

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.011

文章编号: 1005-8982 (2019) 01-0060-07

综述

MicroRNAs 在糖尿病肾病中的研究进展 *

熊思¹, 彭辉勇², 柳迎昭¹

(江苏大学附属人民医院 1. 内分泌科, 2. 检验科, 江苏 镇江 212002)

摘要: 糖尿病肾病(DN)是引起终末期肾病的最主要原因之一,其发病机制未完全明确,临床患者预后欠佳。微RNAs(microRNAs, miRNAs)是近年来新发现的非编码单链RNA分子,许多miRNAs被证实DN中表达异常且与DN的发病相关。该文根据参与发病的机制的不同将近年来新发现的与DN相关的miRNAs作一综述。

关键词: 微RNAs; 糖尿病肾病; 发病机制

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Research progress of MicroRNAs in diabetic nephropathy*

Si Xiong¹, Hui-yong Peng², Ying-zhao Liu¹

(1. Department of endocrinology, 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most important causes of end-stage nephropathy. MicroRNA (miRNA) is a newly discovered non-coding single-stranded RNA molecule, which has been proved to be abnormally expressed in DN and is correlated with the pathogenesis of DN. In this paper, the latest research of DN-related miRNAs are summarized according to the different pathogenesis.

Keywords: MicroRNAs; diabetic nephropathy; pathogenesis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是导致糖尿病患者死亡的主要慢性并发症。临床表现为蛋白尿、水肿、高血压以及肾功能渐进性损害等。DN已成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的最主要病因之一,而由DN引起的ESRD的发病也呈逐年递增的趋势。目前对其仍无针对性的治疗方法,临床DN患者往往预后欠佳^[1-2]。因此,寻找有助于早期诊断的生物标记物及有效的治疗靶点十分重要。

DN的发病机制至今仍未完全明确,近年来有研究表明许多微RNAs(microRNAs, miRNAs)在DN患

者中表达异常并参与系膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)聚集及足细胞损伤等DN的病理过程^[3-4]。因此以miRNAs为切入点进行研究,或许能为临床DN的诊治提供一些新的思路 and 方向。本文就近年来新发现的参与DN发生、发展的microRNAs及相关作用机制进行综述。

1 miRNAs 简介

miRNAs是一类由内源基因编码的长度约为19~25个核苷酸的非编码单链RNA分子,广泛分布于真核生物及病毒等体内。每个miRNAs可以有多个靶

收稿日期: 2018-09-10

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No: 81800698); 江苏省青年医学重点人才项目(No: QNRC2016455); 江苏省镇江市科技计划项目(No: SH2018051)

[通信作者] 柳迎昭, E-mail: zjliuyingzhao@126.com; Tel: 0511-88917730

基因, 而几个 miRNAs 也可以调节同一基因。miRNA 与 RNA 诱导的基因沉默复合物 (RNA induced gene silencing complex, RISC) 结合形成 RISC 复合体后被激活。miRNA-RISC 对靶基因的作用方式有 3 种: ①与靶基因完全互补结合后直接切割靶 mRNA; ②与靶基因不完全互补结合进而阻遏翻译而不影响 mRNA 的稳定性; ③兼具以上两种作用模式: 当与靶基因互补结合时, 直接靶向切割 mRNA; 当与靶基因不完全结合时, 起调节基因表达的作用。迄今已有 2 000 多种成熟 miRNAs 被识别, 且 miRNAs 被发现可以调节至少 60% 的人类蛋白编码基因。miRNAs 被发现参与早期发育, 细胞增殖, 细胞分化, 细胞凋亡等多种生物学过程^[5]。

