

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.004
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0018-07

急性肾损伤专题·论著

肾病综合征患者尿液外泌体 microRNA-146a、 microRNA-200p 表达与肾损伤的关系*

黄鑫, 胡耀, 彭璇

(成都大学附属医院 肾脏内科, 四川 成都 610081)

摘要: 目的 探讨肾病综合征(NS)患者尿液外泌体 microRNA-146a (miR-146a)、microRNA-200p (miR-200p)表达与肾损伤的关系。**方法** 选取2019年8月—2022年8月成都大学附属医院收治的106例NS患者为观察组,另选取120例同期来医院体检的健康者为对照组。根据NS患者是否发生肾损伤分为非损伤组74例和损伤组32例。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测研究对象的尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 表达。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-146a、miR-200p 对NS患者肾损伤的诊断效能;采用 Pearson 法分析尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 与肾功能指标的相关性;采用多因素 Logistic 逐步回归模型分析影响NS患者肾损伤的相关因素。**结果** 观察组尿液外泌体 miR-146a 表达高于对照组($P < 0.05$),miR-200p 表达低于对照组($P < 0.05$)。非损伤组尿液外泌体 miR-146a 表达低于损伤组($P < 0.05$),miR-200p 表达高于损伤组($P < 0.05$)。miR-146a、miR-200p 诊断NS患者肾损伤的曲线下面积(AUC)分别为 0.873(95% CI: 0.822, 0.924)、0.844(95% CI: 0.793, 0.895),最佳截断值分别为 4.08 和 1.99,特异性分别为 67.57% 和 60.81%,敏感性分别为 93.75% 和 93.75%,两者联合诊断的 AUC 为 0.927(95% CI: 0.896, 0.958),特异性为 85.14%,敏感性为 87.50%。非损伤组与损伤组的尿蛋白量、白蛋白、肾小球滤过率、尿素氮、血肌酐、血尿酸比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,尿液外泌体 miR-146a 表达与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈正相关($r = 0.402, 0.447$ 和 0.613 , 均 $P = 0.000$),与白蛋白、肾小球滤过率呈负相关($r = -0.369$ 和 -0.415 , 均 $P = 0.000$);尿液外泌体 miR-200p 表达与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈负相关($r = -0.357, -0.405$ 和 -0.534 , 均 $P = 0.000$),与白蛋白、肾小球滤过率呈正相关($r = 0.428$ 和 0.513 , $P = 0.000$)。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示,肾小球滤过率降低 [$OR = 2.591$ (95% CI: 1.687, 3.980)]、血肌酐升高 [$OR = 2.342$ (95% CI: 1.576, 3.480)]、miR-146a ≥ 4.08 [$OR = 3.050$ (95% CI: 1.913, 4.862)]、miR-200p ≤ 1.99 [$OR = 3.347$ (95% CI: 2.083, 5.378)] 是NS患者肾损伤的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 异常表达与NS患者肾损伤有关,可作为诊断NS患者肾损伤的生物学指标,且两者联合的诊断效能更好,具有临床推广价值。

关键词: 肾病综合征; 尿液外泌体; microRNA-146a; microRNA-200p; 肾损伤
中图分类号: R692.6 **文献标识码:** A

Relationship between urinary exosome microRNA-146a and microRNA-200p expression levels and renal function injury in patients with nephrotic syndrome*

Huang Xin, Hu Yao, Peng Xuan

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between urinary exosomal microRNA-146a (miR-146a) and microRNA-200p (miR-200p) expression levels and renal function injury in patients with nephrotic syndrome

收稿日期: 2022-12-22

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No: 2021YFS0159)

