

腹膜透析相关性腹膜纤维化有关机制研究进展

杨雨^{1*}, 翟文娟¹, 张宏涛², 杨照玉¹, 李欣绪¹, 王加如¹, 籍文捷¹, 王志奎^{3#}

¹山东第一医科大学, 山东 济南

²锦州医科大学, 辽宁 锦州

³临沂市人民医院, 山东 临沂

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月24日

摘要

腹膜透析患者发生腹膜纤维化会使腹膜的弥散、对流、超滤功能进行性衰退, 最终发生超滤衰竭。腹膜纤维化是尿毒症患者长时间腹膜透析治疗后被迫中止腹膜透析最重要的原因。本文主要对腹膜透析相关性腹膜纤维化中TGF- β 介导的信号通路、miRNA和lncRNA在腹膜纤维化调控机制中的研究进展作一综述。

关键词

腹膜透析, 腹膜纤维化, TGF- β , miRNA, lncRNA

Research Progress on the Mechanism of Peritoneal Fibrosis Related to Peritoneal Dialysis

Yu Yang^{1*}, Wenjuan Zhai¹, Hongtao Zhang², Zhaoyu Yang¹, Xinxu Li¹, Jiaru Wang¹, Wenjie Ji¹, Zhikui Wang^{3#}

¹Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

³Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Feb. 23rd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 24th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨雨, 翟文娟, 张宏涛, 杨照玉, 李欣绪, 王加如, 籍文捷, 王志奎. 腹膜透析相关性腹膜纤维化有关机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 2201-2210. DOI: 10.12677/acm.2022.123317

Abstract

Peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients will progressively decline the diffusion, convection, and ultrafiltration functions of the peritoneum, and eventually lead to ultrafiltration failure. And it is the most important reason for forced discontinuation of peritoneal dialysis in uremic patients after prolonged peritoneal dialysis treatment. This article mainly reviews the research progress of TGF- β -mediated signaling pathway, miRNA and lncRNA in the regulation mechanism of peritoneal fibrosis related to the peritoneal dialysis.

Keywords

Peritoneal Fibrosis, Peritoneal Fibrosis, TGF- β , miRNA, lncRNA

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是慢性肾功能衰竭发展到尿毒症阶段绝大部分患者选择的肾脏替代治疗模式。与血液透析(hemodialysis, HD)相比, PD 具有一些独特的优势,例如 PD 对血流动力学的影响较小,对残存肾功能保护效果优于 HD,感染传染性疾病的风险小[1],清除中分子毒素的效果较好,较少发生透析失衡综合征;占用公共卫生资源少、可以居家操作、操作简单方便,社会回归率更高等。并且相较于血液透析,选择 PD 治疗的终末期肾脏病患者的长期生存率相似但是生活质量却大为提高[2]。随着 PD 治疗时间的逐渐延长,腹膜受 PD 液的非生理性因素持续性刺激,频繁发生的腹膜炎反应以及氧化应激等引起腹膜间皮细胞缺失,发生上皮-间质转分化(epithelial mesenchymal trans differentiation, EMT)导致腹膜纤维化[3],进而引起腹膜弥散、对流、超滤功能渐进性衰退,最终导致负超滤(超滤衰竭),使患者被迫中止 PD 治疗。

虽然 PD 使终末期肾脏病患者的生活质量得到了极大的改善,但是腹膜纤维化导致的超滤衰竭是患者长期进行 PD 治疗的主要缺点,是患者被迫中止 PD 治疗的主要原因。在过去的几十年里,研究人员对引起腹膜纤维化发生的原因进行了大量的研究,试图揭示腹膜纤维化背后极为复杂的机制。然而,目前导致 PD 相关性腹膜纤维化的病因及其相关的发病机制尚未完全阐明,因此本文主要针对 PD 相关性腹膜纤维化的有关机制及研究进展作一综述,希望能使我们对 PD 相关性腹膜纤维化的理解更加深刻,对及时干预超滤衰竭的发生、提高 PD 效率提供理论支持。

2. PD 对腹膜形态和功能的影响

腹膜是人体最大的浆膜,构成腹腔的衬里。它由间皮层、基底膜和间皮下间质层构成[4]。位于最内面的间皮层由间皮细胞构成,来源于中胚层,同时具有上皮和间充质 2 种特征,因此具有较强的可塑性,这是腹膜间皮细胞在特定条件下能够发生 EMT 的基础。间皮细胞形状似鹅卵石样,直径约 25 μm ,其表面覆盖数目众多的微绒毛和少量纤毛,有板层小体镶嵌其中。它是一种代谢高度活跃的细胞,具有发达的细胞内囊泡系统和细胞表面糖萼[5],调节腹膜炎和腹膜组织的重塑。基底膜起支撑腹膜间皮细胞的

作用,由一层厚度小于 100 nm 的 IV 型胶原和层粘连蛋白等细胞外基质组成,腹膜间皮细胞可以分泌 $\beta 1$ 整合素作用于层粘连蛋白促进粘附[6]。腹膜间皮细胞与基底膜之间的结合很弱,轻微的损伤会导致细胞脱落,暴露出基底膜和下面的间质。这也是腹膜间皮细胞发生 EMT 的基础。最外面一层是间皮下层,主要由 I 型胶原、淋巴管和血管、纤维连接蛋白、免疫细胞(巨噬细胞等)以及极少量成纤维细胞构成[7]。

