

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]。

2 miRNA 在疾病中的表达

miRNA 不仅存在于细胞质中,还可包装成微泡^[12]、外泌体,或通过与 RNA 结合蛋白(Argonaute2 复合物)和脂蛋白结合在血液、尿液及乳汁等体液中循环,同时也可保护它们免受核糖核酸酶降解^[13],这类 miRNA 即为循环 miRNA。循环 miRNA 在体内大量存在,比较稳定,且具有一定的特异性,在不同的体液中存在不同的表达谱,如血清中的几种肿瘤特异性 miRNA 异常被用于区分恶性肿瘤和良性占位性病变,有研究发现肿瘤组织中的 miR-21 水平与结直肠癌肿瘤分期有关,miR-143、miR-145 与肿瘤大小有关,miR-155 与淋巴结转移有关^[14-15]。has-miR-16-5p、has-miR-451a 及 has-miR-125a-5p 在胰腺癌患者血清外泌体中表达上调,has-miR-125b-5p 显著下调^[16]。还有许多循环 miRNA 被用作代谢紊乱,自身免疫及炎症疾病的潜在生物标志物^[17],ZHANG 等^[18]在对局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)患者尿液 miRNA 的研究中发现,miR-155,miR-196a,miR-30a-5p,miR-490 可用来判断 FSGS 疾病活动度。MURATA 等^[19]对类风湿关节炎和骨关节炎患者滑膜液、滑膜组织及血浆中的 miRNA 进行了研究,发现类风湿关节炎和骨关节炎患者血浆中的 miR-132 水平明显低于健康对照组,血浆 miR-132 对这 2 种疾病有较高的诊断能力。另有一项研究提示,尿液中 miR-1 及 miR-133b 可以作为肾脏疾病的诊断甚至是预后标志物^[13,20]。因此 miRNA 有可能成为某些疾病的潜在的生物学标志物。KITO 等^[21]在对急性肾损伤小鼠模型血浆中的 miRNA 研究发现,miR-200a/b/c,miR-192 及 miR-194 的表达显著上调,提示以上 miRNA 具有诊断急性肾损伤或是监测疾病进展的潜力。

3 miRNA 对足细胞损伤的调控作用

miR-200 家族 miR-200a,miR-200b 及 miR-429 在足细胞分化过程中表达明显上调,尤其是 miR-200a,其机制主要为抑制含有 S-腺苷甲硫氨酸结构域的蛋白质 2(RSAD2)的表达促进足细胞分化^[22]。近期许多研究发现,miRNA 失调会导致足细胞的损伤和凋亡,进而导致足细胞数量的减少,而足细胞数量的减少在肾脏疾病发生、发展的过程中起关键作用^[23-24]。研究发现,miR-30 家族可通过抑制 Notch1 和 p53 信号传导途径保护足细胞,当其下调时,Notch1 及 p53 信号传导增强从而导致足细胞损伤^[25],之前的研究已证实转化生长因子- β (TGF- β)通过激活 Notch1 信号传导通路引起足细胞的凋亡^[26],上述研究表明,TGF- β 是通过抑制 miR-30 家族的表达来激活 Notch1 信号传导引起足细胞凋亡。TGF- β 1 在足细胞损伤过程中具有重要作用,miR-155 通过 nephrin、desmin 和 caspase-9 在介导 TGF- β 1 诱导的足细胞损伤中发挥作用,抑制 miR-155 信号对足细胞损伤具有保护作用^[27]。Notch1 与 ErbB4 基因可导致

