

- with systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68 (11): 2778-2783.
- [73] BARONI S S, SANTILLO M, BEVILACQUA F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354 (25): 2667-2676.
- [74] SVEGLIATI S, CANCELLO R, SAMBO P, et al. Platelet-derived growth factor and reactive Oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2005, 280 (43): 36474-36482.
- [75] LOIZOS N, LARICCIA L, WEINER J, et al. Lack of detection of agonist activity by antibodies to Platelet-Derived growth factor receptor alpha in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (4): 1145-1151.
- [76] TERRIER B, TAMBY MC, CAMOIN L, et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to {alpha}. -enolase and are associated with interstitial lung disease[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (2): 428-433.
- [77] CHIZZOLINI C, RASCHI E, REZZONIC D, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46 (6): 1602-1613.
- [78] RICCIERI V, GERMANO V, ALESSANORI C, et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26 (6): 992-997.
- [79] WUSIRKA R, FERRI C, MARIN M, et al. The assessment of anti-endothelial cell antibodies in scleroderma-associated pulmonary fibrosis[J]. A study of indirect immunofluorescent and western blot analysis in 49 patients with scleroderma. Am J Clin Pathol, 2003, 120 (4): 596-606.
- [80] TAMBY MC, CHANSEAUD Y, HUMBERT M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension[J]. Thorax, 2005, 60 (9): 765-772.
- [81] AHMED S S, TANFK ARNETT FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54 (7): 2250-2262.

(收稿日期: 2018-05-21 修回日期: 2018-08-06)

• 综 述 •

嗜铬粒蛋白 A 及其衍生肽段的临床研究进展*

罗清琼 综述, 陈福祥[△] 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科, 上海 200011)

摘 要:嗜铬粒蛋白 A (CGA) 是颗粒蛋白家族的一员, 广泛分布于内分泌、神经内分泌、外周和中枢神经等组织中。研究发现, CGA 及其经剪切产生的多种活性肽段在调节心血管功能、代谢、免疫应答、血管生成和组织修复等过程中有着重要作用。因此, CGA (及其衍生肽段) 由最初的神经内分泌肿瘤生物标志物, 逐渐被推广至其他临床相关疾病的诊断。但由于 CGA 及相关肽段在结构和功能上的相似性或异质性, 以及所采用检测方法的差异, 不同研究得出的结论不尽相同。本文将就 CGA 及其衍生肽段在相关疾病中的研究进展作一综述。

关键词:嗜铬粒蛋白 A; 颗粒蛋白; 神经内分泌肿瘤; 生物标志物; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.026

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2018)24-3098-06

文献标识码:A

嗜铬粒蛋白 A (CGA) 最初发现于肾上腺髓质嗜铬细胞分泌的嗜铬颗粒, 是一种酸性可溶性糖蛋白^[1]。随后研究发现, CGA 属于颗粒蛋白家族, 广泛存在于内分泌、神经内分泌、外周及中枢神经等组织^[2]。CGA 经胞吐作用从细胞内释放到胞外, 继而进入血液循环。在嗜铬颗粒内或胞外环境中, CGA 可被蛋白酶剪切产生多种活性肽段, 参与调节心血管功能、代谢、免疫应答、血管生成和组织修复等^[3]。自

1984 年 O'CONNOR 等^[4]首次发现循环 CGA 可作为多种神经内分泌肿瘤 (NET) 的标志物, CGA 及其活性片段在生理和病理状态下的作用不断受到人们的关注。本文将就 CGA 及其衍生肽段在相关疾病中的研究进展作一综述。

1 CGA 及其衍生肽段的生物学功能

人 CGA 的编码基因位于染色体 14q32.12, 总长

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81472514)。

[△] 通信作者, E-mail: fuxiang_chen@hotmail.com。

本文引用格式: 罗清琼, 陈福祥. 嗜铬粒蛋白 A 及其衍生肽段的临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3098-3103.

