

- light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(1): 17-24.
- [23] GARBAZZA C, CIRIGNOTTA F, D'AGOSTINO A, et al. Sustained remission from perinatal depression after bright light therapy: A pilot randomised, placebo-controlled trial[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2022, 146(4): 350-356.
- [24] MENEGAZ DE ALMEIDA A, AQUINO DE MORAES F C, CAVALCANTI SOUZA M E, et al. Bright light therapy for nonseasonal depressive disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2025, 82(1): 38-46.
- [25] PAIL G, HUF W, PJREK E, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(3): 152-162.
- [26] SANDKUHLER J F, BROCHHAGEN S, ROHDE P, et al. 100,000 lumens to treat seasonal affective disorder: A proof of concept RCT of Bright, whole-ROom, All-Day (BROAD) light therapy[J]. *Depress Anxiety*, 2022, 39(12): 760-769.
- [27] AULSEBROOK A E, JONES T M, MULDER R A, et al. Impacts of artificial light at night on sleep: A review and prospectus[J]. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*, 2018, 329(8/9): 409-418.
- [28] TAO L, JIANG R, ZHANG K, et al. Light therapy in non-seasonal depression: An update meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 291: 113247.
- [29] SIT D K, MCGOWAN J, WILTROUT C, et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(2): 131-139.
- [30] KNAPEN S E, VAN DE WERKEN M, GORDIJN M M, et al. The duration of light treatment and therapy outcome in seasonal affective disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 166: 343-346.
- [31] KIRSCHBAUM-LESCH I, GEST S, LEGENBAUER T, et al. Feasibility and efficacy of bright light therapy in depressed adolescent inpatients[J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2018, 46(5): 423-429.
- [32] AL-KARAWI D, JUBAIR L. Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials[J]. *J Affect Disord*, 2016, 198: 64-71.
- [33] MARTENSSON B, PETTERSSON A, BERGLUND L, et al. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence[J]. *J Affect Disord*, 2015, 182: 1-7.
- [34] LIEVERSE R, VAN SOMEREN E J W, NIELEN M M A, et al. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68(1): 61-70.
- [35] WU H S, GAO F, DAVIS J E, et al. Effects of chronotype-tailored bright light intervention on symptoms and quality of life in breast cancer survivors[J]. *Res Sq*, 2023: rs.3.rs-3286350.
- [36] NAIRUZ T, SANGWOO-CHO, LEE J H. Photobiomodulation therapy on brain: Pioneering an innovative approach to revolutionize cognitive dynamics[J]. *Cells*, 2024, 13(11): 966.

收稿日期:2024-11-29

(本文编辑:方能)

环状 RNA 在病理性瘢痕中的作用及研究进展

庞倩倩,熊师,段珂丽,魏鹏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.029

【中图分类号】 R619⁺.6 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0543-05

病理性瘢痕包括瘢痕疙瘩和增生性瘢痕,是临床常见的皮肤损伤导致病理性愈合疾病,常造成患者外观畸形和功能障碍,典型特征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积、成纤维细胞异常增殖和细胞结构被破坏^[1]。病理性瘢痕纤维化的不可逆性、反复的慢性病程和治疗方法的缺乏使其成为亟待解决的临床难题^[2],且其发病机制仍不明确。环状 RNA(circular RNA, circRNA)是一类新型的具

有闭环结构的非编码 RNA,已被证实在包括肾、肺、肝、心脏和皮肤等器官纤维化进程中发挥重要作用^[3]。越来越多的研究发现 circRNA 在病理性瘢痕中表达失调,通过基因调控和表观遗传学修饰等机制参与疾病的发生发展^[4]。这提示 circRNA 具有成为这类疾病新型生物标志物和治疗靶点的潜力。本文拟简要总结 circRNA 的生物学特征和功能,重点介绍它们在病理性瘢痕发生发展中的作用及最新的研究进展,讨论其在这类疾病诊治中的潜在价值和挑战,为深入研究分子机制和临床应用提供新的线索。

1 circRNA 概述

circRNA 是一种新型非编码 RNA,具有高度保

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LBY23H180001);
宁波市科技计划项目(2023Z193、2024Z212)