足细胞受损,miR-146a 可通过抑制靶基因 Notch1 及 ErbB4 的表达保护足细胞^[28]。YANG^[29]等研究发现,过表达的 miR-135 家族会引起足细胞的损伤,小鼠足细胞 MPC5 中 miR-135a 与 miR-135b 可通过与其靶基因 GSK3 β 的结合激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而导致足细胞损伤。另一项研究也证实,在培养的 MPC5 足细胞中,miR-135a 可以促进足细胞损伤及凋亡,其机制为 miR-135a 以瞬时受体电位阳离子通道 1(TRPC1)依赖性方式诱导足细胞损伤^[30]。miR-939 可通过靶向基因启动子中的特定位点来降低 CD2AP 表达,介导足细胞损伤并可能在肾衰的病理途径中有重要作用^[31]。CHEN 等^[32]研究发现在培养的足细胞中,miR-195 可抑制凋亡相关基因 BCL2 提高 caspase 酶活性从而引起足细胞的凋亡。此外,研究发现,miR-30 家族在足细胞中大量表达且在足细胞损伤时显著下调,而 miR-30 下调又会促进足细胞的凋亡^[25]。随后的研究发现与 calcium/calcineurin 信号通路相关的基因包括 TRPC 家族的 TRPC6、钙调磷酸酶催化亚基(PPP3C)家族的 PPP3CA 及 PPP3CB、钙调磷酸酶调节亚基(PPP3R)家族的 PPP3R1 和活化钙调磷酸酶去磷酸化活化 T 细胞的细胞质核因子(NFATC)家族 NFATC3 与足细胞的损伤有关,以上基因为 miR-30s 的靶基因,说明 miR-30 对 calcium/calcineurin 信号通路可能有较强的抑制作用,miR-30 可能是通过调控 calcium/calcineurin 信号通路对足细胞进行保护^[33-34]。还有研究表明^[35-36],敲除 miRNA 合成酶 Dicer 后,小鼠在出生后 2~5 周就会出现蛋白尿,很快发生肾衰竭,足细胞发生凋亡,也是 miRNA 在肾脏疾病中对于细胞凋亡的调控具有重要作用的证据。另有研究发现肾脏中的 miRNA 可调控足细胞相关分子的表达,从而维持足细胞的功能,在其失调时可引起 nephrin 蛋白表达下调,从而导致足细胞的损伤,野生型小鼠的肾脏中 miRNA 含量相当丰富,敲除 mmu-miR-23b、mmu-miR-24、mmu-miR-26a 等 3 种 miRNA 的小鼠出现足细胞损伤、凋亡及蛋白尿并伴有 nephrin 蛋白表达下调等类似人类 MN 的症状^[35-36],说明 miRNA 在维持足细胞功能中具有重要作用。

4 miRNA 在肾小球病中的作用

miRNA 在哺乳动物中高度保守。它们调节相当多的基因,并参与几个关键的生物学过程,包括细胞增殖、细胞凋亡以及分化。例如,miR-124a 和 miR-9 对神经元和星形胶质细胞的发育和终末分化至关重要^[37]。miRNA 可能也在肺的发育中起一定的作用,其过表达会干扰肺部发育^[38]。实际上,miRNA 失调可能导致细胞功能受损,并且与多种疾病的发展有关^[39]。miRNA 在人体肾脏组织中存在独特的表达谱。研究发现 miR-215,miR-146a,miR-886 等 miRNA 主要在肾脏中表达^[13],提示这些在肾脏中特异表

达的 miRNA 可能在肾脏疾病发生、发展过程中具有重要作用,并作为特异性生物学标志物对肾脏疾病进行诊断。LAN^[40]等研究发现,在肾损伤患者血清肌酐升高之前,尿 miR-494 已经处于高水平,提示尿 miR-494 可作为急性肾损伤早期非入侵性诊断指标。RUDNICKI 等^[41]对慢性肾病的 miRNA 研究发现,miR-30d,miR-140-3p,miR-194,miR-190,miR-204 和 miR-206 在渐进病例中下调表达,这 7 种 miRNA 与上调的 29 种 mRNA 相关,而这些 mRNA 涉及炎症反应、细胞间相互作用、细胞凋亡以及细胞内信号转导。