度为 12 192 bp, 包含 8 个外显子和 7 个内含子^[5]。经转录、翻译和修饰后的 CGA 蛋白由 439 个氨基酸残基组成, 根据糖基化、磷酸化或硫酸化等修饰程度不同, 其相对分子质量为 $(48 \sim 60) \times 10^3$ 。因酸性氨基酸含量较高, CGA 等电点为 4.9, 并具有极强的水溶性和热稳定性。CGA 可由胃肠道、呼吸道、腺/神经垂体和甲状旁腺等组织的神经内分泌细胞、甲状腺和胰腺等内分泌细胞、心肌细胞、创伤部位的角质上皮细胞、生发上皮细胞、人多形核中性粒细胞和淋巴样组织细胞等合成分泌^[3]。不同组织部位中, CGA 所经历的翻译后修饰包括糖基化、硫酸化、磷酸化和酶切水解等存在差异。其中, 在嗜铬颗粒和/或细胞外蛋白酶如激素原转化酶 1 和 2、弗林蛋白酶、组织蛋白酶 L、纤溶酶及凝血酶等作用下, CGA 被剪切成不同形式的活性肽段: 血管形成抑制素 (vasostatin) I (CGA1-76) 和 vasostatin II (CGA1-113)、chromofungin (CGA47-66)、血管收缩抑制因子 (VIF, CGA79-113)、chromacin (CGA176-197)、胰抑素 (pancreastatin, CGA250-301)、catestatin (CGA352-372)、WE14 (CGA324-337)、chromostatin、GE25、parastatin (CGA347-419)、serpinin (CGA403-428) 及 CGA1-373 等^[3,5]。见图 1。

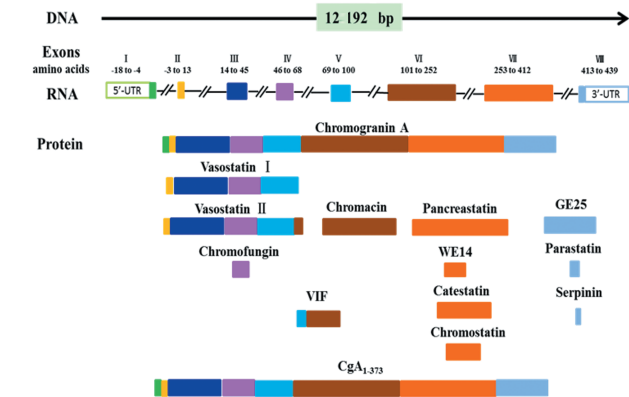


图 1 CGA 编码外显子及衍生肽段模式图

对不同肽段功能的研究发现, vasostatin I 和 vasostatin II 具有促进血管舒张、抑制心肌收缩、抗细菌/真菌、抑制甲状旁腺激素释放、促细胞黏附、调节胞内钙离子浓度、诱导神经元/小胶质细胞凋亡、抑制内皮细胞增殖/迁移等功能^[6]。Chromofungin 能够穿过细胞壁和细胞膜在微生物体内聚集, 并抑制钙调神经磷酸酶的活性从而发挥抗菌作用^[5]。VIF 能够抑制血管紧张素 II 功能从而扩张血管^[3]。Chromacin 具抗革兰阳性/阴性菌作用, 同时还可作为神经内分泌肿瘤的标志物^[7]。pancreastatin 对胰岛素释放和葡萄糖摄取、甲状旁腺素释放及糖原分解具有抑制作用, 但可促进胰高血糖素和组胺释放^[3]。Catestatin 能抑制儿茶酚胺释放从而发挥降血压作用, 并可因其携带的高阳离子电荷而直接抑制细菌/真菌的生长^[5]。WE14 的名字来源于其 N 端的色氨酸 (W) 和 C 端的

