

输尿管

LncRNA-MEG3 在先天性肾盂输尿管连接处
狭窄不同部位表达特点研究*娜菲莎·吐尔地¹ 刘开放¹ 马依娜¹ 濮婉婷¹ 李佳¹

[摘要] 目的:检测长非编码 RNA 母系表达基因 3(long non coding RNA-maternally expressed gene 3, LncRNA MEG3)在由肾盂输尿管连接部(ureteropelvic junction, UPJ)狭窄所致先天性肾盂输尿管连接部梗阻(ureteropelvic junction obstruction, UPJO)经 Anderson-Hynes 术治疗后在患儿的不同解剖部位组织中的表达,并探讨与术后肾功能改善率的相关性,及其在该病发生中的作用及机制。**方法:**收集 2020 年 5 月—2022 年 5 月 20 例患儿在新疆医科大学第一附属医院接受诊疗行 Anderson-Hynes 术,将术中切除的 UPJ 组织作为研究对象,标本离体后立即按解剖部位分为正常对照组织肾盂段(renal pelvis, RP)组 20 例、UPJ 组 20 例、远端输尿管狭窄组(distal ureterostenosis, DU)组 20 例,通过 Masson 三色染色、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、实时荧光定量 PCR(q-PCR)的手段观察 3 组标本胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)、Cajal 间质细胞(interstitial cells of cajal, ICCs)数目、LncRNA-MEG3 表达,并分析 LncRNA-MEG3 表达、ICCs 数目与患儿术后半年分肾功能(split renal function, SRF)改善率的相关性。**结果:**CVF 在 UPJ 组最高,明显高于 RP 组和 DU 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LncRNA-MEG3 在 UPJ 组高表达,RP 组、UPJ 组、DU 组中 MEG3 的表达量分别为 0.860 ± 0.205 、 2.160 ± 0.321 、 0.838 ± 0.325 ,差异有统计学意义($P < 0.001$)。术后半年分肾功能改善率与 UPJ 中 LncRNA-MEG3 的表达量、ICCs 数目均不相关。**结论:**UPJO 患儿 UPJ 部 ICCs 的数目比肾盂段、远端输尿管狭窄段少。UPJ 组胶原纤维增生程度比肾盂段、远端输尿管狭窄段重;LncRNA-MEG3 在 UPJ 组高表达,可为探索先天性 UPJ 狭窄的病因机制及寻找靶基因提供参考;UPJ 中 LncRNA-MEG3 的表达量、ICCs 数目与术后半年分肾功能改善率均不相关。

[关键词] 肾积水;肾盂输尿管连接部狭窄;Cajal 间质细胞;长非编码 RNA 母系表达基因 3

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.05.007

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A

Expression characteristics of LncRNA-MEG3 in different parts of congenital ureteropelvic junction stenosis

Nafisha Turdi LIU Kaifang MA Yina PU Wanting LI Jia

(Department of Pediatric Urology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, China)

Corresponding author: LI Jia, E-mail: jennyleeykd527@163.com

Abstract Objective: Long non-coding RNA-maternally expressed gene 3 (LncRNA-MEG3) in different anatomical tissues of children with congenital ureteropelvic junction obstruction (UPJO) after Anderson-Hynes surgery were detected. The correlation between the rate of renal function recovery and its role and mechanism in the occurrence of the disease were explored. **Methods:** Tissues of ureteropelvic junction resected during Anderson-Hynes surgery from twenty cases in First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were collected as the research objects. The specimens were divided into normal control tissues (renal pelvis, RP group, $n=20$), ureteropelvic junction tissues (UPJ group, $n=20$) and distal ureter tissues (distal ureterostenosis, DU group, $n=20$) according to the anatomical location. Masson trichrome staining, immunohistochemistry (IHC), and real-time fluorescence quantitative PCR (q-PCR) were used to observe the collagen volume fraction (CVF) in the three groups. The number of interstitial cells of Cajal (ICCs), the expression of LncRNA-MEG3, and the correlation between the expression of LncRNA-MEG3 and the number of ICCs and the recovery rate of split renal function at half a year after operation were analyzed. **Results:** The CVF was the highest in UPJ group, which was significantly