4.1 miRNA 与 DN 一项研究发现,在糖尿病小鼠及培养的足细胞中,miR-195 通过靶向 BCL2 致使 BCL2 基因靶蛋白水平降低从而导致足细胞凋亡^[32]。在用链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠的体内及体外试验中发现,miR-21 具有拮抗细胞不良事件的能力如降低系膜扩张、间质纤维化、足细胞减少、清蛋白尿、纤维化及炎症基因的表达^[42]。YAO 等^[43]发现 miR-874 可减轻 DN 肾损伤,其机制为 miR-874 通过靶向抑制于 Toll 样受体 4(TLR4)保护足细胞,在链脲佐菌素(STZ)诱导的 DN 大鼠模型和葡萄糖诱导的小鼠足细胞模型中,miR-874 显著下调表达。miR-455-3p 可通过抑制 Rho 相关的卷曲螺旋含蛋白激酶 2 (ROCK2)表达在 DN 肾纤维化的治疗中发挥重要作用^[44]。在 DN 大鼠的肾脏和高葡萄糖培养的 NRK-52E 细胞中,miR-22 明显上调,其通过抑制其靶基因磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)引起肾小管间质纤维化^[45]。在高糖培养的足细胞中,miR-134-5p 可通过作用于靶基因 BCL2 促进足细胞的凋亡^[46],高糖引起 miR-34a 过表达,随后抑制 Notch 信号通路并导致足细胞损伤^[47],miR-27a 能够通过激活 PPAR γ / β -catenin 信号通路引起足细胞的损伤及凋亡^[48]。一项研究发现在 DN 中,miR-192 具有重要作用,其通过诱导纤维化基因上调促进肾小球硬化和纤维化,在用转化生长因子(TGF) β 1 处理的肾小管细胞中 miRNA-192 表达上调增加了纤维化^[49],其还可以加速 DN 模型中肾小球系膜细胞胶原的形成^[50]。miR-23b 能够通过靶向抑制 Ras GTP 酶活化蛋白 SH3 结构域结合蛋白 2(G3BP2)及 p53 减轻 DN 中的纤维化及蛋白尿^[51]。LV 等^[52]研究发现 2 型 DN 患者血清中的 miR-130b 相对于健康者显著降低。另一项研究发现,miR-21、miR-124 和 miR-192 与足细胞损伤具有重要联系,miR-21、miR-124 与 DN 患者体内 nephrin 蛋白水平的升高有直接联系,miR-192 间接影响 nephrin 的水平^[53]。

4.2 miRNA 与 IgAN 一项研究发现,miR-148a-3p,miR-150-5p,miR-20a-5p,miR-425-3p 在 IgAN 患者中表达对比健康对照组明显上调,尤其是在疾病早期更为显著^[54]。miR-320 在 IgAN 患者肾脏组织及

尿液中上调表达,其异位表达会抑制靶基因 PTEN 的表达促进 B 细胞增殖^[55]。在 IgAN 患者中,尿 miRNA 表达谱显著改变,miR-3613-3p 明显降低^[56],miR-215-5p,miR-378i 在尿分泌体中表达显著上调,miR-29c,miR-205-5p 表达显著下调^[57],这些 miRNA 可能为 IgAN 潜在的生物学标志物。LIANG 等^[58]发现尿沉渣中 miR-21,miR-205 等的表达水平可作为评估 IgAN 肾小管间质损伤的潜在预后标志物,并且基线水平的 miRNA 可能为疾病疗效及预后的预测因子。IgAN 患者外周血单个核细胞中的 miR-155 与健康对照组相比表达明显下调,并且 miR-155 水平与 IgAN 患者的 Foxp3, Cosmc 表达以及 IgA1 糖基化水平相关,说明其在 IgAN 发生、发展中具有重要作用并且可能成为 IgAN 的潜在生物学标志物^[59]。miR-21-5p,miR-199a-5p 和 miR-214-3p 表达在间质和肾小球纤维化病变患者中显著增加,其中与轻度纤维化患者相比,miR-21-5p,miR-214-3p 在中度或重度纤维化患者的肾组织中过度表达,miR-199a-5p 表达仅在严重纤维化患者中显著增加,而在中度纤维化患者中则没有,提示上述 miRNA 在 IgAN 发病过程中有重要作用^[60]。有学者发现,分泌型 IgA(SIgA)在 IgAN 的病理过程中扮演重要角色,在 IgAN 患者中,SIgA 可诱导白细胞介素(IL)-1 β ,IL-8,单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子- β 1 增加,而肾小球系膜细胞中的 miR-100-3p 下调可引起 SIgA 诱导的 IL-8 增加,miR-877-3p 下调可引起 IL-1 β 增加^[61]。此结果说明 miRNA 可能通过作用于 SIgA 在 IgAN 的发生、发展中起关键作用。