谷氨酸 (C), 包含 14 个氨基酸残基, 可调节组胺释放, 是 1 型糖尿病的自身抗原成分^[5,8]。Chromostatin 和 GE25 的功能目前尚不明确, 后者主要表达于垂体、小肠和胰腺组织^[6]。Parastatin 主要表达于甲状旁腺, 能负反馈调节甲状旁腺素和 CGA 的释放^[3]。Serpinin 通过抑制内分泌细胞和神经元高尔基体内颗粒蛋白的降解及其氧化应激保护作用而调控颗粒的生成; 此外, 它还具有类似心肌受体激动剂效应^[3]。最新发现的 CGA1-373 具有促血管生成的作用^[9]。全长形式的 CGA 能够调节分泌颗粒的合成及细胞内钙离子的平衡; 抑制心肌收缩、细胞黏附、血管生成和肿瘤生长, 及促进组织修复和维持内皮屏障的完整性^[3,5]。

2 CGA 及其衍生肽段与疾病

CGA 及其衍生肽段多样的生物学功能, 使得它们在维持机体正常代谢平衡和心血管功能、抗感染免疫应答及组织修复等过程中具有重要的意义。而当某些疾病发生时, 伴随发生改变的 CGA 及其衍生肽段可对机体产生致病作用, 并可作为标志物辅助疾病的诊断、预后判断及疗效监测等。

2.1 肿瘤 多种内分泌和 NET 包括嗜铬细胞瘤、胃肠道类癌、甲状腺髓样癌、甲状旁腺癌、垂体瘤、胰腺癌及小细胞肺癌等都可伴随 CGA 的高表达^[2,10-14]。此外, 前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌和胃腺癌及肠腺癌等肿瘤的部分癌细胞可具有神经内分泌分化倾向, 从而表达 CGA^[15-20]。这些由内分泌、神经内分泌或具神经内分泌分化倾向的肿瘤细胞表达的 CGA 被进一步释放入血, 使其血液浓度水平高于健康人, 从而成为这些肿瘤的辅助诊断标志物。AL-RISI 等^[12]对 270 例患者的回顾性研究表明, CGA 对 NET 的诊断敏感性为 84.2%, 特异性为 78.2%, 阴性预测值可达 96.5%。SHANAHAN 等^[21]发现, 胰腺 NET 患者术前 CGA 水平与无病生存期 (DFS) 和总体生存率 (OS) 呈显著负相关, 并且是 DFS 的独立预测因素。NANNO 等^[22]对胰腺 NET 患者的研究也显示, 患者血浆 CGA 水平越高, 其术后复发风险越高。最近研究人员多发性骨髓瘤 (MM) 中也伴随血清 CGA 水平的异常改变^[23]。BIANCO 等^[23]的研究显示, MM 患者血浆和骨髓中具促血管生成功能的 CGA1-373 水平明显升高, 这与 MM 患者体内异常激活的纤溶酶对 CGA 的剪切活化有关; 全长 CGA 的升高并不由 MM 细胞合成分泌所致, 而与患者肾功能受损和接受的药物治疗有关。但目前关于 CGA 及其衍生肽段的改变 (量和/或比值) 对 MM 或其他血液系统疾病诊断及预后等价值尚待进一步研究。

2.2 心血管疾病 某些心血管疾病也可出现 CGA 及其活性肽段表达水平的改变^[24]。CECONI 等^[25]发现, 慢性心力衰竭患者外周血 CGA 水平与心衰程度呈正相关, 且可作为患者死亡的独立预测因子; 且 CGA 的升高与儿茶酚胺、抗利尿激素、内皮素和肾