随着 PD 治疗的不断进行,腹膜的结构和功能随之发生显著变化:腹膜间皮细胞细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增加使间皮下致密区不断增厚和发生血管病变,这种血管病变表现为腹膜组织中有新生血管生成,血管壁硬化、血管腔变薄,血管基底膜增厚、发生透明样变。这些病变都与腹膜功能衰竭有关[8]。与此同时,腹膜间皮细胞也发生渐进性变化:间皮细胞表面被覆的微绒毛减少、萎缩以致消失,间皮细胞肥大、细胞内空泡增多,随后间皮细胞的细胞间接触—紧密连接松解,原有的细胞极性—顶端-基底侧极性消失,粘附分子下调,最后间皮细胞能够降解基底膜并从基底膜上脱落,向间质侵入[9]。在这些过程中,间皮细胞失去了上皮细胞表型,即细胞间接触、细胞基质相互作用和细胞极性[10],失去 E-钙粘蛋白(E-cadherin)、连接粘附分子 1 (JAM1)等上皮标志物,获得成纤维细胞的形态,向间皮下迁移的能力,表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、成纤维细胞特异性蛋白(FSP-1)等[11]间充质标志物,分泌胶原纤维增多使 ECM 增厚,发生 EMT,逐渐进展至腹膜纤维化[12]。如果不采取措施进行干预,极少数患者会发展成包裹性腹膜硬化症(encapsulated peritoneal sclerosis, EPS),这是一种程度更加严重的致命的腹膜纤维化形式,即使在此时中止 PD 治疗,也不能阻止腹膜纤维化进程,甚至会演变成腹腔脏器分隔、包裹,发生肠梗阻,病情极其凶险[13]。

3. TGF- β 信号通路与 PD 相关性腹膜纤维化

“在 EMT 和腹膜纤维化的过程中,关键的纤维化因子通过细胞膜上的受体和下游特定的细胞内信号级联,触发作用于细胞基质基因启动子区域的转录因子激活其转录。” [14]根据目前研究,有许多纤维化因子介导的细胞内级联信号转导通路被发现与腹膜纤维化有关[15],其中 TGF- β 在 EMT 发生中有至关重要的作用[16]。TGF- β 是具有广泛生物调节作用的生长因子超家族的一员[17],来自于哺乳动物平滑肌细胞、上皮细胞、成纤维细胞等,控制一系列不同的细胞反应,包括细胞增殖、凋亡、自噬、分化、ECM 重塑、器官纤维化和胚胎发育等[18] [19],是 PD 相关性腹膜纤维化的关键因子。TGF- β 可以通过激活经典的(Smads 依赖)和非经典的(非 Smads 依赖)信号通路诱导腹膜纤维化。

3.1. TGF- β /Smads 依赖通路

TGF- β 与 TGF- β 受体 2 (TGFR2)结合,继而招募 TGFR1 形成异源三聚体,在此过程中 TGFR1 被磷酸化激活,随后活性 TGFR1 磷酸化 Smad2 和 Smad3,它们与 Smad4 络合并移位到细胞核中,与各种辅助激活因子和辅助抑制因子协同调节靶基因的转录[20],该复合物的 Smad3 组分直接与基因启动子结合,诱导促纤维化分子的转录,此外,Smad3 还可以诱导促纤维化的 miRNA 和 lncRNA 的转录,同时间接抑制抗纤维化 miRNA 的转录[19]。

Duan 等人[21]发现,小鼠的 Smad3 基因被敲除后,TGF- β 诱导的 EMT 被明显抑制,其腹膜间皮细胞只有少量的 ECM 沉积,同时没有发现 Smad2、Smad3 表达。相反,Smad2 基因被敲除后,小鼠腹膜间皮细胞高表达 TGF- β ,出现大量的 ECM 沉积,腹膜厚度相较于对照组显著增加,腹膜纤维化程度显著加重,这提示 TGF- β 与 Smad2、Smad3 同腹膜纤维化的发生有密切关系,并且 Smad2 和 Smad3 在腹膜纤维化中的作用相反。有研究者在其它动物实验中也得到了类似的结论,他们连续 30 天向野生型小鼠腹腔内注射高糖 PD 液,发现会显著增加小鼠腹膜纤维化程度,而 Smad3 敲除小鼠可以抵抗这种腹膜纤维化[22]。张露等人[23]在人腹膜间皮细胞中发现,通过剂量依赖性的方式,黄芪甲苷使磷酸化的 Smad2/3