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属医院

通信作者: 魏鹏, Email: weipeng@nbu.edu.cn

守性和相对稳定性。主要由直接反向剪切及套索驱动等机制产生,并以共价键闭合形成环状构象^[4]。根据其发生机制和来源的基因位点,可分为外显子、内含子、反义、基因内和基因间。1976年首次在真核生物细胞质中发现circRNA^[5]以来,近年来愈发多的研究发现circRNA通过充当miRNA海绵、与蛋白质相互作用、调控翻译功能及基因表达等复杂机制参与多种疾病的生理病理过程^[6]。

2 circRNA 与病理性瘢痕

2.1 circRNA 与瘢痕疙瘩 瘢痕疙瘩是人类所特有的皮肤纤维增生性疾病,表现为类肿瘤的侵袭性生长,目前仍缺乏有效的临床治疗方法^[2]。其诊断标准包括^[7]:(1)病变超出原有损伤的范围,呈团块状或蟹足状浸润生长,侵犯周围正常皮肤;(2)具有明显的疼痛和瘙痒等症状,病程超过12个月且不能自行消退;(3)预后差且手术后易复发;(4)病理表现为嗜酸性瘢痕疙瘩胶原,大量肥厚的胶原纤维杂乱排列,I/III型胶原蛋白比例升高,黏液间质较多。据报道,瘢痕疙瘩的发生和发展涉及各种细胞、生长因子和非编码RNA等的复杂调控网络^[8-9]。近年来,circRNA在皮肤创面愈合尤其是瘢痕疙瘩领域的作用引起学者的广泛关注。2019年Wang等^[10]首次报道了通过高通量测序检测瘢痕疙瘩和正常皮肤组织中的circRNA表达谱,共发现81个上调和73个下调的circRNA。Zhang等^[11]在瘢痕疙瘩和正常皮肤真皮成纤维细胞中检测到411个差异表达circRNA,并发现高表达hsa_circ_0008259能调控瘢痕疙瘩中I型和III型胶原蛋白的表达。

多数研究发现,瘢痕疙瘩中的circRNA通过充当miRNA分子海绵发挥作用,如circCOL5A1分别通过调控miR-7-5p/Epac1轴^[12]和miR-877-5p/EGR1轴^[13],促进瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖迁移和ECM沉积,且前者在裸鼠模型中得到验证。circPDE7B分别通过调控miR-661/FGF2轴^[14]和miR-331-3p/CDK6轴^[15]促进细胞侵袭生长并抑制凋亡。上述研究报道了circRNA与不同的miRNA竞争结合位点,提示circRNA可能参与复杂的分子调控网络。

此外,部分研究发现在瘢痕疙瘩中的circRNA可以直接与RNA结合蛋白(RNA binding protein,

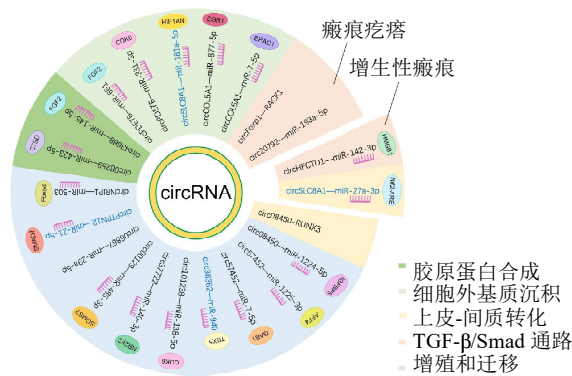
RBP)相互作用。如瘢痕疙瘩成纤维细胞中circFoxp1能够下拉RAK1,具有促进细胞增殖、改善炎症和氧化磷酸化的潜力^[16]。有趣的是,Liu等^[17]强调了在瘢痕疙瘩成纤维细胞中circPTPN12与miR-21-5p均位于AGO2蛋白复合物上,并通过靶向SMAD7影响Wnt通路及相关蛋白。

尽管大多数研究瘢痕疙瘩机制是以成纤维细胞为模型,但有研究发现,在该疾病涉及的其他细胞模型中共享差异表达的circRNA。如circ_0008450在人角质上皮细胞中发挥下调Runx3,促进细胞增殖和诱导上皮间质转化(EMT)的作用^[18]。而circ_0008450通过靶向miR-1224-5p/IGFBP5轴,促进成纤维细胞侵袭生长并抑制细胞凋亡^[19]。另有研究发现circ_0020792/miR-193a-5p在瘢痕疙瘩患者外周血分泌体与成纤维细胞中均发挥重要调控作用^[8]。这也进一步说明circRNA在该疾病中广泛存在,具有成为生物标志物的潜在价值。