2 糖尿病肾病的发病机制

DN 是由于糖尿病糖代谢异常为主因所致的肾小球硬化及尿蛋白含量异常等变化的慢性疾病。其发病机制主要包括血流动力学异常、糖脂代谢异常、遗传因素及各种细胞因子的作用等。其病理变化主要可表现为高糖状态下肾小球系膜区细胞 (glomerular mesangial cell, GMC) 异常增生, 导致大量 ECM 成分如胶原蛋白、纤维连接蛋白合成和分解代谢失衡以致其过度堆积, 最终引起肾小球系膜区扩张、肾小球硬化、肾小管间质纤维化等^[1-2]。

3 miRNAs 与糖尿病肾病的发病机制

各种体内外实验证实, miRNAs 可通过不同的作用机制参与 DN 的各种病理变化过程。现将高糖状态下在不同细胞或组织中异常表达的 miRNAs 及其相关作用机制分述如下。

3.1 miRNAs 与糖尿病肾病的血流动力学变化

高糖状态下肾小球内血管压力增高引起肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 增加, 导致系膜基质增加及肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 增厚, 从而引起肾小球局灶性硬化。同时血管通透性增加, 导致肾小球分子滤过屏障被破坏, 大分子物质如白蛋白等被滤过形成蛋白尿^[1-2]。

miRNA-124 在哺乳动物中枢神经系统中表达量最高, 在胰岛 B 细胞中也大量存在, 其下游靶标可参与调控胰岛素的分泌^[6]。Rho 蛋白是一种小 G 蛋白, Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 是小 G 蛋白下游

的效应器。其通过使肌球蛋白轻链磷酸化和肌球蛋白轻链磷酸酶的肌球蛋白结合亚基磷酸化, 导致平滑肌收缩。ROCK 是 Rho 的作用靶标, Rho/ROCK 信号通路可以通过对血管平滑肌细胞的作用介导血管紧张度的改变, 调节血管阻力, 使血管内皮细胞的通透性增加, 大分子物质如白蛋白等也被滤过由尿液排出形成蛋白尿。高糖环境下 Rho/ROCK 信号通路被激活, 调节入球动脉和出球动脉的收缩功能, 从而改变 DN 过程中的血流动力学, 导致肾小球滤过率增加, 蛋白尿等增多^[7]。ROCK 分为 ROCK1 和 ROCK2 两种同源异构体。刘宇等^[8]研究发现 ROCK1 是 miRNA-124 的直接靶标, 在肾脏高表达。miRNA-124 可负性调控 ROCK1 的蛋白表达。因此, miRNA-124 可通过抑制 ROCK1 的表达来延缓 DN 的进展。

3.2 miRNAs 与糖尿病肾病细胞周期变化

细胞周期素 (cell division cyclin, CDC) 对于细胞周期有正性调节作用, 而细胞周期素依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 又是 CDC 的主要调节物质。当细胞周期素的合成被干扰时, 可导致细胞周期停滞在以蛋白质合成为主的 G₁ 期, 引起 GMCs 体积增大, 导致系膜区扩张及 ECM 聚集等病理变化^[9]。

KÖLLING 等^[9]研究发现, 和健康人相比, DN 患者血清 miRNA-21 浓度明显升高, 且尿液 miRNA-21 被发现与蛋白尿密切相关, 而且在 DN 患者肾组织活检中发现 miRNA-21 与肾小管间质纤维化呈正相关。抑制 miRNA-21 的表达能减弱糖尿病小鼠中的 GMCs 增生, 间质纤维化, 巨噬细胞浸润, 足细胞缺失, 蛋白尿以及纤维化和炎症基因的表达。实验发现 CDC25a 和 CDK6 是 GMCs 中 miRNA-21 的靶标^[9]。CDK6 对于细胞周期进程和 G₁/S 期的过渡十分重要, 干扰 CDC25a 和 CDK6 的表达可以导致细胞周期停滞在 G₁ 期。当细胞停滞在 G₁/S 期的过渡阶段时, 由于蛋白质/DNA 合成比的增加导致细胞体积增大, 进而引起 GMCs 肥大增生, 导致肾小球系膜区扩张, 促进 DN 的病理化进程^[9]。miRNA-21 对 CDC25a 和 CDK6 表达的抑制导致细胞周期进程的损伤以及随之发生的 GMCs 过度增生。因此, miRNA-21 表达沉默或许能成为抑制糖尿病长期或短期并发症的有效的治疗途径。