4.3 miRNA 与 FSGS GUO 等^[62]研究发现过表达的 miR-206 可通过抑制靶基因 WT1 的表达促进足细胞的损伤,其在 FSGS 疾病发病中具有重要作用。XIAO 等^[63]研究发现 4 种 miRNA(miR-17,miR-451,miR-106a 和 miR-19b)在 FSGS 患者血浆中与健康对照组相比显著下调,并且证实 PTEN,Bcl-2 样蛋白 11(BCL2L11)和趋化因子(C-X-C 基序)配体 14(CXCL14)是人肾足细胞中 miR-106a 的靶目标,在体外试验中,miR-106a 过表达时可抑制足细胞凋亡,在 FSGS 发展过程中,4-miRNA 组下调表达可能导致足细胞的凋亡增加。以上研究表明,在 FSGS 发生、发展过程中,miRNA 具有重要作用,具体机制还需要更多研究来发掘。

4.4 miRNA 与 MN CHEN 等^[64]研究发现,在 MN 患者外周血中 miRNA 表达谱与健康对照组相比有较大差异,其中有 326 种 miRNA 在 MN 中的表达与健康对照组相比表现出显著的差异,其中 286 种下调表达,40 种上调表达,以上结果表明,miRNA 在膜性肾病中具有关键作用,但具体机制还需更多更深入的研究。一项研究发现,miR-217 可通过抑制靶基因 TNF-SF11 的表达保护足细胞,在膜性肾病中,miR-217

下调表达导致 TNFSF11 表达升高,从而引起足细胞凋亡^[5]。有文献报道,miR-186 在 MN 患者的肾组织中显著下调表达,然后通过 TLR4, P2X7 以及 caspase-3 对足细胞产生损害,导致足细胞凋亡,其中 TLR4 通路可能为分别通过增强 MyD88 及 TRIF 2 种衔接蛋白的表达来激活凋亡分子 caspase-8,最终导致足细胞凋亡^[64]。P2X7 受体的活化在足细胞凋亡过程中可能有一定的作用,但目前还未明确,需进一步的研究。对于 caspase-3,目前研究认为它是细胞凋亡过程中的末端切割酶,也是 CTL 细胞杀伤机制的重要组成部分,激活的 caspase-3 在细胞凋亡过程中具有关键作用^[65]。肾脏中 miRNA 的异常表达在 MN 发生、发展中可能通过一些途径导致足细胞损伤、凋亡最后出现蛋白尿,但相关研究较少,具体作用机制还需要更多的研究来发现。

5 展 望

综上所述,miRNA 在肾脏中特异的表达谱提示其在肾脏疾病中具有重要价值。在肾脏疾病的发生发展过程中,miRNA 发挥着关键作用,其通过自身表达量的异常改变来调控机体 mRNA 的表达,从而导致足细胞损伤或凋亡,目前相关研究仍较少,处在较初级的阶段,还需要大量研究来发掘其在足细胞中及肾脏疾病中的所扮演的角色,研究出具体的发病机制,为实现肾脏疾病的早诊断、早治疗,改善患者预后奠定基础。

参考文献

[1] MUNDEL P, REISER J, KRIZ W. Induction of differentiation in cultured rat and human podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(5): 697-705.

[2] STITT-CAVANAGH E, MACLEOD L, KENNEDY C R. The podocyte in diabetic kidney disease[J]. Scientific World Journal, 2009, 14(9): 1127-1139.

[3] MUNDEL P, REISER J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? [J]. Kidney Int, 2010, 77(7): 571-580.

[4] SCHENK L K, OUSINGSAWAT J, SKRYABIN B V, et al. Regulation and function of TMEM16F in renal podocytes[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1798.

[5] LI JING, LIU BIN, XUE H, et al. miR-217 is a useful diagnostic biomarker and regulates human podocyte cells apoptosis via targeting TNFSF11 in membranous nephropathy[J]. Biomed Res Int, 2017(2): 2168767.

