

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。

肌细胞等,其分泌及表达由 Wnt 信号通路调控^[6]。KGF-2 是酪氨酸激酶超家族成员,有 2 种重要的细胞膜表面受体:FGFR1Ⅲb 和 FGFR2Ⅲb^[7]。KGF-2 与 FGFR1Ⅲb 的亲合力极低,而与 FGFR2Ⅲb 的亲合力较高。无论是生理状态或损伤性修复,KGF-2 作为配体均需要与 KGF 受体结合才能发挥作用,该受体结合的特异性与细胞表面及细胞外基质中的硫酸乙酰肝素有关。KGF-2 通过与硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)紧密结合,促进 KGF-2 与 FGFR2b 受体相互作用,稳定蛋白质并保护它们免于降解^[8]。

2 KGF-2 生物学功能

KGF-2 诸多生物学功能主要通过 FGF-10-HSPG-FGFR2b 三元复合物形成,继而触发 FGFR2b 的二聚化和其胞内结构域酪氨酸残基的磷酸化,磷酸化的 FGFR2b 激活免疫球蛋白结构域的 FGF 受体底物 2 α (FRS2 α),促使活化的 FRS2 α 募集生长因子受体结合蛋白 2(GRB2),激活 FGF10-FGFR2b 经典的下游信号通路,如 Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)及信号转导和转录激活因子(STAT)等^[9],产生多种生物学活性。但 KGF-2 对不同细胞、器官的影响可通过不同信号通路的激活发挥作用。(1)促有丝分裂作用:KGF-2 是人类角质形成细胞的有丝分裂原,在低浓度生长因子刺激下可促进细胞进行有丝分裂,增加早晚期分化标志物 K1、K10 及丝聚蛋白表达,促进 Ca²⁺ 内流^[10],进而加速细胞分裂。KGF-2 也可通过 RAS 蛋白调节细胞外信号调节激酶(ERK1/2)磷酸化,控制上皮细胞有丝分裂中纺锤体方向,从而决定肺管、气道形状变化^[11]。(2)促增殖及迁移作用:KGF-2 通过加速肺泡Ⅱ型上皮细胞(AECⅡ)的细胞周期实现其促细胞增殖的作用。细胞增殖周期可分为 2 个时期,即细胞间期(包括 G₁、S、G₂ 3 个时期)和分裂期(M 期),均受细胞周期蛋白 Cyclin 和周期蛋白依赖性激酶(CDK)调控^[12]。KGF-2 通过 MAPK/ERK 信号通路,调控 Cyclin D1 及不同细胞周期 CDK 激酶表达,抑制凋亡蛋白胱天蛋白酶 9 活性,加快细胞周期从 G₁ 期转入 S 期及从 G₂ 期转入 M 期,提高 AECⅡ 分裂指数,促进细胞增殖、分化^[13]。此外,KGF-2 还可刺激蛋白酪氨酸激酶 Src 诱导其主要底物 Cortactin——一种参与细胞迁移的 F-肌动蛋白结合蛋白,发生酪氨酸磷酸化达到促迁移作用^[14]。(3)抗凋亡作用:KGF-2 可激活 MEK/ERK 途径诱导线粒体膜上的抗凋亡蛋白(如 Bcl-2 和 Bcl-XL)释放,同时使凋亡蛋白 Bax 失活,抑制线粒体细胞色素 C 产生,阻断原癌蛋白 9 转化为凋亡酶 Caspase-3,防止细胞凋亡^[15]。KGF-2 也可经 PI3K/Akt 信号通路来抑制 Fas 介导的凋亡信号,实现对上皮细胞的保护作用^[16]。(4)抗纤维化作用:KGF-2 可通过抑制膜受体调控蛋白 Smad2/3 的激

活,阻断转化生长因子 β (TGF- β)介导的纤维化信号,同时还可降低器官纤维化过程中基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的活性,共同发挥抗纤维化作用^[17]。