(p-Smad2/3)显著减少,同时观察到在蛋白和核酸水平 Smad7 表达增多,但是这种表达增多和 TGFR1、TGFR2 没有关系,进一步通过慢病毒转染证实,Smad7 可以负调节 Smad2/3 磷酸化激活,发挥拮抗 EMT 的作用。另外有研究表明[24],在长期进行 PD 的腹膜纤维化大鼠模型中,经过 Tamoxifen 和重组 BMP-7 治疗,也可以通过抑制 Smad3 活化,增加 Smad7 的表达水平,使大鼠模型的超滤量增加,腹膜血管生成减少,促进腹膜滤过功能恢复。张莹等[25]通过体内和体外实验研究发现,小白菊内酯可以使 TGF- β 诱导的人腹膜间皮细胞中代表上皮的指标 E-cadherin 表达水平增加,纤维化指标 Collagen 的表达水平降低,即小白菊内酯抑制了 TGF- β 诱导 EMT,进一步研究发现小白菊内酯既能够干扰 Smad2/3 转移至细胞核,也能抑制 Smad2/3 的转录活性,而且 TGF- β /非 Smads 依赖通路中的 ERK、p38、AKT 的磷酸化并没有被抑制。上述有多种研究都是通过使用药物阻断或抑制信号传导通路的某一个蛋白或核酸得出结论的,一方面提示 Smads 依赖通路的重要作用,另一方面帮助我们得到寻找临床治疗的作用靶点的新启示。

3.2. TGF- β /非 Smads 依赖通路

与 TGF- β /Smads 依赖通路相比较,TGF- β /非 Smads 依赖通路则具有更加多样化的特点。其中,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路是 TGF- β /非 Smads 依赖通路的重要组成部分,主要包含 p38/MAPK、细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等,其它较为熟知的通路还包括磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT)通路, JAK/STAT 通路、PKC 通路等。

研究证实,激活 ERK 信号的 TGF- β 受体复合体不同于激活 Smads 的受体复合体[26] [27]。TGF- β 1 可以在没有配体刺激的情况下,通过磷酸化 SHCA 的 SH2 和 PTB 结构域,使聚集在 TGFR1 上的 SHCA 磷酸化,促进 SHCA-Grb2-SOS 复合物的形成,导致 MEK1 和/或 MEK2 以及 ERK 的激活引起 EMT [28],后来另外有研究发现[29] [30],阻断 ERK 信号通路后,发生 EMT 的间皮细胞的间充质表型反而向上皮细胞表型过渡,腹膜纤维化减轻,腹膜功能得到部分恢复。研究者们发现[30] [31],在大鼠腹膜间皮细胞中基因敲除 JNK 或者应用药物抑制 JNK 活性后,可以抑制 TGF- β 诱导的 Smad3 磷酸化激活和核转位,减少腹膜间皮细胞的信号传递,显著抑制 EMT 的发生。除了能够控制细胞的分化和凋亡,p38/MAPK、JNK/MAPK 信号通路也被证实参与 TGF- β 诱导的 EMT,它们是被 TGF- β 通过激活 TAK1 (TGF- β 活化激酶 1)的。与细胞在静止状态时的激活水平不同,p38 在腹膜间皮细胞融合的条件下激活水平增加,激活后的 p38 能够使腹膜间皮细胞的上皮特征蛋白 E-cadherin 保持在稳定水平,通过下调 TAK-1/NF- κ B、ERK1/2 活性的反馈机制来限制 EMT 的强度[32]。还有研究者发现[33],被橄榄油多酚提取物处理的间皮细胞显示出抵抗 TGF- β 诱导 EMT 的作用,这种抵抗作用是由于 ERK、JNK 和 p38/MAPK 这 3 种信号传导通路同时被抑制,使 Smad2/3 依赖和非 Smad 依赖通路也同时被阻断导致的。PI3K 可以磷酸化激活 AKT,活化后的 AKT 激活 mTOR 复合物参与 EMT [34],一项在腹膜水平的研究发现[35],Smad3 基因缺陷型小鼠和野生型小鼠在转染 TGF- β 1 质粒后,两者的 PIK3 蛋白和 AKT 蛋白表达均增多,同时 Smad3 基因缺陷型小鼠间皮细胞发生向间质转变的过渡反应,应用雷帕霉素治疗后,可以抑制 mTOR 的上游通路,抑制 α -SMA 表达,稳定 E-catenin,消除其发生的过渡反应,提示 PI3K-AKT 参与 EMT。樊敏等[36]将 PI3K 特异性抑制剂加入经 TGF- β 1 刺激的人腹膜间皮细胞中,同样观察到 α -SMA 的表达显著被抑制,E-cadherin 蛋白表达增加,阻断 PI3K/Akt 通路能够减弱 TGF- β 诱导的 EMT。以上研究表明 TGF- β /非 Smads 依赖通路在 EMT 过程中也有推波助澜的作用,而且 TGF- β 介导的两条通路有时存在共同作用的串扰现象,通过 TGF- β 受体激活 Smads 依赖通路或任何其他非 Smad 通路,都可以补充 Smad 信号,促进 TGF- β 的生理性反应。

非 Smad 依赖性 TGF- β 信号通路的展示和受体相关蛋白对 TGF- β 信号的调控表明,我们对 Smad 信号的理解已经超越了 Smad 信号作为 TGF- β 信号效应器的线性模型。将基因组和蛋白质组的方法结合起