*基金项目:新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(No:2023B03018-2);新疆维吾尔自治区科技支疆计划项目(No:2022E02047);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(No:2022D01A141)

¹新疆医科大学第一附属医院小儿泌尿外科(乌鲁木齐,830011)

通信作者:李佳, E-mail: jennyleeykd527@163.com

higher than that in RP group and DU group ($P < 0.05$). LncRNA-MEG3 was highly expressed in UPJ group. The expression of MEG3 in RP group, UPJ group and DU group were (0.860 ± 0.205) , (2.160 ± 0.321) , (0.838 ± 0.325) , respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The recovery rate of split renal function at half a year after surgery was not correlated with the expression of LncRNA-MEG3 or the number of ICCs in the ureteropelvic junction. **Conclusion:** The number of ICCs in UPJ is less than that in renal pelvis and distal ureterostenosis in children with UPJO. The degree of collagen fiber hyperplasia in UPJ group was more severe than that in renal pelvis and distal ureterostenosis segment. LncRNA-MEG3 is highly expressed in UPJ group, which may provide reference for exploring the etiology and target genes of congenital UPJ stenosis. The expression of LncRNA-MEG3 and the number of ICCs in the ureteropelvic junction were not correlated with the recovery rate of split renal function at half a year after surgery.

Key words hydronephrosis; ureteropelvic junction stenosis; interstitial cells of Cajal; long non-coding RNA-maternally expressed gene 3

先天性肾盂输尿管连接部梗阻(ureteropelvic junction obstruction, UPJO)所致肾积水是导致新生儿肾积水最常见的发病原因,多见于男性、左侧。先天性肾盂输尿管连接部(ureteropelvic junction, UPJ)狭窄是导致 UPJO 最常见原因,尿液无法顺利自肾盂流入近端与之相连的输尿管,进而逐渐引起集合系统代偿性扩张,若不及时干预解除梗阻极大可能会引起肾功受损,也成为小儿慢性肾病发生最主要原因^[1]。

在过去几十年从解剖学、形态学、病理学以及胚胎学等方面对 UPJO 进行了广泛深入探索,但其发病机制尚未完全阐明^[2],明确 UPJ 狭窄的病因及发病机制对防治 UPJO、延缓疾病进展具有重要意义。

前期发现 LncRNA-MEG3 在先天性肾脏尿路畸形(congenital abnormal of kidneys and urinary tract, CAKUT)中高表达,可以通过多种途径和机制诱导细胞凋亡和抑制增殖从而引起疾病的发生和发展^[3-10],但在 UPJO 中的作用尚未有报道。据此,本研究拟通过先天性 UPJ 狭窄接受 Anderson-Hynes 术治疗患儿手术切除组织,对 3 组不同解剖部位检测分析 LncRNA-MEG3 的表达、ICCs 数目,并探索与术后半年肾功改善率是否具有相关性,期望能对进一步探索先天性 UPJ 狭窄的病因机制提供新的靶标。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究随机选择 2020 年 5 月—2022 年 5 月在新疆医科大学第一附属医院初诊为 UPJO 且入院接受手术治疗的患儿 20 例,其中男 13 例,女 7 例;左侧 15 例,右侧 5 例;平均年龄 (10.500 ± 5.916) 个月。纳入标准:①符合 UPJO 诊断标准(考虑 UPJ 狭窄导致);②年龄 1 岁 3 个月~3 岁;③单侧 UPJO,需手术干预,术中确认 UPJ 狭窄;④规律随访患儿;⑤手术均由同一主刀与手术组完成。排除标准:①不符合诊断及纳入标准;②合并其他泌尿系统畸形、伴有输尿管多段狭窄的 UPJO;③术中发现伴 UPJ 息肉、高位输尿管开口、异位血管压迫、输尿管扭曲、医源性狭窄、重复肾或重复输尿管

等非 UPJ 狭窄引起 UPJO 的患儿;④失访或临床资料缺失患儿。

术中收取并保存 UPJ 及周围组织标本,建立标本库。研究 UPJ 组特性,以同时修剪切除的肾盂组织作自身对照。建立 UPJO 患者资料库,记录患儿的临床病历资料,包括病理结果、影像学结果、化验检查结果等。经由新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(No:2022-014),参与研究的患儿监护人均签署标本用途知情同意书。

