

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.032

MicroRNA-21 与细胞损伤及凋亡的研究进展*

张鑫¹, 惠越², 张燕³, 黎张双子¹, 李冲⁴综述, 陈森^{1△}审校

(1. 遵义医学院附属医院重症医学科二病区, 贵州遵义 563000; 2 湖北省十堰市太和医院医院中心 ICU 442000; 3. 山东省青岛市黄岛区人民医院麻醉科 266400; 4 湖北省宜昌市中心人民医院重症医学科 443000)

[关键词] 微 RNAs; 细胞凋亡; 靶基因; MicroRNA-21; 细胞损伤

[中图分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)01-0120-04

微小 RNA(microRNAs, miRNA) 是一类广泛存在于真核生物的、长度约 18~24 个核苷酸的高度保守的内源性、非编码、单链小分子 RNA。通过干扰 mRNA 翻译过程即碱基互补配对方式来调节靶基因的表达, 对体内细胞增殖、分化、损伤、凋亡等发挥作用。因 miRNA 在细胞损伤及凋亡的发生、发展中表达变化而被广泛研究。随着近几年研究的不断深入, 细胞损伤及凋亡与 miRNA 的联系越来越清晰, miRNA 对肺脏、肿瘤、心血管、肝脏、肾脏、免疫系统的细胞损伤及凋亡等都起着重要作用。本文主要介绍的 miRNA 分子之一 miRNA-21 在细胞损伤及凋亡中的研究进展, 更加明确 miRNA-21 有望成为这些疾病诊断、治疗新的切入点。

1 miRNA 概述

miRNA 发挥生物学功能的机制有两种: (1) 与靶基因 3' 端非编码区(3'UTRs) 结合, 抑制靶基因翻译和表达; (2) 结合并降解靶基因。一种 miRNA 的作用靶基因可以是多个, 多种 miRNA 作用靶基因可以是一个, 如此便形成了复杂的 miRNA 控制网络。miRNA 虽然仅占人类基因组的 1%, 却可调控 60% 以上其他基因的表达。miRNA 对多个基因起关键调节作用, 这些基因涉及从细胞生长发育到凋亡等各种生命活动。作为细胞内重要的调控分子, miRNA 在多种细胞损伤与凋亡信号转导通路中发挥关键作用。

miRNA 在调控表观遗传修饰基因靶点上特点突出: (1) 一种 miRNA 通常能够作用于多个靶基因位点进而参与多种蛋白的表达; (2) miRNA 的调控方式单一、高效并且可逆, 这与遗传信息转录过程不同; (3) miRNA 调控各种生命活动方式温和。并且大量研究证明, 其参与了多种细胞损伤与凋亡过程。

近几年证实, miRNA 广泛参与细胞损伤与凋亡过程, miRNA 对细胞损伤及凋亡的机制值得研究探索。而 miRNA-21 作为 miRNA 分子中的一员, 近几年随着 miRNA-21 在肺脏、心血管、肿瘤、肝脏、肾脏、免疫系统等方面被深入研究, 发现 miRNA-21 在这几方面的疾病中表达异常, 证实 miRNA-21 在整个生命过程和疾病发生、发展过程中的作用, 尤其在细胞损伤及凋亡作用突出。其作用靶基因的位点也得到了证实, 其中与细胞损伤及凋亡有关的靶基因众多。本文主要阐述 miRNA-21 在各种细胞损伤及凋亡的研究进展。

2 miRNA-21 与细胞损伤及凋亡的研究进展

2.1 miRNA-21 与肺脏疾病研究进展

2.1.1 高氧性急性肺损伤 高氧性急性肺损伤(hyperoxia-

induced acute lung injury, HALI) 是指长时间吸入高浓度氧后导致肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 主要表现为弥漫性肺间质及肺泡出血水肿的急性肺氧化应激性损伤。病理期有渗出期、增生期、纤维化期。近年研究表明, 凋亡在 HALI 的发病过程中作用显著, 其关键因素是氧化应激导致的 II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cell, AEC II) 凋亡, 并且 HALI 三期病理变化都伴随着 AEC-II 的损伤与凋亡。AEC II 是肺泡上皮的重要组成部分, 也是肺泡上皮的干细胞, 在保持肺泡干燥、维持呼吸功能及肺泡修复中发挥关键作用。其过度损伤与凋亡可导致肺泡水肿、塌陷、修复障碍, 从而引起严重的低氧血症、呼吸窘迫和肺纤维化。AEC II 是高氧攻击的主要细胞, 抑制其凋亡可改善 HALI 的损伤程度。刘国跃等^[1]研究发现, 在 HALI 动物模型中, miRNA-21-5p 对大鼠肺组织具有保护作用。并且覃松等^[2]通过病毒转染影响 miRNA-21-5p 的表达得出 miRNA-21-5p 具有抗 AEC-II 凋亡作用。

