

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.007
文章编号: 1005-8982 (2022) 02-0032-06

实验研究·论著

IgA 肾病患者外周血 microRNA-223、NLRP3 水平与肾间质纤维化的相关性*

朱付英¹, 李瑾¹, 阎其均¹, 周晓莉²

(1. 重庆市綦江区人民医院 检验科, 重庆 401420; 2. 重庆医科大学附属第一医院
心血管内科, 重庆 400016)

摘要: **目的** 研究 IgA 肾病(IgAN)患者外周血 microRNA-223(miR-223)、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3) 水平与肾间质纤维化(RIF)的相关性。**方法** 选取2018年1月—2020年1月在重庆市綦江区人民医院经肾组织病理检查确诊为原发性IgAN患者164例作为研究对象,按照RIF程度不同分为3组:RIF T0组、RIF T1组、RIF T2组。另取同期该院健康体检志愿者95例作为对照A组,以及非IgAN患者80例作为对照B组。比较各组受试者一般资料。采用实时荧光定量聚合酶链反应测定受试者外周血 miR-223、NLRP3 mRNA 相对表达量;酶联免疫吸附试验(ELISA)测定受试者外周血 RIF 指标[转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、转化生长因子 α (TGF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、缺氧诱导因子 α (HIF- α)];Spearman 法分析 miR-223、NLRP3 mRNA 与 RIF 指标的相关性。**结果** 与对照 A 组相比,对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 miR-223 相对表达量依次降低($P < 0.05$),而 NLRP3 mRNA、TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 依次升高($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,IgAN 患者 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 与 miR-223 呈负相关($P < 0.05$),而与 NLRP3 mRNA 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** IgAN 患者外周血 miR-223 低表达,与 RIF 指标呈负相关;NLRP3 mRNA 高表达,与 RIF 指标呈正相关,提示 miR-223、NLRP3 可能参与 IgAN 患者 RIF 进程。

关键词: IgA 肾病;肾间质纤维化;microR-223;NOD 样受体蛋白 3

中图分类号: R692.31

文献标识码: A

The correlations between the levels of microRNA-223 and NLRP3 and renal interstitial fibrosis in IgA nephropathy*

Fu-ying Zhu¹, Jin Li¹, Qi-jun Yan¹, Xiao-li Zhou²

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Qijiang District, Chongqing 401420, China;
2. Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the correlations between the levels of microRNA-223 (miR-223) and NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and renal interstitial fibrosis (RIF) in patients with IgA nephropathy (IgAN). **Methods** From January 2018 to January 2020, 164 patients with primary IgAN diagnosed via renal histopathology were selected. According to the degree of RIF, they were divided into RIF T0 group, RIF T1 group and RIF T2 group. In addition, 95 healthy volunteers during the same period were selected as the control group A and 80 patients with non-IgA nephropathy as the control group B. The general data of the subjects were compared among the groups.

收稿日期: 2021-08-23

* 基金项目: 重庆市 2015 年医学科研计划项目(No:2015-31)

[通信作者] 阎其均, E-mail: 14515817@qq.com; Tel: 13996330241

The mRNA expression levels of miR-223 and NLRP3 were measured via quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), while the levels of RIF-related indexes [transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), monocyte chemoattractant protein (MCP-1), transforming growth factor α (TGF- α), interleukin-6 (IL-6), and hypoxia-inducible factor α (HIF- α)] were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Spearman method was used to analyze the correlations between the mRNA levels of miR-223 and NLRP3 and RIF-related indexes. **Results** Compared with control group A, the mRNA levels of miR-223 were lower in control group B, RIF T0 group, RIF T1 group and RIF T2 group and decreased successively in these groups ($P < 0.05$), while the mRNA levels of NLRP3, TGF- β_1 , MCP-1, TGF- α , IL-6 and HIF- α were higher and increased successively in these groups ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that the levels of TGF- β_1 , MCP-1, TGF- α , IL-6 and HIF- α were negatively correlated with the mRNA level of miR-223, but were positively correlated with the mRNA level of NLRP3 in IgAN patients (all $P < 0.05$). **Conclusions** The miR-223 is lowly expressed in the serum of patients with IgAN, and is negatively correlated with RIF-related indexes. On the contrary, the NLRP3 is highly expressed and positively correlated with RIF-related indexes. Thus, miR-223 and NLRP3 may be involved in the progression of RIF in IgAN patients.

