

[24] van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, et al. Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(7):1188-1194.

[25] Pan L, Wang X, Li W, et al. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study[J]. *Pancreas*, 2010, 39(5):633-638.

[26] Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic in-

flammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia[J]. *Shock*, 2009, 32(4):374-378.

[27] Piton G, Manzon C, Monnet E, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4):702-706.

(收稿日期:2012-07-04 修回日期:2012-09-24)

## 肾移植术后肺部感染的研究进展\*

许霞综述,郭述良<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科,重庆 400016)

关键词:肾移植;肺;感染

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.031

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)01-0082-04

自 1954 年第 1 例肾移植成功以来,肾移植术已广泛应用于慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、多囊肾、高血压肾病等各种终末期肾病的治疗。尽管目前术后患者生存率明显提高,但肺部感染仍是导致患者死亡的重要原因。本文主要综述近年来肾移植术后肺部感染的研究进展。

### 1 肾移植术后肺部感染

肾移植术后肺部感染的发生率近 40.0%,是术后最主要的感染性并发症。该手术开展早期,肺部感染所致术后患者病死率高达 70.0%<sup>[1]</sup>,近年来,病死率已降至 27.7%。

**1.1 好发因素** 接受肾移植的患者常存在多种基础疾病,部分有反复透析、住院及抗菌药物治疗史;普遍存在贫血、低蛋白血症及尿毒症性多器官功能损害;术前存在的病原菌隐性感染或供体病原菌感染未得到及时治疗;术中全身麻醉及呼吸机的使用;术后大剂量糖皮质激素、免疫抑制剂的应用,长期卧床,痰液引流不畅及各种导管的留置均是感染的好发因素。

**1.2 好发时段** 据报道,肾移植术后患者肺部感染大部分发生在术后 6 个月或 1 年内,术后第 80~130 天是机体免疫抑制最严重且最易导致肺部感染的时期<sup>[2-3]</sup>。自 Rubin 等<sup>[4]</sup>在 1981 年最早提出所谓的“感染时间表”以来,其内容逐步完善,现将其分为 3 期:第 1 期为术后第 1 个月,易发生移植前潜伏的感染或医院获得性细菌、真菌感染。第 2 期为术后第 2~6 个月,以机会性感染多见,主要为病毒所致肺炎,如巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒、风疹病毒、EB 病毒、流感病毒等;烟曲霉、卡氏肺孢子菌、念珠菌、结核杆菌、隐球菌等各种机会感染增加;寄生虫感染也多有发生。第 3 期为术后 6 个月以后,以社区感染常见,病原体多为呼吸道病毒、肺炎链球菌及支原体等。亦有学者发现肺奴卡菌病发生在术后 26 d 至 22 年不等,平均为术后 34.4 个月<sup>[5]</sup>。

**1.3 病原体** 病原体主要有细菌、病毒、真菌、结核分支杆菌、卡氏肺孢子菌等,其他较少见,以双重和混合感染较多见,约 60% 的重症肺部感染属于混合感染,未能明确病原体者可能达 60% 以上。

**1.4 肺部感染早期临床特征** (1)大多隐匿起病,部分起病急骤,病程短;(2)发热常为首发或惟一症状,多为中、高热;(3)症状与体征不一致,即症状发生早,表现较重,但体征出现较晚,治疗后病变消退慢;(4)闻及 Velcro 啰音,可及时发现肺间质性病变。

**1.5 诊断标准** 目前普遍采用的临床诊断标准如下<sup>[6]</sup>:(1)新近出现咳嗽、咳痰、胸闷、气促等症状;(2)发热;(3)肺部湿啰音和(或)实变体征;(4)白细胞总数低于  $4 \times 10^9/L$  或高于  $10 \times 10^9/L$ ,伴或不伴核左移;(5)胸部 X 线示片状、斑片状浸润影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。前 4 项中的任意一项加第 5 项并排除了其他非感染性肺间质性疾病,则肺部感染的诊断成立;再根据病原学检查结果确立病原学诊断。重症肺炎采用美国胸科学会的诊断标准:(1)呼吸频率不低于 30 次/min;(2)低氧血症,即氧分压小于 60 mm Hg;(3)氧合指数不大于 250;(4)胸部 X 线示双侧肺叶受累或入院后 48 h 内病变扩大,扩大范围不低于 50%,具备上述任意 2 项即可确立重症肺炎的诊断。