戢慧等^[3]通过高通量基因芯片技术筛选 AEC II 凋亡过程中差异表达 miRNA 发现: miRNA-21 在 AEC II 内高表达, 且在细胞凋亡过程中明显下调。经计算机检索 miRNA-21 的靶基因发现: TarBase、Pictar、TargetScan 等收录与凋亡相关的靶基因有人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)、程序性细胞凋亡因子 4(programmed cell death 4, PDCD4) 等。其中 PTEN 是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 蛋白能使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(PIP3) 脱磷酸形成磷脂酰肌醇-3, 4-二磷酸(PIP2), 使其失去信号传导功能, 从而阻断磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 B(PI3K/Akt) 信号通路, 抑制细胞周期的进展, 促进细胞凋亡。PDCD4 最初在小鼠体内大部分细胞发生凋亡时, 该基因表达上调。Cheng 等^[4]研究发现, miRNA-21 通过作用于靶基因 PDCD4 发挥抗凋亡作用。同时 PDCD4 基因研究已证实, PDCD4 蛋白磷酸化受 Akt 调控, 而这种磷酸化的 PDCD4 蛋白活性显著下调。在 HALI 中 miRNA-21 可通过作用于凋亡相关的靶基因 PTEN、PDCD4 抑制 PI3K/Akt 通路来发挥抗凋亡的作用。

2.1.2 全身性炎性肺损伤 在全身性炎性肺损伤研究中, Qi 等^[5]研究发现, miRNA-21 通过作用于靶基因 PTEN 经 Akt 信号通路参与了脂氧素 A4(Lipoxin A4, LXA4) 激活肺泡上皮钠通道 γ (ENaC- γ) 炎症反应过程。同时有报道显示, 死亡受

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(8156010205)。 作者简介: 张鑫(1989-), 住院医师, 硕士, 主要从事肺保护方面研究。 △ 通信作者, E-mail: chengmiao64@163.com。

体通路与肺部细胞的凋亡密切相关,作为最重要的死亡受体 FasL, Fas/FasL 通路是引起 AEC II 凋亡的重要途径^[6]。也有研究指出, FasL 也是 miRNA-21 的靶基因, miRNA-21 可以抑制 FasL 转录活性;阿奇霉素通过调节叉头蛋白 3a(Foxo3a)可以使 miRNA-21 表达下调,引起 FasL 表达上调,从而激活了细胞凋亡的外源性通路^[7]。

2.1.3 肺动脉高压 肺动脉高压(PH)是一种致命的疾病,其发病机制涉及肺动脉平滑肌细胞(PASMC)的增殖。尽管现在对 PH 治疗改善了患者的生存,但更有效的治疗策略值得研究。在 Fares 等^[8]所著的《新颖的疾病的机制:在肺动脉高压中的网络生物学和微信号学》一书中指出,应用网络生物学和微信号学发现 miRNA-21 与 PH 多个致病通路有关。另外 Parikh 等^[9]发现,基于网络的生物信息学方法和已有的生命信息参数,得出 miRNA-21 在 PH 中起到中央监管职责,并通过骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和 Rho/Rho 激酶通路参与 PH 的缺氧有关的细胞损伤与炎症反应过程。同时 Green 等^[10]发现,在 PH 中 miRNA-21 通过作用于靶基因 PTEN 参与缺氧损伤反应中过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR γ)配体调节细胞增殖与凋亡的过程。