Keywords: IgA nephropathy; renal interstitial fibrosis; microRNA-223; NOD-like receptor protein 3

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是临床原发性肾小球肾炎最常见的类型之一, 一般表现为肾小球系膜区 IgA 沉积, 并常伴有其他免疫球蛋白沉积, 20% ~ 40% 患者在发病 10 年后发展为慢性肾衰竭, 进入终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[1-2]。肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是 IgAN 等大部分慢性肾脏病发展到 ESRD 的病理学基础及共同途径之一, 病理特征为肾小管萎缩、细胞外基质增多、细胞凋亡等, 因而 RIF 程度是影响 IgAN 进展及预后的重要因素^[3-4]。NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性体由凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、NLRP3 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶前体组成。近几年有研究发现, 其在肾脏炎症进程中发挥重要调节作用^[5]。MicroRNA (miRNA) 是由 18 ~ 23 个核苷酸组成的非编码 RNA, 可与靶基因 3'-UTR 区配对结合, 抑制或降低靶基因表达, 从而参与机体的生理调控^[6-7]。有研究发现, miR-223 可靶向下调 NLRP3 水平以缓解炎症反应^[8]。IgAN 患者外周血 microRNA-223 (miR-223)、NLRP3 与 RIF 的相关性未见报道, 因此本研究通过测定 IgAN 患者、健康者及非 IgAN 者的外周血 miR-223、NLRP3 mRNA 相对表达量及 RIF 指标, 来分析 miR-223、NLRP3 mRNA 与 RIF 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月在重庆市綦江区

人民医院经肾组织病理检查确诊为原发性 IgAN 患者 164 例作为研究对象。其中, 男性 90 例, 女性 74 例; 年龄 22 ~ 64 岁, 平均 (34.27 ± 8.17) 岁。根据肾小管萎缩或 RIF 面积将患者分为 3 组^[9]: ①肾小管萎缩或 RIF 面积 $\leq 25\%$ 患者 70 例作为 RIF T0 组; ②肾小管萎缩或 RIF 面积 $> 25\% \sim 50\%$ 患者 54 例作为 RIF T1 组; ③肾小管萎缩或 RIF 面积 $> 50\%$ 患者 40 例作为 RIF T2 组。

另取本院健康体检志愿者 95 例作为对照 A 组, 其中男性 52 例, 女性 43 例; 年龄 24 ~ 67 岁, 平均 (36.10 ± 9.22) 岁; 体检显示肝肾功能、尿常规正常, 无糖尿病及心脑血管、高血压病史。

另取同期本院非 IgAN 患者 80 例作为对照 B 组, 其中男性 38 例, 女性 42 例; 年龄 23 ~ 65 岁, 平均 (35.26 ± 8.07) 岁; 其中局灶阶段增生/硬化 14 例、膜性肾病 37 例、轻度系膜增生 13 例、微小病变性肾病 16 例; 排除近期使用过糖皮质激素、甾体类消炎药, 以及合并病毒性肝炎、恶性肿瘤及甲状腺疾病者。

本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》, 经医院医学伦理委员会审核批准, 患者及家属签订知情同意书。

1.2 纳入标准

①病例资料完整, 年龄 > 18 岁; ②肾活检前未使用免疫抑制剂、糖皮质激素、调脂药等; ③肾活检电镜、免疫荧光、光镜资料完整, 且活检肾小球数目 > 10 个; ④排除紫癜性肾炎、乙肝病毒、高血压肾损害、甲状腺病及狼疮肾炎等继发性 IgAN; ⑤患者近期无慢性炎症反应。

1.3 主要试剂和仪器

miR-223、NLRP3 及内参 U6、GAPDH 引物由美国金唯智公司合成, Trizol 试剂、实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 试剂盒由武汉纯度生物科技有限公司提供, 转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1)、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、缺氧诱导因子 α (hypoxia inducible factor- α , HIF- α) 等酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供。

WD-320 型全自动生化分析仪由武汉医盾医疗器械有限公司提供, ProFlex™ PCR 系统由美国赛飞世尔科技公司提供。

1.4 观察指标

收集各组年龄、性别、既往史、发病情况、用药史、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)。

测定各组血总蛋白 (total protein, TP)、血红蛋白 (Hemoglobin, Hb)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、白蛋白 (Albumin, Alb)、尿酸 (uric acid, UA)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、24 h 尿蛋白。肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 结果采用 CKD-EPI 公式^[10]。