**1.6 病原学诊断** 病原学诊断取下呼吸道标本为佳。经常规检查诊断不明者,应尽早行环甲膜穿刺、纤维支气管镜检查、肺泡灌洗取标本送检,或通过纤维支气管镜、经皮肺穿刺、胸腔镜或开胸手术等方式进行肺活检。纤维支气管镜肺泡灌洗术诊断肺部病毒感染的敏感性为 96%,特异性达 100%,对卡氏肺孢子菌感染诊断的阳性率可高达 82%,对于结核杆菌、军团菌、曲霉菌感染只需行灌洗液定量培养,分离出相应病原体即可诊断。其他有意义的肺外标本,如分泌物、体液、淋巴结、体表肿块、骨髓及其活检标本等也应尽量收集培养。

### 2 肾移植术后各种病原体所致肺部感染

**2.1 细菌性肺炎** 细菌性肺炎最常见,发生率约占 70%<sup>[3,7]</sup>。多发生在术后 1 个月内及 6 个月后,前者多为院内感染,主要病原体为 G<sup>-</sup> 杆菌,以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属居多;其次为 G<sup>+</sup> 菌,以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等多见。后者主要是社区获得性肺炎,以肺炎链球菌、卡他

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科学重点项目(2008-1-01)。 作者简介:许霞(1979~),硕士,主治医师,主要从事呼吸内科、重症与监护工作。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13101363078; E-mail:GUOSL999@sina.com。

莫拉菌、军团菌等多见。Hoyo 等<sup>[8]</sup>发现院内肺炎最常见的病原体是铜绿假单胞菌,约占 26%;社区获得性肺炎最常见的病原体是肺炎链球菌,约占 11%。细菌性肺炎常为 G<sup>-</sup>菌及 G<sup>+</sup>菌的混合感染,G<sup>+</sup>球菌感染(以葡萄球菌为主)呈增多趋势。

**2.2 CMV 肺炎** 病毒性肺炎约占 12%,其中,CMV 肺炎的发病率高达 60%~80%,多发生在术后第 1~6 个月内,第 2 个月是高峰。一旦发展到需要呼吸支持,病死率达 90%。其病理特征为广泛存在的肺间质水肿、肺泡肿胀和局灶性坏死。主要表现为高热、干咳、气促及低氧血症;血中性粒细胞及血小板减少、单核细胞增多和(或)肝功能异常;胸部 X 线以片状或散在点、片状影为主,亦可表现为弥漫性及边缘不清的结节,甚至扩散至全肺呈间质性肺炎改变,严重者可呈“棉花团”样,其影像学表现常缺乏特异性,以间质性肺炎为主,多累及双下肺,故当表现为间质性肺炎时应高度怀疑为 CMV 肺炎。若血 CMV-IgG 抗体滴度比感染前升高 4 倍以上,或抗体由阴性转为阳性,则可诊断为当前 CMV 感染,但需时至少 2~4 周。CMV-IgM 在感染后 6 d 即可出现,阳性提示近期有 CMV 感染,特异性 100%,是较好的诊断指标,但敏感性较低。CMV-DNA(PCR 检测)及 CMV 早期抗原的特异性及敏感性均较高,分别为 89%~95%和 91%~100%,二者联合检测特异性可进一步提高。CMV-PP65 抗原是目前惟一能够早期提示 CMV 活动性复制的标志,获得结果需 3~6 d。CMV-PP67 mRNA 检测的是一种与活动性、症状性 CMV 感染密切相关的晚期抗原。陈俊星等<sup>[9]</sup>指出治疗后,PP67 比 CMV 抗原更早转阴,故以其作为抗病毒治疗指标可明显缩短用药时间。CMV 血清学阴性受者接受了阳性供者的肾脏是发生 CMV 感染的最大危险因素,故术后应加强 CMV 检测,一旦为阳性,即使无症状,也应予至少维持 3 个月的抗病毒预防治疗,以保持病毒血清学阴性。徐战平等<sup>[10]</sup>认为临床上一旦怀疑 CMV 感染必须立即应用抗病毒治疗,不必等待病原学检测结果。临床上治疗 CMV 感染的药物包括阿昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸钠、缙更昔洛韦和高效 CMV-IgG 等,更昔洛韦是目前公认的首选药物,缙更昔洛韦也被作为一线防治药物<sup>[11]</sup>。

