

# 微小 RNA 在儿童过敏性紫癜中研究进展

张佳美 于少飞

**摘要** 过敏性紫癜是儿童时期常见的免疫性疾病,大部分研究认为其主要的发病机制是免疫系统紊乱,即高敏状态下的机体受到外界危险信号刺激时,最常见的是感染,致使机体发生炎症级联反应,导致机体发病。微小 RNA 是不能翻译成蛋白质的单链 RNA 分子,调节信使 RNA 在生物体内表达发挥作用。近年来研究发现微小 RNA 可以通过调控血管紧张素 II、辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞比值、核因子 NF- $\kappa$ B、高迁移率蛋白 1、调节性 B 细胞、Th1 细胞/Th2 细胞比值等,诱导机体免疫失衡,在儿童过敏性紫癜发病机制中发挥显著作用,因此可以为儿童过敏性紫癜、紫癜性肾炎诊断、治疗提供生物学标志物。现对 microRNA 在儿童 HSP 中的最新进展做一综述。

**关键词** 过敏性紫癜 过敏性紫癜肾炎 微小 RNA 儿童

**中图分类号** R725 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.037

过敏性紫癜(henöch-schönlein purpura, HSP)是儿童时期最常见的血管炎之一,以非血小板减少性紫癜、关节炎或关节痛、腹痛、胃肠道出血及肾炎(henöch-schönlein purpura nephritis, HSPN)为主要临床表现<sup>[1]</sup>。其主要导致肾脏的不可逆性损害,影响患儿预后、生活质量。过敏性紫癜致病病因尚未完全清楚,有研究认为链球菌感染可能参与其致病过程<sup>[2]</sup>。也有研究发现肥胖是导致 HSPN 发生的独立危险因素并且发病年龄 > 6 岁和血管神经性水肿是 HSPN 发生的重要危险因素<sup>[3]</sup>。

全身性血管炎(polyangitis)是其病理变化,除毛细血管出现病变外,微动脉和微静脉也会受累及<sup>[1]</sup>。该疾病使皮肤、消化道、关节、肾脏等多个系统受累及,出现不同的临床症状,并且肾脏病变程度成为预示 HSP 患儿预后的重要因素。HSPN 肾小球病理改变包括系膜增生、血栓形成、毛细血管坏死和新月体形成。间质改变包括肾小管局灶性萎缩、肾间质纤维化、水肿、淋巴和单核细胞浸润。多种因素可导致肾小球基膜破裂,上皮细胞增殖,逐渐形成细胞和纤维新月体,严重影响患儿预后。一项国外的研究报告,对 54 例患有肾脏疾病的儿童进行肾组织活检明确患儿肾脏病变类型,Adela 等<sup>[4]</sup>发现患有 HSPN 的患儿占比为 14.8%,国内报道 20 岁以下 HSPN 占比为 23.9%<sup>[5]</sup>。基于目前国内外研究现状,对于

HSPN 诊断金标准为肾组织活检检查。原则上 HSPN 的早期治疗可以预防慢性肾脏病变和永久性肾脏损害的发生,但是活检时机尤为重要。研究发现在 HSPN 发病 1 个月内进行活检的患儿比在发病后 1 个月以上进行活检的患儿预后好<sup>[6]</sup>。因此,准确把握活检时机成为临床医生工作的重点。

肾脏病变严重程度关系患儿预后,肾穿刺难度大,时机难掌握。有研究发现 microRNA-92b-3p 可以通过靶向糖尿病大鼠中的 Smad7 诱导肾脏发生异常病变<sup>[7]</sup>。microRNA-155-5p 可以促进草酸钙形成水合物进而造成肾脏氧化应激损伤<sup>[8]</sup>。microRNA-146 可以抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,使肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6)的水平有所降低,并使细胞凋亡发生率降低,从而对糖尿病肾病肾损伤发挥一定程度的保护作用<sup>[9]</sup>。推测 microRNA 可以作为肾脏损伤的标志物,用于疾病的诊断、治疗。因此,更应该深入探索 microRNA 在 HSP、HSPN 发病机制中的作用,挖掘出新的用来诊断、治疗监测、严重程度划分的生物学标志物。近年来多数研究者探索 microRNA 在 HSP、HSPN 发生、发展中的作用,现报道如下。