综上所述,细胞损伤与凋亡是调节肺部损伤的核心环节,最终影响到患者生存率和其他相关肺损伤指标,miRNA-21 的发现为解决该问题带来了新的契机。

2.2 miRNA-21 与心血管疾病的进展 国内外心血管疾病的发病率和病死率逐年上升,近几年来研究 miRNA 对心血管疾病的进展也越来越深入。尤其在高血压、心力衰竭、冠心病、房颤、心肌细胞氧化应激、心脏移植等方面作用突出,并在其中发挥着重要价值。在心力衰竭研究方面,Dong 等^[11]研究发现,在收缩性心力衰竭时对大鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞中 miRNA-21 的表达进行比较,心肌成纤维细胞明显高于心肌细胞。同时使用 miRNA-21 拮抗剂注射后,其心肌萎缩和心肌纤维化明显改善。证明 miRNA-21 通过上调抗凋亡基因 Bcl-2,抑制心肌成纤维细胞的凋亡,促进心肌纤维化。通过以上过程,miRNA-21 参与了收缩性心力衰竭心肌细胞的损伤及纤维化修复过程。在心肌梗死的研究方面,研究发现 miRNA-21 通过作用于靶基因凋亡基因 PTEN 经 FASL 蛋白通路发挥作用,减少了心肌梗死面积,减慢心力衰竭进程,减轻细胞的损伤。该研究还在心脏移植相关研究中发现低体温条件有利于大鼠的心脏细胞移植,同时在要进行移植的心肌细胞中通过转染增加 miRNA-21 的表达,移植效果明显提高。可见 miRNA-21 可减轻移植过程中的心肌细胞损伤。Zhang 等^[12]发现 miRNA-21 通过调控 Smad-7 蛋白途径,参与血管平滑肌细胞(VSMC)细胞外基质的表达,对高血压产生的血管细胞损伤进行修复。

Adam 等^[13]研究发现,直接抑制 miRNA-21 的表达可预防心房的纤维化。其作用机制为 miRNA-21 通过作用于靶基因凋亡基因 Bcl-2 经细胞外信号调节激酶(extrellular signal regulated kinase, ERK)/ 丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路发挥作用。这体现了 miRNA-21 在房颤的纤维化细胞损伤修复与心肌重构方面的作用。

Olson 等^[14]研究表明,miRNA-21 通过作用于靶基因 PDCD4 来减少缺血/再灌注的损伤,起到减少心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的作用。同时唐艳等^[15]发现,通过对 α 肿瘤坏死

因子(TNF- α)诱导的心肌细胞凋亡模型的研究,miRNA-21 在其中发挥抗凋亡作用。并且研究发现,miRNA-21 是通过作用于靶基因凋亡基因 PTEN 经丝氨酸苏氨酸激酶(AKT)/FOXO3a 通路来发挥作用的。

2.3 miRNA-21 与肿瘤疾病研究进展

2.3.1 miRNA-21 与肿瘤作用机制的研究进展 肿瘤的发病率和病死率均居高不下,近几年来关于 miRNA 对肿瘤作用的研究也越来越深入。miRNA-21 是较早地在人类细胞中发现的 miRNA 之一,尤其是 miRNA-21 广泛参与了细胞凋亡过程,并与肿瘤的发生、发展及预后关系密切。同时 miRNA-21 通过干预化疗药物,在化疗药物对肿瘤细胞的损伤方面发挥作用。

从首次在人脑胶质瘤中发现高表达 miRNA-21 可抑制肿瘤细胞凋亡以来,越来越多的证据表明 miRNA-21 与多种实体肿瘤的发病相关。在结直肠癌(CRC)中,miRNA-21 通过作用于靶基因 PTEN,在转录后水平调节细胞增殖和 CRC 的侵袭能力。在人结肠癌细胞(HCT116)细胞株中抑制 miRNA-21 的表达可以使癌细胞增殖、迁移和侵袭能力降低,并且可以抑制细胞周期进展使细胞凋亡增加^[16]。同时 Yu 等^[17]发现,在结直肠癌中 miRNA-21 使癌细胞对化疗药物的抗性大大降低。在 CRC 的 HCT-116 和 HT-29 细胞株中应用干扰质粒 simiR-21 可增加化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-F)、奥沙利铂(foxo)、二氟萘黄素(CDF)的敏感性,其与这些化疗药起到协同作用,使化疗药物对癌细胞的损伤作用增强。同样的,Deng 等^[18]也发现在 CRC 的 HT-29 细胞株中应用 miRNA-21 可增加化疗药物 5-F 的敏感性。

在胃癌中,研究发现在胃癌细胞系(AGS)中 miRNA-21 使癌细胞侵袭和转移能力增强,敲除 miRNA-21 基因,癌细胞的侵袭和转移能力大大降低,并且通过 miRNA-21 抑制剂的使用降低 miR-21,使癌细胞增殖减慢细胞凋亡明显增加。许庆文等^[19]发现,miRNA-21 的靶基因为 PDCD4,负向调节 miRNA-21 可以使 PDCD4 表达上调,胃癌细胞的增殖受到抑制并且诱导凋亡。

