

引用本文:蔡凤丹,杨海峰,林文秋,等.以反复心力衰竭及肾周感染为特征的免疫球蛋白 G4 相关疾病 1 例[J].安徽医药,2021,25(12):2466-2470.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.031.

◇临床医学◇



以反复心力衰竭及肾周感染为特征的免疫球蛋白 G4 相关疾病 1 例

蔡凤丹¹,杨海峰^{2a},林文秋^{2b},梁嘉华¹,陈雪吟¹,包崑^{2b}

作者单位:¹广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510403;²广州中医药大学第二附属医院,^a病理科,^b肾内科,广东 广州 510120

通信作者:包崑,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为中医药治疗肾脏疾病方向,Email:baokun@aliyun.com

摘要: **目的** 探讨免疫球蛋白 G4(IgG4)相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的临床表现、诊断和治疗。**方法** 回顾分析 2020 年 1 月广州中医药大学第二附属医院收治的 1 例 IgG4-RD 病人的临床资料,并结合文献进行探讨总结。**结果** 该 51 岁男性病人主要以反复心力衰竭及肾周感染为起病表现,经颌下肿物、肾活检穿刺确诊为 IgG4-RD,通过激素治疗后症状改善出院,经随访复查病人肌酐水平由 725 $\mu\text{mol/L}$ 降至 107 $\mu\text{mol/L}$,心脏射血分数由 68% 上升至 75%,提示病人心、肾功能均有所恢复未再复发。**结论** IgG4-RD 可累及多个器官损害,临床表现多样,容易混淆,诊断难度大,而反复心力衰竭发作亦可能作为 IgG4-RD 的早期起病表现,因此,在临床诊疗中应注意鉴别,减少误诊。

关键词: 自身免疫疾病; 心力衰竭; 肾周炎; 肾功能不全; 免疫球蛋白 G4 相关疾病; 感染; 心血管

Immunoglobulin G4-related disease characterized by recurrent heart failure and perirenal infection: A report of one case

CAI Fengdan¹, YANG Haifeng^{2a}, LIN Wenqiu^{2b}, LIANG Jiahua¹, CHEN Xueyin¹, BAO Kun^{2b}

Author Affiliations:¹The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510403, China; ^{2a}Department of Pathology, ^{2b}Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical manifestation, diagnosis and treatment of immunoglobulin G4 (IgG4) related disease (IgG4-RD). **Methods** A retrospective analysis was made of a case on IgG4-RD treated in The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine in January 2020, and a summary and discussion was also carried out based on literature review. **Results** The main manifestations of this 51-year-old male patient were recurrent heart failure and perirenal infection. The patient was confirmed to develop IgG4-RD by transmandibular mass and renal tissue biopsy. The symptoms were gradually improved after treatment with prednisone. Follow-up reexamination showed that the patient's blood creatinine level decreased from 725 $\mu\text{mol/L}$ to 107 $\mu\text{mol/L}$, and the cardiac ejection fraction rose from 68% to 75%, suggesting that the patient's heart and kidney function had recovered and no recurrence occurred. **Conclusions** This case suggests that IgG4-RD can involve multiple organ damages. The symptoms are so diverse that it is easy to get confused and difficult to make confirmed diagnosis. Recurrent heart failure may be an early manifestation of IgG4-RD, thus importance needs to be attached to differential diagnosis in clinical practice to reduce misdiagnosis.

