

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01365

• 综述 •

MicroRNA 在肾脏缺血再灌注损伤中的研究进展

李和文¹, 王嘉锋², 于光^{1*}

1. 第二军医大学长海医院肾内科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] MicroRNA(miRNA)是一类通过作用于靶基因 mRNA 发挥转录后基因调控活性的小分子非编码 RNA,参与生物体内各种基本的生物学进程,它的异常表达与疾病的发生发展密切相关。近期的研究证实,肾脏缺血再灌注损伤(IRI)后多种 miRNA 异常表达,可能参与了肾脏 IRI 过程的调控。miRNA 可调控内皮细胞、树突状细胞和巨噬细胞中炎性介质的合成与分泌,从而影响肾脏 IRI 过程的炎症反应。同时,也有 miRNA 作用于凋亡与增殖相关基因,从而调控 IRI 时肾小管上皮细胞的凋亡与增殖。miRNA 还可诱导内皮祖细胞的聚集,从而促进损伤肾组织的血管生成与修复。细胞外的研究显示,miRNA 在血清和尿液中的即时变化可能反映了肾脏 IRI 的损伤程度。因此,miRNA 可能会成为肾脏 IRI 的一种新的生物学标记物和潜在的治疗靶点。

[关键词] 微 RNAs;再灌注损伤;急性肾损伤;生物学标记

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)12-1365-06

Role of microRNAs in renal ischemia-reperfusion injury: an update

LI He-wen¹, WANG Jia-feng², YU Guang^{1*}

1. Department of Nephrology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding RNA which exert post-transcriptional gene regulation activity by targeting messenger RNAs. miRNAs have been found involved in a great variety of fundamental biological processes, and deregulation of miRNAs is known to be closely related to morbidity. Recent studies have confirmed that several miRNAs were differentially expressed after renal ischemia-reperfusion injury (IRI), and some of them might be involved in IRI regulation. miRNAs can influence the expression of inflammatory mediators in endothelial cells, dendritic cells and macrophages, and thus regulate inflammatory response during renal IRI. miRNAs might also influence genes related to apoptosis and proliferation, and thus regulate apoptosis and proliferation of tubular epithelial cells. miRNAs could also induce accumulation of endothelial progenitor cells in renal tissue and facilitate angiogenesis and injury repair. Extracellular studies have also showed that instant change of some miRNAs in serum and urine might reflect the degree of renal IRI. Therefore, miRNAs might serve as new biomarkers as well as potential therapeutic targets for renal IRI.

[Key words] microRNAs; reperfusion injury; acute kidney injury; biological markers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(12):1365-1370]

缺血的组织或器官如心、脑、肝、肾、小肠等缺血后重新获得血供时,不仅没有使组织器官的功能恢复,反而加重了功能代谢障碍及结构破坏的现象被称为缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)^[1]。肾脏 IRI 是造成住院患者急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的主要因素,休克、脓毒

症、肾动脉狭窄、冠状动脉旁路移植术或肾移植术等都可以通过肾脏 IRI 诱发 AKI,致死率与致残率均较高^[2-3]。肾脏 IRI 可导致肾小管间质性炎症、细胞凋亡与坏死、细胞修复能力减弱,也可以通过激活免疫应答反应导致组织损伤^[4-5]。目前,肾脏 IRI 的病理生理过程已经得到广泛的研究,但是具体机制仍

[收稿日期] 2013-05-31

[接受日期] 2013-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81372038),上海市卫生局科研课题(2009115)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81372038) and Scientific Grant of Shanghai Health Bureau (2009115)。

[作者简介] 李和文, 硕士生。E-mail: lhw282926012@qq.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161417, E-mail: yug88808@126.com

