doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.043

中期因子在相关疾病发病机制和治疗中的研究进展 *

邓 堂[1,2] 黄琪锋[2] 李丽华[2] 钱 进[1] 林开文[2] 孙东梅[1] 刘笑然[1,2△]

（1 海南医学院第一附属医院急危重症医学部 海南 海口 570000；2 海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室 海南 海口 570000）

摘要：中期因子（Midkine，MK），是一种分泌型肝素结合性生长因子，具有促进细胞有丝分裂、诱导细胞恶化、促进微血管生成、抑制细胞凋亡、促进炎症介质趋化、促纤溶等功能特点；经研究发现，当机体处于健康状态时中期因子除了肾脏及小肠上皮少量表达，其他部位极少表达，但机体出现疾病时，中期因子在体内的表达明显增多，如在多种恶性肿瘤、动脉粥样硬化、各类炎症、糖尿病肾病、高血压及 COPD 等疾病中均监测到中期因子的高表达，进一步研究发现上述疾病的发生发展与中期因子的功能特点密切相关；近年有学者利用 MK 在疾病发生发展中的功能特点对疾病进行治疗，特别是 MK 在肿瘤领域的治疗已成为研究热点，本文结合国内外的最新研究现状就 MK 与相关疾病的发病机制及治疗作一简要概述，并提出进一步研究的设想。

关键词：中期因子（Midkine,MK）；COPD；发病机制；肿瘤治疗

中图分类号：Q75；Q279；Q344.14 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2020）03-596-05

Research Progress of Midkine in the Related Diseases Pathogenesis and Treatment*

DENG Tang[1,2], HUANG Qi-feng[2], LI Li-hua[2], QIAN Jin[2], LIN Kai-wen[2], SUN Dong-mei[1], LIU Xiao-ran[1,2△]

(1 Department of Emergency and critical Medicine, the first affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570000, China; 2 Key Laboratory of Emergency and Trauma of Hainan Medical University, Ministry of Education, Haikou, Hainan, 570000, China)

ABSTRACT: Midkine (MK), a secreted heparin-binding growth factor, has the characteristics of promoting cell mitosis, inhibiting cell apoptosis, promoting angiogenesis, inducing cell deterioration, promoting chemotaxis of inflammatory mediators, promoting fibrinolysis, and the like, when the body is in a healthy state, MK is more expressed in the kidney and the small intestinal epithelium, and the other parts are very rarely expressed. The high expression of MK is monitored in the diseases such as hypertension and COPD, and further studies have shown that the development of the above-mentioned diseases is closely related to the functional characteristics of MK; In recent years, the functional characteristics of the MK in the development of the disease are used to treat the diseases, In particular, the treatment of MK in the field of tumor has become a hot spot. In this paper, based on the latest research status at home and abroad, this paper makes a brief overview of the pathogenesis and treatment of MK and related diseases, and puts forward some ideas.

Key words: (Midkine,MK); COPD; Pathogenesis; Tumor therapy

Chinese Library Classification(CLC): Q75; Q279; Q344.14 Document code: A

Article ID: 1673-6273（2020）03-596-05

前言

中期因子又称 MDK 或 MK 是 Muramats 等日本学者在 19 世纪 80 年代末运用差异杂交的方法，从维生素 A 中提取出视黄酸（retinoic Acid），再用 retinoic Acid 干预小鼠胚胎，从胚胎细胞中提取出来的一种新的基因。早期研究发现 MK 在小鼠出生前高表达于妊娠中期（midgestation），出生后只在肾脏（kidney）有表达，midgestation 和 kidney 的简写即为 Midkine，这也是中期因子命名的由来。中期因子具有抗菌、促进细胞有丝分裂、抵抗细胞凋亡、促进微血管生成、趋化炎症因子、促进纤维蛋白裂解 、促分化、致恶性肿瘤等多种功能[1,2]。正是由于 MK 功能的多样性及特殊性，使得它在许多疾病的发生发展中担任重要角色并且可作为治疗疾病的重要手段，现对中期因子在相关疾病的发生发展及治疗综述如下。