3.3 miRNAs 与糖尿病肾病的炎症及免疫反应

炎症反应以及免疫应答在 DN 的发生、发展中也扮演着重要角色。促炎因子如肿瘤坏死因子- α

(tumour necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等及免疫细胞 Th1、Th17 等细胞均与 DN 发病相关^[10-11]。

CHEN 等^[10]发现糖尿病小鼠过表达 miRNA-29b 能减弱肾脏组织纤维化及炎症反应, 而敲除表达 miRNA-29b 的基因则增强上述反应。NF- κ B 信号通路可参与免疫反应、细胞凋亡等多种生物学进程。作为参与 DN 的主要信号通路之一, 核转录因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路活化可引起促炎因子如 TNF- α 、MCP-1 表达上调以及巨噬细胞浸润^[11]。sp1 是激活 NF- κ B 信号通路的关键转录因子, 而 miRNA-29b 可通过抑制 sp1 来抑制 sp1/NF- κ B 信号通路, 进而抑制促炎因子的释放, 延缓 DN 的进展。DN 小鼠中 Th1 及 Th17 细胞比例增加而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 比例减少, 说明 T 细胞参与了其中的免疫应答反应^[10]。T-bet 是 Th1 细胞特异性的转录因子, 能促进 Th1 细胞特征性细胞因子干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 的产生。因此, miRNA-29b 通过抑制 T-bet 的表达从而抑制 IFN- γ 的产生, 抑制 DN 小鼠中肾脏的免疫应答, 从而阻止或延缓 DN 的发生。

BHATT 等^[12]发现在 DN 状态下的巨噬细胞及肾脏细胞中, 已知的抗炎因子 miRNA-146a 表达上调。而 miRNA-146a 的靶分子肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 和白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK1) 可引起 NF- κ B 信号通路的活化, 激活炎症反应。高糖状态下 miRNA-146a 的表达上调可直接抑制其靶基因 TRAF6 和 IRAK1 的表达从而抑制 DN 中的炎症反应^[11-12]。因此, miRNA-146a 可通过作用于其靶基因抑制炎症反应, 从而在 DN 早期对机体产生保护作用。

3.4 miRNAs 与糖尿病肾病的氧化应激

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 导致炎症细胞浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。高糖状态下氧化和抗氧化的平衡被打破, 产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起足细胞损伤, 并破坏 GBM 的机械屏障及电荷屏障, 并且通过各种信号通路导致 ECM 合成增多, 促进 DN 发生^[13-14]。

ALVAREZ 等^[14]研究发现 miRNA-1207-5p 在肾脏细胞中大量表达, 且在高糖状态下表达增加。

miRNA1207-5p 直接抑制其靶基因 6 磷酸葡萄糖脱氢酶 (glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 的表达, G6PD 是产生还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 的磷酸戊糖途径的限速酶, 因此 NADPH 的表达也随之减少, 导致活性氧 (ROS) 产量增多。大量的 ROS 可诱导多种细胞因子表达增加, 使肾小球滤过增加, GBM 增厚, 促进 DN 的发病并参与病情发展^[13-14]。

3.5 miRNAs 与糖尿病肾病的上皮-间充质转化

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在肾小管间质纤维化过程中扮演重要角色。上皮细胞转化为间充质细胞如纤维细胞、成纤维细胞等后, 其迁移能力及侵袭能力均增强, 同时产生更多的 ECM, 从而加重 DN 中 ECM 的堆积, 加剧 DN 中的病理变化^[15]。