1.2 分组及标本取材处理

Anderson-Hynes 术中可见正常输尿管组织在肉眼下可明显区别于病变段(UPJ 段),病变段不仅细小质韧且可见内部泛白呈瘢痕感、干瘪狭瘦条索状。切开肾盂并标记,找到肾下盏定位肾下极,充分暴露 UPJ 及远端输尿管,切除狭窄及发育不良的 UPJ 及其周围组织,并于半小时内送病理检查。光滑裁剪多余肾盂留取新鲜 UPJ 及周围组织,按解剖部位分离为肾盂段作为正常对照组(RP 组)20 例、肾盂输尿管连接部(UPJ 组)20 例、输尿管狭窄组(DU 组)20 例。无菌状态下以生理盐水反复清洗后,立即液氮转运并贮存于 -80°C 冰箱备用。

1.3 病理学检测方法

3 组标本均接受 Masson 三色染色、免疫组织化学染色;使用的人组织 CD117(c-Kit Polyclonal Antibody)、相应二抗及免疫组化化学试剂盒、显色试剂盒、Masson 三色染色试剂盒均购自武汉依莱瑞特生物技术有限公司。

1.3.1 Masson 三色染色 标本制作蜡块及白片,使用 Masson 三色染色试剂盒进行染色。

1.3.2 免疫组织化学法(IHC) 脱蜡和干燥,制备适量抗原修复液 EDTA,对抗原进行修复。将 10 mg 冻干辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)粉末溶解于 PBS 中,并添加到切片中封闭。用完稀释后的一抗再孵育到冰箱过夜。次日加入适量二抗。将制备好的苏木精用 PBS 冲洗后复染,在蒸馏水中复染成蓝色,用中性胶密封,显微镜下观察。

1.3.3 q-PCR 检测 3 组标本中 LncRNA-MEG3 表达 提取组织 RNA,混合液孵育,超微量分光光度

计测定 RNA 浓度及纯度。逆转录合成 cDNA,定容进行荧光定量检测 (polymerase chain reaction, PCR),引物序列见表 1。

表 1 q-PCR 中使用基因序列

基因	序列
hu-LcnRNA-MEG3-F	GGGAAGGGACCTCGAATGTG
hu-LcnRNA-MEG3-R	GTGGGAATAGGTGCAGGGTG
hu-ACTB-F	CATGTACGTTGCTATCCAGGC
hu-ACTB-R	CTCCTTAATGTCACGCACGAT

1.4 结果观察

1.4.1 Masson 三色染色 主要观察组织标本中肌肉与胶原纤维分布特点及占比,采用电脑计算成片中存在色差的面积并经过计算获得胶原容积分数(collagen volume fraction,CVF)。肌肉与胶原的比率分析由独立观察者通过彩色图像分析的手段,裁剪染色后标本目标区域,使用颜色提取工具 ImageJ Fiji2 进行彩色图像分析。红色区域对应肌肉,蓝色的区域对应胶原纤维。

1.4.2 免疫组织化学染色 主要观察黏膜下和肌间 Cajal 间质细胞(interstitial cells of cajal, ICCs)的表达数量,查数 9 个视野中数目,取平均值,阳性细胞为棕褐色。2 位检测者在对切片信息未知,双

盲条件下,使用相同的显微镜查数 9 个视野中的目标细胞。因 CD117 在肥大细胞和 ICCs 中均表达,故最终 ICCs 细胞数量是所有阳性细胞减去肥大细胞数获得。