1 中期因子的分子结构和特点

人类中期因子位于 11p11.2 上，两端分别与 DGKz(diacyglycerokinase z gene)和 CHRM4(muscarnic acetylcholine receptor 4 gene)基因相连，MK 由 121 个氨基酸组成，相对分子质量约为 13000Da，其中大部分为碱性氨基酸残基，有 10 个半胱氨酸残基，形成 5 对二硫键。MK 的空间结构分为 C 端及 N 端，其中 C 端由 2 个 2 硫键，约 64-102 个氨基酸构成，N 端由 3 个 2 硫键，约 15-52 位氨基酸组成，C 端和 N 端为 MK 的功能区，由 3 条反向平行的β 链构成并通过铰链结构连接，C 端的结构稳

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81660011）

作者简介：邓堂（1986-），男，硕士研究生，主要研究方向：急慢性肺损伤，电话：13627542004，E-mail：45917823@qq.com

△ 通讯作者：刘笑然，E-mail：liuxiaoran3192@163.com

（收稿日期：2019-10-23 接受日期：2019-11-18）

定,MK 几乎所有的生物学功能都在 C 端,C 端含有两个结合位点,分别为肝素结合位点 1 及肝素结合位点 2,肝素结合位点 1 可与 heparin sulfate(硫酸肝素)及 Chondroitin sulfate proteoglycan(硫酸软骨素蛋白聚糖)识别并结合,C 端与神经系统的发育及功能相关;N 端也有两个肝素结合位点,但因其结构稳定性较差,负责的生物学功能较少,主要参与信号通路的传导及二聚体的形成,并与血管内皮细胞的纤溶作用相关;MK 的启动子含有低氧反应元件、视黄酸受体及 Wilm 肿瘤抑制位点等多个结合位点,这些位点使 MK 与炎症、肿瘤、动脉粥样硬化、高血压等疾病密切相关[3]。MK 的受体包括蛋白酪氨酸磷酸酶 ζ (PTPζ)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、Notch2、蛋白多糖、整合素、低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP)、JAK / STAT 等,MK 与这些受体的结合参与了各类疾病的发生及发展[4]。

2 中期因子与相关疾病的发病机制

2.1 中期因子与肿瘤的发病机制

中期因子在许多恶性肿瘤中表达明显增多,其中包括包括胃癌[5]、胰腺癌[6]、肺癌[7]、乳腺癌[8]、大肠癌[9]、食管癌[10]、肝细胞癌[11]和膀胱癌[12]。MK 与肿瘤形成的分子机制主要有促进细胞的过度增殖、血管形成、抑制细胞凋亡、提高肿瘤细胞耐药性和细胞趋化等作用。

2.1.1 中期因子与肿瘤的发生 MK 通过促进细胞有丝分裂、肿瘤血管的形成、抑制细胞凋亡、诱导细胞恶化等作用来诱导肿瘤细胞的发生。Sun 等研究发现[13]在肝细胞癌的体内及体外实验中,MK 通过激活 ALK、PI3K、Akt、NF-κB、TrkB 信号通路增强循环肿瘤细胞(circulated tumor cells,CTCs)的抗凋亡作用,调控细胞分裂,提高内皮细胞纤溶酶活性和浓度刺激内皮细胞生长,促使肿瘤血管形成,加速肿瘤的生长和浸润。当敲除 MK 基因后肿瘤细胞的凋亡增加,可降低肿瘤细胞存活率和发生率。边群才等研究发现[14],在肝癌组织中,胰岛素生长因子 -1 (IGF-1R)可上调中期因子的表达,抑制肝癌细胞凋亡,促进肝癌细胞增殖,诱导正常肝细胞恶化,使用慢病毒 rna 干扰技术下调 IGF-1R 在体内的含量后,中期因子的表达随之减少,肿瘤的生长受到抑制。

2.1.2 中期因子与肿瘤细胞的耐药性 吉西他滨为主的化疗是治疗胆管癌最有效、最常用的化疗方案之一,然而,肿瘤细胞的耐药性限制了它的疗效。Gtingor 及陆永亮等发现[15,16],对吉西他滨耐药的胆管癌和胰腺癌细胞做 western blot 分析,可见这类细胞中 MK 蛋白均有大量表达,推测 MK 或许通过某些通路使肿瘤出现耐药,进一步实验发现 MK 通过 Notch-1 通路促进胆管癌(BTC)及胰腺癌细胞(PDAC)上皮间质转化(EMT)而使 BTC 和 PDAC 出现耐药,当使用小干扰 RNA 靶向阻断 MK 后,可使 BTC 及 PDAC 的 EMT 过程抑制,MK 对吉西他滨耐药的增强作用消失。Gungor 等发现[17]:MK 可通过 Notch2 通路介导了胰腺癌细胞的耐药性,MK 在约 50%的胰腺癌患者中过表达,MK 可激活 Notch-2 通路,导致 Notch-2 下游靶点 hes1 和 NF-κB 的上调,引起胰腺癌组织中的 PDAC 细胞对化疗药物耐药,当对 Notch-2 信号通路表达下调时,PDAC 细胞的化学药物抵抗性降低。

