doi:10.11659/jjssx.03E021128

·综 述·

巨噬细胞迁移抑制因子调控中枢神经系统损伤后局部微环境的研究进展

杨数数,范思宇,邓其跃 (陆军军医大学基础医学院神经生物学教研室,重庆 400038)

[摘 要] 成年哺乳动物中枢神经系统(CNS)损伤后难以再生,其中复杂的局部微环境是造成再生困难的重要原因,星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞在中枢神经的再生过程中扮演着多重角色。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种保守的细胞因子,参与炎症等免疫功能的调节。CNS 损伤后 MIF 可以影响星形胶质细胞和小胶质细胞在局部微环境中的免疫功能,调控损伤后炎症反应,促进血管新生,改善局部微环境,从而促进 CNS 再生。同时,由于损伤后局部血脑屏障被破坏,迁移浸润的巨噬细胞受到损伤刺激后在 MIF 的调控下可有不同极化表型,而巨噬细胞的极化状态与损伤局部的炎症和血管新生密切相关。因此,明确 CNS 损伤后 MIF 对局部微环境的调控机制将有助于改善再生微环境,为发现新的药物靶点、促进 CNS 再生提供理论支持。

[关键词] 中枢神经系统损伤;巨噬细胞迁移抑制因子;炎症;血管新生

[中图分类号] R392.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-03-29

Progress in the regulation of local microenvironment by macrophage migration inhibitory factor after central nervous system injury

YANG Shu-shu, FAN Si-yu, DENG Qi-yue (Department of Neurobiology, College of Basic Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: It is difficult for the central nervous system (CNS) of adult mammals to regenerate after injury, and the intricate local microenvironment is an important factor therein. Astrocyte, microglia and macrophage play multiple roles in the regeneration process of CNS. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a conserved cytokine, which is involved in the regulation of inflammation and other immune functions as well. After CNS injury, MIF can affect immune functions of astrocyte and microglia in the local microenvironment, regulate the inflammation after injury, promote angiogenesis and improve the local microenvironment, which could be beneficial to the regeneration of CNS. Due to the destruction of the local blood brain barrier after injury, the migrating and infiltrating macrophages might show different polarization phenotypes stimulated by injury and the regulation of MIF, which could closely related to inflammation and angiogenesis in the damage zone. Therefore, figuring out the regulatory mechanisms of MIF on local microenvironment after CNS injury would help to improve the regenerative microenvironment and provide theoretical support for discovering new drug targets and promoting CNS regeneration.

Keywords: central nervous system injury; macrophage migration inhibitory factor; inflammation; angiogenesis

中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后局部微环境复杂,存在多种再生抑制因素,如星形胶质细胞过度增生形成胶质瘢痕阻碍神经再生,小胶质细胞和巨噬细胞中的 M1 表型通过氧葡萄糖剥夺诱导神经元凋亡[1]。研究发现巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)可以通过调控星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞的免疫功能影响 CNS 再生。MIF 是最早被发现的可以抑制巨噬细胞从毛细血管向外迁移的淋巴因子,是一种保守的细胞因子。MIF 在人类的编码基因中定位于第 22 号染色体 q11、23 区,其编码区由 3 个外显子和 2 个内含子组成,蛋白单体分子量为12.5 kD,含有 2 个 α 螺旋和 6 个 β 折叠[2]。MIF 广泛表达于脊椎动物(包括斑马鱼和哺乳动物等)的单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、垂体细胞、内皮细胞等,可调节固有免疫和适应性免疫反应,激活 ERK 级联反应,调节细胞迁移,并拮抗糖皮质激素,具有免疫抑制作用[3]。MIF 在神经系统中受下丘脑—垂体调控,低氧、内毒素、炎症因子等均可诱导其表达,更有证据表明 MIF 作用的发挥与缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)有关[4]。MIF 调节炎症反应及血管新生可能有助于改善局部微环境,促进 CNS 再生,但目前尚不清楚 MIF 在 CNS 损伤及再生中扮演的具体角色,因此,本文就 MIF 调控 CNS 损伤后局部微环境的研究进展进行综述,以期明确 MIF 调节炎症反应与血管新生在 CNS 损伤及再生中的作用,从而帮助发现促进 CNS 修复的潜在治疗靶点。

[基金项目] 国家自然科学基金(31771152);发育与再生四川省重点实验室开放基金项目(SYS13-003)