ZHAO 等^[16]发现在 DN 小鼠中 miRNA-30c 通过抑制 snail1-TGF- β_1 信号通路抑制 EMT 从而延缓 DN 的进展。暴露于高糖环境下的肾小管间质细胞中的 miRNA-30c 的减少导致转录因子 snail1 病理状态的激活, 随后促进肾小管细胞中 EMT 的发生。肾脏纤维化中转化生长因子 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1) 的表达和活化均依赖于 snail1 的活化。高糖诱导 snail1 激活 TGF- β_1 的表达, 且高糖状态增加 TGF- β_1 的分泌。该实验确定肾小管细胞中 EMT 的 miRNA-30c-snail1-TGF- β 抑制轴线。这条轴线可以调节纤维细胞的活化以及肾小管间质肌成纤维细胞的纤维增生过程, 最终阻止或延缓 DN 进程中的肾小管间质纤维化过程^[16-17]。

3.6 miRNAs 与糖尿病肾病的细胞因子

各种细胞因子如纤溶酶原激活物抑制物 1 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)、TGF- β 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等相互联系, 相互影响, 共同参与 DN 的病理变化过程。
3.6.1 miRNAs 与 PAI-1 ECM 的过度堆积引起肾小球硬化, 而纤溶酶是降解 ECM 的主要酶类之一, PAI-1 通过抑制纤溶酶原激活物而抑制纤溶酶活性, 使 ECM 降解减少^[18-19]。

TGF- β 可上调多种细胞 PAI-1 的表达^[18]。研究表明, 高糖可激活 GMCs 中 TGF- β /Smad3 信号转导通路, 促进 PAI-1 表达, 从而抑制 ECM 降解。过氧化氢酶体增殖体激活受体 γ (peroxisome proliferator-

activated receptor- γ , PPAR γ)是核受体超家族中的重要一员,对调节 GMC 增殖有重要作用。PPAR γ 表达增加能够抑制高糖诱导的 GMC 中 TGF- β_1 的表达,也减少 PAI-1 表达,从而减少 ECM 的聚集^[19]。WU 等^[20]研究发现 miRNA-27a 在 DN 患者的血清中表达增加。miRNA-27a 可通过抑制其靶基因 PPAR γ 的表达促进 PAI-1 的表达,抑制 ECM 的降解并增加其聚集,从而对 DN 的进展产生影响。

用血管紧张素转换酶抑制剂减少蛋白尿可减轻肥胖糖尿病小鼠中的肾脏纤维化。而这种变化被发现与 miRNA-184/LPP3 调节相关^[21]。磷酸酯磷酸酶 3 (lipid phosphate phosphatase 3, LPP3) 在多种器官纤维化过程中的脂质磷酸盐的生物合成以及细胞信号转导中发挥重要作用^[22]。研究^[21]发现患有 DN 的肥胖糖尿病小鼠中 miRNA-184 表达上调。在体外, miRNA-184 表达增加导致 LPP3 表达减少而 PAI-1 表达增加。LPP3 表达缺陷时 β 连环蛋白介导的 T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 转录增加,且 PAI-1 的转录随之增加。而当 TCF/ β 蛋白转录被抑制时, PAI-1 转录增加的趋势也随之消失。说明 LPP3 通过调节 TCF/ β 蛋白通路来调节 PAI-1 的转录,调节 ECM 的降解。在体外, miRNA-184 可通过抑制其靶基因 LPP3 的表达引起 PAI-1 表达增加。因此 miRNA-184 通过抑制 LPP3 的表达促进 TCF/ β 蛋白通路进而促进 PAI-1 的转录,抑制 ECM 的降解,促进 DN 的中的纤维化进程^[18-21]。