来, 结合 RNA 干扰技术和小鼠基因操作, 将有助于我们理解细胞对 TGF- β 反应的可塑性, 以及 TGF- β 信号成分在协调信号事件和维持细胞和组织稳态中的作用。

4. ncRNA 参与调控 PD 相关性腹膜纤维化

随着对腹膜纤维化机制研究的不断深入, 研究者们对表观遗传修饰在组织、器官纤维化疾病调控中的重要作用的认识也越来越深刻, DNA 甲基化、非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 和组蛋白修饰[37] 是表观遗传的三种形式。自从 miRNA 的发现揭开了细胞功能调节的新层面, ncRNA 逐渐成为 PD 相关性腹膜纤维化发生机制中的研究热点。ncRNA 是不转录成肽的 RNA, 从狭义上讲, ncRNA 主要是指微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long chain noncoding RNA, lncRNA) [41]。

4.1. miRNA

miRNA 是一种单链短(21~25 个核苷酸) RNA, 不转录成肽, 是 ncRNA 中最著名的亚类。依据其对 PD 相关性腹膜纤维化的促进或抑制作用, 可以被分为促进纤维化 miRNA 和抑制纤维化 miRNA。

4.1.1. 促进纤维化的 miRNA

miRNA-21 是一个具有代表性的促纤维化 miRNA, 已有研究证明应用该 miRNA 抑制剂可以靶向促进其靶基因 Sprouty-1 [39]、PTEN [40] 转录, 促进 EMT 及纤维化进程, 而应用模拟物则表现出相反的结果。更为重要的是, miRNA-21 还可以同时调节 Smads 依赖[41] 和非 Smads 依赖[39] 两条信号转导通路参与腹膜纤维化。腹腔注射 miRNA-21-5p 抑制剂部分通过增加具有抗炎作用的细胞因子过氧化物酶体增殖物激活受体- α 的水平来改善小鼠模型的腹膜纤维化[38]。BMP 也是 TGF- β 超家族的成员, 其中 BMP-7 具有抗纤维化特性, 有研究通过双荧光素酶报告实验证实 miRNA-30b 可以直接靶向抑制 BMP-7, 促进纤维化进程[42]。成纤维细胞生长因子 10 (FGF10) 作为一种生长因子, 可通过 Ras- β 和 PI3K-AKT 途径诱导人腹膜间皮细胞的 EMT [43], 在小鼠纤维化模型中, 转染外源性 miR-145 质粒可以抑制 FGF10 而增强 EMT, 而抑制 miR-145 表达可促进 FGF10 的表达并逆转 EMT [44]。Zhang 等人[45] 发现 PD 小鼠应用 Apigenin 治疗后可以降低腹膜间皮细胞中 miR-34a 的表达水平, 抑制了腹膜纤维化发展, 并且观察到多个 EMT 生物标志物的表达发生了相应的变化。Che 等人[46] 发现在间皮细胞中, 参与腹膜纤维化的 SRF 可以与 miR-199a-5p 和 miR-214-3p 的启动子结合导致 EMT, 过表达 miR-199a-5p 或 miR-214-3p 可加重细胞迁移和 EMT, 但可降低细胞黏附, 而沉默这两种 miRNA 具有相反的作用, 应用血清反应因子抑制剂也证实 miR-199a-5p 和 miR-214-3p 可减轻腹膜纤维化大鼠模型的腹膜纤维化程度。Liu 等人[47] 发现高糖 PD 液能诱导大鼠 miR-122-5p 表达增多, Smad5 表达减少, 沉默 miR-122-5p 可以改善 PD 大鼠的腹膜纤维化和 EMT 过程, 同时可以抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进一步证实 Smad5 是 miR-122-5p 的靶基因, miR-122-5p 通过靶向调节 Smad5 表达来激活 Wnt/ β -catenin 通路, 加重 PD 相关性腹膜纤维化程度, 这种作用可以被 Smad5 过表达显著逆转。Li 等人[48] 收集 PD 患者的腹透液发现, 在 PD 时间较长、净超滤较低患者的腹透液中, 缺氧诱导因子 1- α (HIF1- α) 和血管内皮生长因子(VEGF)蛋白水平明显较高, 而 miR-17-5 水平较低, 进一步用质粒转染人腹膜间皮细胞发现 HIF1- α mRNA 和 VEGF mRNA 的沉默或过表达会导致 miR17-5p 的增加或减少, 反之亦然, 证实 HIF1- α 和 VEGF 通过参与 miR-17-5p 的调节机制相互调节, 介导腹膜纤维化。

4.1.2. 抑制纤维化的 miRNA

He 等人[49] 观察到在尿毒症 PD 大鼠模型中过表达 miR-15a-5p 可以改善腹膜纤维化引起的组织病理学改变, 同时使 VEGF 显著减少, 通过双荧光素酶报告实验和 FISH 证明 VEGF 受 miR-15a-5p, 使用 Axitinib