未明确,而对肾脏 IRI 的治疗也仅限于支持性治疗,如持续血液净化治疗。

MicroRNA(miRNA)是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,由 20~25 个核苷酸组成,可与靶基因 mRNA 3'端非编码区(untranslated region, UTR)完全或不完全结合在转录后水平,使其降解或抑制蛋白合成。miRNA 在物种进化过程中相当保守,只在特定的组织和发育阶段表达,miRNA 的组织特异性和时序性决定组织及细胞的功能特异性,这表明 miRNA 在细胞生长和发育过程中起多种调节作用。它的大致产生过程如下:细胞内编码 miRNA 的基因首先在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录出长度为几百个核苷酸的初级转录物 pri-miRNA,然后在 RNA 聚合酶 III-Drosha 的作用下进一步被加工成为只含 60~70 个核苷酸具有茎环结构的 miRNA 前体——pre-miRNA,转运蛋白 exportin-5 识别其突出于 3'端的标志并与其结合,并依赖 Ran-GTP 将其转运至细胞质。在另一种核糖核酸酶(RNase) III 家族成员 Dicer 酶的参与下,miRNA 前体加工形成 miRNA;miRNA* (miRNA* 为 miRNA 的反义链)。然后在解旋酶的作用下,最终形成成熟的单链 miRNA(多数为 miRNA,miRNA* 通常被降解),进入核蛋白复合体并参与形成 RNA 诱导的沉默复合体(miRISC),从而发挥生物学作用。生物体内,miRNA 的特异性不强,往往一个 miRNA 作用于多个靶基因,包括转录因子、细胞因子、受体等,仅占人类基因 1%的 miRNA 可能调控 30%以上其他基因的表达,多个 miRNA 也可以共同调控一个靶基因的表达。因此,miRNA 与靶基因之间组成了一个复杂的调控网络^[6]。近年来,miRNA 在多个领域的研究,尤其是肿瘤诊治方面,被证明是一种潜在的新型诊治工具。

1 miRNA 在肾脏 IRI 的调控机制

近来,众多的研究表明 miRNA 参与 IRI 引起的细胞凋亡^[7]、纤维化^[8]、上皮-间质转化^[9]以及 Toll 样受体(TLR)信号通路^[10]。例如在心脏 IRI 损伤中已证实,miRNA(miR)-1 可加重心脏 IRI 损伤^[11],而 miR-2、miR-214 等则可缓解心脏损伤程度^[12-13]。肾脏 IRI 中 miRNA 的作用也获得了国内外学者的广泛关注,Wei 等^[14]特异性敲除小鼠近端肾小管细

胞 *Dicer* 基因后,发现这些小鼠肾皮质中有 139 个(80.3%) miRNA 表达减少,28 个(16.2%) miRNA 表达增强,但其肾脏的功能和组织结构却维持正常;而且这些小鼠对肾脏 IRI 的抵抗力也明显增强,其组织损伤和细胞凋亡、肾功能状况和存活率都明显高于野生型小鼠。这些证据表明,*Dicer* 基因和相关 miRNA 能够导致或加重肾脏 IRI 后的 AKI。Godwin 等^[15]和 Shapiro 等^[16]研究了 C57BL/6 小鼠单侧肾脏 IRI 后 miRNA 的表达谱,发现 9 个 miRNA(miR-21、miR-20a、miR-146a、miR-199a-3p、miR-214、miR-192、miR-187、miR-805、miR-194)出现差异性表达;而且进一步证实这种现象在免疫缺陷小鼠中同样存在,表明这些 miRNA 表达的变化与淋巴细胞浸润无关。其他研究也进一步表明 miRNA 在肾脏 IRI 和修复过程中扮演了至关重要的角色。