(NS). **Methods** A total of 106 NS cases admitted to our hospital from August 2019 to August 2022 were selected as the observation group, and 120 healthy people who came to our hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. NS cases were divided into non-injured group ($n = 74$) and injured group ($n = 32$) according to whether renal function was damaged or not. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression levels of miR-146a and miR-200p in urine exosomes. ROC was used to evaluate the diagnostic value of miR-146a and miR-200p on renal injury in NS cases. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between miR-146a, miR-200p in urinary exocrine body and renal function indicators. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the related factors affecting renal function injury in NS cases. **Results** The level of urine exosome miR-146a in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of miR-200p was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of urine exosome miR-146a in the non-injured group was lower than that in the injured group ($P < 0.05$), and the level of miR-200p was higher than that in the injured group ($P < 0.05$). The AUC of miR-146a and miR-200p to predict renal dysfunction in NS patients were 0.873 (95% CI: 0.822, 0.924) and 0.844 (95% CI: 0.793, 0.895), respectively, with cut-off values of 4.08 and 1.99, and specificity of 67.57% and 60.81%, respectively, and sensitivity of 93.75% and 93.75%, respectively. The combined prediction AUC, specificity and sensitivity were 0.927 (95% CI: 0.896, 0.958), 85.14% and 87.50% respectively. The levels of urinary protein, albumin, glomerular filtration rate, urea nitrogen, serum creatinine and serum uric acid in the non-injured group were significantly different from those in the injured group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that urine exocrine miR-146a was positively correlated with urinary protein, urea nitrogen and serum creatinine ($r = 0.402, 0.447$ and 0.613 , all $P = 0.000$), and negatively correlated with albumin and glomerular filtration rate ($r = -0.369$ and -0.415 , all $P = 0.000$), and urine exocrine miR-200p was negatively correlated with urinary protein, urea nitrogen and serum creatinine ($r = -0.357, -0.405$ and -0.534 , all $P = 0.000$), and positively correlated with albumin and glomerular filtration rate ($r = 0.428$ and 0.513 , $P = 0.000$). Multivariate Logistic regression analysis showed that glomerular filtration rate decreased [$\hat{OR} = 2.591$ (95% CI: 1.687, 3.980)], serum creatinine increased [$\hat{OR} = 2.342$ (95% CI: 1.576, 3.480)], miR-146a ≥ 4.08 [$\hat{OR} = 3.050$ (95% CI: 1.913, 4.862)], miR-200p ≤ 1.99 [$\hat{OR} = 3.347$ (95% CI: 2.083, 5.378)] were risk factors for renal dysfunction in NS cases ($P < 0.05$). **Conclusion** Abnormal expressions of urine exosome miR-146a and miR-200p are related to renal function injury in NS patients, and can be used as biological indicators to predict renal function injury in NS patients, and the combined diagnosis of the two has better predictive efficacy, and has clinical promotion value.

Keywords: nephrotic syndrome; urine exosomes; microRNA -146a; microRNA -200p; impairment of renal function

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种常见的慢性肾脏疾病,以大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症为主要临床特征,病情严重时可导致肾损伤,甚至进展为慢性肾衰竭,增加死亡风险^[1-2]。早期评估及诊断NS患者肾损伤,对预后十分关键。外泌体是一种膜性囊泡,广泛分布于尿液、血液、唾液中,研究发现,外泌体中microRNA可反映来源细胞的病理特征,而尿液外泌体microRNA具有更高的稳定性,可作为潜在的生物学标志物^[3-4]。MicroRNA-146a(miR-146a)是调控肾损伤的重要因子,有研究发现,其异常表达与脓毒症诱发的急性肾损伤有关^[5]。MicroRNA-200p(miR-200p)属于miR-200家族,研究发现,miR-200c可调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,

TGF- β)信号传导通路,改善肾纤维化^[6]。但是目前关于尿液外泌体miR-146a、miR-200p与NS关系的研究鲜有报道。鉴于此,本研究主要探讨NS患者尿液外泌体miR-146a、miR-200p表达与肾损伤的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年8月—2022年8月成都大学附属医院收治的106例NS患者为观察组,年龄35~80岁。纳入标准:①符合原发性NS的诊断标准^[7],经影像学检查及肾穿刺活检确诊;②临床资料完整。排除标准:①脑、心、肺等功能异常者;②近期有肾毒性用药史;③合并严重感染或恶性肿瘤者;

④既往肾小球肾炎、肾结石等肾脏病史；⑤自身免疫系统功能异常者；⑥中途退出及不能配合本次研究者。根据 NS 患者是否发生肾损伤分为非损伤组 74 例和损伤组 32 例。参照全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 的肾损伤诊断标准^[8]: 肾功能在 48 h 内突然下降, 持续超过 6 h 尿量减少 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 或血肌

酐升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$, 或血肌酐比基础值升高 $> 50\%$ 。另选取 120 例同期来医院体检的健康者为对照组, 年龄 35 ~ 80 岁。两组研究对象的性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、文化程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究已获得医院医学伦理委员会的批准 (编号: PJ2018-012-02), 患者及家属均签署知情同意书。

表 1 两组研究对象的基线资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 例 (%)	饮酒史 例 (%)	文化程度 例 (%)	
							初中及以下	高中及以上
对照组	120	62/58	56.02 \pm 5.61	23.05 \pm 4.63	29(24.17)	42(35.00)	76(63.33)	44(36.67)
观察组	106	54/52	56.55 \pm 5.63	23.17 \pm 4.82	25(23.58)	36(33.96)	65(61.32)	41(38.68)
χ^2/t 值		0.012	0.708	0.191	0.151	0.027	0.097	
P 值		0.914	0.480	0.849	0.698	0.870	0.755	