## 一、microRNA 的生物学功能

微小 RNA(microRNA)是长度约为 23 个非编码的小 RNA 分子,其可分为短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA,不能翻译为蛋白质,Majoros 等<sup>[10]</sup>研究发现,microRNA 通过与靶信使 RNA(mRNA)的 3'非翻译区(3'-UTR)中的互补序列基序相互结合发挥作用,可以通过诱导靶 mRNA 降解或抑制其转录,Zeng

基金项目:内蒙古自然科学基金资助项目(2016MS0887)

作者单位:010020 呼和浩特,内蒙古医科大学(张佳美);010017

呼和浩特,内蒙古自治区人民医院儿科(于少飞)

通讯作者:于少飞,电子信箱:yushaofei0707@163.com

等<sup>[11]</sup>明确 microRNA 在转录后水平调节 mRNA 表达水平发挥生物学功能,参与调节机体免疫功能,成为多种免疫性疾病的生物学标志物。microRNA 可以调节多种多样的生命过程,它的发现让人们对于基因表达的调控有了新的认识。microRNA 最早是在线虫体内分离出来的,随着研究的进展 microRNA 被发现与多种疾病有关联,早期研究主要致力于其在肿瘤、血液系统领域发挥的作用,早在 2003 年 Mcmanus<sup>[12]</sup> 提出 microRNA 可能通过基因突变方式参与肿瘤的形成。2007 年有研究发现 microRNA - 155 与 T、B 淋巴细胞和树突状细胞的功能相关,参与调节机体的免疫功能<sup>[13]</sup>。有研究发现类风湿关节炎外周血单个核细胞 microRNA - 146a 表达增加,可以作为类风湿关节炎的新生靶标物<sup>[14]</sup>。microRNA 表达失衡与炎症性疾病、免疫性疾病密切相关。microRNA 的不同位点在体内发挥不同的生物学功能,产生不同的生物学作用,可以成为疾病诊断、治疗的新生物学标志物。

## 二、在过敏性紫癜中表达上调的 microRNA

1. microRNA - 29b 与过敏性紫癜:通过实时荧光定量 PCR 法检测 35 例 HSPN 患儿肾活检组织中 microRNA - 29b 的表达,观察到 microRNA - 29b 在新月体形成组的表达明显高于无新月体形成组,进一步通过 Logistic 回归分析证实 microRNA - 29b 可以用来预测新月体形成。新月体的形成提示 HSPN 预后不良<sup>[15]</sup>。有研究发现 microRNA - 29b 参与炎性介质的释放<sup>[16]</sup>。在 HSPN 患者中发现通过将 microRNA - 29b 转染肾小球系膜细胞, microRNA - 29b 增加了 S + G<sub>2</sub>/M 期细胞的数量,促进系膜细胞增殖,同时 microRNA - 29b 过表达组炎性介质(IL - 6、IL - 1 $\beta$  和 IL - 8)的表达明显升高<sup>[17]</sup>。有研究证实血管紧张素 II 可以诱导人脐静脉内皮细胞凋亡和炎性介质释放,血管紧张素 II 转换酶抑制剂可抑制血管紧张素 II 的这种不良作用,提示血管紧张素 II 转换酶抑制剂对 HSP 具有保护作用<sup>[18]</sup>。microRNA - 29b 可以加速血管紧张素 II 诱导的系膜细胞增殖和炎性介质释放<sup>[17]</sup>。以上作用机制可能是 microRNA - 29b 抑制靶基因肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 3 和 NF -  $\kappa$ B 信号通路发挥的生物学效应。因此,通过以上研究证实 miR - 29b 可能为 HSP 及 HSPN 诊断、治疗提供新的生物学标志物。

2. microRNA - 155 与过敏性紫癜:辅助性 T 细胞 (TH17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 之间的失衡与免疫性疾病相关。白涛敏等<sup>[19]</sup> 研究发现 microRNA - 155 通