1.4.3 q-PCR 法 检测 RP 组、UPJ 组、DU 组中 LncRNA-MEG3 的表达。

1.4.4 分析与术后半年 SRF 相关性 分析 3 组不同组织部位中 LncRNA-MEG3 表达、ICCs 数目与术后半年分肾功改善率是否具有相关性。

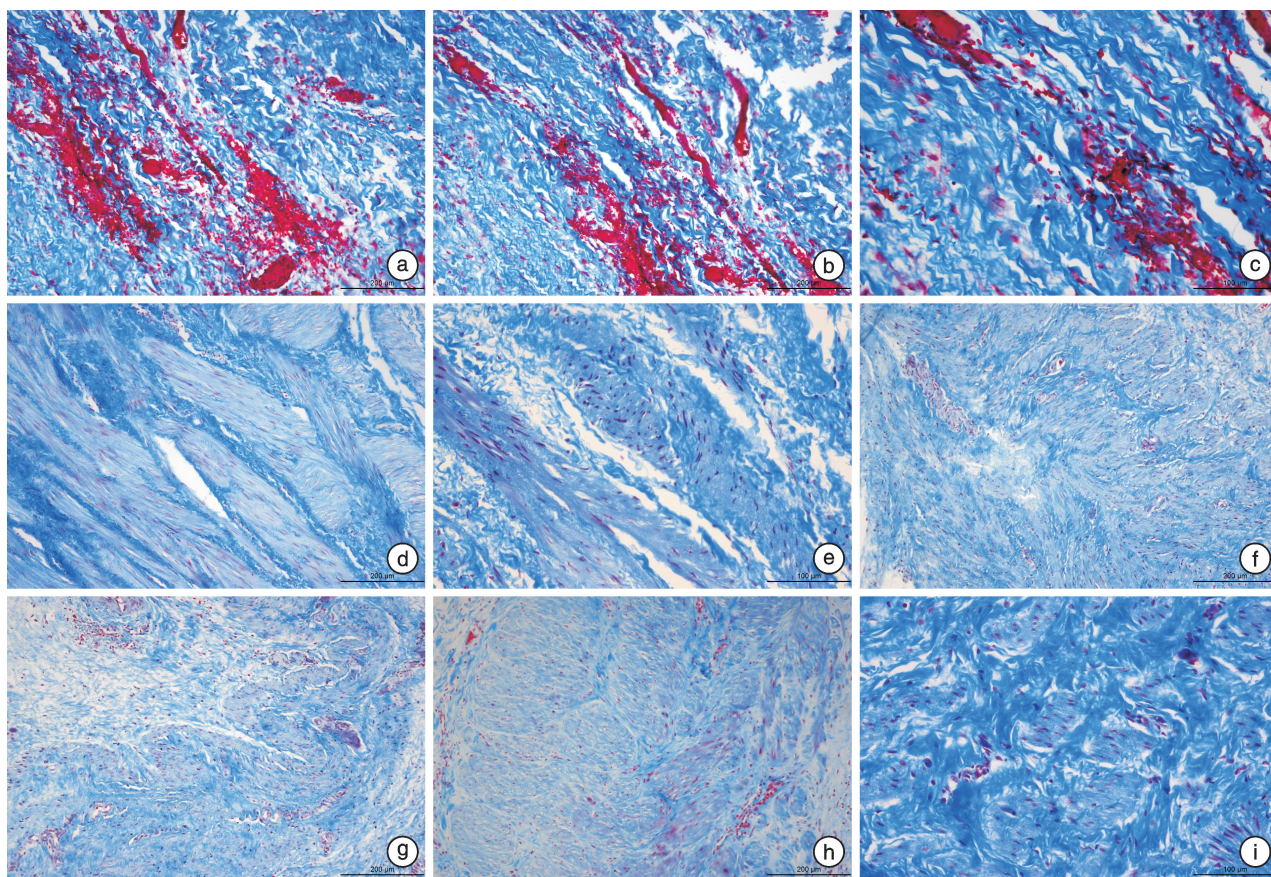
1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的连续性计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,3 组间观察指标的比较采用配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学检测

2.1.1 Masson 三色染色 经 Masson 三色染色后,RP 组肌肉与纤维组织的分布,红色代表肌纤维,蓝色代表纤维组织,排列走形规整(图 1a~c)。UPJ 组肌肉分布明显减少,并排列紊乱其间伴不同程度结缔组织增生,正常的肌肉组织已然消失(图 1d~f)。DU 组肌肉组织分布较 RP 组少,但与病变段比较尚可见肌肉组织,周围亦可见有结缔组织增生(图 1g~i)。