2.1.3 中期因子促进肿瘤细胞浸润与迁移 肿瘤的浸润转移可能与中期因子的促纤溶、促血管生成和细胞趋化性相关。有学者认为 [18]:中期因子通过多肽作用纤溶酶原激活物抑制因子,抑制其表达并增加尿激酶型纤溶酶激活物的表达,从而升高纤溶酶的水平,通过纤溶作用促使肿瘤细胞入血,入血后中期因子经 PI3K 和 MAPK 信号通路使硫酸软骨素 E 介导肿瘤细胞趋化迁移,在此过程中,中期因子又促进血管内皮细胞的分化增殖,加速微血管形成,最终造成肿瘤细胞的浸润及迁移。亦有学者发现 [19],PLSCR1 作为一种新型的蛋白可与肝癌细胞核中的 MK 相互作用,调节肝癌细胞的增殖和迁移。

2.2 中期因子与动脉粥样硬化的发病机制

动脉粥样硬化是由动脉内膜及内膜下胆固醇及胆固醇酯等脂质累积、中层平滑肌细胞移行至内膜增生进而形成灰黄色的脂质斑块的病理生理过程,其主要机制尚不完全明确。

2.2.1 中期因子对低密度脂蛋白氧化作用 低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)为中期因子的受体之一,Salaru 等研究发现[20,21]:动脉粥样硬化的发生与低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)的水平呈正相关,LDLC 是动脉粥样硬化血管中动脉内膜下沉积形成粥样脂质斑块,而 oX-LDL(氧化型低密度脂蛋白)为LDLC 的重要组成部分,是形成动脉粥样硬化的关键因素;中期因子在缺氧的状态下可促进 LRP (低密度脂蛋白受体相关蛋白)基因的表达,介导 12/15- 脂氧酶(12/15-lipoxidase)对 LDL(低密度脂蛋白)氧化,促进 oX-LDL 形成,推动动脉粥样硬化病变的进展。

2.2.2 中期因子的趋化作用与动脉内膜增生及脂质斑块纤维化 微小动脉内膜增生及脂质斑块纤维化是动脉粥样硬化病理生理过程基础[22],Weckbach 等研究发现[23],中期因子通过趋化血管平滑肌细胞 (SMC)迁徙,造成血管内膜增生,趋化巨噬细胞集聚至动脉内膜,释放炎症因子,诱发局部炎症反应,炎症使周围组织代谢增强,耗氧能力增加,加重组织细胞缺氧状态,当细胞处于缺氧状态时,HIF-1α(缺氧诱导因子 1,hypoxia inducible fac- tor-1, HIF-1)升高并通过 PI3K / Akt 和 MAPK 通路促进中期因子水平升高;升高的 MK 可进一步加速动脉内膜增生,并趋化巨噬细胞释放表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子 β (fibroblast growth factor-β, FGF-β),这些生长因子可促使血管内皮的平滑肌细胞纤维化,引起脂质斑块的纤维化引起动脉粥样硬化。

2.3 中期因子与炎症的发病机制

当机体受到损伤及因各种病原体引发感染时,机体会产生一系列的炎性因子和炎性细胞,通过出现一系列复杂的反应来清除病原体及修复受损组织,我们把以上过程称为炎,中期因子在多种炎症疾病中呈高表达状态,参与炎症反应的多个环节。有报导称[24],类风湿性关节炎患者滑膜中的巨噬细胞和成纤维细胞含有大量的中期因子;克隆恩病、溃疡性结肠炎等 10 种自身免疫性炎症患者的外周血中 MK 明显升高[25];在缺血的动物模型体内发现,Midkine 基因敲除小鼠比正常对照组肾小管中炎性细胞数量明显减少,肾小管间质损害程度明显减轻[26];而部分肝脏切除的 MK 基因敲除小鼠,其病灶处炎症细胞如巨噬细胞和中性粒细胞数量明显减少[27]; MK 可能通过趋化大量炎性细胞,在体外杀灭金黄色葡萄球菌[28];以上研究说明,中期因子在多种炎症疾病的发生发展中启到了关键作用。