抑制 VEGF 后也得到纤维化改善的结果,提示 miR-15a-5p 是 PD 相关性腹膜纤维化的保护性 miRNA。研究发现,在 PD 患者 PD 流出液中 miR-302c 表达水平降低,且与 CTGF 表达水平呈负相关,在用慢病毒过表达 miR-302c 后,可以逆转 TGF β -1 诱导的 CTGF 表达上调,明显缓解 PD 相关腹膜纤维化程度[50]。miR-200 家族被发现在腹膜纤维化的发病机制中起重要作用,这种作用是通过 ZEB 元件介导的,ZEB1/2 协同作用可以调控 EMT 进程[51]。研究者们发现[52] [53]发现在 PD 模型大鼠的腹膜组织中,miR-200a 的表达显著下降,他们在人腹膜间皮细胞中证实,miR-200a 可以靶向调节 E-cadherin 转录抑制因子 ZEB1/2,对 TGF- β 1 诱导的胶原表达和 EMT 具有负性调节作用。随后在 PD 大鼠模型中转染 miR-200a 质粒,发现 miR-200a 显著减少纤维化标志物 Col-I 和 FN 蛋白的表达水平和腹膜厚度,进一步证实 miR-200a 对进展性腹膜纤维化的干预作用和对腹膜功能损伤的保护作用。与 miR-200a 不同,miR-200c 可以直接靶向 ZEB2 和 Notch1,间接靶向 Jagged2,减弱 EMT 转录因子和间质标志物的表达发挥腹膜纤维化保护作用[54]。这提示 miR-200 家族成员对 PD 相关性腹膜纤维化的治疗潜力,也将成为防治 PD 患者腹膜纤维化的新靶点。Snail 是 Snail 家族的成员,是参与腹膜间皮细胞 EMT 的转录因子,在所有 EMT 过程中都表达上调,可以直接抑制 E-cadherin 的表达诱导 EMT。有研究发现[55],在 PD 患者腹膜组织中,miR-30a 的表达水平明显下降,Snail 表达明显升高,过表达 miR-30a 可以通过与 Snail 因子的 3'非翻译区结合,降低因 TGF- β 诱导而升高的 Snail 的水平,发挥抑制 EMT 的保护性作用。

这些研究结果为我们了解 miRNA 在 EMT 中的作用以及这些细胞因子、靶向 RNA 及其下游信号通路之间的复杂关系提供了新的视角,但是将 miRNA 作为腹膜纤维化的标记物仍然是一个充满挑战的未知数,充满不确定性。miRNA 的作用应该在未来的临床研究中更深入的进行研究,使 miRNA 有希望成为预测和治疗纤维化疾病的新靶点。

4.2. lncRNA

lncRNA 是另一种长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子,它和 miRNA 一样,不转录成肽,作为一种潜在调节因子逐渐成为研究热点。与 miRNA 相比,lncRNA 的功能具有复杂性和多样性的特点。

Wang 等人[56]发现在 PD 大鼠模型中阻断 lncRNA 6030408B16RIK 后,WISP2 的表达降低,大鼠的腹膜厚度和腹膜间皮纤维数量增加,miR-326-3p 抑制剂可使 WISP2 表达恢复,产生相反的作用,进一步证实 miR-326-3p 能与 WISP2 的 3'UTR 特异结合促进其表达,lncRNA 6030408B16RIK 与 miR-326-3p 特异结合靶向调节 WISP2 使腹膜纤维化恶化。Wei 等人[57]在 TGF- β 诱导间皮细胞 EMT 过程中发现,lncRNA AV310809 显著高表达,且 lncRNA 的过表达与 Wnt2 蛋白的表达呈显著正相关,并伴随着 Wnt2/ β -catenin 信号通路的激活,通过 RNA pull-down 实验证实 lncRNA AV310809 直接作用于 β -catenin, β -catenin 的敲除则部分逆转了 lncRNA AV310809 的促纤维化作用,提示 lncRNA AV310809 靶向调控 Wnt2/ β -catenin 信号通路加重纤维化程度。与 lncRNA AV310809 作用相反,Zhang 等人[58]通过富集分析、基因交叉关联分析和基因-基因交叉网络以及构建小鼠腹膜纤维化模型研究,确定 lncRNA AK089579 是 miR-296-3p 的竞争性内源 RNA,它能够促进 miR-296-3p 的靶基因 DOK2 的表达,抑制腹膜间皮细胞 EMT、迁移和侵袭。最近有研究者发现[59],在高糖诱导发生 EMT 的腹膜间皮细胞中,lncRNA Gas5 的表达水平降低,而过表达 lncRNA Gas5 可以减弱腹膜间皮细胞的 EMT,同时发现 lncRNA Gas5 通过与 miR-21 结合调节 PTEN,进一步研究得出结论 lncRNA GAS5 与 miR-21 竞争性结合通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节 PTEN 的表达,影响腹膜间皮细胞的 EMT。

即使关于 lncRNA 的研究非常有限,但是前人们的研究结果扩大了我们对腹膜纤维化中基因组调控网络的理解,为进一步阐明 lncRNA 对腹膜纤维化的调控机制提供了一个基础和广阔的视角,也为 lncRNA