[6] TRIMARCHI H, CANZONIERI R, SCHIEL A, et al. In IgA nephropathy, glomerulosclerosis is associated with increased urinary CD80 excretion and Urokinase-Type plasminogen activator Receptor-Positive podocytopathia[J]. Nephron Extra, 2017, 7(2): 52-61.

[7] CAMPBELL K N, TUMLIN J A. Protecting Podocytes: A Key Target for Therapy of Focal Segmental Glomerulosclerosis [J]. Am J Nephrol, 2018, 47(Suppl 1): 14-29.

[8] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with anti-

sense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.

[9] HA MINJU, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(8): 509-524.

[10] GRAVES P, ZENG Y. Biogenesis of mammalian microRNAs: a global view[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2012, 10(5): 239-245.

[11] ICHII O, HORINO T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals [J]. J Toxicol Pathol, 2018, 31(1): 23-34.

[12] HUNTER M P, ISMAIL N, ZHANG XIAO-LI, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles[J]. PLoS One, 2008, 3(11): e3694.

[13] TRIONFINI P, BENIGNI A, REMUZZI G. MicroRNAs in kidney physiology and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(1): 23-33.

[14] SHIBUYA H, IINUMA H, SHIMADA R, et al. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer[J]. Oncology, 2010, 79(3/4): 313-320.

[15] SLABY O, SVOBODA M, FABIAN P, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer[J]. Oncology, 2007, 72(5/6): 397-402.

[16] 赵钊, 陈盼盼, 周永列, 等. 胰腺癌患者血清外泌体 miRNA 表达谱分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(12): 1464-1466.

[17] SIDDEEK B, INOUBLI L, LAKHDARI N, et al. MicroRNAs as potential biomarkers in diseases and toxicology [J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2014, 764(SI): 46-57.

[18] ZHANG W F, ZHANG C M, CHEN H M, et al. Evaluation of MicroRNAs miR-196a, miR-30a-5P, and miR-490 as biomarkers of disease activity among patients with FSGS[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(9): 1545-1552.

[19] MURATA K, YOSHITOMI H, TANIDA S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3): R86.

[20] BEN-DOV I Z, TAN Y C, MOROZOV P, et al. Urine MicroRNA as potential biomarkers of autosomal dominant polycystic kidney disease progression: description of miRNA profiles at baseline [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86856.

[21] KITO N, ENDO K, IKESUE M, et al. miRNA profiles of tubular cells: diagnosis of kidney injury[J]. Biomed Res Int, 2015(1): 465479.

[22] LI Z G, YIN H, HAO S, et al. miR-200 family promotes podocyte differentiation through repression of RSAD2 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27105.

[23] RONCO P, DEBIEC H. New insights into the pathogenesis of membranous glomerulonephritis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(3): 258-263.

[24] SCHENA F P, SERINO G, SALLUSTIO F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagno-