炎性细胞及炎性因子的聚集和浸润为炎症发生的关键步

骤,中期因子的趋化作用可使炎性因子及炎性细胞聚集,促进炎症的发生。张仁等发现[29,30],中期因子通过促进巨噬细胞炎症因子 2(MIP-2)等趋化因子释放,趋化巨噬细胞和中性粒细胞募集,并且中期因子通过改变中性粒细胞表面整合素(CD11/CD18)中的 β2 链(CD18 亚链)的构型,使中性粒细胞的亲和力增加,促进炎症因子血管内皮的选择素 P 和细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1)结合聚集,MK 可通过下调纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1)表达并上调纤溶酶原激活物(PA)和纤溶酶的表达,促进增强细胞纤溶和基底膜降解,最终使趋化聚集的炎性细胞及炎性因子浸润。

免疫与炎症的发生息息相关,中期因子可通过调节 T 细胞及 B 细胞促进炎症发生[3]。Sonobe 等研究发现[31],在自身免疫性脑脊髓炎的动物实验中,中期因子可抑制原始 T 细胞向调节性 T 细胞的分化并激活辅助 T 细胞 1 (Th1) 和辅助 T 细胞 17 (Th17)来加强抗原传递的作用促进炎症反应的发生;在对狼疮性肾炎的研究中发现 [32], 中期因子通过转录激活因子 4 (STAT4)信号通路,上调 CD 69$^+$T 细胞和辅助 T 细胞 1(Th1)细胞的表达以加强炎症反应,是狼疮性肾炎肾损伤的病理基础之一。Shachar 等研究发现[33],中期因子通过 Syk 和 Akt 信号通路,促进抗凋亡基因 Bcl-2 表达,降低凋亡因子 caspase-3、caspase-7 的活性,促使 B 细胞进入有丝分裂的 S 期,以获得更多的成熟 B 细胞,加强机体的获得性免疫力,加强抗炎反应。

2.4 中期因子与 COPD 的发病机制

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一种具有气流受限特征的疾病。气道重塑为 COPD 重要的病理改变,COPD 患者的气道平滑肌细胞显著增多,平滑肌增殖数量与肺功能(FEV 1.0%)呈负相关。气道平滑肌细胞可分泌如成纤维细胞生长因子、结缔组织生长因子、TGF-β1 及Ⅰ、Ⅲ型胶原等引起细胞外基质沉积,导致气道重塑。研究发现 [34,35]:COPD 患者肺组织中 MK 表达明显增高,Notch 是 MK 受体之一,Notch 信号通路在吸烟导致的肺慢性阻塞性肺疾病中发挥重要作用,使用激动剂增强 Notch 通路表达将出现肺组织纤维化加重,使用 Notch 抑制剂 DAPT 降低 Notch 通路表达时,肺组织纤维化随之减轻。

2.5 中期因子与糖尿病肾病和高血压的发病机制

张席军等发现[36],在糖尿病肾病患者的 MK 及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)明显增高,MK 可提高 CTGF 在体内的表达,促进成纤维细胞增殖并分泌 Ⅰ、Ⅲ型胶原引起肾小球肥大及基底膜增厚,肾小管间质损伤期,随病情进展,疾病后期出现肾小球及肾间质纤维化;Guzel 等发现[37,38],通过检测了 60 例原发性高血压患者和 30 例健康对照者,发现原发性高血压患者的 MK、胆固醇、低密度脂蛋白均增高,MK 的表达升高可引起血管的平滑肌增生和动脉粥样硬化,这可能是高血压的发病机制之一。