Key words: Autoimmune diseases; Heart failure; Perinephritis; Renal insufficiency; Immunoglobulin G4-related diseases; Infection; Cardiovascular

免疫球蛋白 G4(IgG4)相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种免疫介导的纤维炎症性疾病,可累及多个器官,具体发病机制未明,其包含一系列特定的病理学、血清学和临床表现特征,早期诊断、及时治疗可有效避免 IgG4-RD 对受累器官产生不可逆的损害和严重并发症。本研究回顾分析 1 例以反复心力衰竭(心衰)及肾周感染为主要起病

表现的 IgG4-RD 的临床资料,并结合文献进行总结探讨如下。

1 临床资料

51 岁,男性,因“反复活动后胸闷气促,伴进行性加重及双下肢浮肿 2 月余”于 2020 年 1 月 11 日至广州中医药大学第二附属医院心血管科住院。既往有高血压病史 5 年及肾结石病史十余年,曾行左

侧输尿管切开取石术、右侧输尿管激光碎石术。2月前出现上述症状,于当地医院给予利尿等对症处理,症状稍有改善。此次再发入院,病人症见活动后胸闷气促明显,可平卧,双下肢浮肿。查体:左下肺可闻及少许湿性啰音,心率齐,心界左下扩大,双下肢中度凹陷性浮肿。实验室检查:血常规:血红蛋白 98 g/L;尿常规:白细胞 347.2 个/微升,尿潜血 1+,红细胞 13.9 个/微升,尿蛋白质±;血液生化:血肌酐 260 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白 32.6 g/L,钾离子 5.52 mmol/L,白蛋白/球蛋白(A/G):1.0;脑钠肽 376.2 ng/L。心电图:窦性心律,T波异常。全胸片:肺淤血并间质性水肿,心脏增大,两侧胸腔少量积液。心脏彩超:射血分数:68%,左心扩大,右房稍大;左室壁增厚;少量心包积液。泌尿系彩超:右侧输尿管上段扩张并右肾轻度积液,考虑远端梗阻可能,右肾集合系统及输尿管壁稍增厚、欠光滑,合并感染不排除。双肾+盆腔CT平扫:(1)双肾肿胀,双肾周多发渗出,考虑感染;左肾实质高密度影,考虑出血与复杂囊肿鉴别;双肾多发结石,双肾盂肾盏轻度扩张积液;(2)双侧输尿管上中段炎症,右侧为著,伴右输尿管上段轻度扩张积液;右侧输尿管上段局部管壁增厚。(3)右侧肾上腺区低密度影肿块(4.2 cm×3.3 cm),未除腺瘤。(4)心包、双侧胸腔少量积液,双肺下叶膨胀不全。

给予呋塞米利尿,倍他乐克、马来酸依那普利控制血压等内科治疗后,心衰症状有好转。根据影像学检查,因未排除肾梗阻,考虑有双侧肾脓肿、双侧肾积脓,遂转泌尿外科行双侧输尿管镜检+双J管置入术。术后于1月21日复查血肌酐 212 $\mu\text{mol/L}$,因症状改善,病人要求出院。

2020年2月24日病人再次因“呼吸困难、双下肢浮肿”入院,住院期间出现尿量进行性减少,尿量 20~700 mL/24 h,完善检查:尿蛋白质±,尿白细胞 63 个/微升,尿红细胞 2 547 个/微升;血肌酐 464 $\mu\text{mol/L}$;脑钠肽前体(NT-Pro BNP)7 467 ng/L;C反应蛋白(CRP)8.7 mg/L;心脏彩超:射血分数 75%,全心扩大,中量心包积液。泌尿系彩超:双肾及肾周回声异常,考虑肾脏感染声像。双肾实质弥漫性改变。双肾少量浑浊积液。胸部CT:右肺上叶、左肺下叶炎症,以双肺下叶为著并双肺膨胀不全,心包及双侧胸腔中量积液,纵隔多发淋巴结肿大。予以抗感染、利尿等处理,因反复心衰、肾衰难以改善,尿少,于2月26日至3月2日期间共行5次血液透析,并转入肾内科。再行相关检查:尿白细胞 1 607 个/微升,尿红细胞 1 890 个/微升,尿蛋白 2+,亚硝酸盐阳性;24 h尿蛋白定量:2 129 mg/24 h。中段尿培养提示:

近平滑念珠菌,氟康唑敏感。脑钠肽 694.5 ng/L。免疫六项:IgG 21.15 g/L(参考值范围为 7~16 g/L);CRP 7.4 mg/L;补体 C4 0.52 g/L(参考值 0.1~0.4 g/L)、补体 C3 未见异常;总免疫球蛋白 E(IgE)225 IU/mL。自免 16 项:抗核抗体:阳性,余阴性;血管炎抗体、血游离轻链、血清免疫固定电泳未见异常。腹部CT提示:双肾肿胀,双肾周多发渗出,考虑感染,较前明显;左肾实质高密度影,考虑出血与复杂囊肿鉴别同前;双侧尿路DJ管置入后改变;双肾多发结石。先后予头孢哌酮舒巴坦钠、亚胺培南西司他汀钠、氟康唑抗细菌联合抗真菌治疗,并继续维持性血液透析治疗。

至2020年3月19日病情仍未稳定。复查CT仍示双肾肿大、肾周病灶,考虑抗感染治疗效果不理想,予行肾周穿刺引流术。术中见双肾周中等偏低回声区,厚者约 3 cm,穿刺进入肾周后回抽仅少许暗红色凝固血块,无明显液体抽出,排除脓肿可能,考虑慢性出血引起。术后逐步停用抗生素,复查尿白细胞 2 112 个/微升,尿红细胞 17.2 个/微升,尿蛋白 2+,尿亚硝酸盐阳性。

3月21日,因病人自诉近期有右侧颌下、颈部淋巴结肿大,遂行颌下肿物穿刺活检术。颌下淋巴结病理提示颌下腺体萎缩,可见大量淋巴细胞、浆细胞浸润,显著纤维组织增生。免疫组织化学:IgG4(+),IgG(+),其中 IgG4+/IgG+细胞>60%,IgG4+细胞>100 个/高倍视野,病理诊断:符合炎症性病变,考虑为IgG4相关性硬化性颌下腺炎。

3月31日,再行肾穿刺活检术,肾组织病理:免疫荧光:冰冻切片标本未及肾小球。光镜检查:共检及肾小球 14 个,其中肾小球球性硬化 8 个,肾小球节段性硬化 0 个。肾小球新月体形成 0 个。肾小球系膜基质呈节段性轻微增多。毛细血管内皮细胞未见明显增生。毛细血管基底膜呈节段性空泡变性。肾小球内未见明显嗜复红蛋白沉积。肾小管上皮细胞呈弥漫性空泡变性及颗粒性,部分近曲小管上皮细胞坏死脱落。部分肾小管萎缩,肾间质轻度-中度纤维化,伴局灶性间质水肿,散在小灶状淋巴细胞、单核细胞和个别散在浆细胞。肾小动脉管壁增厚,伴管腔轻度狭窄。刚果红染色:阴性。送检组织中另见部分为肾被膜组织:见弥漫性纤维增生,部分区域水肿,伴有灶性或散在分布的淋巴细胞和浆细胞浸润,浆细胞浸润在局限较为显著,免疫组织化学染色结果:CD138(+),CD38(+),IgG(+),IgG4(>10 个/高倍视野)。病理诊断:(1)符合IgG4-RD病理特征——病变主要累及肾被膜和小灶累及肾实质。(2)局灶性肾小球硬化和小灶慢性肾

小管间质损伤。(3)合并急性肾小管间质损伤。

同时血清免疫球蛋白 IgG4 报告回复 20.8 g/L (参考值 0.05~1.54 g/L)。综合判断,病人 IgG4-RD 诊断明确,即开始给予甲泼尼龙 40 mg/d 静滴,出院时改泼尼松 40 mg/d 口服,后每周减量 5 mg/d 至停用激素。后病人无明显胸闷心悸,尿量逐渐增多,双下肢无浮肿,停止血液透析治疗。

2 结果

2020 年 5 月随访复查各项指标较前好转,如表 1 所示。胸片:双肺未见病变,主动脉型心;泌尿系彩超:双肾及肾周回声异常,考虑肾脏感染声像,双肾实质弥漫性改变,考虑肾功能损害声像,双肾少量积液;心脏彩超:射血分数 75%,全心扩大,少量心包积液。2020 年 8 月电话随访病人未诉复发。