素/血管紧张素/醛固酮等常见的慢性心衰相关激素不相关,但与脑钠肽(BNP)相关^[3]。在急性心力衰竭中,CGA 与氨基末端-前 BNP(NT-proBNP)联合检测可进一步提高后者对患者预后的判断性能^[26]。PIERONI 等^[27]对扩张型和肥厚型心肌病患者的经心室活检发现 CGA 与 BNP 共定位于心肌细胞分泌颗粒中,提示心衰患者外周血 CGA 的升高系心肌细胞合成分泌所致。除 CGA 外,其活性片段 catestatin 和 vasostatin II 水平在心衰患者中也出现改变。慢性心力衰竭中,catestatin 水平升高且可维持至患者症状缓解,是患者死亡预后的独立危险因素;而在急性心力衰竭中,catestatin 水平虽有升高却与患者预后不相关^[28-29]。不同于 CGA 和 catestatin,vasostatin II 水平在慢性心力衰竭患者中表现为降低,且与患者出现不良心血管事件的概率呈负相关^[30]。在急性心肌梗死患者中,CGA 和 catestatin 水平也有升高,且 CGA 水平是患者死亡预后或继发心衰的独立预测因子,而 catestatin 则与心梗后出现恶性心律失常症状呈正相关^[31-33]。此外,CGA 及其活性肽段的变化在高血压和动脉粥样硬化中也有报道。有研究发现,原发性和继发性高血压患者 CGA 水平均有升高而 catestatin 则降低^[34-35]。BACHETTI 等^[36]对 81 例颈动脉粥样硬化无症状患者的研究显示,总 CGA 和 vasostatin I 水平与颈动脉狭窄呈正相关,其中 vasostatin I 是斑块大小的独立预测因子,而全长形式 CGA 的含量可反映富含脂质和低回声斑块的存在,其含量越高提示动脉粥样硬化所处阶段越早。另有文献报道,冠状动脉粥样硬化患者血中 vasostatin II 水平明显降低^[37]。

2.3 炎症性疾病 多项研究表明 CGA 及其衍生肽段在机体炎症性疾病中也具有检测价值。在无心血管疾病的败血症患者中,高 CGA 水平者的死亡风险显著升高;但在诊断和评估败血症严重程度中,vasostatin I 的敏感性和特异性要优于 CGA^[3,38]。系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎(RA)患者血清 CGA 水平也明显高于健康对照组^[39]。DI COMITE 等^[40]的研究显示,RA 患者血清 CGA 水平越高其关节外症状(包括肺纤维化、类风湿性脉管炎、浆膜炎和周围神经病变等)越严重;且 RA 患者体内的 CGA 能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)对血管内皮细胞的激活效应,表现为内皮细胞表面细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达降低、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的分泌减少,提示 CGA 在 RA 中可能发挥一定的负反馈性保护作用。在炎症性肠病中,溃疡性结肠炎和 Crohn's 病患者血清 CGA 水平显著高于肠应激综合征患者和健康对照组,但具有抗炎作用的 chromofungin 水平明显降低;抗-TNF 生物治疗能有效降低患者体内 CGA 水平,而接受传统药物(类固醇和硫嘌呤)治疗的患者其体内 CGA 持续维持在较高水平且较易复发^[41-43]。此外,在大动脉炎患

者中,具有抑制血管生成作用的 CGA 片段 vasostatin I 水平减低^[44];在巨细胞动脉炎中,高水平的 CGA 往往提示动脉炎性反应持续存在^[45];另外,1 型糖尿病患者体内异常升高的 CGA、pancreastatin 和 WE14 是疾病发生和进展的重要原因之一^[46]。

2.4 其他疾病 在某些神经系统病变中 CGA 水平也会发生相应变化。DUITS 等^[47]对阿尔茨海默病患者的研究显示,轻度认知障碍的阿尔茨海默病患者脑脊液 CGA 水平显著高于健康对照和晚期痴呆患者,而随着疾病进展其水平逐渐降低。在多发硬化症(MS)患者脑脊液中也可检出 CGA 水平的升高,且其在患者脊髓白质病损区域星状细胞上的高表达提示它在 MS 中的炎性介质作用^[48]。此外,在美尼尔综合征中,患者 CGA 水平升高且与眩晕的发生频率呈正相关^[49]。Erdheim-Chester 病(一种罕见的非朗格罕组织细胞增多症)患者体内 CGA 水平也明显高于健康对照,且可作为判断患者是否合并/继发心脏疾病的辅助诊断指标^[50]。另外,SUN 等^[51]发现血透患者体内 catestatin 水平的升高可增加其心源性死亡的风险。