3 中期因子与相关疾病的治疗

3.1 中期因子与肿瘤治疗

中期因子在多种疾病的发生发展中都发挥着重要的作用,将 MK 作为靶点对疾病进行诊断及治疗是近年研究热点,目前开展的项目多在肿瘤治疗领域,并取得了一定的成果。

3.1.1 中期因子的单克隆抗体治疗肿瘤 抗体治疗的原理是将抗体药物与目标抗原结合后以抑制、阻断或中和靶分子的生物学活性来发挥其治疗作用。目前针对 MK 的单克隆抗体治疗基于其对肿瘤发病的作用,MK 的单克隆抗体因为存在脱靶效应的风险,因此对肿瘤的治疗存在较大争议。Kazuhiko 等发现[39],将抗 MK 的单链 RNA 片段,通过金属亲和层析纯化,用氧化葡聚糖(DEX)作为连接物偶联到 DOX(多柔比星)上,形成可变片段 scFv-DOX, 利用 scFv-DOX 将化疗药物靶向于人腺癌细胞(BGC823)小鼠实体瘤模型,可抑制小鼠肿瘤的生长。

3.1.2 中期因子的 RNA 干扰及反义寡核苷酸技术治疗肿瘤 RNA 干扰(RNA interference,RNA i),包括 Sirna 及 Shrna,它是由双链 RNA(dsRNA)诱发,使目标细胞的 mRNA 发生特异性降解,引起基因沉默,抑制基因表达,从而出现某一功能缺失的生物学现象。反义寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, ASON) 技术, 是指通过序列特异地与靶基因 DNA 或 mRNA 结合而抑制该基因表达, 在基因水平调控其功能表达的技术,这两种技术都属于基因治疗技术,MK 的 RNA 干扰及反义寡核苷酸治疗基于 MK 具有促肿瘤生长和促肿瘤微血管生成的作用,通过沉默 MK 基因表达以达到抗肿瘤血管生成从而抑制肿瘤生长的效果。Younis 等研究发现 [40], 用一种对肝癌细胞（hcc）有选择性的靶向肽 SP94 修饰高特异性脂质纳米粒(LNPs),再将 LNPs 包埋化疗药物索拉非尼(SOR)和抗 midkine 基因的 siRNA, 这种复合物可增加 HCC 对 SOR 的敏感性,并且纳米颗粒与血清相容,排斥效低,对肝癌有高效抗癌作用,是一种非常有前途的肝癌治疗策略;有学者发现[41]将一种小干扰 RMA,miR-9 通过慢病毒包埋后转染至鼻咽癌细胞,慢病毒可在胞外体释放 miR-9,miR-9 通过靶向 MDK 和调节 PDK/AKT 信号通路抑制肿瘤内皮管的形成和迁移从而达到抑制肿瘤生长的效果;戴里成等发现[42],在原发性肝细胞癌模型的小鼠模型中,靶向 MK 的反义核苷酸,可上调凋亡蛋白,p53、Bax 和 caspase-3 的表达并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达使肝癌细胞凋亡增加,从而抑制肿瘤的生长;有学者提出[43],从大鼠尾静脉注射 Midkine 反义寡核苷酸(MK-ASODN)纳米脂质体对肝癌生长具有抑制作用。Takai 等发现[44],用 MK 的反义寡核苷酸下调人前列腺癌(PC-3)和结肠癌(SW620)细胞中 MK 的表达,可导致靶细胞中 MK 蛋白水平显著下降,从而抑制转染肿瘤细胞的生长此外,MK-morpholino 反义寡聚体在 PC-3 和 SW620 异种移植模型中显示出显著的抗癌作用。

3.1.3 中期因子启动自杀基因治疗肿瘤 中期因子作为肿瘤启动子与自杀基因结合可特异的杀死肿瘤,而对正常组织或细胞伤害较小,利用中期因子启动自杀基因治疗肿瘤是基于中期因子选择性的在肿瘤中高表达,在正常组织中低表达或不表达的在生物学特点,尽管其具体的机制仍不十分明确,但已成为近年肿瘤治疗领域的研究热点。Hamada 等研究发现[45]:在腹腔卵母细胞卵巢肿瘤的动物实验中,利用基因技术以溶瘤腺病毒 AdE3 为载体, 通过限制性稀释法克隆了具有 midkine 启动子的载体细胞,再转染至肿瘤细胞或肿瘤的动物模型中,可以使 MK 调控自杀基因在肿瘤细胞中特异性表达,启动肿瘤细胞自杀程序,可使皮下肿瘤 100%完全减少,腹腔播散性肿瘤 60%减少,对肿瘤细胞的生长有明显抑制作用,而对不表达 MK 的正