**2.3 真菌性肺炎** 真菌性肺炎约占 10%~25%,可发生在术后任何时期,但多见于术后 2~3 个月内。常见的致病菌为念珠菌属(以白色念珠菌为主)、曲菌属、隐球菌属、组织胞浆菌属、毛霉菌属等。其临床表现及体征均无特异性,常伴不同程度的低氧血症。影像学示肺间质性病变,特征为病灶呈游走性和多变性,即病灶可时大时小、时发时消、位置变化快且无一定的规律性,病灶密度较均匀。与 CMV 肺炎比较,病变相对局限,病灶密度也相对较高<sup>[12]</sup>。国内一般采用连续 3 次深部痰培养,出现同一菌株作为肺部真菌感染的诊断指标。侵袭性肺曲霉病的发生率呈上升趋势,病死率达 30%~100%;可出现咯血、胸痛等症状,基本病理特征为化脓和梗死;其 CT 表现归纳为<sup>[13]</sup>,(1)渗出性改变:肺内单发或多发斑片影,肺叶或肺段实变影;(2)出血性肺梗死改变,楔形影,其尖端指向肺门,底部位于胸膜;(3)单发或多发结节或肿块影,周围晕征;(4)薄壁空洞,可伴真菌球或新月形空气征。有学者指出晕征及新月形空气征是肺部曲霉感染的特征表现,但发生率不足 4%。Einnollahi 等<sup>[14]</sup>发现侵袭性真菌感染的发生率为 0.87%,毛霉菌是最主要的病原菌;其后依次为播散性念珠菌病、曲霉病、奴卡菌病和组织胞浆菌病,以肺部受累为主,占 47.6%。肺毛霉菌病与侵袭性肺曲霉病鉴别困难,前者病理特征主要为血管梗阻和组织坏死,胸痛、咯血较为常见。若患者持续发热,当有

新的感染症状出现,但抗细菌治疗无效或效果较差,即使病原学阴性,也应进行早期经验性抗真菌治疗。临床上治疗真菌性肺炎的药物主要为三唑类、多烯类及棘白菌素类。伏立康唑是新型第 2 代三唑类抗真菌药物,已成为治疗肺部侵袭性真菌感染的一线药物<sup>[15]</sup>。

**2.4 肺结核** 肾移植术后患者感染结核杆菌的风险比健康人群高 50~100 倍。肺结核约占 2%。好发于术后 2 个月至 4 年,平均 6.5 个月。早期影像学表现无异常,2~3 周后出现肺部改变,以粟粒性肺结核(血型播散型)较多见,亚急性为主。空洞及卫星病灶少见,并极少出现纤维增殖灶及钙化灶。肾移植术后出现不明原因发热时要考虑结核杆菌感染可能,若抗细菌、病毒或真菌等治疗无效,可予诊断性抗结核治疗,有效则可诊断。肺结核的高危因素包括术前曾患肺结核,但未进行足量全程化疗,存在陈旧性肺结核病灶或曾与活动性肺结核患者密切接触,结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative of tuberculin, PPD)试验阳性或最近转阳,接受了存在潜伏性结核病灶的供肾。肺结核高危人群肾移植术后存在结核播散的可能。目前多不提倡术前常规预防性抗结核治疗,但需严密监测及随访。陈宗平等<sup>[16]</sup>主张在术后抗排斥治疗 1~2 周后进行抗结核治疗。若供者 PPD 试验阳性,应给予预防性化疗<sup>[17]</sup>。

