

MiRNA-150 与糖尿病肾病

邵滢 王秋月

【摘要】 糖尿病肾病以肾间质纤维化和肾脏硬化为病理学特点,慢性低度炎性反应、氧化应激、新生血管形成、内皮功能紊乱等在糖尿病肾病的发生和发展中起重要作用。MiRNA-150 参与多种炎性反应、调节炎性反应信号通路,在肾脏纤维化中表达升高,而且可以通过微泡促进新生血管形成,进而导致肾间质纤维化,肾脏硬化;其靶基因,如细胞因子信号转导抑制蛋白 1(SOCS1)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/趋化因子受体 4(CXCR4)等在糖尿病肾病中起保护作用。因此,miRNA-150 可能通过影响其下游信号分子的表达在糖尿病肾病的发生、发展中起重要作用。

【关键词】 糖尿病肾病;MiRNA-150;炎症;肾脏纤维化

MiRNA-150 and diabetic nephropathy Shao Ying, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Chinese Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu@163.com

【Abstract】 The pathologic characteristics of diabetic nephropathy are renal interstitial fibrosis and renal sclerosis. Chronic low-grade inflammation, oxidative stress, angiogenesis and endothelial dysfunction play important roles in the occurrence and development of diabetic nephropathy. MiRNA-150, overexpressed in renal fibrosis, participates in a variety of inflammatory response and inflammatory signaling pathways. Through microvesicles, miRNA-150 can promote angiogenesis and then result in renal interstitial fibrosis and nephrosclerosis. Its target genes are protective in diabetic nephropathy, such as suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1), stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/ CXC chemokine receptor 4 (CXCR4). Therefore, miRNA-150 may play a key role in the occurrence and development of diabetic nephropathy by modulating its downstream signaling molecules.

【Key words】 Diabetic nephropathy; MiRNA-150; Inflammation; Renal fibrosis

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 173-175)

慢性炎性状态、氧化应激与肾脏纤维化相互促进,共同构成多种肾脏疾病的重要发病机制。近来发现 miRNA-150 在炎性反应、氧化应激及肾脏纤维化中发挥重要作用。而其靶基因,如细胞因子信号转导抑制蛋白(SOCS)-1 等多在糖尿病肾病中发挥抗炎、抗氧化、抗纤维化的作用。研究其下游炎性因子、信号通路在糖尿病肾病中发挥的作用并加以利用,可能成为预防及治疗糖尿病肾病的新靶点。

1 MicroRNA 及 miRNA-150

MicroRNAs 是一类小分子非编码 RNA,通过降解 mRNA 或抑制转录后翻译来抑制靶基因蛋白的表达^[1]。MiRNA-150 是 microRNAs 的重要成员,外周

血中 miRNA-150 被认为是淋巴细胞激活的重要传感器,它可以直接、间接地调节自然杀伤细胞的分化和分裂^[2]。然而,近期研究表明,它在炎性因子、炎性反应通路、炎性疾病、组织及器官纤维化等方面也发挥重要作用^[3-6]。Li 等^[7]在体内和体外研究中均证实,miRNA-150 可以通过分泌形成微泡,促进新生血管形成,而在糖尿病肾病早期,新生的异常血管已存在于肾小球附近^[8]。同样,Nakagawa 等^[9]也发现新生血管形成在糖尿病肾病发病机制中起重要作用。

2 MiRNA-150 参与糖尿病肾病

既往研究提示 miRNA-150 促进肾脏纤维化,参与氧化应激反应,而且 miRNA-150 的诸多靶基因与糖尿病肾病相关^[6,10]。

2.1 MiRNA-150 与 SOCS1 SOCS 蛋白家族是 Janus 激酶/信号传导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路中的关键分子^[11]。Qin 等^[12]研究提示,内皮细胞中的 SOCS1,可以通过细胞因子介导的黏附分

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.008

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2011225017);辽宁省百千万人才工程资助项目(2011921037)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科