常组织及细胞几乎无伤害。

3.2 中期因子与其他疾病的治疗

骨关节炎(OA)是关节组织最常见的疾病;不幸的是,目前还没有治疗 OA 的有效方法。软骨细胞是软骨中唯一的细胞类型,分泌多种类型的胶原(主要是 II 型胶原),它们是软骨基质的主要成分,软骨细胞凋亡可导致 OA 进展,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)被认为是软骨细胞中 MK 的主要受体,邓青等研究发现[46],midkine 作为软骨细胞生长因子通过 LRP1 通路对软骨损伤动物模型有显著的修复作用。在该实验中发现 LRP1 作为转运蛋白介导 MK 的内吞作用,当 MK 被 LRP1 转移到软骨细胞后,与核仁形成复合物并与 K-Ras 的活性形式相互作用,激活 ERK1/2,促使细胞周期蛋白 D1 表达上调,抑制软骨细胞凋亡,促进软骨细胞的增值,对骨性关节炎起修复作用。

脑卒中后颈内动脉血栓引起脑组织的缺血缺氧,会导致大量的脑细胞及神经元死亡, 对脑卒中患者的愈后十分不利,国内学者研究发现[47],大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)24 小时,采用曲池、足三里穴电针治疗,每日 1 次,连续 3 d,结果表明电针通过上调 Midkine 和 ERK/JNK/p38 信号通路的表达可减轻梗死周围皮层细胞凋亡,减少脑梗死体积和神经功能缺损,提示电针对脑缺血大鼠具有神经保护作用。

高血压的危害众所周知,可引起脑出血、冠心病、心功能不全,动脉粥样硬化、腹主动脉瘤、主动脉夹层,严重危害着人类健康,最新研究发现[48],在大鼠的高血压模型中 MK 可能通过 NMDA 及 ENOS 信号通路降低大鼠的血压和心率, 这为高血压的治疗提供了新的思路。

4 展望

目前围绕 MK 与疾病的治疗大多与肿瘤相关, 亦有 MK 与骨性关节炎、脑卒中、高血压疾病治疗的前瞻性研究报导,但 MK 与 COPD 的治疗鲜有人研究。COPD 患者在世界范围内普遍存在,全球范围内因 COPD 死亡的人数占全球总死亡人数的 6%,目前居全球死亡原因的第 4 位,最新流行病学数据显示我国 COPD 总人群发病率为 8.6%,其中 40 岁以上人群发病率高达 13.7%,给社会带来了严重的医疗负担[49,50]。COPD 治疗的关键环节在于改善或逆转气道重塑[51],但气道重塑的治疗仍是临床一大难题,因为 COPD 患者气道重塑的关键发病机制尚不明确,综合以上的研究我们推测:由于 COPD 患者处于长期缺氧状态,气道平滑肌细胞内中 MK 水平增高,通过激活气道平滑肌细胞内 Notch 信号通路,增强 α-SMA 表达,引起气道平滑肌细胞和胶原细胞增殖,抑制平滑肌细胞凋亡,加速气道重塑进程,同时 MK 通过趋化炎症细胞聚集,造成大量炎性细胞在小气道周围聚集并重新分布,炎症因子水平增高,导致气道壁基质层大量的胶原组织增多,加剧气道重塑的程度,我们可以对 COPD 患者进行抗 MK 的分子靶向治疗,以降低 COPD 患者气道平滑肌细胞增殖程度,并有望逆转气道重塑,提高患者的肺功能,这将会是 COPD 患者治疗的一大突破。

参 考 文 献(References)

[1] Ergüven M, Muramatsu T, Bilir A. Midkine: From Embryogenesis to Pathogenesis and Therapy[M]. Springer Netherlands, 2012: 1-5

[2] Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(4): 814-826

[3] 常炜,徐静媛,杨毅. 中期因子在炎症发生中的作用研究进展 [J].中华内科学杂志, 2018, 57(4): 306-308

[4] Luo Zhang, Xing Song, Yingjie Shao, et al. Prognostic value of Midkine expression in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2018, 9(37): 24821-24829

[5] Zhao ZQ, Yang S, Lu HS, et al. Expression of midkine and vascular endothelial growth factor in gastric cancer and the association of high levels with poor prognosis and survival [J]. Molecular Medicine Reports, 2012, 9: 415-419

[6] Yao J, Li WY, Li SG, et al. Midkine promotes perineural invasion in human pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(11): 3018-3024

[7] Yuan K, Chen Z, Li W, et al. MDK Protein Overexpression Correlates with the Malignant Status and Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer[J]. Arch Med Res, 2015, 46(11): 635-641