3 CGA 及其衍生肽段的临床检测

目前市场上有多种商用 CGA 检测试剂盒,其检测原理主要是基于抗原抗体反应,但方法学有所不同,包括酶联免疫吸附分析、免疫放射分析、放射免疫分析及时间分辨免疫荧光分析等^[52]。血清和血浆标本均可用于检测,但对于两种标本检测结果的一致性存在争议。大多数研究认为两种标本检测结果具有良好的一致性,但 CORTI 团队倾向于推荐血浆标本的检测,因为凝血过程中活化的凝血酶可对 CGA 进行剪切从而检测结果^[9,53]。试剂盒所用抗体是影响 CGA 及其衍生肽段检测敏感性和特异性的关键因素,针对 CGA 不同位点的抗体可分别检测总 CGA(全长和剪切形式的 CGA)、全长形式的 CGA 和某些特定的活性肽段。由于不同试剂盒之间缺乏统一标准,不同团队对 CGA 及其活性肽段在相同疾病中的研究结论可出现较大差异^[3]。另外,CGA 及其肽段的检测结果解读还需考虑某些药物和患者肾功能的影响。质子泵抑制剂、组胺 H2 受体拮抗剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂等均可引起 CGA 水平的升高^[52]。患者肾功能轻度受损即可造成 CGA 水平的显著升高,从而影响其在疾病评估中的准确性^[6,52]。近来,CGA 多态性在疾病中的检测也有报道。一项对印度和日本人群的调查研究显示,catestatin Gly364Ser 变异可增加罹患高血压的风险^[54];而 CGA-415T/C 突变的重症患者存活期显著降低^[55]。