**2.5 卡氏肺孢子菌病** 卡氏肺孢子菌病的患病率约为 3%~10%,于术后 3~6 个月高发。未及时治疗病死率可高达 100%。发热、干咳及进行性呼吸困难称为卡氏肺孢子菌病“三联征”,是其典型临床症状。常缺乏阳性体征,仅 1/3 的患者可闻及干湿啰音或呼吸音降低,呈症状与体征分离现象。血乳酸脱氢酶常大于 450 U/L,白细胞计数正常或减少。典型的胸部 X 线表现为肺门周围和(或)下肺后、内基底段网状或网织结节状浸润影,变化迅速,可发展为双肺弥漫性实变。主要胸部 CT 征象有 3 种:(1)特征性改变为双肺多发磨玻璃影,其内能辨认出肺血管;(2)斑片状肺泡实变影;(3)肺小叶间隔增厚的肺间质改变。目前实验室尚不能进行卡氏肺孢子菌培养,主要通过涂片特殊染色显微镜镜检。痰中卡氏肺孢子菌的检出率低,阳性率仅 6%~20%。痰液卡氏肺孢子菌-DNA 的 PCR 检查敏感性达 69%,特异性达 100%,定量 PCR 检查可用于监测发病及评价疗效。临床上治疗卡氏肺孢子菌病的药物主要有复方磺胺甲异恶唑、戊酰肼(喷他脞)、克林霉素联合伯氨奎等,备选药物有氨苯砜、三甲曲沙、阿托唑酮等,卡泊芬净可作为替代方案或与其他药物联用<sup>[18-19]</sup>。其中,复方磺胺甲异恶唑为首选药物,对于高度怀疑本病而未明确者,也是首选的诊断性治疗药物。

**2.6 肺部其他病原体感染** Ho 等<sup>[20]</sup>报道肺部不典型分支杆菌感染的病原体主要为堪萨斯分支杆菌、蟾分支杆菌及鸟复合分支杆菌等,多发生在术后 2~120 个月,平均为术后 33.4 个月,有高发病率、低病死率的特点。主要依据临床表现、X 线表现及阳性细菌学结果诊断,胸部 CT 可见空洞、小结节影或支气管扩张。治疗上给予利福平、乙胺丁醇和克拉霉素等药物,疗程 12 个月,直至痰菌阴性。Morales 等<sup>[21]</sup>报道近年来龟分支杆菌感染所致疾病增多,肺部多被累及。目前尚无最佳治疗方案,建议根据抗菌谱结果来选择,可联合应用阿米卡星及大环内酯类或喹诺酮类抗菌药物、亚胺培南、利奈唑胺等。

肺部肺炎支原体感染常以血清学检查为首选,对存在免疫抑制的患者,检测阳性率不高,急性期 IgM 也可能为阴性,需反复多次检查。需专用的培养基且历经数周才能得到阳性培

养结果,其敏感性不超过 60%。Schwerk 等<sup>[22]</sup>首次报道了 1 例 4 岁儿童肾移植术后 3 年发生慢性肺炎支原体感染的病例,该患者通过纤维支气管镜灌洗液肺炎支原体 DNA-PCR 检查明确诊断,该方法是一种快速、敏感性、特异性均高的方法,值得推荐。

### 3 综合治疗

肾移植术后患者肺部感染若未得到及时有效控制,可向重症方向发展,病情进展迅速,短时间内(10 d 左右)导致急性呼吸衰竭,进展为急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征,病死率可达 93.3%~100.0%。及时合理的综合治疗是改善预后,降低病死率的关键。