1.1 miRNA 与肾脏 IRI 的炎症反应 肾脏遭受缺血再灌注可激活内皮细胞表达黏附分子,促进树突状细胞介导的免疫反应,并诱导中性粒细胞激活和炎症反应,激活的内皮细胞、免疫细胞和血小板可释放大量的促炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、 γ 干扰素(IFN γ)和血小板激活因子(PAF)等,最终导致再灌注肾的微循环障碍,出现无复流现象,使原有的肾缺血损伤不断加重^[17]。miRNA 可以通过多种途径参与肾脏 IRI 炎症反应的调控,例如,miRNA-494 介导细胞凋亡和坏死,Lan 等^[18]在小鼠肾 IRI 模型中发现,过表达的 miRNA-494 可以作用于激活转录因子 3(ATF3)的 3'UTR,使 ATF3 的水平明显下降,诱导产生各种炎性介质或黏附分子(如 IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 和 P 选择素等),并增加肾脏 IRI 后的细胞凋亡,使肾功能进一步降低;他们还证实 NF- κ B 的激活介导了这一促炎反应。Zager 等^[19]在肾脏 IRI 引起的尿毒症模型中观察 IRI 后抑炎因子 IL-10 mRNA 表达量增加,但 IL-10 蛋白水平却下降,这说明其在转录后水平被抑制,而这种抑制很可能是由于尿毒症环境影响近端肾小管上皮细胞 miRNA 表达引起。随后的基因芯片分析也提示至少有 69 种 miRNA 出现差异性表达,虽然未能直接证明 miRNA 表达谱的改变导致了 IL-10 表达水平的降低,但至少表明尿毒症环境可以直接影响 miRNA 的表达、mRNA 的翻译以及基因转录。当然,这种变化之间

的关联有待进一步研究。

树突状细胞和巨噬细胞是肾脏 IRI 过程中免疫反应与炎症反应至关重要的发起者,广泛存在于肾脏,可通过产生促炎细胞因子和其他可溶性炎症介质直接诱导再灌注后炎症反应,也可以通过激活效应 T 细胞及 NK 细胞间接参与^[20]。NF- κ B 上游的 TLR4 信号通路在肾脏 IRI 时上述细胞的改变中也扮演着重要角色。许多 miRNA 通过 TLR 信号通路促进巨噬细胞的成熟,而 TLR 和 IFN- β 又可以通过 NF- κ B 与 JNK 途径刺激 miRNA 的表达。如 miR-146a 可以通过靶基因 *IRAK1* 和 *TRAF6* 负向调控 NF- κ B, 诱导 TLR 信号转导通路相关因子的下调,防止炎症级联反应放大并参与 IRI 的修复^[21]。*TNF- α* 是 miR-125b 靶基因,而 miR-125b 的下调也负反馈调节巨噬细胞介导的炎症反应^[22]。还有一些 TLR 配体也可以通过髓样分化因子 88(MyD88)或 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)信号通路增加 miR-155 的表达,如脂多糖(LPS)可以诱导 miR-155 上调刺激巨噬细胞产生 *TNF- α* ^[23]。同时,miR-155 也调控树突状细胞的抗原呈递作用,miR-155 基因敲除的小鼠无法诱导有效的 T 细胞活化^[21]。另外,在肾脏 IRI 后,巨噬细胞的持续激活也可以诱导 miR-805 表达进行性下降,但机制尚不明确^[15]。这些研究表明,多种 miRNA 可以通过调节树突状细胞和巨噬细胞功能参与调节肾脏 IRI。

此外,Muratsu-Ikeda 等^[24]发现氧化应激和内质网应激都能诱发体外 IRI 模型中 HK-2 肾小管细胞株 miRNA 表达谱改变,其中 miR-205 的减少导致细胞对氧化应激和内质网应激的敏感性增加。miR-205 可以通过抑制 *EGLN2* 的表达降低细胞内活性氧(ROS)成分,减轻氧化应激和内质网应激对肾脏细胞的损伤。