1.2 方法

1.2.1 收集所有研究对象的临床资料 包括性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、尿蛋白量、白蛋白、肾小球滤过率、总胆固醇、甘油三酯、尿素氮、血肌酐、血尿酸等。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应检测尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 的表达 对照组于体检当天, 观察组患者于入院 24 h 内, 分别收集清晨空腹的中段尿液 8 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 置于去酶 EP 管中, 放置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冷冻保存备用。取出离心后的尿液样本, 经滤器过滤后转移至超滤仪, 收集滤液, 离心后将浓缩后的滤液加入新的 EP 管中, 然后加入 200 μL 外泌体分离试剂, 摇匀后置于 $-4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冷冻保存至第 2 天。过夜的滤液和外泌体混合液 2 500 r/min 离心 5 min, 取出液体, 可见 EP 管壁有白色沉淀物, 加入磷酸盐缓冲液 (PBS) 重悬外泌体, 3 000 r/min 离心 3 min 后收取沉淀物。外泌体重悬于适量培养基中, 经滤器过滤分装外泌体悬液。采用 TRIzol 法提取尿液外泌体中的总 RNA, 使用 RNA 逆转录盒合成 cDNA, 利用分光光度计 (上海奥析科学仪器有限公司) 检测 cDNA 浓度。然后将 cDNA 稀释后取 2 μL 为模板, 与 miRNA 的特异性引物进行实时荧光定量聚合酶链反应。miR-14a 引物, 正向: 5'-CATGGG TTGTCTCAGTGTTCAGAGCT-3', 反向: 5'-TGCCTTC TGTCTCCAGTCTTCCAA-3', 引物长度 235 bp; miR-200p 引物, 正向: 5'-GAGGATGATTGCTGACG

TGGA-3', 反向: 5'-TCTCAGATGGTGAGCGAG-3', 引物长度 176 bp。反应条件: $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 预变性 3 min, $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 变性 30 s, $50 \text{ }^\circ\text{C}$ 退火 30 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 延伸 30 s, 共 40 个循环, 重复 3 次。内参基因为 U6, 正向: 5'-ACACCAGCTCCATGGTTCAGGA-3', 反向: 5'-CTC AAGAGTCGTGCAGTTGGAG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-146a、miR-200p mRNA 相对表达量。引物由广州吉赛生物科技有限公司合成, 试剂盒由上海冠泰生物科技有限公司提供, 操作方法参考使用说明书。

1.3 统计学分析

数据分析采用 SPSS 23.0 软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线; 相关分析用 Pearson 法; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 逐步回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组尿液外泌体 miR-146a、miR-200p mRNA 相对表达量比较

观察组与对照组尿液外泌体 miR-146a、miR-200p mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组尿液外泌体 miR-146a mRNA 相对表达量高于对照组, miR-200p mRNA 相对表达量低于对照组。见表 2。

表2 观察组与对照组尿液外泌体miR-146a、miR-200p mRNA相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-146a mRNA	miR-200p mRNA
对照组	120	1.28 ± 0.38	4.13 ± 0.95
观察组	106	3.67 ± 0.46	2.43 ± 0.84
t值		42.752	14.169
P值		0.000	0.000

表3 非损伤组和损伤组尿液外泌体miR-146a、miR-200p mRNA相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-146a mRNA	miR-200p mRNA
非损伤组	74	3.05 ± 0.52	3.09 ± 0.82
损伤组	32	5.10 ± 0.43	0.90 ± 0.21
t值		19.579	14.861
P值		0.000	0.000

2.2 非损伤组与损伤组尿液外泌体miR-146a、miR-200p mRNA相对表达量比较

非损伤组与损伤组尿液外泌体miR-146a、miR-200p mRNA相对表达量比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),非损伤组尿液外泌体miR-146a mRNA相对表达量低于损伤组,miR-200p mRNA相对表达量高于损伤组。见表3。

2.3 miR-146a、miR-200p对NS患者肾损伤的诊断效能

miR-146a、miR-200p诊断NS患者肾损伤的曲线下面积(AUC)分别为0.873(95% CI: 0.822, 0.924)、0.844(95% CI: 0.793, 0.895),最佳截断值分别为4.08和1.99,特异性分别为67.57%和60.81%,敏感性分别为93.75%和93.75%,两者联合诊断的AUC为0.927(95% CI: 0.896, 0.958),特异性为85.14%,敏感性为87.50%。见表4和图1。

表4 miR-146a、miR-200p对NS患者肾损伤的诊断效能

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		特异性/ %	95% CI		敏感性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
miR-146a	4.08	0.873	0.822	0.924	67.57	0.623	0.730	93.75	0.900	0.974
miR-200p	1.99	0.844	0.793	0.895	60.81	0.562	0.652	93.75	0.890	0.981
两者联合		0.927	0.896	0.958	85.14	0.801	0.901	87.50	0.833	0.918