3.6.2 miRNAs 与 ETS-1 E26 致癌基因同源物 1 (E26 oncogene homolog 1, ETS1) 作为原癌基因,能与编码蛋白酶的启动基因相互作用,在参与基质重塑及组织纤维化过程中发挥重要作用^[23-24]。

miRNA-155 在 DN 患者血清中的表达水平显著异常,提示 miRNA-155 可能与 DN 发病有关^[23]。MMPs 是一组能特异性降解 ECM 成分的蛋白酶家族。而基质金属蛋白酶组织抑制剂 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 是 MMPs 的特异性抑制物,是肾内 ECM 的代谢过程中 MMPs 的主要调节物质。而 TIMP-2 水平随 DN 病程进展进行性升高,可能在调节 MMPs/TIMPs 系统的平衡以及影响 ECM 代谢中发挥重要作用。ETS-1 可增加 MMP-1、MMP-2 及 TIMP-1、TIMP-2 等基因的活化,促进组织纤维化^[24]。王金华等^[23]研究发现 miRNA-155 在 DN 小鼠模型血清和肾组织中表达增高。因此, miRNA-155 可通过负性调控其靶基因 ETS1,破坏 MMPs/TIMPs 的动态平衡,引起

GMCs 增生及 ECM 过度堆积,加速肾小球硬化及肾间质纤维化的发生。

研究^[25]发现 miRNA-192 在确诊 DN 的人类和小鼠肾脏中的丰度均增加,且 miRNA-192 的丰度增加与蛋白尿及间质纤维化相关。miRNA-192 靶向作用于 E-box 结合锌指蛋白同源盒 2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 2, ZEB2)。Zeb2 通过抑制 E-box 来抑制小鼠 GMCs 中编码 1 型胶原蛋白 $\alpha 2$ 的基因的表达。因此 miRNA-192 对 Zeb2 的负性调节增加了 ECM 蛋白的表达。此外, miRNA-192 还能诱导其他肾脏 miRNAs 如 miRNA-200b, miRNA-200c, miRNA-216a 及 miRNA-217 的丰度增加,而 miRNA-200b 和 miRNA-200c 可以通过靶向作用于 GMCs 中的 E-box 抑制剂 (zeb1 和 zeb2) 来增加胶原蛋白及 TGF- β 的表达。因此纤维化反应又得到了进一步放大。另外, miRNA-216a 和 miRNA-217 可以通过靶向作用于糖尿病小鼠 GMCs 中的具有磷酸酯酶活性的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosometen, PTEN) 来活化丝/苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine kinase, Akt), Akt 的活化也能参与肾脏纤维化过程。由 miRNA-192 触发的这些 miRNA 级联反应在 DN 的纤维化和肥厚增生过程中发挥重要作用^[25-26]。研究还证实 TGF- β 引起 Akt 的活化, Akt 进而磷酸化并激活乙酰转移酶 p300, 引发转录因子 Ets-1 和组蛋白 H3 的乙酰化 (Ets-1 通过调节 MMPs 及 ECM 蛋白来促进基质重构,进而参与纤维化过程),最终促进了 miRNA-192 的持续表达^[25]。

3.6.3 miRNAs 与 CTGF 连接组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是组织损伤和修复过程中纤维细胞的活化标志,被证明与足细胞损伤相关。高糖状态下, CTGF 的表达在足细胞、系膜细胞和肾小管间质细胞中表达显著增加^[27]。

KOGA 等^[28]发现在 DN 小鼠中 miRNA-26a 表达下调,且 miRNA-26a 能与 CTGF 结合从而抑制其转录后翻译。CTGF 可通过促进 TGF- β 与其受体结合从而活化 TGF- β /smad 信号通路,导致 TGF- β 诱导的纤维化进一步加剧。miRNA-26a 可通过直接抑制 CTGF 表达来抑制足细胞中 TGF- β /smad 信号通路,从而抑制 ECM 聚集和纤维化。因此,调节 miRNA-26a 的表达也许可以成为 DN 新的诊疗方向。

