsis[J]. Mol Med, 2022, 28(1):99.
- [8] FAN J, WANG S, LU X, et al. Transplantation of bone marrow cells from miR150 knockout mice improves senescence-associated humoral immune dysfunction and arterial stiffness[J]. Metabolism, 2022, 134:155249.
- [9] VASILESCU C, ROSSI S, SHIMIZU M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis [J]. PLoS One, 2009, 4(10):e7405.
- [10] MA Y, LIU Y, HOU H, et al. miR-150 predicts survival in patients with sepsis and inhibits LPS-induced inflammatory factors and apoptosis by targeting NF-kappaB1 in human umbilical vein endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(3):828-837.
- [11] LIU L, YAN L N, SUI Z. microRNA-150 affects endoplasmic reticulum stress via MALAT1-miR-150 axis-mediated NF-kappaB pathway in LPS-challenged HUVECs and septic mice[J]. Life Sci, 2021, 265:118744.
- [12] ZHANG N, QU Y, QIN B. Sodium butyrate ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by upregulating miR-150 to suppress CXCR4 expression[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(8):1125-1136.
- [13] XIA S, HUANG J, YAN L, et al. miR-150 promotes progressive T cell differentiation via inhibiting FOXP1 and RC3H1[J]. Hum Immunol, 2022, 83(11):778-788.
- [14] 吴梅秋, 邱名耀, 王海曼, 等. 血清 miR-150, IL-18 水平有助于评估脓毒症休克患者的预后 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(6):487-492.
- [15] 潘琴艳, 郭晗, 赵优优, 等. 急性腹膜炎伴脓毒症患者 28d 预后影响因素及 miR-150, miR-146a 对病情的评估价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20):3065-3068.
- [16] POE A J, SHAH R, KHARE D, et al. Regulatory role of miR-146a in corneal epithelial wound healing via its inflammatory targets in human diabetic cornea [J]. Ocul Surf, 2022, 25:92-100.
- [17] GÓMEZ-PÉREZ A M, CORNEJO PAREJA I M, GARCÍA ALEMÁN J, et al. New molecular biomarkers in differentiated thyroid carcinoma; impact of miR-146, miR-221 and miR-222 levels in the evolution of the disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(1):187-194.
- [18] HE F, LIU Y, LI T, et al. MicroRNA-146 attenuates lipopolysaccharide induced ovarian dysfunction by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(5):11611-11623.
- [19] ZHOU J, CHAUDHRY H, ZHONG Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology[J]. Cytokine, 2015, 71(1):89-100.
- [20] MÖHNLE P, SCHÜTZ S V, VAN DER HEIDE V, et al. MicroRNA-146a controls Th1-cell differentiation of human CD4⁺ T lymphocytes by targeting PRKCepsilon[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(1):260-272.
- [21] KARAM R A, ZIDAN H E, KARAM N A, et al. Diagnostic and prognostic significance of serum miRNA-146-a expression in Egyptian children with sepsis in a pediatric intensive care unit[J]. J Gene Med, 2019, 21(11):e3128.
- [22] SU Y L, WANG X, MANN M, et al. Myeloid cell-targeted miR-146a mimic inhibits NF-kappaB-driven inflammation and leukemia progression in vivo[J]. Blood, 2020, 135(3):167-180.
- [23] YE D, ZHANG T, LOU G, et al. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(9):1-12.
- [24] HUANG Y, LU D, MA W, et al. miR-223 in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates rheumatoid arthritis via downregulation of NLRP3 expression in macrophages[J]. Mol Immunol, 2022, 143:68-76.
- [25] WU X, YANG J, YU L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(27):e11352.
- [26] DANG C P, LEELAHAVANICHKUL A. Over-expression of miR-223 induces M2 macrophage through glycolysis alteration and attenuates LPS-induced sepsis mouse model, the cell-based therapy in sepsis [J]. PLoS One, 2020, 15(7):e0236038.
- [27] LI N, WU S, YU L. The associations of long non-coding RNA taurine upregulated gene 1 and microRNA-223 with general disease severity and mortality risk in sepsis patients[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(50):e23444.
- [28] QIN Y, GUO X, YU Y, et al. Screening key genes and microRNAs in sepsis by RNA-sequencing[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(1):41-47.
- [29] GAO M, YU T, LIU D, et al. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(2):347-365.
- [30] LIANG G, WU Y, GUAN Y, et al. The correlations between the serum expression of miR-206 and the severity

and prognosis of sepsis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3222-3234.