[通信作者] 邓其跃,E-mail:18623697833@163.com

1 CNS 损伤后 MIF 作用于星形胶质细胞

在星形胶质细胞影响神经再生的过程中,MIF 发挥着重要的调控作用。脊髓损伤后 MIF 的表达显著增加,与小胶质细胞和星形胶质细胞共定位。MIF 通过激活 CD74 受体和细胞外信号相关激酶 ERK 通路引发星形胶质细胞的炎症反应[5]。MIF 诱导星形胶质细胞释放羟甾醇 25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol,25-HC),从而影响星形胶质细胞迁移,并以剂量依赖的方式抑制星形胶质细胞活性。这些结果提示,MIF 可通过调节 CNS 损伤后的胆固醇代谢加重进行性的神经损伤[6]。脊髓损伤后 MIF 和环氧化酶 2(cyclooxygenase 2,COX2)的蛋白水平同步升高,而环氧化酶 1(cyclooxygenase 1,COX1)的蛋白水平却不同步升高。对病灶部位使用 MIF 抑制剂 4-碘-6-苯基嘧啶(4-iodo-6-phenylpyrimidine,4-IPP)可显著降低 COX2、微粒体前列腺素 E 合酶-1(microsomal PGE synthase-1,mPGES-1)的表达,从而减少前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)的产生。星形胶质细胞对 MIF 的干扰反应强烈,通过与 CD74 膜受体偶联调控 MAPK/COX2/PGE2 信号通路,产生的 PGE2 能够抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的产生,从而达到神经保护效应[7]。由此可见,MIF 通过星形胶质细胞对 CNS 损伤后修复所产生的作用也具有两面性。

2 MIF 调控巨噬细胞参与 CNS 损伤后的炎症反应

2.1 炎症反应造成神经细胞死亡

CNS 损伤后由于局部神经组织中细胞的死亡和血脑屏障的破坏,小胶质细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、抗体和细胞因子均可在损伤部位引发炎症反应。由于神经和血管的创伤性损伤、自身免疫反应等,活化的单核细胞通过血脑屏障进入损伤部位,活化的中性粒细胞和巨噬细胞释放细胞因子、自由基、类花生四烯酸和蛋白酶,导致初始的急性炎症反应,可引起神经毒性和神经胶质毒性,直接造成神经细胞不可逆的死亡。同时,水平升高的 TNF-α 和白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)在激发炎症反应后还可增加促炎因子的释放,从而引起神经元和少突胶质细胞的死亡,这种慢性损伤可导致进行性的神经功能丧失[8]。

2.2 炎症反应中巨噬细胞的神经保护作用

尽管炎症反应会导致神经细胞死亡,但炎症反应中活化的巨噬细胞同时也能合成并释放经典的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)、神经营养素-3(neurotrophin 3,NT-3)等,从而降低谷氨酸兴奋性毒性,促进受损轴突的生长,保护受损 CNS,促进受损神经组织的修复。炎症反应中活化的小胶质细胞除了在先天免疫中发挥作用外,还促进神经系统的可塑性和内稳态维持,表达 BDNF、NT-3、神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、酪氨酸蛋白激酶受体(tyrosinekinasereceptor,Trk)和神经营养素受体(p75 neurotrophin receptor,p75NTR),促进神经元存活。神经营养素与其受体的结合可诱导小胶质细胞内 Ca^{2+} 的持续增加,在磷脂酶 C(phospholipase C,PLC)活化通路的介导下减少促炎因子的释放,如 NT-3 可减少 LPS 和 TNF-α 的产生,对神经元产生保护效应,有利于炎症情况下神经元的存活[9]。

2.3 MIF 在炎症反应调控中的“两面性”

MIF 是多功能促炎因子,可调节固有免疫与特异性免疫,低氧、内毒素、炎症因子等均可诱导其表达。MIF 可促进巨噬细胞活化,通过多种途径完成炎症细胞的募集,如上调细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule,ICAM)促进白细胞与血管内皮黏附[10]。同时,MIF 通过促进 COX2 表达、抑制 p53 通路阻止巨噬细胞过度激活导致的细胞凋亡,维持炎症反应[11]。MIF 的促炎功能可由 Toll 样受体 4(toll like receptor 4,TLR4)调节,可促进 IL-6、IL-1β、TNF-α 等一系列炎症因子的释放,并经 MAPK 通路激活相关促炎基因的转录,同时具有拮抗抗炎物质(如糖皮质激素)的作用[12]。