1.5 qRT-PCR 测定各组外周血 miR-223、NLRP3 mRNA

收集各组空腹静脉外周血 10 mL, 在 4℃ 条件下放置 0.5 h, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清置于 -80℃ 冰箱冷冻保存。采用 Trizol 试剂提取血清总 RNA, 逆转录获到 cDNA。逆转录体系: 0.4 μ L M-MLV, 2.5 mmol/L dNTP 2 μ L, 0.3 μ L RNA 酶抑制剂, 2 μ L 10 $\times$ 缓冲液, 补加超纯水至 20 μ L。qRT-PCR 反应体系: 正反向引物各 1 μ L, PCR 缓冲液 12.5 μ L, 150 ng cDNA 1.0 μ L, Tag 酶 0.5 μ L。扩增条件: 94℃ 预变性 10 min, 94℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 30 个循环, 72℃ 继续延伸 10 min。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对 miR-223、NLRP3 mRNA 进行定量分析。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
miR-223	正向: 5'-CAGAAAGCCCAATTCCATCT-3'	164
	反向: 5'-GGGCAAATGGATACCATACC-3'	
U6	正向: 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'	30
	反向: 5'-GGAACGCTTCACGAATTG-3'	
NLRP3	正向: 5'-TGCCCGTCTGGGTGAGA-3'	65
	反向: 5'-CCGGTGCTCCTTGATGAGA-3'	
GAPDH	正向: 5'-GGTGAAGGTCCGACTCAACG-3	81
	反向: 5'-CCATGTAGTTGAGGTCAATGAAG-3'	

1.6 ELISA 测定各组外周血 RIF 指标

采用 ELISA 测定各组外周血 RIF 指标, 包括 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α , 各指标检测均按相应试剂盒说明书进行操作。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以构成比 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析, 进一步两两比较用 SNK- q 法; 相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

对照 A 组、对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组的性别、年龄比较, 经 χ^2 检验或单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 MAP、Hb、TP、Alb、UA、24 h 尿蛋白、CysC、GFR 水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果显示: 与对照 A 组比较, 对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 Hb、TP、Alb、GFR 水平依次降低 ($P < 0.05$), 而 MAP、UA、CysC 水平依次升高 ($P < 0.05$), RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组 24 h 尿蛋白依次升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组外周血 miR-223、NLRP3 mRNA 相对表达量比较

对照 A 组、对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组 miR-223、NLRP3 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果显示: 与对照 A 组比较, 对照 B 组、

表 2 各组临床资料比较 例(%)

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	MAP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	TP/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照 A 组	95	52/43	36.10 $\pm$ 9.22	90.13 $\pm$ 10.25	149.21 $\pm$ 17.26	73.25 $\pm$ 10.29
对照 B 组	80	38/42	35.26 $\pm$ 8.07	92.09 $\pm$ 9.16	141.76 $\pm$ 20.37 ^①	67.32 $\pm$ 9.07 ^①
RIF T0 组	70	38/32	33.19 $\pm$ 9.34	94.81 $\pm$ 8.49 ^①	136.17 $\pm$ 22.19 ^①	62.27 $\pm$ 8.24 ^{①②}
RIF T1 组	54	30/24	35.06 $\pm$ 9.21	98.17 $\pm$ 10.72 ^{①②}	129.88 $\pm$ 24.28 ^①	53.36 $\pm$ 6.31 ^{①②③}
RIF T2 组	40	22/18	34.94 $\pm$ 7.28	107.68 $\pm$ 11.82 ^{①②③④}	118.26 $\pm$ 20.84 ^{①②③}	44.64 $\pm$ 4.58 ^{①②③④}
χ^2/F 值		1.338	1.136	25.048	18.956	104.135
<i>P</i> 值		0.855	0.339	0.000	0.000	0.000