3.6.4 miRNAs 与 G3BP2 Ras-GTP 酶活化蛋白 SH3

结构域结合蛋白 2 (Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein, G3BP2) 被发现可调控 p38MAPK 信号通路。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是一组可将细胞外信号转导至胞内的丝 / 苏氨酸蛋白激酶, 调控多种细胞功能^[29-30]。

ZHAO 等^[29] 研究发现在患有 DN 的人类及小鼠中 miRNA-23b 呈低水平表达。过表达 miRNA-23b 可改善其大量蛋白尿及肾脏纤维化等病理变化。miRNA-23b 对其靶基因 G3BP2 进行负性调控。P38MAPK 信号通路已知与 DN 中 GMCs 增生及 ECM 堆积相关。研究发现 p38MAPK 是 G3BP2 的下游靶点, 而 p53 又是 p38MAPK 信号通路的下游靶点^[29-31]。因此, miRNA-23b 抑制其靶基因 G3BP2 的表达, G3BP2 表达减少引起下游 p38MAPK 表达减少, 从而导致其下游靶分子 p53 表达减少, p53 表达的减少又反过来引起 miRNA-23b 表达增加, 从而形成一个循环回路。而在 DN 中, miRNA-23b 的低水平表达则导致 G3BP2、p38MAPK 及 p53 等下游分子表达均增多, 最终反馈抑制 miRNA-23b 的表达且促进了肾脏纤维化等病理过程。

3.6.5 miRNAs 与 GAS1 生长停滞特异基因 1 (growth arrest-specific gene 1, GAS-1) 可抑制细胞增殖等。在 DN 中可抑制 GMCs 过度增殖及 ECM 的产生^[32]。

有研究表明, miRNA-34a 可通过抑制其靶基因 GAS1 的表达促进 GMCs 的增生及肾小球肥厚^[32]。然而, ZHANG 等^[33] 发现高糖状态下足细胞中 miRNA-34a 的表达量明显减少。在 DN 中, Notch 信号转导通路通过影响血管生成和胰腺内分泌及外分泌细胞发生、介导肾小球功能损伤和足细胞凋亡、促进肾小管间质损伤和纤维化进展。而 miRNA-34a 可以抑制肾小球足细胞中 notch 信号通路的活化, 减少足细胞损伤以及 ECM 的过度堆积, 从而延缓肾小球纤维化的进展, 延缓 DN 的发展。

3.7 miRNAs 与糖尿病肾病的自噬反应

自噬是生物体降解自身细胞质蛋白或细胞器的过程, 对细胞内物质代谢及维持细胞内环境稳态十分重要。DN 组织中, 诱导细胞自噬的损伤因素增多, 但对于细胞具有保护作用的自噬功能却处于被抑制的状态, 这种失衡状态促进 DN 发生^[34]。

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是调控细胞能量稳态的重要激酶, 它的活化对自噬具有正性调节作用。激活 AMPK 信号通路

有助于改善 GMCs 自噬作用的缺陷^[35-36]。杜小燕等^[36] 发现 miRNA-101 在高糖状态下的 GMCs 中表达量增加, miRNA-101 直接靶向调控 AMPK 的表达, 降低 AMPK 及其蛋白的表达水平, 导致高糖状态下 GMCs 的自噬反应被抑制, 而 GMCs 的增殖能力则增强, ECM 生成增多。这说明 miRNA-101 可能通过负性调节 AMPK 促进 DN 的发生、发展。

4 尿液外泌体 miRNAs

尿液中有包含复杂 RNA 和蛋白质的杯状囊泡, 即外泌体, 其可参与细胞间通讯。尿液外泌体中的 miRNAs 十分稳定, 不易被降解。近年来陆续有研究发现 DN 患者的尿液外泌体中 miRNAs 表达异常。