3 讨论

IgG4-RD 是一种累及多器官的免疫介导的纤维炎症性疾病,目前确切患病率尚未清楚,据报道该病的日本患病率为 0.28~1.08 例/10 万人口^[1],略好发于老年男性,为女性 2~3 倍,但目前认为这一估值应该是严重低估实际患病率。随着对疾病认识的不断深入及全球认可标准的确立,应开展更为严谨的流行病学研究。

发病机制方面,目前 IgG4-RD 的发病机制仍未完全清楚,但目前越来越多证据认为该病为自身免疫性疾病,B 细胞、浆母细胞、T 淋巴细胞在发病过程起到重要作用。B 细胞、浆母细胞遇到某种抗原后引发 T 淋巴的局部免疫,产生成纤维细胞因子、 γ 干扰素细胞因子、转化生长因子- β 细胞因子,促进不同器官纤维化^[2]。

IgG4-RD 为多器官系统疾病,常表现为受累器官中亚急性包块或器官弥漫性肿大,病理多提示富含 IgG4+ 浆细胞的浸润及“席纹状”为特征的不同程度纤维化,伴血清 IgG4 升高^[3]。2012 年国际上首次公布了该病的综合诊断标准,使其诊断得以规范

化,2015 年发表了首个 IgG-RD 国际指南共识,对指导该病的临床实践有重要意义^[4]。据报道其累计括颌下腺(52%)、泪腺(33%)、腮腺(27%)、胰腺(41%)、胆管(19%)、胆囊(7%)、淋巴结(26%)、肾(13%)、肺(12%)、腹膜后(9%)等^[5],累及肾脏系统损害时称之为 IgG4-RKD (IgG4-related Kidney Disease)。

本例病人以反复心衰及肾周感染为主要起病表现,伴进行性的血肌酐升高,双肾 CT 提示肾周弥漫性肿大,经过颌下淋巴结及肾组织活检,方才明确诊断为 IgG4-RD。回顾分析本病例,起病之初以心血管系统损害及肾周感染为主要表现,导致临床在诊断上困惑甚久,故对此展开文献学习及讨论。

3.1 IgG4 相关性心血管疾病 目前相关文献报道的 IgG4-RD 合并的心血管系统损害有主动脉炎、动脉炎、炎性动脉瘤、心包炎,冠状动脉周围瘤^[6],这些并发症可能会恶化心脏的收缩和舒张功能。主动脉炎、主动脉周围炎是 IgG4-RD 血管病变的主要典型表现^[7]。Sakamoto 等^[8]报道超过 50% 冠状动脉狭窄病人中 IgG4 和可溶性白细胞介素-2 受体含量较高,提示 IgG4 相关免疫炎症与冠状动脉粥样硬化的发病机制有关。IgG4 相关的缩窄性心包炎病例较少,诊断主要依据影像学检查,胸部 CT 可见心包明显增厚,心导管插入术可见右心房右心室压力增大,但确诊主要依据心包切除术后病理活检^[6]。Horie 等^[9]发表了一例 IgG4-RD 自身免疫性胰腺炎合并心包增厚,表现为呼吸困难及双下肢水肿,伴有心包积液和胸腔积液,经胸部 CT 对比增强诊断合并 IgG4-RD 心包炎;Kabara 等^[10]报道了一例进行性劳力性呼吸困难,全身水肿和心包积液为表现,后通过心包积液细胞学检查确诊了 IgG4 相关缩窄性心包炎;Ibe 等^[11]报道了一例以右心衰竭为主要表现,后通过心包病理活检确诊 IgG4-RD 渗出性缩窄性心包炎。