组别	Alb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	UA/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿蛋白/[g/24 h, ($\bar{x} \pm s$)]	CysC/[μ mol/L, ($\bar{x} \pm s$)]	GFR/[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²), ($\bar{x} \pm s$)]
对照 A 组	44.18 $\pm$ 3.96	262.41 $\pm$ 40.29	—	72.36 $\pm$ 11.07	102.38 $\pm$ 10.27
对照 B 组	39.21 $\pm$ 4.18 ^①	311.27 $\pm$ 40.62 ^①	—	83.38 $\pm$ 18.23 ^①	95.38 $\pm$ 11.17 ^①
RIF T0 组	35.85 $\pm$ 5.08 ^{①②}	351.27 $\pm$ 40.82 ^{①②}	1.52 $\pm$ 0.47	95.76 $\pm$ 22.49 ^{①②}	85.94 $\pm$ 12.68 ^{①②}
RIF T1 组	29.28 $\pm$ 4.87 ^{①②③}	388.41 $\pm$ 50.27 ^{①②③}	3.05 $\pm$ 1.14 ^③	150.64 $\pm$ 32.18 ^{①②③}	60.51 $\pm$ 12.89 ^{①②③}
RIF T2 组	25.54 $\pm$ 4.19 ^{①②③④}	422.67 $\pm$ 52.84 ^{①②③④}	3.69 $\pm$ 1.27 ^{③④}	182.16 $\pm$ 43.76 ^{①②③④}	42.15 $\pm$ 13.29 ^{①②③④}
χ^2/F 值	175.522	133.046	76.515	204.453	255.566
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照 A 组比较, $P < 0.05$; ②与对照 B 组比较, $P < 0.05$; ③与 RIF T0 组比较, $P < 0.05$; ④与 RIF T1 组比较, $P < 0.05$ 。

RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 miR-223 相对表达量依次降低 ($P < 0.05$)，NLRP3 mRNA 相对表达量依次升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 各组外周血 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平比较

对照 A 组、对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果显示: 与对照 A 组比较, 对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平依次升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 各组外周血 miR-223、NLRP3 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-223	NLRP3 mRNA
对照 A 组	95	1.07 $\pm$ 0.12	1.17 $\pm$ 0.16
对照 B 组	80	0.92 $\pm$ 0.11 ^①	1.26 $\pm$ 0.18 ^①
RIF T0 组	70	0.83 $\pm$ 0.09 ^{①②}	1.45 $\pm$ 0.19 ^{①②}
RIF T1 组	54	0.70 $\pm$ 0.08 ^{①②③}	1.68 $\pm$ 0.21 ^{①②③}
RIF T2 组	40	0.61 $\pm$ 0.07 ^{①②③④}	1.83 $\pm$ 0.22 ^{①②③④}
<i>F</i> 值		205.770	131.345
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注：①与对照 A 组比较, $P < 0.05$; ②与对照 B 组比较, $P < 0.05$; ③与 RIF T0 组比较, $P < 0.05$; ④与 RIF T1 组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组外周血 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF- β_1 /(ng/L)	MCP-1/(ng/L)	TGF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	HIF- α /(μ g/L)
对照 A 组	95	176.84 $\pm$ 40.23	25.58 $\pm$ 10.16	18.84 $\pm$ 5.16	14.06 $\pm$ 4.25	10.62 $\pm$ 9.31
对照 B 组	80	287.38 $\pm$ 51.61 ^①	36.38 $\pm$ 11.98 ^①	25.58 $\pm$ 8.62 ^①	20.18 $\pm$ 4.62 ^①	23.47 $\pm$ 5.73 ^①
RIF T0 组	70	417.70 $\pm$ 120.26 ^{①②}	43.76 $\pm$ 13.94 ^{①②}	32.66 $\pm$ 15.04 ^{①②}	63.71 $\pm$ 17.12 ^{①②}	46.24 $\pm$ 11.47 ^{①②}
RIF T1 组	54	590.87 $\pm$ 125.46 ^{①②③}	52.76 $\pm$ 15.49 ^{①②③}	57.21 $\pm$ 17.05 ^{①②③}	94.58 $\pm$ 16.37 ^{①②③}	71.98 $\pm$ 18.26 ^{①②③}
RIF T2 组	40	794.76 $\pm$ 242.85 ^{①②③④}	63.08 $\pm$ 17.13 ^{①②③④}	102.48 $\pm$ 25.84 ^{①②③④}	125.42 $\pm$ 20.16 ^{①②③④}	142.67 $\pm$ 36.56 ^{①②③④}
<i>F</i> 值		259.040	73.732	299.784	841.591	530.832
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照 A 组比较, $P < 0.05$; ②与对照 B 组比较, $P < 0.05$; ③与 RIF T0 组比较, $P < 0.05$; ④与 RIF T1 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 IgAN 患者外周血 miR-223、NLRP3 mRNA 与 RIF 指标的相关性