然而,关于 MIF 在 CNS 损伤后的作用仍存在争议。有研究发现,在脑缺血的情况下 MIF 会上调,若敲除 MIF 基因可缩小梗死灶面积,并改善感觉运动功能[13];但也有研究发现,中风患者炎症急性期下调 MIF 可使梗死灶面积扩大,提示 MIF 有抗凋亡和神经保护功能,故维持一定水平的 MIF 有助于保护卒中患者的神经元[14]。另外,最近一项关于心肌梗死的研究表明,MIF 可通过在体内外上调 miR-133a-3p 和激活下游 AKT 信号通路促进血管生成、抑制细胞凋亡、减少纤维化等发挥心脏保护的作用[15]。在 CNS 损伤后,MIF 可能具有相似的作用。对 MIF 分子结构进行研究发现,MIF 在低聚态和氧化还原态之间存在动态的相互转换[16],但这种转换对损伤修复过程中的炎症反应所起的具体作用尚不明确。此外,神经损伤后 MIF 本身的基因转录、蛋白质翻译和蛋白质降解的动态变化也可能是 MIF 功能“两面性”产生的原因。

3 CNS 损伤后 MIF 调控血管内皮细胞功能

3.1 CNS 损伤后的缺氧和炎症反应诱导血管新生

CNS 血供丰富,神经损伤常常导致血管破损和出血,随后出现灌注不足、缺血、缺氧、血脑屏障破坏和水肿。CNS 损伤后,继发性损伤导致扩展神经血管单元(expand neurovascular unit,eNVU)失调,引起损伤后的残余细胞退变,并在 eNVU 元素协同作用下通过局部血流调节细胞代谢和活动。血液可为损伤组织提供修复所需的氧气和营养成分,因此,CNS 的成功再生离不开血管网络的重新建立[17]。血管新生是血管网络修复过程中的一个重要环节,脑损伤时内皮细胞被激活,组织缺氧导致血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor,VEGF)释放到邻近组织,并向附近的血管发出信号,使周细胞分离,局部细胞外基质降解,血管内皮细胞形成血管芽,然后向缺氧组织方向迁移和增殖[18]。炎症反应与血管新生相互联系并彼此影响。组织缺氧是血管生成的主要诱因之一,缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor 1α,HIF-1α)是其中一个关键的调控分子。HIF-1α 调控的靶基因在细胞和神经系统中对缺氧的生理反应发挥重要作用,包括糖酵解、红细胞生成、抗凋亡、血管生成和血管重构[19]。

3.2 MIF 在血管新生中与 HIF-1α 的关联作用

HIF-1α 与 MIF 均可促进 VEGF 的表达。作为产生 VEGF 的中坚驱动力量,MIF 具有旁分泌和自分泌等作用,不仅可引起巨噬细胞的 M2 极化,还可作用于血管内皮细胞及其他炎性细胞。血管内皮细胞在白细胞漏出、吸收循环等方面起着至关重要的作用。Chesney 等[20]最先在肿瘤血管形成的研究中发现 MIF 可促进血管生成,阻断 MIF 的作用可以减少肿瘤血管的形成并抑制肿瘤生长,多种细胞实验证明其机制主要为 HIF-1α 调节 MIF 和 VEGF 的表达,从而通过 MAPK 和 PI-3K 通路促进血管内皮细胞迁移与成管化[21-23]。另外,一项对胶质瘤的研究发现,肿瘤边缘的巨噬细胞更多呈 M2 极化[24],这可能与 M2 巨噬细胞产生 VEGF、白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)等有关。因此,MIF 在促进缺血缺氧诱导的组织修复和血管形成中发挥着重要作用,不仅与 HIF-1α 的直接调节有关,早期炎症反应在其中的作用也至关重要。但也有研究发现,巨噬细胞 M2 极化后 HIF-1α 表达下降[25],CNS 损伤后的修复过程中 MIF 与 HIF-1α 在不同病理生理过程中如何参与血管修复与炎症反应还需要更多的实验研究证实。