1.2 miRNA 与肾脏 IRI 的细胞凋亡和增殖 肾脏 IRI 的一个特点是肾小管上皮细胞坏死、凋亡、增殖和纤维化。已证实 miR-21 可以通过抑制 *Spry1* 基因激活 ERK-MAPK 信号通路,导致心肌损伤后的间质纤维化^[8],而 ERK-MAPK 信号通路在肾脏 IRI 中也发挥着至关重要的作用^[25]。此外,miR-21 还可以作用于靶基因——程序性细胞死亡因子 4(PDCD4),诱导细胞快速增殖,发挥抗凋亡作用^[26]。Godwin 等^[15]发现,在 IRI 后肾小管上皮细胞

miR-21 表达上调,同时伴有 PDCD4 的下调和 Bcl-2 的上调,抑制 miR-21 的表达后细胞凋亡明显增加,而过表达 miR-21 则使细胞凋亡显著减少。因此,他们认为 miR-21 很可能通过靶基因 *PDCD4* 和 *Bcl-2* 调节肾小管上皮细胞的增殖,从而防止细胞凋亡;同时也指出,单纯的 miR-21 过表达并不足以防止缺血后细胞死亡,可能还有其他 miRNA 与 miR-21 协同作用。

TGF- β 在肾脏损伤,尤其是其纤维化过程中扮演着关键的角色。在肾脏 IRI 模型中,TGF- β 信号转导通路的激活可以诱发肾小管上皮细胞 miR-21 高表达,且此种高表达通过外源性而非小管上皮细胞本身的 TGF- β 信号实现。Godwin 等^[15]认为,在肾脏,非肾小管上皮细胞源性的 TGF- β 信号上调肾小管上皮细胞 miR-21 的表达,参与 IRI 后肾小管间质纤维化。此外,在糖尿病肾病患者,TGF- β 信号通路可以激活 miR-192 作用于靶基因 *SIP1*(Smad-interacting protein 1),诱导胶原蛋白表达^[27]。随后的研究也证实,肾脏 IRI 时,miR-192 的表达可以随着 TGF- β 的信号发生改变^[15]。

此外,miR-20a 也可以通过调节 E2F 转录因子的翻译,与 miR-21 共同阻止 IRI 造成的细胞凋亡,诱导细胞增殖和修复^[28]。miR-199a-3p 可以通过 ERK2 和原癌基因 *MET* 抑制细胞增殖和凋亡^[29],在卵巢癌细胞可以下调靶基因 *IKK β* 的表达,改善炎症环境,在心肌细胞缺氧后,也可以通过低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)聚集减少细胞凋亡^[30]。在肾脏,缺氧后过表达的 miR-199a-3p 可能抑制造成小管损伤的炎症反应和 ERK-MAPK 信号^[31]。肾脏 IRI 后,miR-214 也可以通过靶基因 *PTEN* 负向调节 AKT 信号通路,从而促进细胞增殖和生存^[32]。

1.3 miRNA 与肾脏 IRI 的细胞修复 内皮祖细胞(EPC)是一种循环来源的骨髓源前体细胞,能够减弱机体的组织损伤并诱导再生。在慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者中,内皮祖细胞的缺乏和功能障碍将加剧肾脏微血管损伤^[33]。肾脏 IRI 时,内皮祖细胞聚集,并通过诱导分泌促血管生成因子参与组织修复。此外,它还可以通过旁分泌机制释放富含 miRNA 的微泡(microvesicles,MVs)调节血管生成、细胞的增殖和凋亡。肾脏 IRI 后静

脉注射 MVs 可以定植于管周毛细血管网和小管细胞内,增强肾小管细胞的增殖,减少细胞凋亡和白细胞浸润,从而预防肾小管上皮细胞的功能损伤和形态改变。MVs 也能通过抑制毛细血管减少、肾小球硬化和肾小管间质纤维化预防慢性肾脏损害的进展。而经过 RNase 处理或者敲除内皮祖细胞 *Dicer* 基因,非特异性地减少 MVs 内 miRNA 后,这种肾脏保护的效应将消失。同样,通过 miRNA 拮抗剂特异性地转染抑制促血管生成的 miR-126 和 miR-296 的表达也能达到同样的效果^[35]。这说明,来源于内皮祖细胞的 MVs 是通过其中的 miRNA 保护缺血性肾脏的急性损伤,这些 miRNA 可以增强 IRI 后肾脏细胞的再生能力。