- sis and monitoring[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4):755-763.
- [25] WU J, ZHENG C, FAN Y, et al. Downregulation of microRNA-30 facilitates podocyte injury and is prevented by glucocorticoids[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1):92-104.
- [26] NIRANJAN T, BIELESZ B, GRUENWALD A, et al. The notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3):290-298.
- [27] LIN X, ZHEN X, HUANG H T, et al. Role of MiR-155 signal pathway in regulating podocyte injury induced by TGF-beta 1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1469-1480.
- [28] LEE H W, KHAN S Q, KHALIQDINA S, et al. Absence of miR-146a in podocytes increases risk of diabetic glomerulopathy via up-regulation of ErbB4 and notch-1[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(2):732-747.
- [29] YANG X, WANG X, NIE F, et al. miR-135 family members mediate podocyte injury through the activation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3):669-677.
- [30] YANG X G, WU D M, DU H F, et al. MicroRNA-135a is involved in podocyte injury in a transient receptor potential Channel 1-dependent manner[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5):1511-1519.
- [31] HUANG Y P, QIU L Z, ZHOU G P. MicroRNA-939 down-regulates CD2-associated protein by targeting promoter in HEK-293T cells[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(4):508-513.
- [32] CHEN Y Q, WANG X X, YAO X M, et al. MicroRNA-195 promotes apoptosis in mouse podocytes via enhanced caspase activity driven by BCL2 insufficiency[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(6):549-559.
- [33] WU J, ZHENG C, WANG X, et al. MicroRNA-30 family members regulate Calcium/calceinurin signaling in podocytes[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(11):4091-4106.
- [34] ZHAO Y, WU J, ZHANG M, et al. Angiotensin II induces Calcium/calceinurin signaling and podocyte injury by downregulating microRNA-30 family members[J]. *J Mol Med*, 2017, 95(8):887-898.
- [35] SHI S, YU L, CHIU C, et al. Podocyte-selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11):2159-2169.
- [36] HARVEY S J, JARAD G, CUNNINGHAM J A, et al. Podocyte-Specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11):2150-2158.
- [37] BONNI A, SUN Y, NADAL V M, et al. Regulation of gliogenesis in the central nervous system by the JAK-STAT signaling pathway[J]. *Science*, 1997, 278(5337):477-483.
- [38] BHASKARAN M, WANG Y, ZHANG H, et al. MicroRNA-127 modulates fetal lung development[J]. *Physiol Genomics*, 2009, 37(3):268-278.
- [39] CHANDRASEKARAN K, KAROLINA D S, SEPRAMANIAM S, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(7):617-627.
- [40] LAN Y F, CHEN H H, LAI P F, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12):2012-2023.
- [41] RUDNICKI M, PERCO P, D'HAENE B, et al. Renal microRNA- and RNA-profiles in progressive chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(3):213-226.
- [42] KOLLING M, KAUCSAR T, SCHAUERTE C, et al. Therapeutic miR-21 silencing ameliorates diabetic kidney disease in mice[J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(1):165-180.
- [43] YAO T, ZHA D, GAO P, et al. MiR-874 alleviates renal injury and inflammatory response in diabetic nephropathy through targeting toll-like receptor-4[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1):871-879.
- [44] WU J, LIU J B, DING Y Q, et al. MiR-455-3p suppresses renal fibrosis through repression of ROCK2 expression in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2):977-983.
- [45] ZHANG Y Y, ZHAO S Q, WU D P, et al. MicroRNA-22 promotes renal tubulointerstitial fibrosis by targeting PTEN and suppressing autophagy in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2018:4728645.
- [46] QIAN X X, TAN J, LIU L, et al. MicroRNA-134-5p promotes high glucose-induced podocyte apoptosis by targeting bcl-2[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3):989.
- [47] ZHANG X Y, SONG S P, LUO H X. Regulation of podocyte lesions in diabetic nephropathy via miR-34a in the Notch signaling pathway[J]. *Medicine*, 2016, 95(44):e5050.
- [48] ZHOU Z MI, WAN J, HOU X Y, et al. MicroRNA-27a promotes podocyte injury via PPAR gamma-mediated beta-catenin activation in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3):e2658.
- [49] KATO M, ARCE L, WANG MEI, et al. A microRNA circuit mediates transforming growth factor-beta 1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(4):358-368.
- [50] KATO M, ZHANG J, WANG MEI, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(9):3432-3437.
- [51] ZHAO B, LI H, LIU J, et al. MicroRNA-23b targets Ras GTPase-Activating protein SH3 Domain-Binding protein 2 to alleviate fibrosis and albuminuria in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9):2597-2608.
- [52] LV C, ZHOU Y H, WU C, et al. The changes in miR-130b levels in human serum and the correlation with the severity of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(7):717-724.
- [53] MILAS O, GADALEAN F, VLAD A, et al. Deregulated profiles of urinary microRNAs May explain podocyte in-

jury and proximal tubule dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Invest Med, 2018, 66(4): 747-754.

[54] WU J J, ZHANG H, WANG W W, et al. Plasma microRNA signature of patients with IgA nephropathy [J]. Gene, 2018, 649: 80-86.

[55] LI C M, SHI J, ZHAO Y. MiR-320 promotes B cell proliferation and the production of aberrant glycosylated IgA1 in IgA nephropathy[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4607-4614.