[31] LIU Z, YANG D, GAO J, et al. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis[J]. Theranostics, 2020, 10(26): 11963-11975.

[32] WEI B, YU L. Circular RNA PRKCI and microRNA-545 relate to sepsis risk, disease severity and 28-day mortality[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80(8): 659-666.

[33] CHEN X, SONG D. LPS promotes the progression of sepsis by activation of lncRNA HULC/miR-204-5p/TRPM7 network in HUVECs[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): 740.

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.027 (收稿日期: 2022-09-11 修回日期: 2022-12-31)

角质细胞生长因子-2 与新生儿相关肺部疾病的研究进展

侯 琳¹综述, 舒桂华^{2△}审校

1. 大连医科大学, 辽宁大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院新生儿科, 江苏扬州 225001

摘 要:角质细胞生长因子-2(KGF-2)是一类来源于间充质细胞的生长因子,具有多功能生物学作用,特别其作为一种肺组织保护因子,可调控肺泡上皮细胞增殖、分化及迁移,促进受损肺组织修复和抑制肺泡纤维化。KGF-2 缺失或基因突变与新生儿相关肺部疾病的发生、发展密切相关,且有增加儿童期甚至成年后发生慢性肺部疾病的风险。本文就 KGF-2 结构、生物学功能,以及其与新生儿相关肺部疾病的关系做一综述,旨在为开拓新生儿呼吸系统疾病新的诊治策略提供理论参考依据。

关键词:角质细胞生长因子-2; 新生儿; 肺部疾病

中图法分类号:R722.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)09-1302-05

Research progress of keratinocyte growth factor-2 and neonatal-related lung diseases

HOU Lin¹, SHU Guihua^{2△}

1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 2. Department of Neonatology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

Abstract: Keratinocyte growth factor-2 (KGF-2), which has multifunctional biological effects, particularly as a lung tissue protective factor, is a kind of growth factor derived from mesenchymal cells, and it can regulate the proliferation, differentiation and migration of alveolar epithelial cells, promote the repair of damaged lung tissue and inhibit alveolar fibrosis. KGF-2 deletion or gene mutation is closely related to the occurrence and development of neonatal lung diseases, it has an increased risk of chronic lung diseases in childhood and even adulthood. This article reviews the structure and biological function of KGF-2 and its relationship with neonatal related lung diseases, aiming to provide theoretical reference for the development of new diagnosis and treatment strategies for neonatal respiratory diseases.

Key words: keratinocyte growth factor-2; neonate; lung disease

角质细胞生长因子-2(KGF-2)又称为成纤维生长因子-10(FGF-10),属于成纤维细胞生长因子(FGF)家族中 KGFs 亚群中的一员,最早由 EMOTO 等^[1]从人肺组织中分离出来具有肝素结合特性的单链多肽。KGF-2 在整个脊椎动物的胚胎发育过程中发挥重要的作用,参与并调控皮肤、眼、四肢、支气管、肺等多种组织、器官的形成和分化^[2]。虽然 KGF-2 在诸多组织、器官中均有表达,但研究发现其在肺组织中尤为丰富^[3]。自 KGF-2 被发现以来,国内外对其研究已较为深入,公认 KGF-2 是强力的有丝分裂原,可调控上皮细胞增殖、分化和迁移等生理过程,其在器官上皮组织损伤修复中的作用日益受到重视,并已在溃疡

性结肠炎、创面愈合等方面取得了重大进展^[4];近年来研究发现 KGF-2 缺失或基因突变与新生儿相关肺部疾病的发生、发展密切相关,且有增加儿童期甚至成年后发生慢性肺部疾病的风险^[5]。现就 KGF-2 的结构、生物学功能,以及其与新生儿相关肺部疾病的关系做一综述。

1 KGF-2 结构及其受体

人源 KGF-2 cDNA 全长 627 bp,位于第 5 号染色体 p12~p13 区域,由 208 个氨基酸残基构成的单链多肽,具有 2 个糖基化位点(51 和 196aa)及酸和热不稳定性,其立体结构为 FGF 家族典型的 β-三叶草型^[1]。KGF-2 主要来源于间充质细胞(MSCs)、平滑

△ 通信作者, E-mail: yzbsbgh@126.com。