在临床治疗中的成功应用提供了有力的证据。

5. 总结与展望

虽然在过去短短的几年中, PD 领域的研究在腹膜纤维化的病理生理学研究、发生机制中的分子生物学研究以及表观遗传学研究较以往取得了长足的进步, 但是将已经积累的知识进一步转化为临床治疗和患者利益等方面仍存在相当大的差距。通过更好地认识腹膜纤维化的病理生理学, 我们在提高 PD 质量和患者安全性方面取得了重大进展, 比如使用新型的、生物相容性更高的 PD 液; 通过更好地认识腹膜纤维化的分子生物学及表观遗传学, 我们希望能有更加精确、个性化的治疗措施应用于临床, 但在此似乎收效甚微。也许这部分是由于所使用的动物模型、特定细胞类型与人类这个生命体的差异。未来的研究仍然应该注重探究腹膜纤维化本身与其背后复杂的机制, 在个性化医疗的时代, 使基于细胞因子和基因角度的治疗方式也成为一种治疗选择。

参考文献

- [1] Purnell, T.S., Auguste, P., Crews, D.C., *et al.* (2013) Comparison of Life Participation Activities among Adults Treated by Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Kidney Transplantation: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **62**, 953-973. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.022>
- [2] 陈勇. 血液透析和腹膜透析患者生存率与生活质量对比分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019(9): 1483-1485.
- [3] 邹庚艺, 曹雪莹, 周建辉, 等. 腹膜透析相关腹膜纤维化的防治进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2016, 5(1): 42-44.
- [4] Van Baal, J.O., Van De Vijver, K.K., Nieuwland, R., *et al.* (2017) The Histophysiology and Pathophysiology of the Peritoneum. *Tissue Cell*, **49**, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.11.004>
- [5] Mutsaers, S.E. and Wilkosz, S. (2007) Structure and Function of Mesothelial Cells. *Cancer Treatment and Research*, **134**, 1-19. https://doi.org/10.1007/978-0-387-48993-3_1
- [6] Yurchenco, P.D. (2011) Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a004911. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004911>
- [7] Di Paolo, N. and Sacchi, G. (2000) Atlas of Peritoneal Histology. *Peritoneal Dialysis International*, **20**, S5-S96.
- [8] Tawada, M., Ito, Y., Hamada, C., *et al.* (2016) Vascular Endothelial Cell Injury Is an Important Factor in the Development of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS ONE*, **11**, e0154644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154644>
- [9] Garosi, G. and Di Paolo, N. (2000) Peritoneal Sclerosis: One or Two Nosological Entities? *Seminars in Dialysis*, **13**, 297-308. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2000.00080.x>
- [10] Yáñez-Mó, M., Lara-Pezzi, E., Selgas, R., *et al.* (2003) Peritoneal Dialysis and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 403-413. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020809>
- [11] Witowski, J., Kawka, E., Rudolf, A., *et al.* (2015) New Developments in Peritoneal Fibroblast Biology: Implications for Inflammation and Fibrosis in Peritoneal Dialysis. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 134708. <https://doi.org/10.1155/2015/134708>
- [12] Aroeira, L.S., Aguilera, A., Sánchez-Tomero, J.A., *et al.* (2007) Epithelial to Mesenchymal Transition and Peritoneal Membrane Failure in Peritoneal Dialysis Patients: Pathologic Significance and Potential Therapeutic Interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2004-2013. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111292>
- [13] Tawada, M., Ito, Y., Banshodani, M., *et al.* (2021) Vasculopathy Plays an Important Role during the Development and Relapse of Encapsulating Peritoneal Sclerosis with Conventional Peritoneal Dialysis Solutions. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa073>
- [14] 李双喜. CKAP4 在腹膜透析腹膜纤维化中的作用机制及临床应用[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [15] 童孟立. 腹膜透析患者腹膜纤维化发生机制及防治的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(6): 529-532.
- [16] 张倩, 孙丽娜, 聂春迎, 等. 腹膜透析相关性腹膜纤维化发生机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 265-267.
- [17] Xu, X., Zheng, L., Yuan, Q., *et al.* (2018) Transforming Growth Factor- β in Stem Cells and Tissue Homeostasis. *Bone*