在乳腺癌中,miRNA-21 抑制 Fas/FasL 膜受体途径,抑制癌细胞的凋亡,促进乳腺癌细胞的增殖^[20-21]。同时在乳腺癌中,Zhu 等^[22]发现 miRNA-21 通过作用于靶基因原肌球蛋白 1(Tropomyosin 1, TPM1)、PDCD4 来调节癌细胞的浸润与转移。乳腺丝抑蛋白(Maspin)是一种肿瘤抑制基因,miRNA-21 通过对靶基因 Maspin 的调节,来调节癌细胞的转移。

在肝癌中,研究发现 miRNA-21 通过作用于靶基因 PTEN 和 PDCD4 来发挥作用。并且通过结合拮抗 miRNA-21 的研究,来验证其抗凋亡促进癌细胞生长的作用。

综上所述,在肿瘤相关疾病中,miRNA-21 可作为一个抗凋亡和降低细胞损伤促生存因子发挥重要的生物学作用。miRNA-21 通过作用于靶基因影响相关信号通路,对肿瘤细胞的增殖、侵袭、损伤及凋亡等方面发挥巨大的作用,为肿瘤的基因靶向治疗提供新的理论依据。

2.3.2 miRNA-21 与肿瘤的诊断预后的研究进展 miRNA-21 与肿瘤的诊断也关系密切。miRNA-21 在不同类型的实体肿瘤中表达明显改变也得到越来越多的证实,miRNA-21 或许可以成为一项新的肿瘤诊断手段。如 2014 年发表的一篇 Meta 分析纳入的中外 8 篇文献显示,循环中的 miRNA-21 对早期肺癌的诊断具有一定的参考价值。同时有研究也发现 miRNA-21 在早期宫颈癌的诊断中具有重要价值。

同时 miRNA-21 与肿瘤的预后也密切相关。2014 年 4 项 Meta 分析中的大量实验数据显示:miRNA-21 的表达检测尤其是在癌组织中,能有效地预测胃癌、直肠癌及乳腺癌等多种癌症的预后。miRNA-21 的表达为一个独立危险因素,认为 miRNA-21 为一种关键的预后标志物^[21-24]。

2.4 miRNA-21 与其他疾病的研究进展 越来越多的研究表明,miRNA-21 还与其他疾病密切相关,为这些疾病的基因靶向治疗提供可能。在慢性丙型肝炎肝纤维化的发生、发展过程中,Marquez 等^[25]研究发现,miRNA-21 通过作用于靶基因 SMAD7 经转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 通路来发挥促进细胞纤维化抑制细胞凋亡的作用。

在正常皮肤的损伤修复方面,Yang 等^[26]研究体内外发现,miRNA-21 经 TGF- β_1 通路来发挥促进皮肤角化细胞迁移和促进组织愈合的作用,以此来参与皮肤组织细胞的损伤修复过程。同时 Madhyastha 等^[27]研究发现,糖尿病伤口愈合困难的一个原因是 miRNA-21 参与纤维母细胞迁移过程。

在肾脏疾病研究方面,Kantharidis 等^[28]在梗阻性肾病的小鼠模型中研究发现,miRNA-21 经 TGF-15/Smad3 通路来发挥促进肾脏纤维化过程。同时 Wang 等^[29]研究发现,IgA 肾病尿液中高表达 miRNA-21,并且 miRNA-21 经转化生长因子-131(TGF-131)/Smad3 信号通路来发挥促进 IgA 肾病的纤维化过程发挥对肾脏细胞的损伤作用。

在免疫系统研究方面,miRNA-21 参与多种自身免疫性疾病发生、发展过程,如 1 型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、系统性硬化和牛皮癣。尽管 miRNA-21 在自身免疫性疾病的确切机制尚未完全阐明,但 miRNA-21 在自身免疫性疾病治疗策略方面前景广阔^[30]。

3 展 望

本文所提到的研究结果显示:miRNA-2 与肺脏、心血管、肿瘤、肝脏、肾脏、免疫系统等相关疾病的发生、诊断、治疗及预后的关系密切。但由于 miRNA-21 广泛存于机体的各种组织与器官中,并且作用的靶基因众多,许多疾病与 miRNA-21 的关系还不明确。在临床上 miRNA-21 与肿瘤的早发现、早诊断、早治疗及预后密切相关,在肿瘤发展的各个阶段都发挥了重要作用。miRNA-21 有望成为肿瘤早期标志物的检测指标和预后指标,为这些肿瘤的诊断和预后提供可靠的科学指导。但细胞损伤和凋亡的调控异常复杂,针对单一因素的调控势必很难取得理想效果。将 miRNA-21 基因靶点治疗、表观遗传修饰及细胞治疗有机整合,miRNA-21 的发现为解决该问题带来了新的契机。