综上,circRNA在瘢痕疙瘩成纤维细胞中主要通过circRNA-miRNA-mRNA轴发挥作用。其中,circ_0020792^[8]和circFoxp1^[16]均与TGF- β /Smad信号通路的激活具有相关性。经典的TGF- β /Smad依赖性途径是指TGF- β 依次与受体苏氨酸激酶(T β RII)和跨膜丝氨酸(T β RI)组装形成复合物,磷酸化激活Smad信号,上调胶原蛋白COL1/3和TGF- β 等基因的表达,是组织修复和纤维化的重要环节^[9]。以目标circRNA作为靶点对TGF- β /Smad信号通路进行联合调控,可能是目前瘢痕疙瘩分子机制和药物开发中具有前景的研究靶点。

circCOL5A1^[12-13]、circ_0008450^[18-19]、circPDE7B^[14-15]和circ_0057452^[20-21]等均被多项研究证明,在瘢痕疙瘩中发挥促细胞生长和纤维化的重要作用,具备成为疾病治疗靶点的潜力。推测可通过试剂盒检测细胞、组织或体液中特定circRNA的表达水平,在未来实现circRNA的患者个性化诊断、药物治疗及预后判断。在瘢痕疙瘩中发挥作用的部分circRNA及调控网络^[6,8,12-29]见图1。

2.2 circRNA 与增生性瘢痕 增生性瘢痕与瘢痕疙瘩均为临床上最常见的病理性愈合瘢痕,均表现出皮肤纤维化的典型特征,但仍可以从临床表现和病理特征上区分^[7]:(1)增生性瘢痕的生长局限在创口



注: circRNA 通过 circRNA-miRNA-mRNA 轴或与 RBP 互作发挥作用。蓝色标注表达下调, 黑色标注表达上调

图 1 在病理性瘢痕中发挥作用的部分 circRNA

边界, 不具有超出边界的侵袭性生长; (2) 很少伴疼痛和瘙痒等临床症状, 病程超过 12 个月多自行消退; (3) 预后较好且手术后不易复发; (4) 病理表现为扁平的胶原纤维束, 以 III 型胶原为主, 明显的血管生成, 黏液间质较少。2018 年, Li 等^[30]首次在增生性瘢痕和正常皮肤组织中检测了 circRNA 的差异表达谱, 发现 10 个上调和 1 个下调的 circRNA, 并进行 GO 富集和 KEGG 通路富集分析预测 circRNA 与 TGF- β -PI3K-Akt 信号通路和 ECM 受体互相作用密切相关。Li 等^[31]共检测出 17 个 circRNA (包括 6 个上调和 11 个下调), 并预测其功能机制可能与 ECM 成分、PI3K-Akt 信号通路和 ECM-受体相互作用相关。

然而, circRNA 在增生性瘢痕中的调控机制研究较少。cirHECTD1 在增生性瘢痕组织和成纤维细胞中均表达上调, 通过靶向调控 miR-142-3p/HMGB1 轴, 促进细胞增殖、迁移侵袭和激活 TGF- β /Smad 信号传导^[32]。这说明了 TGF- β /Smad 通路在增生性瘢痕中同样是具有前景的研究靶点, 但仍需要更多的研究证据支持。而 Jin 等^[33]发现 circSLC8A1 在增生性瘢痕组织中表达下调, 能够在成纤维细胞质中与 miR-27a-3p 竞争结合位点, 间接调控 Nrf2-ARE 信号通路, 发挥抑制细胞增殖、迁移、EMT 转化和胶原沉积的作用。以上 circRNA 在增生性瘢痕中的研究多涉及 circRNA 表达及纤维化表型的改变, 却未涉及创面愈合的炎症机制^[32-33]。长期的炎症反应和异常的血管生成都会延长促纤维化生长因子的释放和瘢痕的过度生成。目前缺乏 circRNA 在增生性瘢痕中调控炎症反应和血管生成的相关研究, 这可能是未来更有价值的研究方向^[7,34]。在增生性瘢痕