[8] Li F, Tian P, Zhang J, et al. The clinical and prognostic significance of midkine in breast cancer patients [J]. Tumour Biol, 2015, 36: 9789-9794

[9] Krzystek-Korpacka M, Diakowska D, Grabowski K, et al. Tumor location determines midkine level and its association with the disease progression in colorectal cancer patients: a pilot study[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27: 1319-1324

[10] Ren YJ, Zhang QY. Expression of midkine and its clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(13): 2006-2010

[11] Song P, Tang Q, Feng X, et al. Biomarkers: evaluation of clinical utility in surveillance and early diagnosis for hepatocellular carcinoma [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2016, 245: 70-76

[12] Vu Van D, Heberling U, Wirth MP, et al. Validation of the diagnostic utility of urinary midkine for the detection of bladder cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12: 3143-3152

[13] Sun B, Hu C, Yang Z, et al. Midkine promotes hepatocellular carcinoma metastasis by elevating anoikis resistance of circulating tumor cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 2523-2535

[14] Cai Qun Bie, Xu You Liu, Ming Rong Cao, et al. Lentivirus-mediated RNAi knockdown of insulin-like growth factor-1 receptor inhibits the growth and invasion of hepatocellular carcinoma via down-regulating midkine expression[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79305-79317

[15] Gtingor C, Zander H, Effenberger KE, et al. Notch signaling activated by replication stress-induced expression of midkine drives epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in pancreatic cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 5009-5019

[16] Lu Y, Yan B, Guo H, et al. Effect of midkine on gemcitabine resistance in biliary tract cancer [J]. Int J Mol Med, 2018, 41 (4): 2003-2011

[17] Gungor C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, et al. Midkine activates Notch signaling in PDAC.Pancreatic cancer [J]. Pancreatic Cancer, 2014, 171: 849-858

[18] Espinoza I, Pochampally R, Xing F, et al. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial to mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6(1): 249-259

[19] Huang Huilian, Lu Yongliang, Min Lishan, et al. Phospholipid

Scramblase 1 Interacts with Midkine and Regulates Hepatic Cancer Cell Proliferation and Migration[J]. Clinical laboratory, 2015, 61(10): 1501-1508

[20] Salaru DL, Arsenescu-Georgescu C, Chatzikyrkou C, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, and its roles in atherogenesis and inflammatory kidney diseases [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31 (11): 1781-1787

[21] 阳镇, 欧含笑, 刘建, 等. 中期因子与动脉粥样硬化[J].生命的化学, 2018, 38(4): 631-637

[22] 刘笑然, 叶琳, 马兰, 等. 新型肝素结合细胞因子 midkine 的心血管作用[J].中国病理生理杂志, 2009, 25(11): 2221-2224

[23] Weckbach T, Groesser L, Borgohe J, et al. Midkine acts as proangiogenic cytokine in hypoxia-induced angiogenesis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303(4): 429-438

[24] Shindo E, Nanki T, Kusunoki N, et al. The growth factor midkine may play a path ophysiological role in rheumatoid arthritis [J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(1): 54-59

[25] Salaru DL, Arsenescu C, ChatzikyrkouC, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor and its roles in atherogenesis and inflam matory kidney diseases [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(11): 1781-1787

[26] Waichi Sato, Yuka Sato. Midkine in nephrogenesis hypertension and kidney diseases [J]. British Journal of Pharmacology, 2014, 171(9): 879-887

[27] Huang H, Lu Y, Min L, et al. Phospholipid Scramblase 1 Interacts with Midkine and Regulates Hepatic Cancer Cell Proliferation and Migration[J]. Clin Lab, 2015, 61(10): 1501-1508

[28] A Gela, S Jovic, S L Nordin, et al. Midkine in host defence[J]. British Journal of Pharmacology. 2014, 171(12): 859-869

[29] Zhang R, Pan Y, Fanelli V, et al. Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(3): 315-323

[30] Weckbach LT, Gola A, W inkelmann M, et al. The cytokine midkine supports neutrophil trafficking during acute inflammation by promoting adhesion via β2 integrins(CD11/CD18)[J]. Blood, 2014, 123(12): 1887-1896

[31] Sonobe Y, LiH, Jin S, et al. Midkine inhibits inducible regulatory T cell differentiation by suppressing the development of tolerogenic dendritic cells[J]. Immunol, 2012, 188(6): 2602-26l1