HIF 是细胞低氧应激反应中的关键因子,可以诱发大量适应性反应以利于细胞在低氧条件下生存。肾脏组织缺血后,HIF-1 α 可以通过促进基因表达的变化参与微血管生成和组织修复。有实验证明,抑制大鼠体内 HIF-1 α 的表达,肾脏 IRI 将明显加重^[36]。Loscalzo^[37] 发现 miRNA 参与了 HIF-1 α 调节细胞对缺氧的反应,如 miR-210、miR-373 等。Aguado-Fraile 等^[38] 进一步观察到,无论体内或是体外模型,肾小管上皮细胞的缺血缺氧都能通过 HIF-1 α 的聚集诱导 miR-127 的高表达,通过 miR-127 保持细胞与细胞、细胞与基质间的黏附连接,有利于维护缺血后黏着斑复杂装配和紧密连接的完整性。以上作用可能通过 miR-127 作用于靶基因驱动蛋白家族成员 3b (KIF3B) 参与细胞贩运来完成。说明 HIF-1 α 可以调控 miRNA 的表达,对肾脏 IRI 产生保护性应答反应。

缺血预处理能够有效保护肾脏 IRI,但其机制仍不明确。Xu 等^[39] 发现,缺血预处理后可以同时观察到 HIF-1 α 的激活和 miR-21 高表达;并在氯化钴诱导 HIF-1 α 激活时,miR-21 水平也明显增加,而抑制 HIF-1 α 表达,miR-21 水平则显著下降。这表明缺血预处理可能通过 HIF-1 α 的激活上调 miR-21 的表达,减轻肾脏 IRI。此外,Liu 等^[40] 也发现 miR-210 的上调可靶向激活血管内皮生长因子(VEGF)信号转导通路,进而调节肾脏血管再生,从而缓解肾脏损伤。

2 miRNA 在肾脏 IRI 中的诊断意义

近年来发现一些新的生物标记物可以用于缺血

性 AKI 的早期诊断,如 NGAL、KIM-1、IL-18 等。然而,使用这些标记物监测 AKI 仍然存在一些问题,如表达的稳定性不强,可能随着尿液物理化学性质的改变发生变化,不能很好地反映肾脏损伤程度和恢复的水平等,这些局限性使得它们不能广泛地用于缺血性 AKI 的监测。而 miRNA 不仅参与调控各种疾病的病理过程,其表达模式本身也是用于疾病诊断的实用工具。它在肾脏疾病诊断中有以下优势:(1)它的高度保守性保证其能稳定地出现于血清或尿液中;(2)它的组织特异性、时序性,以及不同病理生理状况下的差异性表达能准确、及时地反映各种肾脏疾病的发生发展;(3)目前 miRNA 检测技术日趋成熟,且尿液中 miRNA 含量丰富,检测简单易行。Wang 等^[41] 研究了小鼠的肾脏 IRI 模型中 miRNA 表达的变化,发现其尿液中很容易检测到 miR-10a 和 miR-30d,并且 miR-10a 和 miR-30d 的表达水平与肾脏的组织病理学损伤程度显著相关。与尿素氮(BUN)相比,尿 miR-10a、miR-30d 的水平能更敏感地反映 IRI 造成的 AKI。Lorenzen 等^[42] 对比了 AKI 患者、急性心肌梗死患者和健康人群中循环 miRNA 的表达,发现 AKI 患者血清中 miR-16 和 miR-320 水平明显下降,而 miR-210 水平则相对上升。他们认为 miR-210 可以作为一个独立因素预测 AKI 患者的病死率。Lan 等^[18] 也证实,在肾脏 IRI 模型中,尿 miR-494 水平的升高明显快于血清肌酐的上升。临床上,AKI 患者的尿 miR-494 水平可高于正常人 60 倍。总之,各种在肾脏 IRI 过程中出现差异性表达的 miRNA 都可能成为我们要寻找的新的生物学标记物。