4 MIF 影响巨噬细胞的极化表型改变

4.1 巨噬细胞极化表型与炎症反应

根据损伤和疾病环境,在非神经组织中,巨噬细胞的表型可大致分为促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型。但在哺乳动物神经损伤后,巨噬细胞多表现为 M2 向 M1 极化,短暂少量表现为 M2 极化,不利于 CNS 再生,但其具体机制尚不完全清楚[26]。有研究显示,无论在 CNS 还是外周组织中,M2 型巨噬细胞(或小胶质细胞)均可分泌促进血管生成的相关因子,如 VEGF 及 IL-8[27];肿瘤发生与发展的相关研究表明,上调 MIF 水平可促进肿瘤组织中巨噬细胞向 M2 转化,从而导致肿瘤恶化[28-29];在大鼠脊髓损伤模型中,MIF 可通过与 CD74 膜受体相互作用促进星形胶质细胞趋化因子配体 5(chemokine C-C motif ligand 5,CCL5)的产生,而重组 CCL5 蛋白在促进 M2 迁移方面更有效[30]。这些结果提示,MIF 水平与巨噬细胞表型转化具有密切关系。CNS 损伤的修复离不开 M2 型巨噬细胞,因为 M2 型巨噬细胞具有减轻炎症反应、促进组织修复的功能,在损伤修复的过程中,必定存在以 M2 极化为主导的阶段。成年哺乳动物 CNS 损伤后难以再生,同为脊椎动物的斑马鱼 CNS 损伤后可再生能力却较强,可能是由于在斑马鱼神经损伤修复过程中 MIF 促进了 M2 极化,在局部营造了对 CNS 再生有利的微环境,但其中复杂的调控机制至今尚不完全清楚。

4.2 巨噬细胞 M2 极化中 MIF 与 HIF-1α 的作用

MIF 在机体多种组织中广泛表达,其改善组织损伤后的缺氧缺血与 HIF-1α 的调节有关。已知 HIF-1α 的激活受氧依赖性羟基化作用的调节,在斑马鱼尾横断模型中,以羟化酶抑制剂 DMOG 干预后,活化的 HIF-1α 可通过抑制中性粒细胞凋亡及逆向转运从而延长炎症反应。间歇性缺氧是一种有效的促炎刺激,缺氧情况下 HIF-1α 水平升高可导致 IL-6 诱导巨噬细胞 M1 极化[31]。在肿瘤组织中拮抗 HIF-1α 会导致巨噬细胞 M2 极化并减弱炎症反应[4]。肿瘤相关研究结果显示,MIF 是 HIF-1α 表达及发挥转录调控作用的重要调节因子,二者之间存在反馈性调节的关系。MIF 基因敲除不会导致 HIF-1α mRNA 转录减少,但却会引起 HIF-1α 蛋白水平下降,这表明哺乳动物体内 MIF 与 HIF-1α 的水平呈正相关,且低浓度的 MIF 可能通过促进 HIF-1α 蛋白降解来下调 HIF-1α 的水平[4]。MIF 作为一种炎症因子,其水平升高常会导致肿瘤扩散与恶化,而 CNS 损伤后 MIF 表达广泛,有助于 CNS 的修复与再生,二者都与 MIF 介导的 M2 极化和血管新生密切相

关。因此,研究 M2 极化介导血管新生影响肿瘤发展可能有助于发现 MIF 在 CNS 损伤修复中的潜在临床应用价值。

5 总结与展望

组织损伤后巨噬细胞的极化状态与炎症反应和血管新生密切相关,MIF 在其中的调控作用不容忽视。MIF 参与炎症反应中的多项病理生理过程,在肿瘤组织中可促进巨噬细胞 M2 极化从而诱导血管新生。同时,MIF 的表达受到 NF-κB、MAPK、miRNA 等多条通路的调控,明确 MIF 和 HIF-1α 的直接关系以及二者对 M2 极化的调控作用将有助于理解小胶质细胞和巨噬细胞在 CNS 损伤进程中与时空相关的功能状态改变。而明确 CNS 损伤后 MIF 调控巨噬细胞极化的机制将有助于探索治疗哺乳动物 CNS 损伤的新策略,为促进新药物靶点的发现提供理论依据。

[参考文献]

[1] Hu X,Li P,Guo Y,et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. Stroke,2012,43(11):3063 - 3070. doi:10.1161/STROKEAHA.112.659656.

[2] 朱 可,赵冬雪. 巨噬细胞移动抑制因子与神经系统相关疾病的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(5):855 - 858. doi:10.3969/j.issn.1006 - 2084.2016.05.007.

[3] Bloom J,Al-Abed Y. MIF:mood improving/inhibiting factor? [J]. J Neuroinflammation,2014,11(1):11. doi:10.1186/1742 - 2094 - 11 - 11.

[4] Werno C,Menrad H,Weigert A,et al. Knockout of HIF-1 in tumor-associated macrophages enhances M2 polarization and attenuates their pro-angiogenic responses[J]. Carcinogenesis,2010,31(10):1863 - 1872. doi:10.1093/carcin/bgq088.