参考文献

- [1] 刘国跃,陈森,戢慧,等.微小 RNA-21-5p 对大鼠高氧性急性肺损伤的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):23-27.
- [2] 覃松,陈森,戢慧,等.微小 RNA-21-5p 拮抗 II 型肺泡上皮细胞凋亡的分子机制[J].中华危重病急救医学,2015(7):574-578.
- [3] 戢慧,陈森,钱明江,等. II 型肺泡上皮细胞凋亡相关微小 RNA 的筛选[J].中华危重病急救医学,2013,9(25):546-549.
- [4] Cheng Y,Zhu P,Yang J,et al. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reper-

- fusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. Cardiovasc Res,2010,87(3):431-439.
- [5] Qi W,Li H,Cai X H,et al. Lipoxin A4 activates alveolar epithelial sodium channel gamma via the microRNA-21/PTEN/AKT pathway in lipopolysaccharide-induced inflammatory lung injury [J]. Lab Invest, 2015, 95 (11): 1258-1268.
- [6] Galani V,Tatsaki E,Bai M,et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review [J]. Pathol Res Pract,2010,206(3):145-150.
- [7] Wang K,Li PF. Foxo3a regulates apoptosis by negatively targeting miR-21 [J]. J Biol Chem,2010,285(22):16958-16966.
- [8] Fares WH,Pandit KV,Kaminski N. Novel mechanisms of disease:network biology and MicroRNA signaling in pulmonary hypertension[M]. New York :Springer International Publishing,2016.
- [9] Parikh VN,Jin RC,Rabello S,et al. MicroRNA-21 integrates pathogenic signaling to control pulmonary hypertension results of a network bioinformatics approach [J]. Circulation,2012,125(12):1520-1532.
- [10] Green DE,Murphy TC,Kang BY,et al. PPAR γ ligands attenuate hypoxia-induced proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells through modulation of MicroRNA-21 [J]. PLoS One,2015,10(7):e0133391.
- [11] Dong S,Ma W,Hao B,et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2 [J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(2):565-574.
- [12] Zhang XY,Shen BR,Zhang YC,et al. Induction of thoracic aortic remodeling by endothelial-specific deletion of microRNA-21 in mice [J]. PLoS One,2013,8(3):e59002.
- [13] Adam O,Löhfelm B,Thum T,et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis [J]. Basic Res Cardiol, 2012,107(5):278.
- [14] Olson JM,Yan Y,Bai X,et al. Up-regulation of microRNA-21 mediates isoflurane-induced protection of cardiomyocytes [J]. Anesthesiology,2015,122(4):795-805.
- [15] 唐艳,王梦洪.微小 RNA-21 对乳鼠心肌细胞凋亡及磷脂酶-张力蛋白同源物/丝氨酸/苏氨酸激酶/叉头蛋白 3a 信号传导通路的影响 [J]. 中华心血管病杂志,2013,41(2):135-142.
- [16] Xiong B,Cheng Y,Ma L,et al. MiR-21 regulates biological behavior through the PTEN/PI-3K/Akt signaling pathway in human colorectal cancer cells [J]. Int J Oncol, 2013,42(1):219-228.
- [17] Yu Y,Sarkar FH,Majumdar AP. Down-regulation of miR-21 induces differentiation of chemoresistant colon cancer cells and enhances susceptibility to therapeutic regimens [J]. Transl Oncol,2013,6(2):180-186.
- [18] Deng J,Lei W,Fu JC,et al. Targeting miR-21 enhances the sensitivity of human colon cancer HT-29 cells to che-