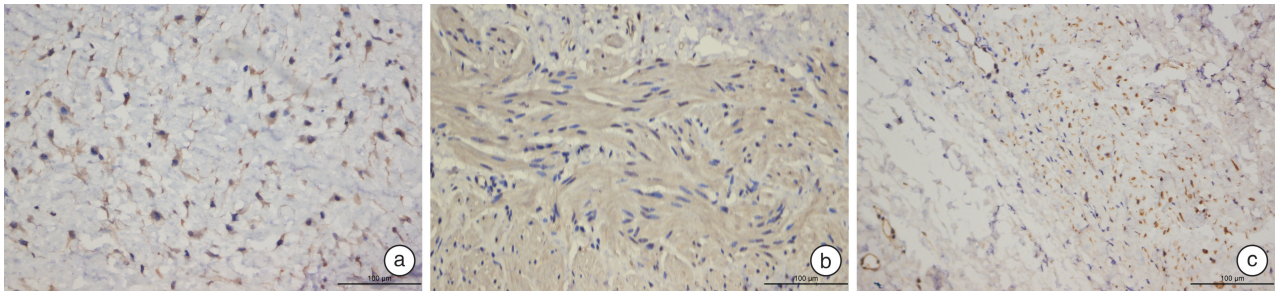


a~c:RP 组;d~f:UPJ 组;g~i:DU 组。

图 1 3 组不同部位组织学改变 (Masson 三色染色, ×100)

2.1.2 IHC 染色 经 IHC 染色后,RP 组可见较多的 c-Kit 阳性细胞(图 2a);UPJ 组中 c-Kit 阳性的细胞数量减少甚至缺如,结缔组织大量增生,组

织细胞排列走形紊乱(图 2b);DU 组可见散在少量 c-Kit 阳性细胞(图 2c)。



a:RP 组;b:UPJ 组 c:DU 组。

图 2 c-Kit 在 3 组不同部位的表达 (IHC 染色,×100)

2.1.3 3 组标本中 ICCs 数目及 CVF 3 组标本中 ICCs 数目在 RP 组内最多、UPJ 组分布最少甚至缺失,差异有统计学意义。通过 ImageJ Fiji2 分析获取 Masson 三色染色标本的 CVF 值,结果显示 UPJ 组 CVF 最高,胶原纤维增生显著,3 组间 CVF 差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同组间 ICCs 数目和 CVF 比较

组间对比	数值	P 值
ICCs		
RP vs UPJ	23.000±4.729 4.000±2.496	0.01
RP vs DU	23.000±4.729 6.000±0.431	0.01
UPJ vs DU	4.000±2.496 6.000±0.431	0.07
CVF		
RP vs UPJ	0.410±0.131 0.775±0.110	0.01
RP vs DU	0.410±0.131 0.270±0.079	0.01
UPJ vs DU	0.775±0.110 0.270±0.079	0.03

2.2 q-PCR 检测 UPJ 不同部位中 LncRNA-MEG3 的表达

散点图提示 UPJ 组中 LncRNA-MEG3 的表达量较肾盂组中的表达高,结果差异有统计学意义。RP 组、UPJ 组、DU 组 LncRNA-MEG3 的相对表达量分别是 0.860 ± 0.205 、 2.160 ± 0.321 、 0.838 ± 0.325 ,UPJ 组与 RP 组、DU 组比较,UPJ