- Research*, **6**, 2. <https://doi.org/10.1038/s41413-017-0005-4>
- [18] Gui, T., Sun, Y., Shimokado, A., *et al.* (2012) The Roles of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Signal Transduction*, **2012**, Article ID: 289243. <https://doi.org/10.1155/2012/289243>
- [19] Stewart, A.G., Thomas, B. and Koff, J. (2018) TGF- β : Master Regulator of Inflammation and Fibrosis. *Respirology*, **23**, 1096-1097. <https://doi.org/10.1111/resp.13415>
- [20] Meng, X.M., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2016) TGF- β : The Master Regulator of Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 325-338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
- [21] 林文珊, 周添标. 腹膜透析相关性腹膜纤维化发生机制及治疗新进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3): 4-9.
- [22] Duan, W.J., Yu, X., Huang, X.R., *et al.* (2014) Opposing Roles for Smad2 and Smad3 in Peritoneal Fibrosis *in Vivo* and *in Vitro*. *The American Journal of Pathology*, **184**, 2275-2284. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.04.014>
- [23] 张露. 黄芪甲苷干预腹膜间皮细胞表型转化的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [24] Silva, F.M.O., Costalonga, E.C., Silva, C., *et al.* (2019) Tamoxifen and Bone Morphogenic Protein-7 Modulate Fibrosis and Inflammation in the Peritoneal Fibrosis Model Developed in Uremic Rats. *Molecular Medicine*, **25**, 41. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0110-5>
- [25] Zhang, Y., Huang, Q., Chen, Y., *et al.* (2020) Parthenolide, an NF- κ B Inhibitor, Alleviates Peritoneal Fibrosis by Suppressing the TGF- β /Smad Pathway. *International Immunopharmacology*, **78**, Article ID: 106064. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106064>
- [26] Zuo, W. and Chen, Y.G. (2009) Specific Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase by Transforming Growth Factor-Beta Receptors in Lipid Rafts Is Required for Epithelial Cell Plasticity. *Molecular Biology of the Cell*, **20**, 1020-1029. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-09-0898>
- [27] Derynck, R. and Budi, E.H. (2019) Specificity, Versatility, and Control of TGF- β Family Signaling. *Science Signaling*, **12**, eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183>
- [28] Lee, M.K., Pardoux, C., Hall, M.C., *et al.* (2007) TGF-beta Activates Erk MAP Kinase Signalling through Direct Phosphorylation of ShcA. *Embo Journal*, **26**, 3957-3967. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601818>
- [29] Strippoli, R., Benedicto, I., Pérez Lozano, M.L., *et al.* (2008) Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Peritoneal Mesothelial Cells Is Regulated by an ERK/NF-kappaB/Snail1 Pathway. *Disease Models & Mechanisms*, **1**, 264-274. <https://doi.org/10.1242/dmm.001321>
- [30] Strippoli, R., Loureiro, J., Moreno, V., *et al.* (2015) Caveolin-1 Deficiency Induces a MEK-ERK1/2-Snail-1-Dependent Epithelial-Mesenchymal Transition and Fibrosis during Peritoneal Dialysis. *EMBO Molecular Medicine*, **7**, 357. <https://doi.org/10.15252/emmm.201570010>
- [31] Shang, J., He, Q., Chen, Y., *et al.* (2019) miR-15a-5p Suppresses Inflammation and Fibrosis of Peritoneal Mesothelial Cells Induced by Peritoneal Dialysis via Targeting VEGFA. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 9746-9755. <https://doi.org/10.1002/jcp.27660>
- [32] Strippoli, R., Benedicto, I., Foronda, M., *et al.* (2010) p38 Maintains E-Cadherin Expression by Modulating TAK1-NF-kappa B during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Journal of Cell Science*, **123**, 4321-4331. <https://doi.org/10.1242/jcs.071647>
- [33] Lupinacci, S., Perri, A., Toteda, G., *et al.* (2019) Olive Leaf Extract Counteracts Epithelial to Mesenchymal Transition Process Induced by Peritoneal Dialysis, through the Inhibition of TGF β 1 Signaling. *Cell Biology and Toxicology*, **35**, 95-109. <https://doi.org/10.1007/s10565-018-9438-9>
- [34] Strippoli, R., Moreno-Vicente, R., Battistelli, C., *et al.* (2016) Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis. *Stem Cells International*, **2016**, Article ID: 3543678. <https://doi.org/10.1155/2016/3543678>
- [35] Patel, P., Sekiguchi, Y., Oh, K.H., *et al.* (2010) Smad3-Dependent and -Independent Pathways Are Involved in Peritoneal Membrane Injury. *Kidney International*, **77**, 319-328. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.436>
- [36] 樊敏, 刘伏友, 段绍斌, 等. PI3K/AKT 信号通路在 TGF β 1 致人腹膜间皮细胞转分化中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(5): 672-675.
- [37] Guo, Y., Wang, L., Gou, R., *et al.* (2020) Noncoding RNAs in Peritoneal Fibrosis: Background, Mechanism, and Therapeutic Approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110385. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110385>
- [38] Morishita, Y., Yoshizawa, H., Watanabe, M., *et al.* (2016) MicroRNA Expression Profiling in Peritoneal Fibrosis. *Translational Research*, **169**, 47-66. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.10.009>
- [39] Gao, Q., Xu, L., Yang, Q., *et al.* (2019) MicroRNA-21 Contributes to High Glucose-Induced Fibrosis in Peritoneal Mesothelial Cells in Rat Models by Activation of the Ras-MAPK Signaling Pathway via Sprouty-1. *Journal of Cellular*