表 1 以反复心力衰竭及肾周感染为特征的免疫球蛋白 G4 相关疾病 1 例治疗期间实验室检查结果

检验指标	2020 年 1 月	2020 年 2 月	2020 年 3 月	治疗后复查	
				2020 年 4 月	2020 年 5 月
尿蛋白	±	±	2+	阴性	阴性
白细胞计数/(个/微升)	347.2	63.0	1 607.0	未查	11.0
亚硝酸盐	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性
中段尿培养	未查	未查	近平滑念珠菌	阴性	未查
血红蛋白/(g/L)	98	未查	98	未查	104
血肌酐/(μ mol/L)	260	464	725	117	107
血白蛋白/(g/L)	32.6	34.3	31.7	未查	38.0
脑钠肽/(ng/L)	376.2	231.0	694.5	未查	未查
血 IgG4/(g/L)	未查	未查	20.8	14.0	7.6

IgG4相关性心血管疾病的诊断标准尚未明确,其临床症状也缺乏特异性。据报道,除符合IgG4-RD表现之外,在实验室指标上,IgG4累及心血管损害时常伴有血沉,CRP,血清IgG、IgG4、IgE的升高,IgG4通常 ≥ 1.35 g/L,抗核抗体(+),A/G比例降低。病理学活检是其目前最重要的诊断依据,但是由于活检难度及风险,多先进行¹⁸F-FDG-PET检查发现炎症部位再行病理学活检^[6]。有报道提出心包积液细胞学检查IgG4+浆细胞的浸润有助于诊断^[10]。

本病例报告的早期心脏受累的表现,与既往所报道的IgG4-RD相关心血管病变表现不同。该病人为中青年男性,既往无相关心血管病史,发病时间较短,以反复活动后胸闷气促,伴双下肢浮肿为主要表现,入院心电图提示心肌缺血,心脏彩超表现为全心扩大,心包积液明显,经治疗后心功能、心包积液明显改善,由此,是回顾病史后考虑IgG4-RD累及心血管系统损害可能的主要原因,但病人无缩窄性心包炎以右心衰竭为主的全身循环瘀血表现如颈静脉怒张、肝脾肿大等,影像学亦无心包增厚,其胸片提示的心包积液合并肺淤血考虑为左心衰竭的表现,但病人未能完善冠状动脉造影和心包积液的细胞学检查,未能明确是否具有IgG4-RD累及心血管系统损害,故其影响机制也有待进一步探究。

3.2 IgG4升高相关感染性疾病 IgG4-RKD最常见的表现为IgG4相关的小管间质性肾炎、膜性肾病和IgG4相关的后腹膜性尿路梗阻继发的梗阻性肾病^[4]。IgG4-RD的泌尿系统损害可导致急性肾损伤,乃至进展为慢性肾功能不全^[12]。2011年日本肾脏病学会提出IgG4-RKD诊断标准^[13]:(1)肾损伤表现如尿化验异常或尿标记物或肾功能减退,同时伴血清IgG升高、低补体血症或血清IgE升高;(2)肾脏影像学异常(增强CT检查示多发性低密度灶、弥漫性肾脏增大、血管稀少的单个团块、肾盂表面规则的肾盂壁肥厚);(3)血清IgG4升高(IgG4 ≥ 135 mg/dl);(4)肾脏组织学表现(密集的淋巴浆细胞浸润,IgG4+浆细胞 >10 /高倍镜视野或IgG4+/IgG+ $>40\%$);(5)肾外器官的组织学表现:密集的淋巴浆细胞浸润,IgG4+浆细胞 >10 /高倍视野(和)IgG4+/IgG+浆细胞 $>40\%$ 。有研究表明IgG4-RKD除肾脏受累外,均有1个以上的泌尿系统之外的脏器受累,平均受累器官的数量为 (4.38 ± 1.55) 个^[14]。

本病例肾活检结果符合IgG4-RD病理特征,但有意思的是,病变主要累及部位为肾被膜,而肾实质除了邻近被膜区域有小灶累及外,大部分肾实质区域并无IgG4相关间质性肾炎表现。所以认为合

并的急性肾小管损伤可能是导致本病例急性肾衰的主要原因。进一步推测,肾被膜显著炎症和增生,继发性加重肾梗阻、影响肾血供,肾缺氧缺血,可能是合并急性肾小管损伤的一种潜在机制。