过调节转录因子 ROR $\gamma$ t 控制 HSP 患儿 TH17 表达,调控 IL - 17、IL - 6、IL - 22 等促炎性细胞因子的表达,还可以通过调节核因子 Foxp3 控制 HSP 患儿 Treg 细胞表达,调控 IL - 10 等抑炎性细胞因子表达,证明 microRNA - 155 使 TH17/Treg 细胞表达失衡,引起体内炎症反应发生,导致 HSP 的发生。Chen 等<sup>[20]</sup> 证实 HSP 患儿中 TH17 细胞和 IL - 17 表达升高, Treg 细胞和 IL - 10 表达降低, TH17 通过产生 IL - 17、IL - 6 等炎性细胞因子,促进炎症反应的发生,导致组织和血管损伤, Treg 细胞通过产生 IL - 10 等抑炎性细胞因子,抑制机体的炎症反应的发生。microRNA - 155 上调使机体 TH17 细胞表达增加, Treg 细胞表达受抑制,使机体促炎、抑炎机制失衡,导致血管和组织损害。

3. microRNA - 181a 与过敏性紫癜: microRNA - 181a 在 HSP 患儿中表达上调,通过 Toll 样受体激活 NF -  $\kappa$ B 通路,引起机体免疫失衡<sup>[21]</sup>。血管内皮细胞稳定性下降,免疫复合物、有害物质沉积于血管,造成组织损伤。有研究证明核因子 NF -  $\kappa$ B 是一种促炎性细胞因子,可以被高迁移率蛋白 1 激活,使体内 TNF -  $\alpha$ 、IL - 6 表达升高,参与 HSP 致病机制<sup>[22]</sup>。

## 三、在过敏性紫癜中表达下调的 microRNA

1. microRNA - 218 - 5p 与过敏性紫癜:转谷氨酰胺酶 II (molecular mechanism of transglutaminase II, TGase II) 对于变态炎症过程中肥大细胞和巨噬细胞之间的相互作用是必需的。2014 年有研究通过 microRNA 阵列和 TargetScan 分析证实 microRNA - 218 在变态反应性炎症过程中减少,预测 microRNA - 218 为 TGase II 的负调控因子<sup>[23]</sup>。microRNA - 218 可以与 TGase II 形成负反馈环,发挥调节体内和体外过敏性炎症的作用。提示 microRNA - 218 与过敏性炎症有关。microRNA - 218 - 5p 是 microRNA - 218 的一个亚型。

研究表明,血管内皮细胞凋亡参与 HSP 发病。过敏性紫癜大鼠 microRNA - 218 - 5p 表达下调,高迁移率蛋白 1 (HMGB1) 表达上调, microRNA - 218 - 5p 抑制剂显著提高了人脐静脉内皮细胞中 HMGB1 的表达,而 microRNA - 218 - 5p 模拟物抑制了 HMGB1 的表达,揭示 microRNA - 218 - 5p 负反馈调控 HMGB1 的表达。HMGB1 是一种核因子,是一种促炎性细胞因子,参与血管炎的发生,还可以减少细胞凋亡,参与 HSP 的致病。实验还证明 microRNA - 218 - 5p 的过度表达显著降低了 IgA 在下肢血管和

肾组织中的表达,减少血管炎的发生和减轻肾脏损伤。以上结果提示 microRNA - 218 - 5p 通过调节 HMGB1 的表达和影响内皮细胞凋亡在过敏性紫癜中发挥保护作用<sup>[24]</sup>。

2. microRNA - 34b 与过敏性紫癜:有研究选取 49 例 HSPN 患儿作为观察组,10 例微小病变性肾病患者作为对照组,行肾穿刺活检、实时荧光定量 PCR 检测 microRNA - 34b、蛋白印迹实验检测 IL - 6,观察到病变组织中 microRNA - 34b 的表达下降,microRNA - 34b 的表达与 IL - 6 的表达具有负相关性,提示 miR - 34b 低表达可以促进 IL - 6 介导的炎性级联反应,可能通过刺激 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、中性粒细胞,调节炎性因子失衡,使 HSPN 肾组织局部的炎症反应增加,系膜细胞增生,产生肾脏损伤<sup>[25]</sup>。随着 HSPN 病理分型的增高 microRNA - 34b 的表达呈降低趋势( $P < 0.05$ )。综上所述,microRNA - 34b 参与 HSP 发生的炎症级联反应,还可以预测 HSPN 的严重程度。有研究发现在脓毒症所致急性肾损伤小鼠中 microRNA - 34b 表达下调,但过表达的 microRNA - 34b 可以通过下调泛素样蛋白 4A(ubiquitin - like protein 4A, UBL4A)/NF $\kappa$ B,使 TNF -  $\alpha$ 、IL - 1 $\beta$ 、IL - 6 炎性因子表达降低,减轻肾脏损伤<sup>[26]</sup>。由此可见,正常肾组织中 miR - 34b 的表达程度具有明确的抑炎作用,对肾脏的结构和功能的维持均具有重要的作用。