Spearman 相关性分析结果显示, IgAN 患者

TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 与 miR-223 呈负相关 ($P < 0.05$), 而与 NLRP3 mRNA 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 IgAN 患者外周血 miR-223、NLRP3 与 RIF 指标的相关性

指标	TGF- β_1		MCP-1		TGF- α		IL-6		HIF- α	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
miR-223	-0.742	0.000	-0.617	0.000	-0.748	0.000	-0.829	0.000	-0.743	0.000
NLRP3 mRNA	0.649	0.000	0.589	0.000	0.608	0.000	0.794	0.000	0.842	0.000

3 讨论

RIF 患者肾细胞外基质代谢失衡, 导致大量炎症因子和细胞外基质沉积在肾间质, 从而破坏肾脏, 诱导大量纤维细胞聚集, 表现为肾小球和肾血管周围血管硬化、变薄等症状^[11-12]。RIF 与 IgAN 患者肾脏功能、预后与 Oxford 分型相关, 是导致 IgAN 等肾脏疾病预后不良的主要原因^[13]。CysC、UA 是反映肾功能的临床指标, 是经肾脏排出的蛋白和嘌呤的代谢物, 是临床上反映肾损伤的常规生化因子。CysC 是低分子蛋白, 可自由通过肾小球, 然后经肾曲小管重吸收后分解代谢; 肾脏是代谢清除 CysC 的唯一器官, 肾功能异常可导致血清 CysC 水平上调, 因此测定血清 CysC 水平可以检测肾功能^[14]。本研究纳入 IgAN 患者、非 IgAN 患者和健康志愿者进行研究, 结果表明各组受试者的年龄、性别无差异, 而外周血 Hb、TP、Alb、GFR 水平在 IgAN 患者中随 RIF 程度加重而依次降低, UA、CysC 及 24 h 尿蛋白随之依次升高, 说明 IgAN 患者肾功能受损与 RIF 程度相关。

NLRP3 炎性体可被内源性损伤相关分子模式及外源性病原相关分子模式激活, 但其激活的具体机制尚未明确^[15]。NLRP3 炎性体能够与凋亡相关蛋白 Caspase-1 等形成复合物, 以活化 Caspase-1, 从而发挥调控作用。有研究还发现, 在糖尿病肾病小鼠模型中, 肾小球细胞可激活 NLRP3, 诱导糖尿病及肾小球损伤^[16]。此外, 高尿酸血可活化 NLRP3, 上调近端小管炎症介质水平, 加重糖尿病肾病病情^[17]。miR-223 作为一种非编码小分子 RNA, 在血小板、内皮细胞及血浆中广泛存在。近年来有研究发现, 其参与多种疾病的病理生理进程, 如肝癌、系统性红斑狼疮等疾病^[18-19]。有研究

表明, miR-223 可抑制 NLRP3 表达, 从而下调 IL-1 β 、IL-18 水平, 以减轻小鼠急性放射性肺组织炎症反应^[20]。miR-223 还可与 NLRP3 的 3'UTR 区配对结合, 以调控 IL-1 β 等炎症介质表达, 从而调控肠道炎症^[21]。全基因扫描结果也进一步证实 NLRP3 属于 miR-223 作用靶点之一^[19]。

本研究结果表明, 与对照 A 组比较, 对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 miR-223 相对表达量依次降低, NLRP3 mRNA 相对表达量依次升高, 说明 miR-223 可能通过调控 NLRP3 表达进而影响 IgAN 患者 RIF 的发生、发展。TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 等指标是临床常用来评价 RIF 进展的生物因子。有研究发现, IgAN 患者血清丙二醛与上述因子呈正相关, 而与谷胱甘肽过氧化物酶、氧化物歧化酶、过氧化氢酶呈负相关, 提示血清氧化应激指标与 RIF 程度相关, 其可能参与 RIF 的发生、发展过程^[22]。本研究结果表明, 与对照 A 组比较, 对照 B 组、RIF T0 组、RIF T1 组、RIF T2 组患者 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平依次升高, 同样说明 IgAN 患者 RIF 会导致 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 水平升高。Spearman 相关性分析结果显示, IgAN 患者 miR-223 与 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 呈负相关, NLRP3 mRNA 与 TGF- β_1 、MCP-1、TGF- α 、IL-6、HIF- α 呈正相关, 说明 miR-223、NLRP3 与 RIF 指标具一定相关性, 推测两者可能共同参与 RIF 的发生、发展进程。