**3.1 抗感染治疗** 明确病原体是治疗肾移植术后肺部感染的关键,在病原体明确之前需进行经验性治疗。目前多采取抗细菌、病毒、真菌的“三联”或同时抗卡氏肺孢子菌、衣原体、支原体或结核杆菌的“四联”疗法,遵循“降阶梯”治疗方案,取得了一定的疗效。待病原体明确后,再更换为针对性强的窄谱治疗方案。

**3.2 免疫抑制剂的调整** 免疫抑制剂应根据病情轻重果断减量或停用。感染初期,其剂量可维持不变;随着病情进展,及时停用吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等细胞增殖抑制药物,同时环孢素 A 和他克莫司等钙调蛋白抑制药物减少至最小维持量。抗感染治疗 3 d 无效,且病情进展快,则需完全停用除糖皮质激素外的所有免疫抑制剂。伍鲲等<sup>[23]</sup>报道调整血环孢素 A 浓度在 0.083~0.125  $\mu\text{mol/L}$  时,既能有效控制感染,又不增加发生排斥反应的危险。许长宝等<sup>[24]</sup>监测患者的 T 淋巴细胞亚群,指出如 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 计数低于 250 个/ $\mu\text{L}$  时,除糖皮质激素外,停用其他一切免疫抑制剂,有利于炎症的控制及疾病的恢复。再根据治疗后肺部病变、临床表现及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 监测情况,逐渐增加免疫抑制剂的剂量以保持移植肾功能。

**3.3 其他治疗** 其他治疗包括早期使用较大剂量糖皮质激素,及时纠正缺氧及应用机械通气(首选无创通气),连续肾脏替代,营养支持及增强免疫(如早期静脉滴注丙种球蛋白<sup>[25]</sup>)等。若出现结核球、曲菌球、炎性假瘤、慢性肺脓肿等,可酌情考虑手术治疗。

总之,明确肾移植术后肺部感染的类型及特征,有助于各种并发症的诊断、治疗及预防,从而改善肾移植结局,保障肾移植手术的最终成功。

### 参考文献:

- [1] Jha R, Narayan G, Jaleel MA, et al. Pulmonary infections after kidney transplantation[J]. J Assoc Physicians India, 1999, 47(8): 779-783.
- [2] Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients[J]. Clin Transplant, 2000, 14(2): 136-138.
- [3] Kupeli E, Ulubay G, Colak T, et al. Pulmonary complications in renal recipients after transplantation[J]. Transplant Proc, 2011, 43(2): 551-553.
- [4] Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in the renal transplant recipient[J]. Am J Med, 1981, 70(2): 405-411.
- [5] Yu X, Han F, Wu J, et al. Nocardia infection in kidney transplant recipients: case report and analysis of 66 pub-