的表达均显著增高($P < 0.01$)。见图 3。

2.3 UPJ 中 LncRNA-MEG3 的表达与 ICCs 数目对术后半年肾功能改善率的影响

2.3.1 LncRNA-MEG3 的表达与术后半年分肾功能改善率的相关性 Spearman 相关性检验 RP 组、UPJ 组、DU 组标本中 LncRNA-MEG3 的表达对术后半年分肾功能改善率没有影响。见图 4。

2.3.2 UPJ 不同部位组织中 ICCs 数目与术后半年分肾功能改善率的相关性 Spearman 相关性检验显示 RP 组、UPJ 组、DU 组标本中 ICCs 数目对术后半年分肾功能改善率没有影响。见图 5。

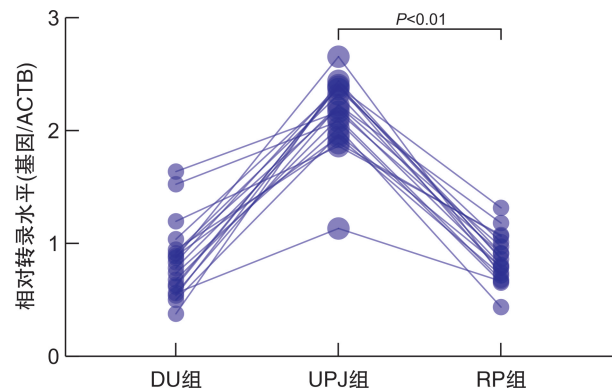


图 3 q-PCR 检测 3 组标本中 LncRNA-MEG3 表达检测

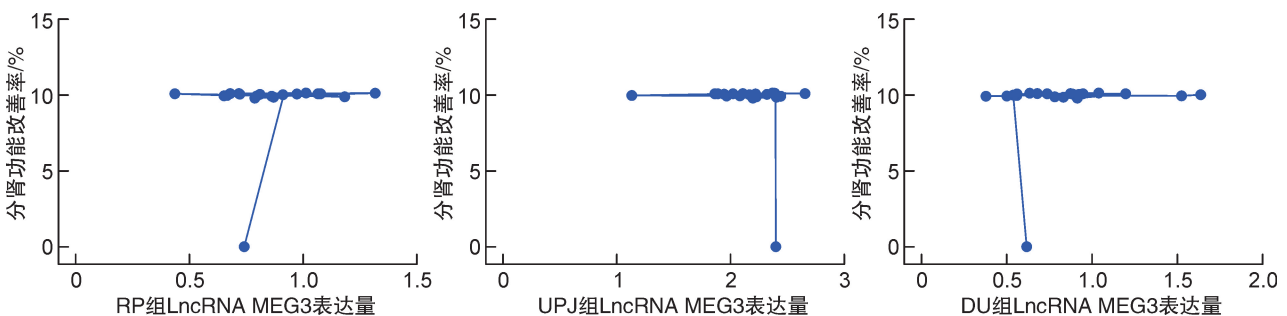


图 4 3 组标本 LncRNA MEG3 表达量与术后分肾功能改善率

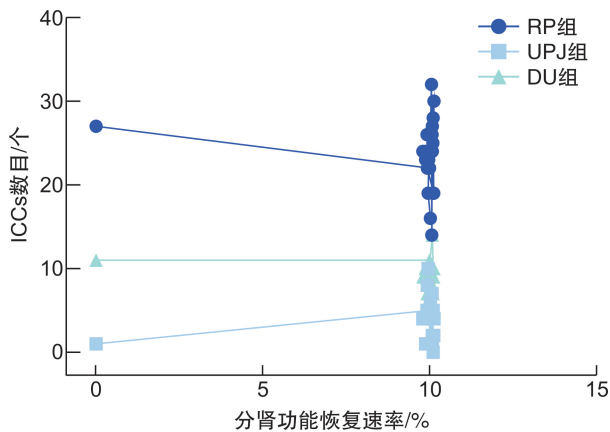


图 5 3 组标本 ICCs 数目与术后分肾功能改善率

3 讨论

本研究结果显示,UPJ 狭窄所致 UPJO 患儿中,3 组标本中 UPJ 组内 ICCs 数量最少,CVF 最高,平滑肌肥厚伴排列紊乱,肌间显示大量胶原纤维增生的形态,LncRNA-MEG3 高表达。UPJ 狭窄的病因至今尚未完全阐明,目前多数学者认为尿液不能顺利排向输尿管是由于 UPJ 的结构变化出现无动力狭窄段,大量研究表明 ICCs 数量及功能变化跟先天性 UPJ 狭窄发生密切相关,是导致 UPJO 的重要原因^[11]。近年来针对 UPJ 狭窄发病机制的研究热点主要聚焦在 ICCs 和长链非编码 RNA(Long non coding RNA,LncRNA)。

ICCs 的主要作用包括作为平滑肌运动的起搏点、易化电活动的传播、介导神经递质传递、产生 NO 抑制神经传递^[12],参与多种泌尿系统疾病的发病过程,各种原因导致的 UPJO 等多种泌尿功能受损疾病中均有 ICCs 分布异常^[13-14],本研究 3 组标本病理学检测也得到类似结果^[15],UPJ 组内 ICCs 数量最少。提示 UPJ 组织肌层中 ICCs 减少及功能失调是导致泌尿功能障碍相关疾病的发生发展重要原因。而为何 UPJ 的 ICCs 数目会减少,尚待探究。