尿液外泌体中的 miRNA-145 的表达在人类糖尿病患者及实验性糖尿病小鼠模型中均显著升高。研究证实 miRNA-145 是 TGF- β_1 的一个作用靶点, miRNA-145 在 GMCs 中的表达量的增加与 TGF- β_1 /smad 信号通路相关^[37]。另外有研究^[38] 发现, 在 2 型糖尿病引起的 DN 患者尿液外泌体中 miR-362-3p、miR-877-3p 和 miR-150-5p 表达上调同时 miR-15a-5p 的表达下调。这些 miRNAs 可能通过 mTOR、AMPK 信号通路等调节 DN 的发展。

5 展望

本文综述了近年来新发现的与 DN 相关的 miRNAs, 从中可以窥见, miRNAs 对于 DN 发病前的预防, 发病早期的诊断以及发病后的合理治疗均具有重要价值。

而对于其他除血液及组织之外如尿液外泌体中的 miRNAs, 目前也已有相关研究陆续涉足其中, 但相关研究还十分局限, 仍需深入探索。同一 miRNA 在不同的体液中表达情况可能截然相反, 其作用机制也不全相同。不同的 miRNAs 可以在相同的体液中有相同的表达趋势, 甚至其作用机制也大致相似。因此, 尽管目前关于 miRNA 与 DN 的研究已十分丰富, 但从不同的着眼点入手, 仍然可以发掘出相对广阔的研究空间。

参考文献:

- [1] PERCO P, MAYER G. Molecular, histological, and clinical phenotyping of diabetic nephropathy: valuable complementary information[J]. *Kidney International*, 2018, 93(2): 308-310.
- [2] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: core

- curriculum 2018[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2018, 71(6): 884-895.
- [3] DEWANJEE S, BHATTACHARJEE N. MicroRNA: a new generation therapeutic target in diabetic nephropathy[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 155: 32-47
- [4] YAN Q, ZOU Y, SUI W, et al. Research progress of MicroRNA in physiology and renal disease[J]. *Medical Recapitulate*, 2018, 24(3): 428-433.
- [5] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(3): 203.
- [6] SEBASTIANI G, MANCARELLA F, VENTRIGLIA G, et al. MicroRNA miR-124a, a negative regulator of insulin secretion, is hyperexpressed in human pancreatic islets of type 2 diabetic patients[J]. *Rna & Disease*, 2015, 52(3): 523-530.
- [7] CHEN Y, FANG X, WEIPING T U, et al. The relationship between Rho/ROCK signaling pathway and diabetic nephropathy[J]. *Chemistry of Life*, 2014, 34(2): 275-279.
- [8] 刘宇, 王秋月. microRNA-124 与糖尿病肾脏疾病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(4): 246-249.
- [9] KÖLLING M, KAUCSAR T, SCHAUERTE C, et al. Therapeutic miR-21 silencing ameliorates diabetic kidney disease in Mice[J]. *Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2017, 25(1): 165.
- [10] CHEN H Y, ZHONG X, HUANG X R, et al. MicroRNA-29b inhibits diabetic nephropathy in db/db mice[J]. *Molecular Therapy*, 2014, 22(4): 842-853.
- [11] BAO L, LI J, ZHA D, et al. Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 54: 245-253.
- [12] BHATT K, LANTING L L, JIA Y, et al. Anti-Inflammatory role of MicroRNA-146a in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology Jasn*, 2015, 27(8): 2277.
- [13] MANDUZIO H, ROCHER B, DURAND F, et al. The point about oxidative stress in molluscs[J]. *Invertebrate Survival Journal*, 2018, 20(2): 814-823.
- [14] ALVAREZ M L, KHOSROHEIDARI M, EDDY E, et al. Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: implications for diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77468.
- [15] ZHANG J, TIAN X J, XING J. Signal transduction pathways of EMT induced by TGF- β , SHH, and WNT and their crosstalks[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2016, 5(4):41.
- [16] ZHAO Y, YIN Z, LI H, et al. MiR-30c protects diabetic nephropathy by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition in db/db mice[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2): 387-400.
- [17] REINKE L M, XU Y, CHENG C. Snail represses the splicing regulator epithelial splicing regulatory protein 1 to promote epithelial-mesenchymal transition[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 287(43): 36435-36442.
- [18] GAO W F, GUO Y B, BAI Y, et al. Association between PAI-1 4G/5G polymorphism and diabetic nephropathy: a meta-analysis in the Chinese population[J]. *International Urology & Nephrology*, 2016, 48(9): 1483-1489.
- [19] IMAM M U, WANG Q, YIDA Z, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) as a target for concurrent management of diabetes and obesity-related cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3677.
- [20] WU L, WANG Q, FENG G, et al. MicroRNA-27a Induces mesangial cell injury by targeting of PPAR γ , and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26072.
- [21] ZANCHI C, MACCONI D, TRIONFINI P, et al. MicroRNA-184 is a downstream effector of albuminuria driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6): 1114-1125.
- [22] BUSNELLI M, MANZINI S, PAROLINI C, et al. Lipid phosphate phosphatase 3 in vascular pathophysiology[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 156-165.
- [23] 王金华. miR-155 在糖尿病肾病发病中的作用研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [24] NI W J, DING H H, ZHOU H, et al. Renoprotective effects of berberine through regulation of the MMPs/TIMPs system in streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 764: 448-456.
- [25] KATO M, DANG V, WANG M, et al. TGF- β induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy[J]. *Science Signaling*, 2013, 6(278): ra43.
- [26] KUMAR P A, WELSH G I, RAGHU G, et al. Carboxymethyl lysine induces EMT in podocytes through transcription factor ZEB2: Implications for podocyte depletion and proteinuria in diabetes mellitus[J]. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 2016, 590: 10-19.
- [27] DAI H Y, MA L N, CAO Y, et al. Protection of CTGF antibody against diabetic nephropathy in mice via reducing glomerular β -catenin expression and podocyte epithelial-mesenchymal transition[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(11): 3706-3712.
- [28] KOGA K, YOKOI H, MORI K, et al. MicroRNA-26a inhibits TGF- β -induced extracellular matrix protein expression in podocytes by targeting CTGF and is downregulated in diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(9): 2169-2180.
- [29] 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]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(9): 2597-2608.
- [30] HONG H, LU J, FANG X, et al. G3BP2 is involved in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2017, 39(2): 184-194.
- [31] PENG L, LI J, XU Y, et al. The protective effect of beraprost