3 KGF-2 与新生儿相关肺部疾病的关系

3.1 KGF-2 与支气管肺发育不良(BPD)

BPD 是一种慢性肺部疾病,常因长期高氧暴露或机械通气肺损伤等因素所致,主要发生于早产儿,其中胎龄<32 周早产儿 BPD 发生率为 12.3%~30.0%^[18]。目前,BPD 主要病理改变为早、中期持续肺组织炎症反应和晚期肺间质纤维化,具体的发病机制至今尚未完全明晰^[19]。KGF-2 在体内和体外对氧化应激均有明显抑制作用,有研究发现,在 BPD 新生鼠模型中,通过腹膜内注射重组人 KGF,受抑制的新生鼠肺泡发育得以明显改善,主要是 KGF-2 通过促使过氧化物还原酶 Prdx6 激活及抗氧化物 Trx-1 表达上调,从而减轻氧化应激和自由基形成,增强肺泡抗氧化能力,提高 AECⅡ 的存活率并显著减少肺泡中性粒细胞流入及拮抗 Caspase-3 的表达^[20-21]。有关新生小鼠 BPD 模型的研究发现,KGF-2mRNA 的 3'-UTR 与 microRNA-421 相结合,阻断 Bcl-2 经线粒体依赖机制对凋亡信号通路的保护作用,提高促凋亡蛋白 Bax 及炎症因子的表达,继而抑制 KGF-2 的转录,减少肺泡上皮细胞凋亡^[22]。此外有研究认为,KGF-2 能抑制 TGF- β 等重要促纤维化因子的产生和分泌,二者呈负线性相关,均可作为反映 BPD 病情的重要指标^[23]。一项对 1 400 例早产儿的荟萃分析显示,低水平 KGF-2 与 BPD 相关性肺动脉高压(BPD-PH)的发生、发展有关,究其原因可能是 KGF-2 缺乏导致肺泡弥散功能障碍、肺血管减少及血管重塑异常^[24]。显著降低血管内皮生长因子、血小板内皮细胞黏附分子等内皮标志物的生成,阻断 FGFR2b 配体活性,增加 IL-6 表达水平,减少 IL-10 表达水平,激活 JAK-STAT 信号通路,最终引起 α -平滑肌肌动蛋白阳性细胞增加和血管生成受损,导致 BPD-PH^[25]。TAGHIZADEH 等^[26] 研究还发现 KGF-2 的过表达和重组人 KGF-2 的应用可弥补转基因小鼠的肺泡先天发育不良。

3.2 KGF-2 与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

ARDS 是新生儿时期常见的危重症之一,临床症状重,病死率高,发病机制尚未完全阐明^[27]。根据国际新生儿 ARDS 多中心研究报告,ARDS 主要继发于脓毒血症、吸入相关性肺损伤(以胎粪吸入最多)、新生儿肺炎等疾病,临床表现为不同程度的低氧血症,双肺弥漫性透光度下降,炎性渗出,肺顺应性下降^[28]。近年来有关 ARDS 与 KGF-2 之间相互联系的文献诸多。有研究发现在 ARDS 小鼠模型中,KGF-2 于 48 h 内在支气管肺泡灌洗液中检测到其表达减低,而生后第 4 天检测其合成水平显著增加,说明 KGF-2

的增殖、分化程度在不同时段存在差异,在 ARDS 发生、发展中起一定的作用^[29]。其他 ARDS 相关体外实验还发现,经腹膜内注射重组人 KGF-2 可减少炎症细胞聚集,降低内皮细胞凋亡并增加内皮细胞增殖,表明使用外源性重组 KGF-2 有助于肺损伤修复,稳定上皮细胞完整性^[30]。近年来,有研究发现 MSCs 表面可表达 KGF-2 受体,因其生物学特性、便于提取培养、低免疫原性而显示出治疗 ARDS 的前景^[31]。WANG 等^[32]研究显示,在脂多糖诱导的 ARDS 小鼠模型中,静脉注射 KGF-2 修饰的肺来源 MSCs(LR-MSCs)植入物可显著减轻肺干湿比重,增加肺容积,改善病理性肺损伤。与骨髓来源 MSCs 相比,LR-MSCs 增殖率及集落形成能力更高,对预防肺损伤更有效^[33]。KGF-2 还可以通过激活 cAMP/PI3K/Akt 和减少 NF- κ B 介导的炎症反应,上调 Tregs 细胞和 Th17 细胞的比例,增加表面活性剂蛋白质 SP-C 的表达,从而缓解 ARDS^[34]。