[5] Su Y,Wang Y,Zhou Y,et al. Macrophage migration inhibitory factor activates inflammatory responses of astrocytes through interaction with CD74 receptor[J]. Oncotarget,2017,8(2):2719 - 2730. doi:10.18632/oncotarget.13739.

[6] Zhu Z,Hu Y,Zhou Y,et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes chemotaxis of astrocytes through regulation of cholesterol 25-hydroxylase following rat spinal cord injury[J]. Neuroscience,2019,408:349 - 360. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.04.022.

[7] Zhang Y,Zhou Y,Chen S,et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates prostaglandin E2 production of astrocytes to tune inflammatory milieu following spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation,2019,16(1):85. doi:10.1186/s12974 - 019 - 1468 - 6.

[8] Donnelly DJ,Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection,axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury[J]. Exp Neurol,2008,209(2):378 - 388. doi:10.1016/j.expneurol.2007.06.009.

[9] Fernandes A,Miller-Fleming L,Pais TF. Microglia and inflammation:conspiracy,controversy or control? [J]. Cell Mol Life Sci,2014,71(20):3969 - 3985. doi:10.1007/s00018 - 014 - 1670 - 8.

[10] Wu Y,Xu W,Hou J,et al. Porphyromonas gingivalis-induced MIF regulates intercellular adhesion molecule-1 expression in EA.hy926 cells and monocyte-endothelial cell adhesion through the receptors CD74 and CXCR4[J]. Inflammation,2019,42(3):874 - 883. doi:10.1007/s10753 - 018 - 0942 - 0.

[11] Mitchell RA,Liao H,Chesney J,et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53:regulatory role in the innate immune response[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99(1):345 - 350. doi:10.1073/pnas.012511599.

[12] Lolis E,Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor[J]. Expert Opin Ther Targets,2003,7(2):153 - 164. doi:10.1517/14728222.7.2.153.

[13] Zis O,Zhang S,Dorovini-Zis K,et al. Hypoxia signaling regulates macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression in stroke[J]. Mol Neurobiol,2015,51(1):155 - 167. doi:10.1007/s12035 - 014 - 8727 - 4.

[14] 李 栋,段淑荣. 缺氧诱导因子-1α 在脑缺血后对内源性神经干细胞作用的研究进展[J]. 中国卒中杂志,2015,10(7):612 - 615. doi:10.3969/j.issn.1673 - 5765.2015.07.013.

[15] Zhu W,Sun L,Zhao P,et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p[J]. J Nanobiotechnology,2021,19(1):61. doi:10.1186/s12951 - 021 - 00808 - 5.

[16] Leyton-Jaimes MF,Kahn J,Israelson A. Macrophage migration inhibitory factor:a multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases[J]. Exp Neurol,2018,301:83 - 91. doi:10.1016/j.expneurol.2017.06.021.

[17] Kwee BJ,Mooney DJ. Manipulating the intersection of angiogenesis and inflammation[J]. Ann Biomed Eng,2015,43(3):628 - 640. doi:10.1007/s10439 - 014 - 1145 - y.

[18] Salehi A,Zhang JH,Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2017,37(7):2320 - 2339. doi:10.1177/0271678X17701460.

[19] Gerri C,Marass M,Rossi A,et al. Hif-1alpha and Hif-2alpha regulate hemogenic endothelium and hematopoietic stem cell formation in zebrafish[J]. Blood,2018,131(9):963 - 973. doi:10.1182/blood - 2017 - 07 - 797795.

[20] Chesney J,Metz C,Bacher M,et al. An essential role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in angiogenesis and the growth of a murine lymphoma[J]. Mol Med,1999,5(3):181 - 191.

[21] Zhu G,Tang Y,Geng N,et al. HIF-alpha/MIF and NF-kappaB/IL-6 axes contribute to the recruitment of CD11b + Gr-1 + myeloid cells in hypoxic microenvironment of HNSCC[J]. Neoplasia,2014,16(2):168 - 179. doi:10.1593/neo.132034.

[22] Hahne M,Schumann P,Mursell M,et al. Unraveling the role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha in the adaption process of human microvascular endothelial cells (HMEC-1) to hypoxia:redundant HIF-dependent regulation of macrophage migration inhibitory factor[J]. Microvasc Res,2018,116:34 - 44. doi:10.1016/j.mvr.2017.09.004.

[23] Oda S,Oda T,Nishi K,et al. Macrophage migration inhibitory factor activates hypoxia-inducible factor in a p53-dependent manner[J]. PLoS One,2008,3(5):e2215. doi:10.1371/journal.pone.0002215.