通信作者:王秋月,Email:wqycmu@163.com

子,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)显著抑制炎症细胞浸润条件下的白细胞黏附及反向内皮迁移。对糖尿病肾病的研究发现,SOCS1 抑制了肾脏转化生长因子- β (TGF- β)、纤维黏连蛋白(FN)等纤维化因子的表达^[13-14]。Chen 等^[15]发现,转染 miRNA-150 使其过表达可使人血清单核细胞中 SOCS1 呈剂量依赖性下降。同样,Zhou 等^[6]对肾脏纤维化的研究发现,SOCS1 在体内及体外实验中都具有抗纤维化的作用,使用 siRNA 沉默 SOCS1 后,促纤维化蛋白水平显著升高,质粒转染 miRNA-150 至肾小球系膜细胞 48 h 后,过表达的 miRNA-150 显著抑制 SOCS1,使其蛋白表达下降,同时 FN、I 型胶原、III 型胶原、TGF- β 均显著升高,说明 miRNA-150 通过抑制 SOCS1 促进肾脏纤维化。Liu 等^[16]发现,SOCS1 和 SOCS 3 通过活化 STAT1 及 STAT3 抑制肾小管上皮细胞纤维变性,从而抑制肾间质纤维化。而对糖尿病肾病的研究发现,高糖刺激 JAK/STAT/SOCS 表达升高,向系膜细胞内转染 SOCS1 使之过表达,可显著抑制高糖引起的 JAK/STAT 活化,同时抑制促纤维化因子,如单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、ICAM-1 及炎症因子,如白细胞介素-6(IL-6)表达。因此推测在糖尿病肾病时,高糖引起的 miRNA-150 表达升高下调 SOCS1 的表达,从而抑制 SOCS1 对下游炎症因子的抑制作用,进而促进糖尿病肾病的发生、发展。

2.2 MiRNA-150 与趋化因子受体(CXCR4) CXCR4 是 G 蛋白耦联受体,基质衍生因子(SDF)-1 为其配体,SDF-1/CXCR4 通路的激活与多种疾病相关^[17]。最近有研究显示该通路具有抗纤维化作用^[18]。Rolland-Turner 等^[19]在腺苷刺激内皮祖细胞迁移的实验中发现,CXCR4 是 miRNA-150 的靶基因之一。腺苷上调 CXCR4 mRNA 表达的同时下调 miRNA-150 的表达。Tano 等^[20]也指出,骨髓源性单核细胞缺血抑制 miRNA-150 的表达,从而活化其靶基因 CXCR4,使之表达升高。同样,转染抑制 miRNA-150 也可以显著增加 CXCR4 的表达。CXCR4 参与肾小管间质纤维化及肾小球硬化过程^[21]。最近 Zhang 等^[22]研究发现,高糖作用下 CXCR4 及纤维化因子 FN 等水平升高,应用 SDF-1 α 处理系膜细胞,SDF-1 α 与其受体 CXCR4 结合激活蛋白激酶 B 通路,使其磷酸化,从而抑制高糖引起的 Smad3 活化,抑制了 FN 等促纤维化因子的过表达。因此可以通过抑制 miRNA-150 而提高 SDF-1/CXCR4 的表达,从而实现在糖尿病肾病中抑制肾脏纤维化的作用。

2.3 MiRNA-150 与 C-myb C-myb 是位于 8q24 区的原癌基因,是转录因子家族中的一员,它通过调

节靶基因转录实现其功能。在淋巴细胞、心肌细胞、肝癌细胞、肝脏细胞等细胞中 C-myb 已被证实是 miRNA-150 的靶基因,而近期发现 C-myb 与多种炎症性疾病、氧化应激相关^[23]。Ebihara 等^[24]证实 C-myb 在 IgA 肾病中表达降低,而 IgA 肾病与糖尿病肾病同是以肾脏纤维化为特点的疾病。同样的,Oberbauer 等^[25]提出寡核苷酸靶基因 C-myb 作为治疗手段,在肾脏疾病中存在深远的意义——近端小管可以摄取循环中的 C-myb,通过复杂的输送系统最终起到肾脏保护作用。Bian 等^[26]在研究炎症反应性肠病中首次提出,结肠组织 miRNA-150 升高伴随其靶基因 C-myb 的显著下降。作为原癌基因,C-myb 在造血系统及胃肠道实现控制细胞凋亡、增殖及分化等功能,miRNA-150 介导的 C-myb 下降,导致肠上皮细胞凋亡等成为炎症反应性肠病的发病机制之一。Li 等^[10]研究提示,miRNA-150 通过抑制 C-myb 蛋白加剧过氧化氢处理的心肌细胞凋亡,过氧化氢处理心肌细胞 6 h miRNA-150 升高达到峰值,而同时 C-myb 蛋白表达下降,而抑制 miRNA-150 可以降低过氧化氢引起的心肌细胞凋亡。因此推测在糖尿病肾病中 miRNA-150 表达升高,从而抑制其靶基因 C-myb 的表达。转染抑制 miRNA-150 可以逆转氧化应激及炎症反应引起的 C-myb 表达降低,从而抑制糖尿病肾病晚期肾小球系膜细胞的凋亡。