3.3 KGF-2 与呼吸机相关性肺损伤(VILI) 近年来,VILI 的发生率随着有创机械通气在危重新生儿中的应用逐年上升,其发病机制主要涉及肺泡上皮细胞损伤凋亡及局部炎症。目前临床为了尽可能规避 VILI 的发生,常采用低潮气量肺保护性通气策略治疗为主,但尽管如此,低潮气量肺保护性通气策略仍然可引起炎症反应加剧和促纤维化反应的发生导致某些肺部区域损伤^[35]。BI 等^[36]在 VILI 大鼠模型中发现,经气管内滴入重组人 KGF-2 可以减少中性粒细胞的浸润和活化,抑制相关趋化因子聚集,增加动脉血氧分压水平,进一步修复肺内弥散屏障功能。UPADHYAY 等^[37]发现 KGF-2 可通过激活 Grb2-SOS/Ras/Raf-1 途径促进 MAPK/ERK 磷酸化,上调肺泡上皮细胞中 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,减弱机械拉伸诱导的肺泡上皮细胞 DNA 损伤和细胞凋亡。有研究发现,VILI 小鼠静脉内注射预活化的新鲜冷冻无异源性 MSCs,可明显增加肺顺应性及 IL-10 抗炎能力、启动干扰素- γ 表达、改善肺上皮损伤修复,而以上这些作用可能是通过 MSCs 分泌 KGF 实现的^[38]。因此 KGF-2 可通过动员 MSCs 发挥肺损伤保护作用。

3.4 KGF-2 与致死性肺发育障碍(LLDD) LLDD 是罕见的新生儿肺部疾病,病死率接近 100.0%,包括腺泡发育不良(AcDys)、先天性肺泡发育不良(CAD)和肺泡毛细血管发育不良伴肺静脉错位^[39]。BARNETT 等^[40]在 AcDys 患儿中发现,纯合 FGFR2 错义突变可能是该病的致病基因,通过研究 p. R255Q 突变位点对下游信号传导的影响,发现 FGFR2 错义突变可导致 MAPK/ERK 通路中部分受体蛋白和下游信号传递失活,表明 AcDys 患儿存在 FGFR2 基因部分功能缺失。HAARMAN 等^[41]的一项动物实验发现,KGF-2 基因敲除小鼠出现多种严重的肺部疾病表

型,认为 KGF-2 缺乏导致肺组织修复作用明显减弱,肺形态缺如,严重者围生期死亡。BZDEGA 等^[42]研究发现在肺发育过程中,KGF-2 表达及激活信号传导均受 TBX4 调控,二者呈正相关,二者的蛋白质产物是上皮间充质信号通路的组成部分,参与调控肺和其他器官分支发育过程,且通过外显子和全基因组测序显示 LLDD 患儿存在 TBX4-FGF10-FGFR2 上皮-间充质信号通路的缺陷。KAROLAK 等^[43]报道的 5 例 CAD 病例中发现,杂合子 KGF-2 拷贝数缺失或单核苷酸变异可导致 CAD 的致命风险显著增加,提示 KGF-2 基因突变或基因位点单核苷酸多态性(SNP)是该病的潜在危险因素。随后有研究发现,KGF-2 基因 2 个外显子缺失(g. 44300489/44312646del)亦与 CAD 的致病相关,故该病可能主要由于 KGF-2 基因突变后功能缺失所致^[44]。

4 小结与展望

综上所述,KGF-2 作为一种细胞生长因子,具有多功能生物学作用,其缺失或基因突变与新生儿部分肺部疾病的发生、发展密切相关。未来关于 KGF-2 与新生儿肺部疾病关系的研究尚需全面、深入探讨。随着基因组学和分子生物学研究的快速发展,生物制剂逐渐成为新生儿呼吸系统疾病干预治疗的研究热点。其中,KGF-2 作为肺组织发育过程中的重要保护性因子,有望为新生儿肺部疾病的防治提供新的靶点及理论参考依据。

参考文献

- [1] EMOTO H, TAGASHIRA S, MATTEI M G, et al. Structure and expression of human fibroblast growth factor-10[J]. J Biol Chem, 1997, 272(37): 23191-23194.
- [2] JONES M R, CHONG L, BELLUSCI S. Fgf10/Fgfr2b signaling orchestrates the symphony of molecular, cellular, and physical processes required for harmonious airway branching morphogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 620667.
- [3] SEKINE K, OHUCHI H, FUJIWARA M, et al. Fgf10 is essential for limb and lung formation[J]. Nat Genet, 1999, 21(1): 138-141.
- [4] MAREGA M, CHEN C, BELLUSCI S. Cross-talk between inflammation and fibroblast growth factor 10 during organogenesis and pathogenesis: lessons learnt from the lung and other organs[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 656883.
- [5] CHEN K, RAO Z, DONG S, et al. Roles of the fibroblast growth factor signal transduction system in tissue injury repair[J]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac005.
- [6] ITOH N. FGF10: a multifunctional mesenchymal-epithelial signaling growth factor in development, health, and disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 28: 63-69.
- [7] XIE Y, SU N, YANG J, et al. FGF/FGFR signaling in