中发挥作用的部分 circRNA 及调控网络^[32-33]见图 1。

3 总结和展望

近年来随着基因芯片、高通量测序以及生物信息学技术等的出现及应用, circRNA 在各类疾病中的重要作用被广泛关注^[4]。累积证据表明 circRNA 可能在病理性瘢痕中发挥潜在调控作用, 但相关研究仍处于起步阶段。目前的研究主要聚焦在 circRNA 的表达改变和充当 miRNA 海绵的作用, 及少量涉及与 RBP 互作机制的研究。随着对 circRNA 功能特征的探索, 新出现的诸如调控转录和选择性剪切等机制的研究^[3], 可能成为下一个治疗突破点, 值得深入研究。由于病理性瘢痕的异质性, 如何保证敏感性和特异性仍是目前研究所需要解决的难题和挑战。在未来的研究中, 通过选择合适的实验模型、提高纳入标准、增加临床样本量、结合临床数据分析和进行长期随访的临床试验, 使 circRNA 在这类疾病中的研究更加充分和具有可信度。

病理性瘢痕的治疗是临床的难题, 尽管存在手术、冷冻、压力、激光及放疗等多种治疗方案^[1], 但仍无法达到很好的疗效和个性化治疗。因此, 针对瘢痕疙瘩及增生性瘢痕的靶向生物制剂及 RNA 干扰疗法是更有希望的新兴疗法。通过 siRNA 靶向 circRNA 降解 mRNA 从而抑制病理性瘢痕中纤维化相关基因表达, 为个性化治疗和改善临床策略提供可能。如在瘢痕疙瘩裸鼠移植模型中, 通过 siRNA 靶向沉默 circCOL5A1 可使病理组织明显缩小、胶原纤维变薄且胶原蛋白合成减少^[12], 说明了 si-circCOL5A1 能够逆转瘢痕疙瘩病理表型, 具有潜在的治疗作用。在另一项研究中, 使用 si-circHECTD1 转染增生性瘢痕成纤维细胞能显著抑制细胞迁移、侵袭和 TGF- β /Smad 信号, 从而发挥减少胶原蛋白生成和抗纤维化作用^[32]。这说明了 siRNA 治疗在病理性瘢痕治疗中的高特异性和实际益处, 是颇有价值的研究方向。但 RNA 治疗的临床应用仍面临着潜在的免疫原性、RNA 的不稳定性和脱靶效应、目标的有效输送以及疗效和安全性的评估等挑战, 亟待解决。

综上所述, 基于目前 circRNA 在病理性瘢痕中的研究, 通过 siRNA 靶向干预异常的 circRNA, 以及间接调控包括 TGF- β /Smad、PI3K-Akt 和 Wnt 在内