[32] Masuda T, Maeda K, Sato W, et al. Growth factor midkine promotes T cell activation through nuclear faetoro factivated T cells signaling and Thl cell differentiation inlupus nephritis [J]. Am JP athol, 2016, 187(4): 740-751

[33] Cohen S, Shachar I. Midkine as a regulator of B cell survival inhealth and disease[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(4): 888-895

[34] Nuray Yazihan. Midkine in Inflammatory and Toxic Conditions[J]. Curr Drug Deliv, 2013, 10(1): 54-57

[35] Aoyagi-Ikeda K, Maeno T, Matsui H, et al. Notch induces myofibroblast differentiation of alveolar epithelial cells via transforming growth factor-{beta}-Smad3 pathway[J]. American journal of respiratory cell and molecular biology 2011, 45(1): 136-144

[36] 张席军, 安文军. 中期因子及 CTGF 与糖尿病肾病患者纤维化相关因子关系探讨[J].昆明医科大学学报, 2015, 36(04): 61-63

[37] Daisuke Kinoshita, Tetsuro Shishido, Tetsuya Takahashi, et al. Abstract 15472: Midkine Contributes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension via Cell Surface Nucleolin [J]. Circulation, 2016, 134(5): 23-30

[38] Guzel S, S Cinemre F B, Guzel E C, et al. Midkine levels and its relationship with atherosclerotic risk factors in essential hypertensive patients[J]. Nigerian journal of clinical practice, 2018, 21(7): 894-900

[39] Kazuhiko lnoh, Hisako, Muramatsu, et al. Doxorubicin-conjugated Anti-Midkine Monoclonal Antibody as a potential Anti-TumorDrug [J]. Jpn J Clin oncol, 2016, 36(4): 207-211

[40] Younis Mahmoud A, Khalil Ikramy A, Abd Elwakil Mahmoud M, et al. A Multifunctional Lipid-Based Nanodevice for the Highly Specific Codelivery of Sorafenib and Midkine siRNA to Hepatic Cancer Cells [J]. Molecular pharmaceutics, 2019, 16(9): 4031-4044

[41] Lu J, Liu QH, Wang F, et al. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma[J]. Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 195-201

[42] Dai Li-Cheng, Wang Xiang, Yao Xing, et al. Retraction Note: Antisense oligonucleotides targeting midkine inhibit tumor growth in an in situ human hepatocellular carcinoma model[J]. Acta pharmacologica Sinica, 2019, 40(11): 453-458

[43] Chen J, Zhong J, Niu P, et al. Toxicologic evaluation of repetitive 4-week intravenous injections of midkine antisense oligonucleotide nanoliposomes in rats [J]. Regul Toxicol Pharmaco, 2019, 103: 130-139

[44] Takei Y, Kadomatsu K, Yuasa K, et al. Morpholino antisense oligomer targeting human midkine: its application for cancer therapy [J]. Int J Cancer, 2005, 114(3): 490-497

[45] Hamada Katsuyuki, Takagi Soichi, Kuboshima Hajime, et al. Cloning of carrier cells infected with oncolytic adenovirus driven by midkine promoter and biosafety studies [J]. The journal of gene medicine, 2019, 21(2-3): 106-111

[46] Qing Deng, Xiaolan Yu, Shaorong Deng, et al. Midkine promotes articular chondrocyte proliferation through the MKLRP1-nucleolin signaling pathway[J]. Cellular Signalling, 2019, 65(2020): 1-10

[47] Xing Y, Yang SD, Wang MM, et al. Electroacupuncture Alleviated Neuronal Apoptosis Following Ischemic Stroke in Rats via Midkine and ERK/JNK/p38 Signaling Pathway[J]. Mol Neurosci, 2018, 66(1): 26-36

[48] Lin CH, Pan JY, Chang J, et al. Involvement of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation in Midkine-Mediated Central Hypotensive Effects[J]. Chin J Physiol, 2017, 60(6): 353-362

[49] Spero K, Khorfan F, Bayasi G, et al. The Over Diagnosis of COPD in Hospitalized Patients[J]. Chest, 2016, 150(4): 921-922

[50] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 34(195): 557-582

[51] Jeremy A Hirota, Simon A Hirota, Stephanie M Warner, et al. The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter[J]. Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1116-1125