- moradiotherapy in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3):789-795.
- [19] 许庆文,周才进,鲁珏,等. MicroRNA-21 靶向 PDCD4 对胃癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 28(6):592-596.
- [20] Wu MF, Yang J, Xiang T, et al. miR-21 targets Fas ligand-mediated apoptosis in breast cancer cell line MCF-7[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(2):190-194.
- [21] Wang W, Li J, Zhu W, et al. MicroRNA-21 and the clinical outcomes of various carcinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC cancer*, 2014, 14(1):819.
- [22] Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis[J]. 2014, 9(8):103373.
- [23] Pan F, Mao H, Deng L, et al. Prognostic and clinicopathological significance of microRNA-21 overexpression in breast cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9):5622-5633.
- [24] Wang Z, Cai Q, Jiang Z, et al. Prognostic role of microRNA-21 in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2014(20):1668-1674.
- [25] Marquez RT, Bandyopadhyay S, Wendlandt EB, et al. Correlation between microRNA expression levels and clinical parameters associated with chronic hepatitis C viral infection in humans[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(12):1727-1736.
- [26] Yang X, Wang J, Guo SL, et al. miR-21 promotes keratinocyte migration and re-epithelialization during wound healing[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5):685-690.
- [27] Madhyastha R, Madhyastha H, Nakajima Y, et al. MicroRNA signature in diabetic wound healing: promotive role of miR-21 in fibroblast migration[J]. *Int Wound J*, 2012, 9(4):355-361.
- [28] Kantharidis P, Wang B, Carew RM, et al. Diabetes complications: the microRNA perspective[J]. *Diabetes*, 2011, 60(7):1832-1837.
- [29] Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Urinary miR-21, miR-29, and miR-93: novel biomarkers of fibrosis[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(5):412-418.
- [30] Xu WD, Pan HF, Li JH, et al. MicroRNA-21 with therapeutic potential in autoimmune diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(6):659-665.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-09-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.033

CD4⁺CD25⁺FoxP3 调节性 T 细胞在肾病综合征中扮演的角色

任朝臣 综述, 杨 垒[△] 审校

(遵义医学院附属医院泌尿外科, 贵州遵义 563000)

[关键词] 肾病综合征; CD4⁺CD25⁺FoxP3 调节性 T 细胞; 免疫机制

[中图分类号] R726.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)01-0123-03

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种常见肾病,以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为临床特征。目前认为,免疫紊乱是 NS 发病机制的核心,但其具体发病机制至今仍未阐明。近年来,关于 NS 发病机制的探索越来越多。CD4⁺CD25⁺FoxP3 调节性 T 细胞(Treg)在免疫调节中的作用被大多学者所认识,尤其是在免疫耐受方面,其功能异常与许多疾病的发生、治疗效果等相关,其中就包括 NS。

1 NS 发病机制中的免疫机制

早在 1974 年就有人发现,麻疹病毒感染使微小病变型肾病的病情得到了缓解,故从此提出了免疫紊乱在 NS 发病机制及治疗等方面的可能关系。随后,关于细胞免疫,特别是 T 细胞亚群失衡与 NS 发病及治疗的研究逐渐增多。

与健康人相比,NS 患者外周血中, Th17 的数量明显增加,而 Treg 的数量则明显减少^[1]。Th17 细胞相关的细胞因子(如 IL-17、IL-23)、转录因子(RORγt)水平增加,而 Treg 细胞相关的细胞因子(如 TGF-β₁、IL-10)、转录因子(Foxp3)的水平则明显减少,同时, Th17 细胞/Treg 比值也升高,这提示 Th17 细胞与 Treg 之间的失衡在 NS 的发病机制中发挥作用^[2]。在激素抵抗型 NS(SRNS)中, Th1 细胞与正常对照组相似, Th2 比激

素敏感型(SSNS)及正常对照组均高,且激素抵抗型 Th1/Treg 比激素敏感型及正常对照组均高;而 Th1/Th2 在 SSNS、SRNS、正常对照组则相似,SSNS 治疗缓解后 IL-10、TGF-β 含量增加,而 Th1、Th2 减少^[3]。这揭示了 Th1、Th2 细胞与 Treg 细胞之间的紊乱也参与了 NS 的发病。

以上结果表明,免疫细胞及其相关细胞因子的紊乱与 NS 发病密切相关。

2 Treg 细胞的免疫抑制功能及其与 NS 的相关性

2.1 Treg 细胞简介及其免疫抑制机制 Treg 细胞是一类能够调控免疫功能、维持免疫耐受,从而保持机体免疫稳态的细胞群。该类细胞以表达 CD4、CD25、FoxP3 为细胞表型特征。目前,相关研究已经证实了 Treg 细胞在感染、肿瘤、同种异体器官移植、胎盘免疫等方面具有抑制各种途径的病理生理免疫应答的作用。

Treg 细胞可发源于胸腺,也可以由外周的 T 细胞分化而来^[4],可分为自然型(nTreg)和诱导型(iTreg)。通过对比健康者及患有自身免疫性疾病的患者,有人发现只有健康者体内有 Treg 细胞,而后者没有,说明 Treg 细胞对于维持自身免疫耐受非常重要^[5]。