- health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):181.
- [8] PATEL V N, PINEDA D L, HOFFMAN M P. The function of heparan sulfate during branching morphogenesis[J]. *Matrix Biol*, 2017(57/58):311-323.
- [9] DAI H, ZHU M, LI W, et al. Activation of PI3K/p110 α in the lung mesenchyme affects branching morphogenesis and club cell differentiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:880206.
- [10] MARCHESE C, FELICI A, VISCO V, et al. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2001,116(4):623-628.
- [11] 宋娟, 侯东妮, 童琳, 等. 成纤维细胞生长因子 10 与呼吸系统疾病防治[J]. *中国临床医学*, 2021,28(3):335-341.
- [12] UPADHYAY D, CHANG W, WEI K, et al. Fibroblast growth factor-10 prevents H₂O₂-induced cell cycle arrest by regulation of G1 cyclins and cyclin dependent kinases[J]. *FEBS Lett*, 2007,581(2):248-252.
- [13] YIN Y, ORNITZ D M. FGF9 and FGF10 activate distinct signaling pathways to direct lung epithelial specification and branching[J]. *Sci Signal*, 2020,13(621):4353.
- [14] JONES M R, DILAI S, LINGAMPALLY A, et al. A comprehensive analysis of fibroblast growth factor receptor 2b signaling on epithelial tip progenitor cells during early mouse lung branching morphogenesis[J]. *Front Genet*, 2019,9:746.
- [15] UPADHYAY D, PANDURI V, KAMP D W. Fibroblast growth factor-10 prevents asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis by a mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005,32(3):232-238.
- [16] RAY P. Protection of epithelial cells by keratinocyte growth factor signaling[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005,2(3):221-225.
- [17] GUPTE V V, RAMASAMY S K, REDDY R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor-10 during both inflammatory and fibrotic phases attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,180(5):424-436.
- [18] GUAMAN M C, GIEN J, BAKER C D, et al. Point prevalence, clinical characteristics, and treatment variation for infants with severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinatol*, 2015,32(10):960-967.
- [19] LIGNELLI E, PALUMBO F, MYTI D, et al. Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(6):L832-L887.
- [20] RAITH M, SCHAAL K, KOSLOWSKI R, et al. Effects of recombinant human keratinocyte growth factor on surfactant, plasma, and liver phospholipid homeostasis in hyperoxic neonatal rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2012, 112(8):1317-1328.
- [21] GESCHE J, FEHRENBACH H, KOSLOWSKI R, et al. rhKGF stimulates lung surfactant production in neonatal rats in vivo[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011,46(9):882-895.
- [22] YUAN H S, XIONG D Q, HUANG F, et al. MicroRNA-421 inhibition alleviates bronchopulmonary dysplasia in a mouse model via targeting Fgf10[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(10):16876-16887.
- [23] KWONG K Y, NIANG S, LITERAT A, et al. Expression of transforming growth factor beta (TGF- β 1) by human preterm lung inflammatory cells[J]. *Life Sci*, 2006,79(25):2349-2356.
- [24] AL-GHANEM G, SHAH P, THOMAS S, et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2017,37(4):414-419.
- [25] CHAO C M, CHONG L, CHU X, et al. Targeting bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension (BPD-PH): potential role of the fgf signaling pathway in the development of the pulmonary vascular system[J]. *Cells*, 2020,9(8):1875.
- [26] TAGHIZADEH S, CHAO C M, GUENTHER S, et al. FGF10 triggers de novo alveologenesis in a bronchopulmonary dysplasia model: impact on resident mesenchymal niche cells[J]. *Stem Cells*, 2022,40(6):605-617.
- [27] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update[J]. *Neonatology*, 2019,115(4):432-450.
- [28] DE LUCA D, TINGAY D G, VAN KAAM A H, et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory distress syndrome: prospective, multicenter, international cohort study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022,23(7):524-534.
- [29] CHANDEL N S, BUDINGER G R S, MUTLU G M, et al. Keratinocyte growth factor expression is suppressed in early acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by smad and c-Abl pathways[J]. *Crit Care Med*, 2009,37(5):1678-1684.
- [30] LIU L, XIA Z, LI J, et al. Fibroblast growth factor 10 protects against particulate matter-induced airway inflammatory response through regulating inflammatory signaling and apoptosis[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(11):6977-6988.
- [31] STEENS J, KLAR L, HANSEL C, et al. The vascular nature of lung-resident mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020,10(1):128-143.
- [32] WANG L, SHI M, TONG L, et al. Lung-resident mesenchymal stem cells promote repair of Lps-induced acute lung injury via regulating the balance of regulatory T cells and Th17 cells[J]. *Inflammation*, 2019,42(1):199-210.
- [33] LIU C, XIAO K, XIE L. Advances in mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:951764.