的信号通路,来扭转细胞异常增殖和ECM尤其是胶原过度沉积的纤维化状态,可能为临床应用提供新的线索。这也进一步说明了 circRNA 有望成为预防或挽救病理性瘢痕纤维化进展的生物标志物和临床治疗靶点。未来的研究重点在于提高临床上可行的 circRNA 的敏感性和特异性,通过更可靠精准的实验方法和大规模的长期随访实验确保治疗的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 金美彤,皮龙泉,金哲虎.瘢痕疙瘩模型:连接基础与临床研究的桥梁[J].中国皮肤性病学杂志,2024,38(12):1299-1304.
- [2] 张明子,张文超,龙飞,等.瘢痕疙瘩基础、临床研究以及临床转化的研究进展和现状分析[J].中国科学:生命科学,2021,51(8):1140-1147.
- [3] LING H, WANG X C, LIU Z Y, et al. Noncoding RNA network crosstalk in organ fibrosis[J]. Cell Signal, 2024, 124: 111430.
- [4] 于少硕,金剑,何飞,等.环状 RNA 在皮肤相关疾病及创面愈合中的研究进展[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(4):312-315.
- [5] SANGER H L, KLOTZ G, RIESNER D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [6] PANG Q Q, LIN X H, SUN J Q, et al. Comprehensive analysis of circular RNA expression in CeRNA networks and identification of the effects of hsa_circ_0006867 in keloid dermal fibroblasts[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 800122.
- [7] LIMANDJAJA G C, NIESSEN F B, SCHEPER R J, et al. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(1): 146-161.
- [8] HU H, MAO G Y, ZHENG J H, et al. Keloid patient plasma-derived exosomal hsa_circ_0020792 promotes normal skin fibroblasts proliferation, migration, and fibrogenesis via modulating miR-193a-5p and activating TGF- β 1/Smad2/3 signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 4223-4234.
- [9] MACARAK E J, WERMUTH P J, ROSENBLOOM J, et al. Keloid disorder: Fibroblast differentiation and gene expression profile in fibrotic skin diseases[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(1): 132-145.
- [10] WANG J, WU H, XIAO Z B, et al. Expression profiles of lncRNAs and circRNAs in keloid[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2019, (6): e2265.
- [11] ZHANG Z B, YU K H, LIU O G, et al. Expression profile and bioinformatics analyses of circular RNAs in keloid and normal dermal fibroblasts[J]. Exp Cell Res, 2020, 388(1): 111799.
- [12] LV W C, LIU S X, ZHANG Q, et al. Circular RNA CircCOL5A1 sponges the miR-7-5p/Epac1 axis to promote the progression of keloids through regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 626027.
- [13] JIAO H B, JI G, LUO B J, et al. CircCOL5A1 inhibits proliferation, migration, invasion, and extracellular matrix production of keloid fibroblasts by regulating the miR-877-5p/EGR1 axis[J]. Burns, 2023, 49(1): 137-148.
- [14] WU F L, HE H B, CHEN Y X, et al. CircPDE7B/miR-661 axis accelerates the progression of human keloid fibroblasts by upregulating fibroblast growth factor 2 (FGF2)[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(4): 1113-1126.
- [15] TANG Y L, LI X J. Role and mechanism of circ-PDE7B in the formation of keloid[J]. Int Wound J, 2023, 20(9): 3738-3749.
- [16] ZHANG J, BAO Q Y, SONG N, et al. The upregulation of circFoxp1 influences keloid by promoting cell proliferation[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(22): 12998-13009.
- [17] LIU F, LI T, ZHAN X A. Silencing circular RNAPTNP12 promoted the growth of keloid fibroblasts by activating Wnt signaling pathway via targeting microRNA-21-5p[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 3503-3515.
- [18] CHEN H X, XU X, LAI L Y, et al. Circ_0008450 downregulates Runx3 to promote the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of human keratinized epithelial cells[J]. Cell Cycle, 2020, 19(23): 3303-3316.
- [19] LI J, JIANG Y, ZHAI X M. Circ_0008450 regulates keloid-derived fibroblast proliferation, migration, invasion and apoptosis with increased IGFBP5 through sponging miR-1224-5p[J]. Burns, 2023, 49(6): 1392-1402.
- [20] ZHU M Y, LI Y L, LIU L B, et al. Circ_0057452 sponges miR-7-5p to promote keloid progression through upregulating GAB1[J]. Cell Cycle, 2022, 21(23): 2471-2483.
- [21] GAO H, HU Z, ZHANG X M. Circular RNA hsa_circ_0057452 facilitates keloid progression by targeting the microRNA-1225-3p/AF4/FMR2 family member 4 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13815-13828.
- [22] WANG B L, YIN H, ZHANG H M, et al. circNRIP1 facilitates keloid progression via FXR1-mediated upregulation of miR-503-3p and miR-503-5p[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(5): 70.
- [23] LI Z, ZHANG W H, ZHANG H T. Hsa_circ_0000129 knockdown attenuates proliferation and migration in keloid fibroblasts by targeting miR-485-3p/SGMS2 pathway[J]. Burns, 2023, 49(8): 2007-2017.
- [24] LIU Y, WANG X, NI Z Q, et al. Circular RNA hsa_circ_0043688 serves as a competing endogenous RNA for microRNA-145-5p to promote the progression of Keloids via Fibroblast growth factor-2[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(8): e24528.
- [25] WU X X, GAO H, LI F. hsa_circ_0037722 drives keloid formation by interacting with miR-140-3p and NR2F2[J]. Crit Rev Immunol, 2024, 44(1): 17-29.
- [26] YANG D, LI M J, DU N. Effects of the circ_101238/miR-138-5p/CDK6 axis on proliferation and apoptosis keloid fibroblasts[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 1995-2002.
- [27] 杨馨悦,熊一峰,张淑兰,等. circRNA_0008259 通过抑制 miR-423-5p 调控瘢痕疙瘩成纤维细胞 I 型胶原蛋白的表达[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(1):17-24.
- [28] CAI M H, HU Z, LIU L, et al. hsa_circ_0038382 upregulates T-box