3 小结

miRNA 在肾脏 IRI 中的作用受到越来越多学者的关注,但是迄今为止,尚未找到一种 miRNA 可以作为新的药物作用靶点。而不同研究中肾脏 IRI 后 miRNA 的表达谱变化也不尽相同,这可能与实验模型和分析方法的差异有关。如何克服这些差异并找到其中的特异性 miRNA 将是未来的努力方向。同时,对 miRNA 及其靶基因病理生理学作用的逐步深入理解,可能为肾脏 IRI 发病机制的研究提供一个全新的视角,从而开创一种肾脏 IRI 的新型诊疗方案。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 卢建, 余应年, 吴其夏. 新编病理生理学[M]. 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 197.
- [2] Safian R D, Textor S C. Renal-artery stenosis[J]. N Engl J Med, 2001, 344: 431-442.
- [3] Schrier R W, Wang W. Acute renal failure and sepsis[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 159-169.
- [4] Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre J V. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells[J]. J Clin Invest, 1994, 93: 2175-2188.
- [5] Humphreys B D, Valerius M T, Kobayashi A, Mugford J W, Soeung S, Duffield J S, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2: 284-291.
- [6] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116: 281-297.
- [7] Ren X P, Wu J, Wang X, Sartor M A, Qian J, Jones K, et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20[J]. Circulation, 2009, 119: 2357-2366.
- [8] Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Busse M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456: 980-984.
- [9] Gregory P A, Bracken C P, Bert A G, Goodall G J. MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Cycle, 2008, 7: 3112-3118.
- [10] Taganov K D, Boldin M P, Chang K J, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 12481-12486.
- [11] Pan Z, Sun X, Ren J, Li X, Gao X, Lu C, et al. miR-1 exacerbates cardiac ischemia-reperfusion injury in mouse models[J]. PLoS One, 2012, 7: e50515.
- [12] Aurora A B, Mahmoud A I, Luo X, Johnson B A, van Rooij E, Matsuzaki S, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca²⁺ overload and cell death[J]. J Clin Invest, 2012, 122: 1222-1232.
- [13] Qin Y, Yu Y, Dong H, Bian X, Guo X, Dong S. MicroRNA 21 inhibits left ventricular remodeling in the early phase of rat model with ischemia-reperfusion injury by suppressing cell apoptosis[J]. Int J Med Sci, 2012, 9: 413-423.
- [14] Wei Q, Bhatt K, He H Z, Mi Q S, Haase V H, Dong Z. Targeted deletion of *Dicer* from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21: 756-761.
- [15] Godwin J G, Ge X, Stephan K, Jurisch A, Tullius S G, Iacomini J, et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 14339-14344.
- [16] Shapiro M D, Bagley J, Latz J, Godwin J G, Ge X, Tullius S G, et al. MicroRNA expression data reveals a signature of kidney damage following ischemia reperfusion injury[J]. PLoS One, 2011, 6: e23011.
- [17] Kinsey G R, Li L, Okusa M D. Inflammation in acute kidney injury[J]. Nephron Exp Nephrol, 2008, 109: e102-e107.
- [18] Lan Y F, Chen H H, Lai P F, Cheng C F, Huang Y T, Lee Y C, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23: 2012-2023.
- [19] Zager R A, Johnson A C, Lund S. Uremia impacts renal inflammatory cytokine gene expression in the setting of experimental acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297: F961-F970.
- [20] Li L, Okusa M D. Macrophages, dendritic cells and kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Semin Nephrol, 2010, 30: 268-277.
- [21] Lu L F, Liston A. MicroRNA in the immune system, microRNA as an immune system[J]. Immunology, 2009, 127: 291-298.
- [22] Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: novel regulators during the immune response[J]. J Cell Physiol, 2009, 218: 467-472.
- [23] O'Connell R M, Taganov K D, Boldin M P, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 1604-1609.
- [24] Muratsu-Ikeda S, Nangaku M, Ikeda Y, Tanaka T, Wada T, Inagi R. Downregulation of miR-205 modulates cell susceptibility to oxidative and endoplasmic reticulum stresses in renal tubular cells[J]. PLoS One, 2012, 7: e41462.