3. miR - 21 - 5p 与过敏性紫癜:调节性 B 细胞(regular B cells, Bregs)通过产生抗炎性细胞因子,例如 IL - 10、IL - 35 等来负调节免疫反应。研究证实调节性 B 细胞在 HSP 儿童中表达下调。罗颖等<sup>[27]</sup>通过流式细胞技术检测外周血不同阶段调节性 B 细胞内 IL - 10 表达水平,荧光实时定量 PCR 检测 microRNA - 21 - 5p,证实 HSP 患儿外周血 microRNA - 21 - 5p 表达不足,导致介导分泌 IL - 10 发挥调节作用的 B 细胞降低,使机体免疫功能出现紊乱,是 HSP 发病原因。

4. microRNA - 145 与过敏性紫癜:免疫失衡参与 HSP 的致病过程。过敏性紫癜患儿外周血清中 microRNA - 145 表达水平下调,Th1 细胞、Th1 细胞/Th2 细胞比例均下调,表明 microRNA - 145 调节 Th1 细胞、Th2 细胞表达水平<sup>[28]</sup>。机体免疫失衡,参与 HSP 致病过程。

#### 四、展 望

外周血、组织中存在稳定表达的 microRNA,外周

血中的 microRNA 来自细胞膜脱落或由细胞分泌的双层膜状结构的细胞外囊泡中,这些 microRNA 通过与 mRNA 结合,在全身各个系统的疾病控制中发挥重要的生物学功能。在免疫系统疾病方面,microRNA 被证实参与儿童幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮和川崎病等疾病的发病机制,成为免疫性疾病的新生靶标。同样 microRNA 在儿童 HSP、HSPN 中的研究取得部分进展,多种 microRNA 通过下游信号的调控参与 HSP、HSPN 的致病过程,可能成为早期诊断、预示肾脏损害程度靶标,还可能成为治疗、预防肾脏损害加重新的切入点。但是 microRNA 在 HSP 发生、发展及 HSP 导致的肾脏损伤中的具体机制尚不明确。今后仍需开展深入研究 microRNA 在 HSP 中的共同作用机制,为进一步探索 HSP、HSPN 诊断、治疗的特异性生物学标志物、新的无创检查方式提供依据。

#### 参考文献

- 1 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2015:773-775
- 2 Bertola EA, Simonetti GD, Del Giorno R, et al. Extrarenal immune-mediated disorders linked with acute poststreptococcal glomerulonephritis: a systematic review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 57(2): 294-302
- 3 Zheng X, Chen Q, Chen L. Obesity is associated with Henoch-Schonlein purpura nephritis and development of end-stage renal disease in children[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 1016-1020
- 4 Adela A, Katarina V, Natalija F, et al. Epidemiology of 10-year paediatric renal biopsies in the region of southern Croatia[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 65
- 5 Su S, Yu J, Wang Y, et al. Clinicopathologic correlations of renal biopsy findings from northeast China: a 10-year retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(23): e15880
- 6 Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, et al. Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 33(2): 277-286
- 7 Wang LP, Geng JN, Sun B, et al. MiR - 92b - 3p is induced by advanced glycation end products and involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Evidence - Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1-10
- 8 Jiang K, Hu J, Luo G, et al. miR - 155 - 5p promotes oxalate- and calcium-induced kidney oxidative stress injury by suppressing mgp expression[J]. Oxidat Med CellLongev, 2020, 2020, 1-14
- 9 Yu HY, Meng LF, Lu XH, et al. Protective effect of miR - 146 against kidney injury in diabetic nephropathy rats through mediating the NF -  $\kappa$ B signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(6): 3215-3222
- 10 Majoros WH, Ohler U. Spatial preferences of microRNA targets in 3'