研究表明,多种炎症因子及炎症通路、氧化应激参与的肾脏纤维化、肾小球系膜细胞凋亡是糖尿病肾病的发病机制之一,但目前关于 miRNA-150 与糖尿病肾病的报道尚不多,而 miRNA-150 在肾脏表达,推测在高糖及慢性炎症反应的作用下,miRNA-150 的表达可能升高,而抑制 miRNA-150 从而使其靶基因,如 SOCS1、CXCR4、C-myb 等表达量增加,或将成为治疗糖尿病肾病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Edelstein LC, McKenzie SE, Shaw C, et al. MicroRNAs in platelet production and activation[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(Suppl 1): 340-350.
- [2] Bezman NA, Chakraborty T, Bender T, et al. miR-150 regulates the development of NK and iNKT cells[J]. J Exp Med, 2011, 208(13): 2717-2731.
- [3] Roderburg C, Luedde M, Vargas Cardenas D, et al. Circulating microRNA-150 serum levels predict survival in patients with critical illness and sepsis[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54612.
- [4] Duan Y, Zhou B, Su H, et al. miR-150 regulates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co-activator p300[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(3): 173-184.
- [5] Bian Z, Li L, Cui J, et al. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis[J]. J Pathol, 2011, 225(4): 544-553.
- [6] Zhou H, Hasni SA, Perez P, et al. miR-150 promotes renal

- fibrosis in lupus nephritis by downregulating SOCS1 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7): 1073-1087.
- [7] Li J, Zhang Y, Liu Y, et al. Microvesicle-mediated transfer of microRNA-150 from monocytes to endothelial cells promotes angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 23586-23596.
- [8] Khoury CC, Ziyadeh FN. Angiogenic factors [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 170: 83-92.
- [9] Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, et al. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1471-1478.
- [10] Li X, Kong M, Jiang D, et al. MicroRNA-150 aggravates H₂O₂-induced cardiac myocyte injury by down-regulating c-myc gene [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(9): 734-741.
- [11] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, et al. SOCS, inflammation, and cancer [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(3): e24053.
- [12] Qin L, Huang Q, Zhang H, et al. SOCS1 prevents graft arteriosclerosis by preserving endothelial cell function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1): 21-29.
- [13] Shi Y, Du C, Zhang Y, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 ameliorates expression of MCP-1 in diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(5): 380-388.
- [14] Debnath B, Xu S, Grande F, et al. Small molecule inhibitors of CXCR4 [J]. *Theranostics*, 2013, 3(1): 47-75.
- [15] Chen RF, Yang KD, Lee IK, et al. Augmented miR-150 expression associated with depressed SOCS1 expression involved in dengue haemorrhagic fever [J]. *J Infect*, 2014, 69(4): 366-374.
- [16] Liu Q, Liu S, Shi Y, et al. Suppressors of cytokine signaling inhibit tubular epithelial cell-myofibroblast transdifferentiation [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(2): 142-151.
- [17] Liang Z, Zhan W, Zhu A, et al. Development of a unique small molecule modulator of CXCR4 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34038.
- [18] Ortiz-Muñoz G, Lopez-Parra V, Lopez-Franco O, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 763-772.
- [19] Rolland-Turner M, Goretti E, Bousquenaud M, et al. Adenosine stimulates the migration of human endothelial progenitor cells. Role of CXCR4 and microRNA-150 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54135.
- [20] Tano N, Kim HW, Ashraf M. MicroRNA-150 regulates mobilization and migration of bone marrow-derived mononuclear cells by targeting Cxcr4 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e23114.
- [21] Gagliardini E, Benigni A. Drugs to foster kidney regeneration in experimental animals and humans [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 126(2): 91.
- [22] Zhang D, Shao S, Shuai H, et al. SDF-1 α reduces fibronectin expression in rat mesangial cells induced by TGF- β 1 and high glucose through PI3K/Akt pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(12): 1796-1803.
- [23] Bousquet M, Zhuang G, Meng C, et al. miR-150 blocks MLL-AF9-associated leukemia through oncogene repression [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(8): 912-922.
- [24] Ebihara I, Nakamura T, Suzuki S, et al. Proto-oncogene expression in peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 1991, 39(5): 946-953.
- [25] Oberbauer R, Murer H, Schreiner GF, et al. Antisense and the kidney [J]. *Kidney Blood Press Res*, 1996, 19(5): 221-224.
- [26] Bian Z, Li L, Cui J, et al. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis [J]. *J Pathol*, 2011, 225(4): 544-553.

(收稿日期: 2014-10-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表示时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。