4 总结与展望

CGA 及其衍生肽段具有广泛的生物学功能,尽管 CGA 作为标志物在某些疾病中的价值已明确,但其各种活性肽段的检测和意义仍有待更深入的探索。

在开发各种肽段针对性检测试剂盒的同时,如何实现检测的统一化、标准化及提高不同检测方法之间的可比性也是需要考虑的重要方面。相信随着研究的不断深入和完善,CGA 及其衍生肽段在临床疾病的诊断、预后评估、监测和治疗中会有更为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] BANKS P, HELLE K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla[J]. *Biochem J*, 1965, 97(3): 40-41.
- [2] DI GIACINTO P, ROTA F, RIZZA L, et al. Chromogranin A: From laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 8126087.
- [3] CORTI A, MARCUCCI F, BACHETTI T. Circulating chromogranin A and its fragments as diagnostic and prognostic disease markers[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(1): 199-210.
- [4] O'CONNOR D T, BERNSTEIN K N. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma [J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(12): 764-770.
- [5] D'AMICO M A, GHINASSI B, IZZICUPO P, et al. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(2): 45-54.
- [6] BOTTONI P, DE MICHELE T, SCATENA R. A critical approach to clinical biochemistry of chromogranin A[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867(3): 317-323.
- [7] PORTELA-GOMES G M, GRIMELIUS L, STRIDSBERG M, et al. Expression of amino acid sequences of the chromogranin A molecule and synaptic vesicle protein 2 in neuroendocrine tumors of the lung[J]. *Virchows Arch*, 2005, 446(6): 604-612.
- [8] JIN N, WANG Y, CRAWFORD F, et al. N-terminal additions to the WE14 peptide of chromogranin A create strong autoantigen agonists in type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13318-13323.
- [9] CRIPPA L, BIANCO M, COLOMBO B, et al. A new chromogranin A-dependent angiogenic switch activated by thrombin[J]. *Blood*, 2013, 121(2): 392-402.
- [10] BILEK R, ZELINKA T, VLCEK P, et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma [J]. *Physiol res*, 2017, 66(Suppl3): S397-S408.
- [11] FOSSMARK R, SORDAL O, JIANU C S, et al. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 6(11/12): 1067-1075.
- [12] AL-RISI E S, AL-ESSRY F S, MULA-ABED W S. chromogranin a as a biochemical marker for neuroendocrine tumors; a single center experience at royal hospital, oman [J]. *Oman Med J*, 2017, 32(5): 365-370.
- [13] GUSSI I L, YOUNG J, BAUDIN E, et al. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas[J]. *Clin Endocrinol*, 2003, 59(5): 644-648.
- [14] PETROVIC M, BUKUMIRIC Z, ZDRAVKOVIC V, et al. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer[J]. *Med oncol*, 2014, 31(2): 823.
- [15] EICHHORN F, DIENEMANN H, MULEY T, et al. Predictors of survival after operation among patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung[J]. *Ann thorac surg*, 2015, 99(3): 983-989.
- [16] KOWALSKI D M, KRZAKOWSKI M, JASKIEWICZ P, et al. Prognostic value of synaptophysin and chromogranin a expression in patients receiving palliative chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Respiration*, 2013, 85(4): 289-296.
- [17] GIRIDHAR K V, SANHUEZA C, HILLMAN D W, et al. Serum chromogranin-A-based prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(3): 431-437.
- [18] ANNARATONE L, MEDICO E, RANGEL N, et al. Search for neuro-endocrine markers (chromogranin A, synaptophysin and VGF) in breast cancers: an integrated approach using immunohistochemistry and gene expression profiling[J]. *Endocr Pathol*, 2014, 25(3): 219-228.
- [19] IKEDA Y, MORI M, HARAGUCHI Y, et al. The incidence of chromogranin A defined endocrine cells decreases with tumour progression in gastric adenocarcinoma [J]. *Surg oncol*, 1995, 4(5): 255-260.
- [20] ROMEO R, PELLITTERI R, MAZZONE V, et al. Chromogranin A expression in human colonic adenocarcinoma [J]. *Ital J Anat Embryol*, 2002, 107(3): 177-183.
- [21] SHANAHAN M A, SALEM A, FISHER A, et al. Chromogranin A predicts survival for resected pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Surg Res*, 2016, 201(1): 38-43.
- [22] NANNO Y, TOYAMA H, MATSUMOTO I, et al. Baseline plasma chromogranin A levels in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas; a potential predictor of postoperative recurrence [J]. *Pancreatol*, 2017, 17(2): 291-294.
- [23] BIANCO M, GASPARRI AM, COLOMBO B, et al. Chromogranin A is preferentially cleaved into proangiogenic peptides in the bone marrow of multiple myeloma patients [J]. *Cancer res*, 2016, 76(7): 1781-1791.
- [24] GOETZE J P, ALEHAGEN U, FLYVBJERG A, et al. Chromogranin A as a biomarker in cardiovascular disease [J]. *Biomarkers in medicine*, 2014, 8(1): 133-140.
- [25] CECONI C, FERRARI R, BACHETTI T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor

- and a predictor for mortality[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(12):967-974.
- [26] DIEPLINGER B, GEGENHUBER A, STRUCK J, et al. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 400(1/2):91-96.
- [27] PIERONI M, CORTI A, TOTA B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(9):1117-1127.
- [28] OTTESEN A H, CARLSON C R, LOUCH W E, et al. Glycosylated chromogranin A in heart failure: implications for processing and cardiomyocyte calcium homeostasis[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(2):e003675.
- [29] PENG F, CHU S, DING W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients[J]. *Peptides*, 2016, 86(1):112-117.
- [30] PAN W Q, HE Y H, SU Q, et al. Association of decreased serum vasostatin-2 level with ischemic chronic heart failure and with MACE in 3-year follow-up: Vasostatin-2 prevents heart failure in myocardial infarction rats[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221(1):1-11.
- [31] MANHENKE C, ORN S, VON HAEHLING S, et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3):729-735.
- [32] ZHU D, XIE H, WANG X, et al. Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction[J]. *PloS one*, 2015, 10(4):e0122993.
- [33] PEI Z, MA D, JI L, et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction[J]. *Peptides*, 2014, 55(1):131-135.
- [34] O'CONNOR D T, ZHU G, RAO F, et al. Heritability and genome-wide linkage in US and Australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin a; implications for secretion and blood pressure[J]. *Circulation*, 2008, 118(3):247-257.
- [35] MENG L, YE X J, DING W H, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011, 12(9):643-647.
- [36] BACHETTI T, FERRARI BARDILE A, ALOI T L, et al. Plasma levels of vasostatin-1, a chromogranin A fragment, are associated with carotid artery maximum stenosis: a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236(1):438-443.
- [37] LU L, WANG Y N, LI M C, et al. Reduced serum levels of vasostatin-2, an anti-inflammatory peptide derived from chromogranin A, are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(18):2297-2306.
- [38] HSU C H, REYES L F, ORIHUELA C J, et al. Chromogranin A levels and mortality in patients with severe sepsis[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(3):171-176.
- [39] CAPELLINO S, LOWIN T, ANGELE P, et al. Increased chromogranin A levels indicate sympathetic hyperactivity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(1):91-99.
- [40] DI COMITE G, ROSSI C M, MARINOSCI A, et al. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF-alpha-elicited endothelial activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(1):81-87.
- [41] EISSA N, HUSSEIN H, KERMARREC L, et al. Chromofungin (CHR:CHGA47-66) is downregulated in persons with active ulcerative colitis and suppresses pro-inflammatory macrophage function through the inhibition of NF-kappaB signaling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 145(1):102-113.
- [42] EISSA N, HUSSEIN H, HENDY G N, et al. Chromogranin-A and its derived peptides and their pharmacological effects during intestinal inflammation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152(1):315-326.
- [43] ZISSIMOPOULOS A, VRADELIS S, KONIALIS M, et al. Chromogranin A as a biomarker of disease activity and biologic therapy in inflammatory bowel disease: a prospective observational study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(8):942-949.
- [44] TOMBETTI E, COLOMBO B, DI CHIO M C, et al. Chromogranin-A production and fragmentation in patients with Takayasu arteritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):187.
- [45] DI COMITE G, PREVITALI P, ROSSI C M, et al. High blood levels of chromogranin A in giant cell arteritis identify patients refractory to corticosteroid treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(2):293-295.
- [46] HEROLD Z, DOLESCHALL M, KOVESDI A, et al. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus[J]. *Endokrynol Pol*, 2018, 69(5):598-610.
- [47] DUITZ F H, BRINKMALM G, TEUNISSEN C E, et al. Synaptic proteins in CSF as potential novel biomarkers for prognosis in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1):5.
- [48] VAN LUIJN M M, VAN MEURS M, STOOP M P, et al. Elevated expression of the cerebrospinal fluid disease markers chromogranin a and clusterin in astrocytes of multiple sclerosis white matter lesions[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2016, 75(1):86-98.
- [49] TEGGI R, COLOMBO B, TRIMARCHI M, et al. Altered chromogranin A circulating levels in Meniere's disease[J]. *Disease markers*, 2015, 2015:643420.
- [50] FERRERO E, CORTI A, HAROCHE J, et al. Plasma chromogranin A as a marker of cardiovascular involvement in Erdheim-Chester disease[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7):e1181244.
- [51] SUN H, XIAN W, GENG L, et al. Increased plasma level

of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(6): 1063-1069

[52] MAROTTA V, ZATELLI MC, SCIAMMARELLA C, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1): 11-29.

[53] GUT P, CZARNYWOJTEK A, FISCHBACH J, et al. Chromogranin A-unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(1): 1-9.