LncRNA 是一类转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子,它们并不编码蛋白,而是以 RNA 的形式在表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等多种层面上调控基因的表达水平^[16-17]。近年的研究表明,LncRNA 参与调节多个重要的细胞过程,如细胞的增殖、分化、应激反应,以及对免疫制剂的反应等,同时也与许多疾病的发生紧密相关^[18]。人母系表达基因 3 (maternally expressed gene3, MEG3)在动脉粥样硬化、子宫螺旋动脉重塑、酒精性肝损伤、缺血缺氧性脑病等多种疾病中参与调控细胞增殖和凋亡,影响疾病的发生发展。子宫螺旋动脉重塑是指血管平滑肌细胞层通过凋亡为滋养细胞浸润提供条件,从而保障妊娠活动正常顺利,子宫 NK 细胞可诱导上调 LncRNA-MEG3 和

MMP2 基因表达,导致 VSMC 凋亡^[19]。

c-Kit 是 ICCs 表达的特异蛋白,c-Kit 表达可调控 ICCs 存活及数量。LncRNA MEG3 在 LncRNA MEG3 在 UPJ 狭窄疾病中 UPJ 组织中表达上调。通过生物信息学数据库(starbase,Circinteractome)建立微小 RNA(miRNA)-信使 RNA(mRNA)轴。提示 LncRNA-MEG3 可能会通过与微小 RNA 的相互作用参与 ICCs 存活的调控。但有关 LncRNA-MEG3 在 UPJ 狭窄中不同部位的表达情况及差异、与 ICCs 数量的关系以及对术后半年分肾功能改善率的影响尚未有报道^[20]。此项研究从临床标本、分子生物学角度出发,观察术中切除不同部位组织 CVF、ICCs 数目、LncRNA-MEG3 的表达,来探寻可能的病因方向^[21]。

在通过免疫组化法检测 ICCs 数目在 3 组标本间数量时需要与肥大细胞相鉴别,是由于 ICCs 与肥大细胞均表达 c-Kit 蛋白(CD117 阳性),但通过他们的形态特征及分布部位进行区分是可行的,ICCs 的数量应通过查数规定视野中所有阳性细胞数再减去肥大细胞数来获得。

同时,3 组标本中 UPJ 组中 LncRNA-MEG3 高表达、ICCs 数目最少的特点,提示 LncRNA-MEG3 高表达可能是导致 UPJ 段 ICCs 减少的原因,进而影响慢波电活动,伴随纤维结缔组织增生影响神经传导,UPJ 段动力性梗阻,逐渐狭窄,肾盂积水扩张,严重时会引起不可逆的肾功能损伤。本研究结果提示 UPJ 狭窄段中 LncRNA-MEG3 的高表达可能在 UPJO 发病机制中发挥重要作用,但是对术后半年分肾功能的改善率没有影响。

本文章的局限性在于仅研究 LncRNA-MEG3 表达与 ICCs 数量关系,未排除是否存在细胞自噬启动、凋亡、铁死亡等其他细胞活动,同样能引起数量减少结局的原因进一步深入探索。UPJO 病因包含多种因素,有研究报道 ICCs 在输尿管全程中均有分布,为何 LncRNA-MEG3 仅在 UPJ 高表达,是否存有其他信号分子与 LncRNA-MEG3 相互作用,导致 UPJO 发生发展,对它们的研究有待于进一步深入探索。

综上所述,UPJ 狭窄而接受手术治疗患儿 UPJ 组中 LncRNA-MEG3 高表达、ICCs 数目较肾盂段和输尿管狭窄段中的数量少,可能导致 UPJO 发生,但 LncRNA-MEG3 的表达、ICCs 的数目与术后半年分肾功能改善率均不相关,为深入探索先天性 UPJ 狭窄的病因机制提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wickramasekara N, Ignatius J, Lamahewage A. Sonographic follow-up after pyeloplasty: a large, retrospective cohort analysis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39(1): 132.