- untranslated region[J]. BMC Genomics, 2007, 8: 152
- 11 Zeng Q, Liu W, Luo R, et al. MicroRNA - 181a and microRNA - 155 are involved in the regulation of the differentiation and function of regulatory T cells in allergic rhinitis children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(4): 434 - 442
  - 12 Memanus MT. MicroRNAs and cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2003, 13(4), 253 - 258
  - 13 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, et al. Requirement of bic/microRNA - 155 for normal immune function [J]. Science, 2007, 316(5824): 608 - 611
  - 14 Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al. Upregulated miR - 146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. Arthr Res Ther, 2008, 10(4): R101
  - 15 Song YR, Guo WL, Sheng M, et al. Risk factors associated with renal crescentic formation in pediatric Henoch - Schonlein purpura nephritis: a retrospective cohort study [J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 501
  - 16 Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes [J]. J Biol Chem, 2012, 287(26): 21816 - 21825
  - 17 Cheng S, Zhu CH, Zhang AH, et al. MiR - 29b expression is altered in crescent formation of HSPN and accelerates Ang II - induced mesangial cell activation [J]. World J Pediatr, 2019, 16(2): 201 - 212
  - 18 Zhang H, Zhang X, Hou Z, et al. RhACE2 - playing an important role in inhibiting apoptosis induced by Ang II in HUVECs[J]. Medicine, 2019, 98(22): e15799
  - 19 白涛敏, 王洁英, 刘娜, 等. 过敏性紫癜患儿外周血 miR - 155 表达及与 Th17/Treg 平衡的关系 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(7): 1017 - 1020
  - 20 Chen O, Zhu XB, Ren H, et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch - Schonlein purpura [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(1), 67 - 71
  - 21 王彩芳, 么鑫, 陈瑞珊. miR - 181a 通过调控 Toll 样受体参与儿童过敏性紫癜肾炎 PS/iPS 的激活 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(10): 1133 - 1138
  - 22 Chen T, Guo ZP, Wang WJ, et al. Increased serum HMGB1 levels in patients with Henoch - Schonlein purpura [J]. Exp Dermatol, 2014, 23(6): 419 - 423
  - 23 Eom S, Kim Y, Kim M, et al. Transglutaminase II/microRNA - 218/-181a loop regulates positive feedback relationship between allergic inflammation and tumor metastasis [J]. J Biol Chem, 2014, 289(43): 29483 - 29505
  - 24 Yu SF, Feng WY, Chai SQ, et al. Down - regulation of mir - 218 - 5p promotes apoptosis of human umbilical vein endothelial cells through regulating high - mobility group Box - 1 in Henoch - Schonlein purpura [J]. Ame J Med Sci, 2018, 356(1): 64 - 71
  - 25 范丽, 岳丽丽, 刘之荷, 等. 过敏性紫癜性肾炎的临床病理特征及 miR - 34b 的表达和意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(24): 2640 - 2643
  - 26 He SY, Wang G, Pei YH, et al. miR - 34b - 3p protects against acute kidney injury in sepsis mice via targeting ubiquitin - like protein 4A [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(10): 817 - 824
  - 27 罗颖, 黄艳艳, 金言, 等. 微小 RNA - 21 对过敏性紫癜患儿 B 细胞白细胞介素 10 表达的影响 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 939 - 944
  - 28 王晓莉, 朱志伟, 孔智培. 过敏性紫癜患儿外周血 miR - 145 表达水平及其与 Th1/Th2 失衡的关系研究 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(4): 501 - 504

(收稿日期: 2020 - 11 - 25)

(修回日期: 2020 - 12 - 14)

## 不同种类敷料在糖尿病足溃疡伤口治疗中的应用

曾梓咏 郭伟光 张海丽

**摘要** 糖尿病足溃疡是糖尿病的常见并发症。可能会导致严重和持续的感染,在极端的情况下导致截肢甚至死亡。不同的敷料有着不同的理化与生物特性,通过了解各种敷料特性,帮助医生在临床上更迅速地针对不同伤口选择合适的敷料。提高糖尿病足溃疡患者的生活质量,减轻疼痛,伤口更快愈合。

**关键词** 敷料 糖尿病足溃疡 伤口愈合

**中图分类号** R264

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.038

基金项目:黑龙江省中医药科研项目(HZYB2020052)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学研究生院(曾梓咏);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第二医院(郭伟光、张海丽)

通讯作者:郭伟光,主任医师,硕士生导师,电子信箱:kamenzzy@126.com

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer,DFU)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)的严重并发症。DFU可分为缺血性、神经病理性和神经-缺血性,以神经-缺血性的较多见,单纯缺血性的较少。糖尿病足(diabetic foot,DF)患者皮肤血流减少,营养缺乏,抵抗防