综上所述, IgAN 患者外周血 miR-223 低表达, NLRP3 mRNA 高表达, 两者均与 RIF 有相关性, 可能参与 RIF 的发生、发展进程。但本研究仍存在不足之处, 纳入研究对象较少, 结果可能存在偏倚,

且对非 IgAN 患者 RIF 情况未明确分析,后期实验将在大样本基础上剔除混杂因素,深入研究 miR-223、NLRP3 在 IgAN 中的具体作用机制。

参考文献:

- [1] WANG Y Y, JIANG H, PAN J, et al. Macrophage-to-myofibroblast transition contributes to interstitial fibrosis in chronic renal allograft injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2053-2067.
- [2] NARA M, KOMATSUDA A, NUMAKURA K, et al. Quantification of interstitial fibrosis in renal allografts and clinical correlates of long-term graft function[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(3): 187-194.
- [3] YI F, TING X, NING X, et al. miR-382 Contributes to renal tubulointerstitial fibrosis by downregulating HSPD1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1): 1-16.
- [4] YEO S C, CHEUNG C K, BARRATT J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(5): 763-777.
- [5] ZHAO W S, SUN M Y, SUN L F, et al. A highly conserved salt bridge stabilizes the kinked conformation of 2,3-sheet essential for channel function of P2X4 receptors[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(15): 7990-8003.
- [6] HU H T, HU S, XU S, et al. miR-29b regulates Ang II-induced EMT of rat renal tubular epithelial cells via targeting PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 453-460.
- [7] HUANG C Q, XIAO X, YANG Y, et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16420-16439.
- [8] 吴伟滨,汪睿,武日东. miR-223 下调 NLRP3 炎性体表达抑制人血管平滑肌细胞分泌高迁移率族蛋白 B1[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(15): 63-70.
- [9] CATTRAN D C, COPPO R, COOK H T, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 534-545.
- [10] CARLA B, MARTA C, DOLORES R P, et al. MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors[J]. *Nefrologia*, 2018, 38(2): 207-212.
- [11] 聂东红. IgA 肾病肾间质纤维化患者血清胶原蛋白 I、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β_1 水平变化及意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(2): 71-74.
- [12] 弓玉祥,丁丽红,杨曼宇,等. IgA 肾病肾小管间质中淋巴细胞亚群分布及其临床意义探讨[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(6): 876-880.
- [13] MISE K, HOSHINO J, UENO T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, and urinary β_2 -microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(4): 593-601.
- [14] BRANKOVIC M, AKKERHUIS KM, BOVEN NV, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 952-960.
- [15] 丁丽红,吕林莉,王德光,等. 白蛋白导致肾小管上皮细胞 NLRP3 炎性体激活的机制分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(12): 1341-1345.
- [16] SHAHZAD K, BOCK F, DONG W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 74-84.
- [17] KIM S M, LEE S H, KIM Y G, et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(9): F993-F1003.
- [18] 李丽敏,秦雪. miR-223 在原发性肝癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(5): 808-811.
- [19] 麻贞贞,赵萍,吕继彩,等. 系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中微 RNA-223 及核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族蛋白 3 炎性小体的表达及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(1): 10-14.
- [20] 王钊,陈瑞庆,傅冷西,等. miR-223 通过抑制 NLRP3 防护小鼠急性放射性肺损伤[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39(3): 166-171.
- [21] NEUDECKER V, HANEKLAUS M, JENSEN O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1737-1752.
- [22] 丁丽娜,吴丽华,周晓玲,等. IgA 肾病患者血清氧化应激相关指标水平与肾间质纤维化的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(5): 336-341.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 朱付英,李瑾,阎其均,等. IgA 肾病患者外周血 microRNA-223、NLRP3 水平与肾间质纤维化的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(2): 32-37.

Cite this article as: ZHU F Y, LI J, YAN Q J, et al. The correlations between the levels of microRNA-223 and NLRP3 and renal interstitial fibrosis in IgA nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(2): 32-37.