- transcription factor 5 to inhibit keloid formation by interacting with miR-940[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(5): 593-601.
- [29] YUAN X Y, CHEN B Y, WANG X M. CircSLC8A1 targets miR-181a-5p/HIF1AN pathway to inhibit the growth, migration and extracellular matrix deposition of human keloid fibroblasts[J]. *Burns*, 2023, 49(3): 622-632.
- [30] LIM, WANG J, LIU D W, et al. High-throughput sequencing reveals differentially expressed lncRNAs and circRNAs, and their associated functional network, in human hypertrophic scars[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5669-5682.
- [31] LI X D, HE Z L, ZHANG J L, et al. Identification of crucial noncoding RNAs and mRNAs in hypertrophic scars via RNA sequencing[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(6): 1673-1684.
- [32] GE X J, SUN Y T, TANG Y Z, et al. Circular RNA HECTD1 knockdown inhibits transforming growth factor-beta/small mothers against decapentaplegic (TGF- β /Smad) signaling to reduce hypertrophic scar fibrosis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7303-7315.
- [33] JIN Y C, HE Y J, WU Y F, et al. CircRNA_SLC8A1 alleviates hypertrophic scar progression by mediating the Nrf2-ARE pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 1067.
- [34] 刘丽桦,刘德伍.脂肪间充质干细胞外泌体源非编码RNA在创面愈合中的作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(9): 1049-1056.

收稿日期:2024-11-12

(本文编辑:方能)

新型生物标志物在 IgA 肾病无创诊断中的研究进展

许欣, 胡家伟, 裴晨阳, 万怡帆, 钟光辉

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.030

【中图分类号】 R692.6 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0547-04

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病 (glomerulo nephritis, GN), 临床以无症状血尿、蛋白尿为主要表现^[1], 高达 20%~40% 的 IgAN 患者在诊断后 10~20 年进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[2]。在中国, IgAN 是目前最常见的经活检证实的原发性肾小球疾病, 占 GN 病例的 54%, 并已成为 ESRD 最重要的原因^[3]。最新一项前瞻性队列研究表明, 中国 IgAN 患者长期预后不佳, 中位肾脏生存时间为 12.4 年, 15 年肾脏生存率仅为 40%, 严重危及患者的生命健康并给家庭及社会带来沉重的经济负担^[4]。目前, 临床诊断 IgAN 仍依赖于肾穿刺活检, 并通过牛津分型 (MEST-C) 评估疾病进展及预后, 该评价体系包含系膜增殖 (M)、内皮增殖 (E)、节段硬化 (S)、肾小管萎缩或间质纤维化 (T)、新月体 (C) 5 项病理指标^[5]。但因其操作有创性无法在临床大规模推广, 且

由于其侵入性难以重复实施, 不适于病情的动态监测及评估。这导致很多患者在确诊时, 疾病已进展至 ESRD, 预后不佳。因此, 积极寻找兼具敏感性、特异性及准确性的生物标志物在 IgAN 的无创诊断中具有重要意义。本文就近年来发现可用于 IgAN 诊断的生物标志物进行综述, 旨在为 IgAN 患者的早期诊断提供参考, 以改善患者预后。

1 微小 RNA (miRNA)

miRNA 在 IgAN 的发生发展中起重要作用, 其中, miR-150-5p、miR-21 参与介导黏膜免疫, 并促进肾间质纤维化^[6-10], miR-196b、miR-630 与 IgA1 分子的异常糖基化密切相关^[11-12], miR-23b 可能通过激活并诱导肠道黏膜 B 细胞中胞苷脱氨酶的表达, 进而导致血清 IgA 水平升高和肠道黏膜免疫失调^[13], 这些机制探索为其应用于无创诊断奠定理论基础。

Szeto 等^[14]对 IgAN、高血压肾病患者及健康人群尿沉渣中的 miRNA 进行全面分析, 发现 miR-106a 诊断 IgAN 的性能最佳 ($AUC=0.742$, $P<0.001$)。Zhang 等^[15]对 174 例 IgAN、100 例非 IgAN (non IgA glomerular diseases, nIgAN) 和 97 例健康

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LHDMY24H270001); 宁波市临床医学研究中心 (2024L001); 宁波市科技计划项目 (2023Z165、2022S083)

作者单位: 315010 宁波, 浙江中医药大学附属宁波市中医院

通信作者: 钟光辉, Email: zgh20040712@163.com