- sodium on diabetic nephropathy by inhibiting inflammation and p38 MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 2016, ID: 1690474.
- [32] LUNA-ANTONIO B I, RODRIGUEZ-MUÑOZ R, NAMORADO-TONIX C, et al. Gas1 expression in parietal cells of Bowman's capsule in experimental diabetic nephropathy[J]. *Histochemistry & Cell Biology*, 2017, 148(3 Pt 2): 1-15.
- [33] ZHANG X, SONG S, LUO H. Regulation of podocyte lesions in diabetic nephropathy via miR-34a in the Notch signaling pathway[J]. *Medicine*, 2016, 95(44): e5050.
- [34] YANG D, MAN J L, LIU Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2017, 75(4): 1-20.
- [35] WANG L, MAO N, TAN R Z, et al. Ginsenoside Rg1 reduces aldosterone-induced autophagy via the AMPK/mTOR pathway in NRK-52E cells[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 36(2): 518-526.
- [36] 杜小燕. MiR-101 靶向调节 AMPK 表达抑制高糖环境肾小球系膜细胞自噬及促进其增殖 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [37] ZHANG F, REN Y, LIU P, et al. Expression of TGF- β_1 and miRNA-145 in patients with diabetic foot ulcers[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2016, 11(5): 2011.
- [38] XIE Y, JIA Y, XIE C, et al. Urinary exosomal MicroRNA profiling in incipient type 2 diabetic kidney disease[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2017(5): 1-10.

(王荣兵 编辑)