[24] Castro BA,Flanigan P,Jahangiri A,et al. Macrophage migration inhibitory factor downregulation:a novel mechanism of resistance to anti-angiogenic therapy[J]. Oncogene,2017,36(26):3749 - 3759. doi:10.1038/onc.2017.1.

doi:10.11659/jjssx.04E021024

·病例报道·

自体肾移植术治疗肾动脉狭窄合并肾动脉瘤1例报告并文献复习

郭新涛[1],晁 晟[2],徐 媛[2],张 涛[2],袁智辉[2],陈泺贝[2],牛玉林[2],潘光辉[2] (1.贵州医科大学临床医学院,贵州 贵阳 550001;2.贵州医科大学附属医院移植科,贵州贵阳 550001)

Autologous renal transplantation for renal artery stenosis combined with renal aneurysm: a case report and literature review

GUO Xin-tao[1], CHAO Sheng[2], XU Yuan[2], ZHANG Tao[2], YUAN Zhi-hui[2], CHEN Luo-bei[2], NIU Yu-lin[2], PAN Guang-hui[2] (1. Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou 550001, China; 2. Department of Transplantation, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou 550001, China)

[关键词] 自体肾移植术;肾动脉狭窄;肾动脉瘤;肾血管性高血压;纤维肌性发育不良
[中图分类号] R692.1+6 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-04-08

肾血管性高血压(renovascular hypertension,RVH)是由于单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄致肾供血减少,激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统,导致血压升高,进而形成的顽固性高血压。国内研究发现,约2%的高血压患者是由肾动脉狭窄所致,老年继发性高血压患者中RVH占比高达67.8%[1-2]。因此,及时解除肾动脉狭窄对于延缓肾疾病进展及改善患者预后具有极其重要的意义。贵州医科大学附属医院2020年7月收治了1例肾动脉狭窄合并肾动脉瘤患者,采用自体肾移植术治疗,取得了良好疗效。临床上该病少见,此例手术是贵州省完成的首例自体肾移植术,现结合文献总结其临床特点及诊治体会,以供临床参考。

[基金项目] 贵州省贵阳市科技计划项目(20199139)
[通信作者] 牛玉林,E-mail:nddnyl@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,男,23岁,发现血压升高9年余,期间监测血压波动范围为150~190/100~140 mmHg,肾动脉CTA血管成像提示左肾动脉起始段线形狭窄合并远端动脉瘤形成,狭窄程度大于90%,狭窄处靠近动脉瘤,动脉瘤大小约20 mm×12 mm(图1),难以实施经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA),予非洛地平、替米沙坦控制血压,辗转省内多家医院,均未得到有效治疗。2020年7月入我院时体格检查无特殊异常。辅助检查结果示三大常规、血生化检查、血浆肾素活性、血管紧张素、醛固酮均未见明显异常。入院诊断:①左肾动脉狭窄合并动脉瘤;②RVH。

[25] Yu Y, Cai W, Zhou J, et al. Anti-arthritis effect of berberine associated with regulating energy metabolism of macrophages through AMPK/HIF-1alpha pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 87: 106830. doi:10.1016/j.intimp.2020.106830.

[26] Hu X, Leak RK, Shi Y, et al. Microglial and macrophage polarization: new prospects for brain repair[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(1): 56-64. doi:10.1038/nrneurol.2014.207.

[27] Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, et al. Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury[J]. Neuroscience, 2003, 120(4): 951-960. doi:10.1016/s0306-4522(03)00399-3.

[28] Huang WC, Kuo KT, Wang CH, et al. Cisplatin resistant lung cancer cells promoted M2 polarization of tumor-associated macrophages via the Src/CD155/MIF functional pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 180. doi:10.1186/s13046-019-1166-3.

[29] Chen J, Wang H, Jia L, et al. Bufalin targets the SRC-3/MIF pathway in chemoresistant cells to regulate M2 macrophage polarization in colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 513: 63-74. doi:10.1016/j.canlet.2021.05.008.

[30] Zhou Y, Guo W, Zhu Z, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates production of CCL5 in astrocytes following rat spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 253. doi:10.1186/s12974-018-1297-z.

[31] Elks PM, van Eeden FJ, Dixon G, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1α (Hif-1α) delays inflammation resolution by reducing neutrophil apoptosis and reverse migration in a zebrafish inflammation model[J]. Blood, 2011, 118(3): 712-722. doi:10.1182/blood-2010-12-324186.

(编辑:魏 源)