- lished cases[J]. Transpl Infect Dis, 2011, 13(4): 385-391.
- [6] 贝政平. 内科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [7] 郭君其, 谭建明, 吴守法, 等. 肾移植术后并发感染的病原体监测及菌群分布特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(4): 386-388.
- [8] Hoyo I, Linares L, Cervera C, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(8): 2938-2940.
- [9] 陈俊星, 郑克立, 陈立中, 等. 肾移植术后巨细胞病毒感染的 pp67 mRNA 检测及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(11): 1384-1386.
- [10] 徐战平, 杨婉情, 刘久敏, 等. 肾移植术后巨细胞病毒肺炎 18 例治疗体会[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(10): 1157-1158.
- [11] 张波, 文莉, 丁续红, 等. 肾移植术后巨细胞病毒肺炎的治疗[J]. 中华中西医结合杂志, 2010, 8(6): 23-25.
- [12] 张勇. 肾移植术后合并真菌性肺炎的 X 线分析[J]. 山西中医学院学报, 2006, 7(6): 32-32.
- [13] 李利佳, 全昌斌. 肾移植术后以多脏器结节病灶为特点侵袭性曲霉菌感染一例[J]. 中华临床医学杂志, 2010, 4(11): 2333-2334.
- [14] Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Pourfarziani V, et al. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2410 recipients[J]. Ann Transplant, 2008, 13(4): 55-58.
- [15] 陈芳, 王均, 蒋宇. 伏立康唑治疗 92 例肺部侵袭性真菌感染的疗效与评价[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(14): 1735-1739.
- [16] 陈宗平, 梁国标, 杨垒, 等. 陈旧性肺结核肾移植术后播散 3 例报告[J]. 贵州医药, 2010, 34(9): 830-832.
- [17] 苟超伦, 杜峰莉, 迟旭, 等. 肾移植后结核病的诊断和治疗[J]. 中华现代内科学杂志, 2005, 2(10): 924-925.
- [18] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [19] 刘一, 李建, 张波. 卡泊芬净治疗肾移植术后肺孢子菌肺炎 1 例[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(6): 1078-1078.
- [20] Ho TA, Rommelaere M, Coche E, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in renal transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2010, 12(2): 138-142.
- [21] Morales P, Gil A, Santos M. Mycobacterium abscessus infection in transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2010, 42(8): 3058-3060.
- [22] Schwerk N, Hartmann C, Baumann U, et al. Chronic Mycoplasma pneumoniae infection in a child after renal transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2010, 14(3): E26-29.
- [23] 伍鲲, 李远明, 张金彦. 肾移植术后肺部感染者环孢素浓度的调节[J]. 实用预防医学杂志, 2003, 10(4): 557-558.
- [24] 许长宝, 夏熙正, 郝斌. 肾移植术后不明病原体肺部感染糖皮质激素治疗体会[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2005, 40(5): 939-940.

[25] Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(2): 196-202.

(收稿日期: 2012-07-09 修回日期: 2012-09-26)

· 综 述 ·

## 微小 RNA-21 与多发性骨髓瘤的相关性

丁江华<sup>1</sup>综述, 袁利亚<sup>2</sup>, 陈国安<sup>1△</sup>审校

(1. 南昌大学第一附属医院血液科, 江西南昌 330006; 2. 江西省医学科学研究院血液研究所, 江西南昌 330006)

关键词: 微 RNAs; 多发性骨髓瘤; 信号转导; 耐药

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.032

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)01-0085-04

多发性骨髓瘤是骨髓浆细胞恶性疾病, 平均发病年龄为 65 岁。随着人口老龄化的加剧, 多发性骨髓瘤已逐渐成为威胁老年人健康的主要疾病之一。复发耐药性多发性骨髓瘤患者缺乏有效的治疗方案, 是目前该病的主要死亡原因。尽管治疗策略已从传统的化疗、自体造血干细胞移植演变为以沙利度胺与硼替佐米为代表的新型靶向药物治疗, 多发性骨髓瘤的预后得到了显著的改善, 但至今为止, 多发性骨髓瘤仍是一种不可治愈的疾病。微小 RNA (microRNA, miRNA) 作为一种长度为 19~24 个核苷酸的非编码 RNA, 具有高度保守性, 通过识别特定的靶基因 mRNA, 在转录后水平发挥负调控作用。在许多恶性肿瘤的发生、发展中发挥着癌基因或抑癌基因的功能。近期研究表明 miRNA-21 作为一个较广泛存在的原癌基因, 在多发性骨髓瘤的发生与耐药中起着重要的作用。

### 1 miRNA-21 的生物学特性

2001 年 Lagos-Quintana 等<sup>[1]</sup>发现脊椎动物和非脊椎动物存在分别含 22 个和 21 个核苷酸的 lin-4 和 let-7 小 RNA 分子, 结构上高度保守, 遂命名为 miRNA, 其中包括 miRNA-21。此后人们相继在胚胎肝组织与人类和小鼠的神经元细胞中检测到 miRNA-21 的存在。Mourelatos 等<sup>[2]</sup>发现人宫颈癌细胞系 HeLa 细胞表达 miRNA-21。此后许多学者开始了对 miRNA-21 与肿瘤发生、发展关系的研究。