[56] WANG N, BU R, DUAN Z, et al. Profiling and initial validation of urinary microRNAs as biomarkers in IgA nephropathy[J]. PeerJ, 2015, 3(Suppl 1): e990.

[57] MIN Q H, CHEN X M, ZOU Y Q, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2): e22226.

[58] LIANG S, CAI G Y, DUAN Z Y, et al. Urinary sediment miRNAs reflect tubulointerstitial damage and therapeutic response in IgA nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 63.

[59] YANG L C, ZHANG X Y, PENG W, et al. MicroRNA-155-induced T lymphocyte subgroup drifting in IgA nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(2): 353-361.

[60] HENNINO M F, BUOB D, VAN DER HAUWAERT C A, et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27209.

[61] LIANG Y, ZHAO G Q, TANG L, et al. MiR-100-3p and miR-877-3p regulate overproduction of IL-8 and IL-1 beta in mesangial cells activated by secretory IgA from IgA nephropathy patients[J]. Exp Cell Res, 2016, 347(2): 312-321.

[62] GUO N, GUO J, SU D F. MicroRNA-206 and its down-regulation of Wilms' Tumor-1 dictate podocyte health in adriamycin-induced nephropathy[J]. Ren Fail, 2016, 38(6): 989-995.

[63] XIAO B, WANG L N, LI W, et al. Plasma microRNA panel is a novel biomarker for focal segmental glomerulosclerosis and associated with podocyte apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 533.

[64] CHEN W, LIN X, HUANG J, et al. Integrated profiling of microRNA expression in membranous nephropathy using high-throughput sequencing technology[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(1): 25-34.

[65] BUDIARDJO I, OLIVER H, LUTTER M, et al. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis [J]. Ann Rev Cell Develop Biol, 1999, 15(1): 269-290.

(收稿日期: 2018-05-23 修回日期: 2018-08-08)

• 综 述 •

微观辨证与检验医学

李 琦¹, 王文杰², 徐 佳¹, 温 雪¹综述, 尚晓泓^{1△}审校

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘 要:微观辨证即以微观检测指标认识与辨别中医证型, 使中医证型客观化、标准化。本文将从中医“证”本质、证的诊断模型、辨证标准、辨证分型客观化等 4 个方面综述微观辨证与检验医学的密切关系, 探讨微观辨证与检验医学的共赢和发展, 并分析其面临的机遇与挑战。

关键词:微观辨证; 中医; 证型; 诊断模型; 检验医学

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 028

文章编号:1673-4130(2018)24-3108-04

中图法分类号:R28; R241

文献标识码:A

辨证论治是中医学理论及临床治疗的主要特色, 但是由于传统辨证论治具有主观性, 为了解决证候客观化, 近年有学者提出在中医理论的指导下, 采用现代检测技术, 从微观层次上辨别证候, 对中医四诊进行深化和扩展, 并提出了微观辨证的概念^[1]。检验医学指标具有微观性、客观性及定量性等特点, 是颇具代表性的微观辨证指标。检验医学应用于微观辨证, 将有利于中医“证”本质, 证的诊断模型, 辨证标准, 辨证分型客观化等方面的研究^[1-2]。

1 中医“证”本质与检验医学

近年来, 传统检验指标以及蛋白质组学、质谱分

析、代谢组学、基因芯片等检测技术广泛应用于中医“证”本质研究, 极大地促进了中医“证”本质研究的发展。

李琦等^[3]研究发现, 更年期综合征中医肾虚证与下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 免疫功能以及骨形成等有密切相关性。李琦等^[4]还在慢性乙型肝炎中医证型与检验医学指标相关性分析中探讨了慢性乙型肝炎中医证型与检验医学指标的相关性, 结果发现湿热证组的间接胆红素 (IBil)、清蛋白 (Alb)、前清蛋白 (PA) 水平高于肝郁证组, 提示湿热

△ 通信作者, E-mail: shangxh2056@sina. com。

本文引用格式: 李琦, 王文杰, 徐佳, 等. 微观辨证与检验医学[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3108-3111.