- [2] Babu R, Vittalraj P, Sundaram S, et al. Pathological changes in ureterovesical and ureteropelvic junction obstruction explained by fetal ureter histology[J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(3):240. e1-240. e7.
- [3] Liu Y, Jia L, Min D, et al. Baicalin inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells by regulating the MEG3/p53 pathway following treatment with ox-LDL[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):901-913.
- [4] Liu W, Luo M, Zou L, et al. uNK cell-derived TGF- β 1 regulates the long noncoding RNA MEG3 to control vascular smooth muscle cell migration and apoptosis in spiral artery remodeling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):15997-16007.
- [5] Erdem MG, Unlu O, Demirci M. Could Long Non-Coding RNA MEG3 and PTENP1 Interact with miR-21 in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2):574.
- [6] Jia N, Tong H, Zhang Y, et al. CeRNA Expression Profiling Identifies KIT-Related circRNA-miRNA-mRNA Networks in Gastrointestinal Stromal Tumour [J]. *Front Genet*, 2019, 10:825.
- [7] Wang Q, Li M, Shen Z, et al. The Long Non-coding RNA MEG3/miR-let-7c-5p Axis Regulates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis and Apoptosis by Targeting NLRC5[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:302.
- [8] 赵帆. LncRNA MEG3 通过 miR-493-5p/MIF 信号通路抑制缺血性脑卒中后神经干细胞增殖[D]. 重庆:重庆医科大学, 2022.
- [9] Dong H, Zhang Y, Xu Y, et al. Downregulation of long non-coding RNA MEG3 promotes proliferation, migration, and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by upregulating TGF- β 1 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2019, 51(6):645-652.
- [10] Zhao Y, Liu Y, Zhang Q, et al. The Mechanism Underlying the Regulation of Long Non-coding RNA MEG3 in Cerebral Ischemic Stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(1):69-78.
- [11] 杨友信, 孙敬青, 韩鹏. 膀胱 Cajal 间质细胞的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2022, 42(1):133-135.
- [12] Yhoshu E, Menon P, Rao K, et al. Outcome Analysis of Reduction and Nonreduction Dismembered Pyeloplasty in Ureteropelvic Junction Obstruction: A Randomized, Prospective, Comparative Study[J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2022, 27(1):25-31.
- [13] Tokat E, Gurocak S, Akdemir O, et al. Relation between Cajal Cell Density and Radiological and Scintigraphic Outcomes in Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction[J]. *Urol Int*, 2021, 105(11-12):1046-1051.
- [14] 孙劲松, 刘丹丹, 张刚, 等. 先天性肾盂输尿管连接部梗阻的临床病理学分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17(6):429-432.
- [15] Li J, Bai J, Tuerdi N, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes tumor necrosis factor- α induced oxidative stress and apoptosis in interstitial cells of cajal via targeting the microRNA-21 /I-kappa-B-kinase beta axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):8676-8688.
- [16] Song B, Ye L, Wu S, et al. Long non-coding RNA MEG3 regulates CSE-induced apoptosis and inflammation via regulating miR-218 in 16HBE cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(2):368-374.
- [17] Lee MY, Ha SE, Park C, et al. Transcriptome of interstitial cells of Cajal reveals unique and selective gene signatures[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0176031.
- [18] Liu W, Liu X, Luo M, et al. dNK derived IFN- γ mediates VSMC migration and apoptosis via the induction of LncRNA MEG3: A role in uterovascular transformation[J]. *Placenta*, 2017, 50:32-39.
- [19] Dong Y, Feng S, Dong F. Maternally-Expressed Gene 3(MEG3)/miR-143-3p Regulates Injury to Periodontal Ligament Cells by Mediating the AKT/Inhibitory κ B Kinase(IKK) Pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e922486.
- [20] Mut T, Acar Ö, Oktar T, et al. Intraoperative inspection of the ureteropelvic junction during pyeloplasty is not sufficient to distinguish between extrinsic and intrinsic causes of obstruction: Correlation with histological analysis[J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(4):223. e1-e6.
- [21] Lin H, Zhou AJ, Zhang JY, et al. MiR-324-5p reduces viability and induces apoptosis in gastric cancer cells through modulating TSPAN8[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(11):1513-1520.

(收稿日期:2023-06-12)