miRNA-21 是 miRNA 家族的重要成员, 其合成过程与其他 miRNA 基本相同。miRNA-21 由 17q23.2 脆性位点 (fragile site, Fra) 17B 上的单基因编码, 含有 22 个核苷酸, 位于重叠跨膜蛋白 49 基因 (transmembrane protein 49, TMEM49) 的内含子部位, 其转录起始部位的上游约 800 bp 处含有 2 个高度保守的信号转导子和转录激活子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 的结合序列。研究显示 miRNA-21 与原癌基因 STAT3 的表达存在正反馈调节<sup>[3]</sup>, 却与 TMEM49 基因的表达互不干扰<sup>[4]</sup>。

业已证明, 在多种血液肿瘤 [如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)、急性白血病等] 与实体瘤 (如胰腺癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、肝癌及脑胶质瘤等) 中均检测到 miRNA-21 过表达<sup>[5]</sup>。miRNA-21 是目前惟一发现的在几乎所有恶性肿瘤中过表达的 miRNA。miRNA-21 作为一种原癌基因已被视为脑胶质瘤、DLBCL、CLL 等多种恶性肿瘤的不良预后标志。

### 2 miRNA-21 与多发性骨髓瘤的发生

目前认为多发性骨髓瘤呈多步骤阶段式发展模式, 即经历意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、多发性骨髓瘤到浆细胞白血病的演变。MGUS 在 50 岁以上人群中的患病率达 3%, 其中每年约 1% 的患者进展为多发性骨髓瘤。关于从 MGUS 发展到多发性骨髓瘤的机制尚未完全弄清。至今尚未找到确切鉴别 MGUS 与多发性骨髓瘤的遗传标志, 仅发现约 40%~55% 的多发性骨髓瘤存在 K-Ras 与 N-Ras 的密码子 12、13 和 61 突变, 而上述突变仅存在于 5% 的 MGUS。新近研究发现 miRNA-21 在 MGUS、多发性骨髓瘤患者和多发性骨髓瘤细胞株中的表达均明显高于其在正常浆细胞中的表达, 这表明 miRNA-21 与多发性骨髓瘤的发病和疾病进展相关<sup>[6]</sup>。miRNA-21 异常表达导致与多发性骨髓瘤发病相关的信号转导异常, 包括酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK)/STAT/核因子 (nuclear factor, NF)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、Ras-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 激酶 (MAPK/ERK kinase, MEK) 1/2-ERK1/2 与 NF kappa B (NF-κB) 等。

#### 2.1 miRNA-21 与酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK)/STAT 3

JAK 是一类非受体酪氨酸激酶家族, 已发现 4 个成员, 即 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TYK) 1, 其结构 C 段具有两个相连的激酶区。JAK 的底物为 STAT, 包括 6 个成员即 STAT1~6。STAT 被 JAK 磷酸化后发生二聚化, 然后穿过核膜进入核内调节相关基因的表达, 这条信号通路称为 JAK/STAT 途径。该途径与细胞生长、增殖及分化十分密切, 在血液肿瘤中具有重要的作用。多种恶性血液病中检测出 STAT1、3、5 和 6 的持续性活化, 这导致 JAK/STAT 通路的持续激活<sup>[7-8]</sup>。

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是多发性骨髓瘤发病的关键因子, IL-6 的信号主要通过 JAK/STAT 途径引起浆细胞的恶性转化。Brocke-Heidrich 等<sup>[3]</sup>在人多发性骨髓瘤细胞株中发现 IL-6 可诱导 STAT3 直接结合到 miRNA-21 转录起始部位上游的 STAT3 结合区, 从而转录激活 miRNA-21 的表达, 促进多发性骨髓瘤细胞生长。同样, miRNA-21 的高表达又有助于 STAT3 促进多发性骨髓瘤细胞的生存并抑制其凋亡, 提示 miRNA-21 与 STAT3 存在相互作用的正反馈调节。进一步利用定位诱变或 RNA 干扰技术抑制 STAT3 表达, 结