[34] WANG L, FENG Y, DOU M, et al. Study of mesenchymal stem cells derived from lung-resident, bone marrow and chorion for treatment of LPS-induced acute lung injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2022, 302: 103914.

[35] THEKKEVEEDU R K, EL-SAIE A, PRAKASH V, et al. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: evidence-based concepts and lung-protective strategies [J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 557.

[36] BI J, TONG L, ZHU X, et al. Keratinocyte growth factor-2 intratracheal instillation significantly attenuates ventilator-induced lung injury in rats[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(6): 1226-1235.

[37] UPADHYAY D, CORREA-MEYER E, SZNAJDER J I, et al. FGF-10 prevents mechanical stretch-induced alveolar epithelial cell DNA damage via MAPK activation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284 (2): L350-L359.

[38] HORIE S, GAYNARD S, MURPHY M, et al. Cytokine pre-activation of cryopreserved xenogeneic-free human mesenchymal stromal cells enhances resolution and repair following ventilator-induced lung injury potentially via a KGF-dependent mechanism[J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8(1): 8.

[39] VINCENT M, KAROLAK J A, DEUTSCH G, et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(9): 1093-1101.

[40] BARNETT C P, NATAREN N J, KLINGLER-HOFFMANN M, et al. Ectrodactyly and lethal pulmonary acinar dysplasia associated with homozygous FGFR2 mutations identified by exome sequencing [J]. Hum Mutat, 2016, 37(9): 955-963.

[41] HAARMAN M G, KERSTJENS-FREDERIKSE W S, BERGER R M F. TBX4 variants and pulmonary diseases: getting out of the “Box” [J]. Curr Opin Pulm Med, 2020, 26(3): 277-284.

[42] BZDEGA K, KAROLAK J A. Phenotypic spectrum of FGF10-related disorders: a systematic review [J]. Peer J, 2022, 10: e14003.

[43] KAROLAK J A, VINCENT M, DEUTSCH G, et al. Complex compound inheritance of lethal lung developmental disorders due to disruption of the TBX-FGF pathway [J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(2): 213-228.

[44] WADE E M, PARTHASARATHY P, MI J, et al. Deletion of the last two exons of FGF10 in a family with LADD syndrome and pulmonary acinar hypoplasia [J]. Eur J Hum Genet, 2022, 30(4): 480-484.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2023-01-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 09. 028

空气污染与肾脏疾病的研究进展

陈苗淼 综述, 李 秋[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014

摘 要:近年来,随着肾脏损伤机制研究的不断深入,人们逐渐认识到肾脏容易受到空气污染物等环境因素的影响。肾小球作为血液滤过的主要肾脏功能单位,更易受空气污染物的影响。空气污染与肾小球疾病之间的流行病学证据及研究进展,已经逐渐解释了空气污染导致肾小球损害的潜在生物学机制。重视空气污染所引起的肾小球疾病损伤将有可能厘清肾脏疾病重要的环境致病因素,为肾脏疾病管理提出新的防控策略。

关键词:空气污染; 肾小球疾病; 颗粒物

中图法分类号:R725.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)09-1306-04

Research progression of air pollution and kidney disease

CHEN Miaomiao, LI Qiu[△]

Department of Nephrology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Key Laboratory of Ministry of Education for Study of Child Developmental Disorders/Chongqing Municipal Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Abstract: In recent years, with the continuous in-depth research on the mechanism of kidney damage, people have gradually realized that the kidney is susceptible to environmental factors, such as air pollutants. The glomerulus is the main kidney function unit for blood filtration, making it more susceptible to air pollutants.

[△] 通信作者, E-mail: liqiu809@hospital. cqmu. edu. cn.