- lar Physiology*, **234**, 5915-5925. <https://doi.org/10.1002/jcp.26941>
- [40] Yang, L., Fan, Y., Zhang, X., *et al.* (2018) Role of miRNA-21/PTEN on the High Glucose-Induced EMT in Human Mesothelial Peritoneal Cells. *American Journal of Translational Research*, **10**, 2590-2599.
- [41] Ma, Y.L., Chen, F., Yang, S.X., *et al.* (2020) [Retracted] MicroRNA-21 Promotes the Progression of Peritoneal Fibrosis through the Activation of the TGF- β /Smad Signaling Pathway: An *in Vitro* and *in Vivo* Study. *International Journal of Molecular Medicine*, **45**, 1627. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4510>
- [42] Liu, H., Zhang, N. and Tian, D. (2014) MiR-30b Is Involved in Methylglyoxal-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Peritoneal Mesothelial Cells in Rats. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **19**, 315-329. <https://doi.org/10.2478/s11658-014-0199-z>
- [43] Sun, J. and Stathopoulos, A. (2018) FGF Controls Epithelial-Mesenchymal Transitions during Gastrulation by Regulating Cell Division and Apicobasal Polarity. *Development*, **145**, dev161927. <https://doi.org/10.1242/dev.161927>
- [44] Wu, J., Huang, Q., Li, P., *et al.* (2019) MicroRNA-145 Promotes the Epithelial-Mesenchymal Transition in Peritoneal Dialysis-Associated Fibrosis by Suppressing Fibroblast Growth Factor 10. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 15052-15067. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007404>
- [45] Zhang, Y., Sun, Q., Li, X., *et al.* (2018) Apigenin Suppresses Mouse Peritoneal Fibrosis by Down-Regulating miR34a Expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 373-380. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.138>
- [46] Che, M., Shi, T., Feng, S., *et al.* (2017) The MicroRNA-199a/214 Cluster Targets E-Cadherin and Claudin-2 and Promotes High Glucose-Induced Peritoneal Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2459-2471. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060663>
- [47] Liu, Y., Ma, Z., Huang, Z., *et al.* (2022) MiR-122-5p Promotes Peritoneal Fibrosis in a Rat Model of Peritoneal Dialysis by Targeting Smad5 to Activate Wnt/ β -Catenin Pathway. *Renal Failure*, **44**, 191-203. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2030360>
- [48] Li, J., Li, S.X., Gao, X.H., *et al.* (2019) HIF1A and VEGF Regulate Each Other by Competing Endogenous RNA Mechanism and Involve in the Pathogenesis of Peritoneal Fibrosis. *Pathology Research and Practice*, **215**, 644-652. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.022>
- [49] He, Q., Wen, L., Wang, L., *et al.* (2020) miR-15a-5p Suppresses Peritoneal Fibrosis Induced by Peritoneal Dialysis via Targeting VEGF in Rats. *Renal Failure*, **42**, 932-943. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1811123>
- [50] Li, X., Liu, H., Sun, L., *et al.* (2019) MicroRNA-302c Modulates Peritoneal Dialysis-Associated Fibrosis by Targeting Connective Tissue Growth Factor. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2372-2383. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14029>
- [51] Peinado, H., Olmeda, D. and Cano, A. (2007) Snail, Zeb and bHLH Factors in Tumour Progression: An Alliance against the Epithelial Phenotype? *Nature Reviews Cancer*, **7**, 415-428. <https://doi.org/10.1038/nrc2131>
- [52] Guo, R., Hao, G., Bao, Y., *et al.* (2018) MiR-200a Negatively Regulates TGF- β (1)-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Peritoneal Mesothelial Cells by Targeting ZEB1/2 Expression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **314**, F1087-F1095. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00566.2016>
- [53] Wei, X., Bao, Y., Zhan, X., *et al.* (2019) MiR-200a Ameliorates Peritoneal Fibrosis and Functional Deterioration in a Rat Model of Peritoneal Dialysis. *International Urology and Nephrology*, **51**, 889-896. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02122-4>
- [54] Chu, J.Y.S., Chau, M.K.M., Chan, C.C.Y., *et al.* (2019) miR-200c Prevents TGF- β 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Fibrogenesis in Mesothelial Cells by Targeting ZEB2 and Notch1. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **17**, 78-91. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.05.008>
- [55] Zhou, Q., Yang, M., Lan, H., *et al.* (2013) miR-30a Negatively Regulates TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Peritoneal Fibrosis by Targeting Snail. *The American Journal of Pathology*, **183**, 808-819. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.019>
- [56] Wang, Z., Zhou, Z., Ji, W., *et al.* (2020) Silencing of lncRNA 6030408B16RIK Prevents Ultrafiltration Failure in Peritoneal Dialysis via microRNA-326-3p-Mediated WISP2 Down-Regulation. *Biochemical Journal*, **477**, 1907-1921. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190877>
- [57] Wei, X., Huang, H., Bao, Y., *et al.* (2019) Novel Long Non-Coding RNA AV310809 Promotes TGF- β 1 Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Peritoneal Mesothelial Cells via Activation of the Wnt2/ β -Catenin Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **513**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.071>
- [58] Zhang, X.W., Wang, L. and Ding, H. (2019) Long Noncoding RNA AK089579 Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Peritoneal Mesothelial Cells by Competitively Binding to microRNA-296-3p via DOK2 in Peritoneal Fi-

brosis. *The FASEB Journal*, **33**, 5112-5125. <https://doi.org/10.1096/fj.201801111RR>

- [59] Fan, Y., Zhao, X., Ma, J., *et al.* (2021) LncRNA GAS5 Competitively Combined with miR-21 Regulates PTEN and Influences EMT of Peritoneal Mesothelial Cells via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 654951. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.654951>