• 综 述 •

miRNA 通过作用于足细胞在肾小球疾病发病机制中的作用的研究进展

张新鹏 综述, 刘建华, 吴丽娜 审校
(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁沈阳 110000)

摘 要: 近年来, 肾小球疾病的发病率逐渐升高, 受到越来越多的关注。肾小球疾病为一类具有类似临床特点的疾病, 病变累及以双肾肾小球为主, 但其病因、病理、发病机制和预后不完全相同, 目前认为其发病机制主要为免疫机制。目前临床确诊该病主要依靠肾活检, 缺乏有效的非侵入性诊断指标, 治疗主要采用免疫抑制疗法, 早期诊断及治疗对防止和延缓病情的发展有重要作用。微小 RNA(miRNA) 在不同的肾脏疾病中具有特异的表达谱, 已有研究发现 miRNA 可通过调控足细胞在肾小球疾病发生发展中发挥重要作用, 进一步研究 miRNA 在足细胞及肾小球疾病中的作用有助于实现肾小球疾病的早诊断、早治疗。

关键词: 肾小球疾病; 微小 RNA; 足细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 027

文章编号: 1673-4130(2018)24-3103-06

[54] KIRANMAYI M, CHIRASANI V R, ALLU P K, et al. Catestatin Gly364Ser variant alters systemic blood pressure and the risk for hypertension in human populations via endothelial nitric oxide pathway[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 334-347.

[55] LIU J L, CHEN X Y, GU N N, et al. Correlation study on chromogranin A genetic polymorphism and prognosis of critically ill patients[J]. *J Crit Care*, 2017, 39(1): 137-142.

(收稿日期: 2018-04-26 修回日期: 2018-07-28)

中图法分类号: R692. 6; R446. 9

文献标识码: A

肾小球疾病为一类具有类似临床特点的疾病, 病变累及以双肾肾小球为主, 但其病因、病理、发病机制和预后不完全相同, 目前认为其发病机制主要为免疫机制。成熟的足细胞, 也称为肾小球上皮细胞, 是位于肾小球基底膜(GBM)上的高度分化的细胞^[1]。在肾小球发生过程中, 足细胞经过复杂的过程从诱导的间充质肾干细胞产生的前体细胞发育为成熟表型, 无论是体内试验还是体外实验都显示足细胞的凋亡是蛋白尿的标志^[2-3], 大量研究证实足细胞的损伤在肾小球疾病如糖尿病肾病(DN)^[4], 膜性肾病(MN)^[5], IgA 肾病(IgAN)^[6] 及局灶节段性肾小球硬化(FSGS)^[7] 等疾病中扮演重要角色。微小 RNA(miRNA) 是一种内源性的非编码小 RNA, 由 22~23 个核糖核苷酸组成, 于 1993 年在秀丽隐杆线虫中被发现^[8]。在大多数体细胞组织中的小 RNA 主要是 miRNA, 其通过诱导 mRNA 降解或阻断蛋白质翻译而在 RNA 沉默中起引导分子的作用^[9]。近期研究发现, miRNA 在肾脏疾病中扮演重要角色, 存在较多的异常表达, 在肾病的发病机制中具有关键作用,

研究 miRNA 对足细胞的影响在肾小球疾病发病机制中的作用可为疾病的治疗提供新思路, 本文将对 miRNA 调控足细胞及在肾脏疾病中的表达及作用作一综述。

1 miRNA 合成途径

起始, 一个 miRNA 分子被 RNA 聚合酶转录为具有茎环结构的初级 miRNA(pri-miRNA), 随后 pri-miRNA 被一种由 RNase III 中的 Drosha 酶及 Dcrg8 蛋白构成的多蛋白复合物切割成约 70 个碱基的前体 miRNA(pre-miRNA), pre-miRNA 通过核质/细胞质转运蛋白 Exportin 5 运输到细胞质中, 并经另一种 RNase III 酶 Dicer 酶裂解成双链 miRNA^[10]。此双链 miRNA 与含有 Argonaute 蛋白的 RNA 诱导沉默复合物(RISC)结合, 其中一条链降解, 另一条链结合于靶 mRNA 的 3' 非翻译区发挥其调控的作用, 如果 miRNA 与靶 mRNA 之间没有任何错配地完美结合, 则 RISC 将降解靶 mRNA; 不完全匹配时, mRNA 的降解将被延迟, 在与靶 mRNA 结合时, miRNA 5' 区域的 2~8 个碱基(种子序列)至关重要^[11]。