在临床上,IgG4-RD和感染性疾病的鉴别常常存在困难。一方面,真菌以及寄生虫等各种病原微生物感染都可以导致IgG4阳性浆细胞浸润和或血清IgG4浓度升高,出现类似IgG4-RD的临床表现;另一方面,IgG4-RD相对罕见,临床特征也可能类似于感染性疾病,导致IgG4-RD被误诊。

但是,本病例的特殊之处在于同时存在肯定的IgG4-RD和感染性炎症(经过病理和实验室检查证实)。两种疾病的叠加的机制推测:IgG4-RD主要累及肾被膜,导致肾周结缔组织增生,肾实质压迫、血液受阻,缺血缺氧,加上本例病人基础病:肾结石和梗阻,导致继发性感染性炎症。本例病人早期因肾脏CT表现及尿培养的结果被误考虑为梗阻引起肾积脓,予行双侧输尿管镜检+双J管置入术后,病人之后仍出现血肌酐进行性地升高,抗感染治疗效果不佳,提示我们未排除合并其他肾脏活动病变。当感染合并IgG4-RD时不解决原发因素,则单纯的抗菌治疗效果不佳,病情出现反复、进展甚至加重可能。

所以,既往大家都关注于IgG4相关的小管间质性肾炎、膜性肾病等特征性的病变,是否忽视了IgG4-RD也是导致尿路或肾周感染诱因的可能,这是值得反思的。当感染合并IgG4-RD表现如器官肿胀和炎性渗出、血清IgG4升高,却没有感染性疾病的症状如发热等表现,单纯抗感染无效时应考虑免疫相关性IgG4-RD,反之亦然。总之,目前尚无有效方法可帮助鉴别IgG4免疫性疾病与感染模拟的IgG4升高,需要更多类似病例的归纳总结或研发新的实验室指标帮助判断。

其他方面,该病人颌下淋巴结肿大,与既往报道相同。当病人出现无症状性淋巴结肿大,伴或不伴有该综合征的其他临床或实验室异常,都必须视为一个IgG4-RD警钟^[15-16]。病人最终因行淋巴结及肾活检病理最终确诊,提示我们临床与病理综合判断的重要性^[17-18],须及时对受累部位进行组织病理活检。早期诊断、及时治疗对避免受累器官的不可逆损害和严重并发症至关重要。

本研究报告了1例早期以反复心衰及肾周感染为主要起病表现,与既往文献报道的IgG4-RD表现存在不同,症状表现较混淆,加重诊断难度,造成疾病诊断延误,在临床中应引起注意,应对该类疾病仔细进行诊断及评估。

参考文献

- [1] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1):1-14.
- [2] KAMEKURA R, TAKAHASHI H, ICHIMIYA S. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(1):9-15.
- [3] KAMISAWA T, ZEN Y, PILLAI S, et al. IgG4-related disease [J]. Lancet, 2015, 385(9976):1460-1471.
- [4] ZHENG K, TENG F, Li X-M. Immunoglobulin G4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Chronic Dis Transl Med, 2017, 3(3):138-147.
- [5] BRITO-ZERÓN P, RAMOS-CASALS M, BOSCH X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(12):1203-1210.
- [6] 吴学芬, 苏玉莹, 王晨琼, 等. 免疫球蛋白 G4 相关性心血管疾病[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12):1103-1107.
- [7] STONE JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1):88-94.
- [8] SAKAMOTO A, ISHIZAKA N, IMAI Y, et al. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 602-603.
- [9] HORIE K, TADA N, YAMAGUCHI K, et al. Immunoglobulin G4-related constrictive pericarditis identified by cytological examination of pericardial effusion: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1):359.
- [10] KABARA M, NAKAGAWA N, CHINDA J, et al. Diagnosis of IgG4-related systemic disease by cytology of large pericardial effusion with fine needle aspiration[J]. Int J Cardiol, 2011, 148(3): 392-393.
- [11] IBE T, NAKAMURA T, TANIGUCHI Y, et al. IgG4-related effusive constrictive pericarditis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(6):707.
- [12] RAISSIAN Y, NASR SH, LARSEN CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(7):1343-1352.
- [13] KAWANO M, SAEKI T, NAKASHIMA H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease [J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(5):615-626.
- [14] 陈昱, 郑可, 叶文玲, 等. IgG4 相关性泌尿系统损害的临床特点分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(1):7-12.
- [15] 姚启凤, 徐子涵, 常文静, 等. IgG4 相关性淋巴结病的诊治与鉴别诊断要点[J]. 安徽医药, 2019, 23(11):2121-2124.
- [16] WICK MR, O'MALLEY DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: diagnosis & differential diagnosis [J]. Semin Diagn Pathol, 2018, 35(1):61-66.
- [17] 赵丽丽, 刘霞, 王荣, 等. IgG4 相关疾病的临床病理分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(4):306-310, 401.
- [18] 耿聆, 丁素玲. IgG4 相关疾病临床病理分析及研究进展[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(5):379-381.