- [25] Park K M, Kramers C, Vayssier-Taussat M, Chen A, Bonventre J V. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury, MAPK and MAPK kinase activation, and inflammation by remote transient ureteral obstruction [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 2040-2049.
- [26] Frankel L B, Christoffersen N, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund A H. Programmed cell death 4 (*PDCD4*) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 1026-1033.
- [27] Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi J J, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 3432-3437.
- [28] Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, Mukhopadhyay U K, Bourdeau V, Maior F, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 2135-2143.
- [29] Kim S, Lee U J, Kim M N, Lee E J, Kim J Y, Lee M Y, et al. MicroRNA miR-199a * regulates the *MET* proto-oncogene and the downstream extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 18158-18166.
- [30] Rane S, He M, Sayed D, Vashistha H, Malhotra A, Sadoshima J, et al. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1alpha and Sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes [J]. *Circ Res*, 2009, 104: 879-886.
- [31] Sáenz-Morales D, Conde E, Escribese M M, García-Martos M, Alegre L, Blanco-Sánchez I, et al. ERK1/2 mediates cytoskeleton and focal adhesion impairment in proximal epithelial cells after renal ischemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(4-6): 285-294.
- [32] Yang H, Kong W, He L, Zhao J J, O'Donnell J D, Wang J, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting *PTEN* [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 425-433.
- [33] Goligorsky M S, Yasuda K, Ratliff B. Dysfunctional endothelial progenitor cells in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 911-919.
- [34] Deregibus M C, Cantaluppi V, Calogero R, Lo Iacono M, Tetta C, Biancone L, et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA [J]. *Blood*, 2007, 110: 2440-2448.
- [35] Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, Figliolini F, Bruno S, Deregibus M C, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells [J]. *Kidney Int*, 2012, 82: 412-427.
- [36] Conde E, Alegre L, Blanco-Sánchez I, Sáenz-Morales D, Aguado-Fraile E, Ponte B, et al. Hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1 alpha) is induced during reperfusion after renal ischemia and is critical for proximal tubule cell survival [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e33258.
- [37] Loscalzo J. The cellular response to hypoxia: tuning the system with microRNAs [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3815-3817.
- [38] Aguado-Fraile E, Ramos E, Sáenz-Morales D, Conde E, Blanco-Sánchez I, Stamatakis K, et al. miR-127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e44305.
- [39] Xu X, Kriegl A J, Liu Y, Usa K, Mladinov D, Liu H, et al. Delayed ischemic preconditioning contributes to renal protection by upregulation of miR-21 [J]. *Kidney Int*, 2012, 82: 1167-1175.
- [40] Liu H, Xu R, Feng L, Guo W, Cao N, Qian C, et al. A novel chromone derivative with anti-inflammatory property via inhibition of ROS-dependent activation of TRAF6-ASK1-p38 pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e37168.
- [41] Wang N, Zhou Y, Jiang L, Li D, Yang J, Zhang C Y, et al. Urinary microRNA-10a and microRNA-30d serve as novel, sensitive and specific biomarkers for kidney injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e51140.
- [42] Lorenzen J M, Kielstein J T, Hafer C, Gupta S K, Kümpers P, Faulhaber-Walter R, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 1540-1546.