(收稿日期:2020-09-07, 修回日期:2020-11-03)

引用本文: 尚念红. 微小 RNA-7-5p 靶向调节锌指蛋白核转录因子 4 基因抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖和诱导凋亡的体外研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(12):2470-2474. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.032.

◇临床医学◇



微小 RNA-7-5p 靶向调节锌指蛋白核转录因子 4 基因抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖和诱导凋亡的体外研究

尚念红

作者单位: 新汶矿业集团莱芜中心医院肿瘤科, 山东 济南 271100

摘要: **目的** 探讨微小 RNA(miR)-7-5p 对口腔鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡及锌指蛋白核转录因子 4(KLF4) 基因表达调控的影响。**方法** 研究起止时间为 2018 年 3—10 月。实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-7-5p 在人正常口腔黏膜成纤维细胞 hOMF 及口腔鳞状细胞癌细胞 SCC25、Cal127 和 Tca8113 中的表达量。将 miR-7-5p 模拟物(miR-7-5p mimics)及阴性对照序列(mimics Control)分别转染至 SCC25 细胞, 分为三组: Control 组(未转染的 SCC25 细胞)、NC 组(转染 mimics Control 的 SCC25 细胞)、miR-7-5p 组(转染 miR-7-5p mimics 的 SCC25 细胞)。以 qRT-PCR 检测 miR-7-5p 在 SCC25 细胞中的转染效果; MTT 法检测 miR-7-5p 对 SCC25 细胞增殖的影响; 流式细胞术检测 miR-7-5p 对 SCC25 细胞凋亡的影响; 通过双荧光素酶报告基因实验、qRT-PCR 和蛋白质印迹法(Western blotting)检测 miR-7-5p 对 KLF4 的靶向关系。**结果** miR-7-5p 在 3 种口腔鳞状细胞癌细胞 SCC25、Cal127 和 Tca8113 中的表达量[(0.21±0.02)、(0.43±0.04)、(0.48±0.05)]明显低于人正常口腔黏膜成纤维细胞 hOMF(1.00±0.09)($P<0.05$); 转染 miR-7-5p mimics 能够上调 SCC25 细胞中 miR-7-5p 的表达($P<0.05$); miR-7-5p 过表达能够明显抑制 SCC25 细胞增殖能力[Control 组、NC 组 72 h 吸光度(1.43±0.13)、(1.46±0.15)比 miR-7-5p 组(0.81±0.09)]($P<0.05$), 并诱导细胞凋亡[Control 组、NC 组 凋亡率(9.48±2.65)%、(10.21±3.02)%比 miR-7-5p 组(24.41±8.15)%]($P<0.05$); 双荧光素酶报告基因实验结果表明 miR-7-5p 过表达可抑制 KLF4-Wt 报告基因载体细胞相对荧光活性; qRT-PCR 和 Western blotting 进一步证