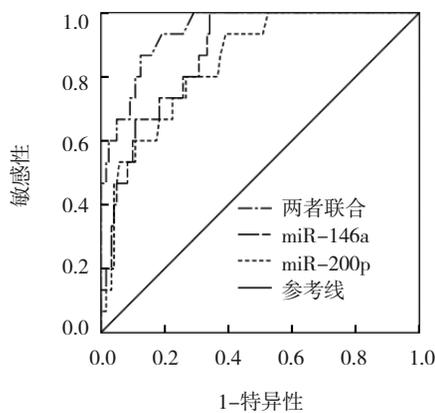


图1 miR-146a、miR-200p诊断NS患者肾损伤的ROC曲线

2.4 NS患者肾损伤的单因素分析

非损伤组与损伤组的性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、总胆固醇、甘油三酯比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);非损伤组与损伤组的尿蛋白量、白蛋白、肾小球滤过率、尿素氮、血肌酐、血尿酸比较,

差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 NS患者尿液外泌体miR-146a、miR-200p与肾功能指标的关系

Pearson相关分析结果显示,尿液外泌体miR-146a与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈正相关($r = 0.402, 0.447$ 和 0.613 ,均 $P = 0.000$),与白蛋白、肾小球滤过率呈负相关($r = -0.369$ 和 -0.415 ,均 $P = 0.000$);尿液外泌体miR-200p与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈负相关($r = -0.357, -0.405$ 和 -0.534 ,均 $P = 0.000$),与白蛋白、肾小球滤过率呈正相关($r = 0.428$ 和 0.513 ,均 $P = 0.000$)。见表6。

2.6 NS患者肾损伤的多因素Logistic逐步回归分析

将NS患者是否发生肾损伤作为因变量(否=0,是=1),将尿蛋白量、白蛋白、肾小球滤过率、尿素氮、血肌酐、血尿酸(赋值均为实测值)和miR-146a($1 = < 4.08, 2 = \geq 4.08$)、miR-200p($1 = \leq 1.99, 2 = > 1.99$)作为自变量,进行多因素Logistic逐步回归分

表 5 NS 患者肾损伤的单因素分析

组别	n	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 (是/否)/例	饮酒 (是/否)/例	尿蛋白量/ (g/24 h, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)
非损伤组	74	39/35	56.74 ± 5.65	23.46 ± 2.45	17/57	23/51	4.15 ± 1.23	26.89 ± 5.12
损伤组	32	15/17	56.13 ± 5.61	23.13 ± 2.41	8/24	13/19	6.82 ± 1.67	19.43 ± 4.38
χ^2/t 值		0.304	0.511	0.640	0.051	0.907	9.172	7.180
P 值		0.582	0.610	0.524	0.821	0.341	0.000	0.000

组别	肾小球滤过率/ [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	总胆固醇/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/ (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血尿酸/ (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非损伤组	92.13 ± 12.46	12.43 ± 4.16	5.62 ± 1.54	6.42 ± 2.12	112.35 ± 16.74	362.13 ± 25.67
损伤组	41.52 ± 9.48	12.05 ± 4.13	5.43 ± 1.51	19.87 ± 4.54	234.05 ± 19.65	476.37 ± 32.59
χ^2/t 值	16.473	0.433	0.587	20.847	32.576	19.344
P 值	0.000	0.666	0.559	0.000	0.000	0.000

表 6 NS 患者尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 与肾功能指标的关系

指标	尿蛋白量		白蛋白		肾小球滤过率		总胆固醇		甘油三酯		尿素氮		血肌酐	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
miR-146a	0.402	0.000	-0.369	0.000	-0.415	0.000	0.115	0.241	0.069	0.482	0.447	0.000	0.613	0.000
miR-200p	-0.357	0.000	0.428	0.000	0.513	0.000	0.103	0.293	0.043	0.662	-0.405	0.000	-0.534	0.000

析 ($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$), 结果显示: 肾小球滤过率降低 [$\hat{O}R = 2.591$ (95% CI: 1.687, 3.980)]、血肌酐升高 [$\hat{O}R = 2.342$ (95% CI: 1.576, 3.480)]、miR-146a ≥ 4.08 [$\hat{O}R = 3.050$ (95% CI: 1.913, 4.862)]、miR-200p ≤ 1.99 [$\hat{O}R = 3.347$ (95% CI: 2.083, 5.378)] ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 NS 患者肾损伤的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
肾小球滤过率	-0.952	0.219	18.897	0.000	2.591	1.687	3.980
血肌酐	0.851	0.202	17.748	0.000	2.342	1.576	3.480
miR-146a	1.115	0.238	21.948	0.000	3.050	1.913	4.862
miR-200p	-1.208	0.242	24.917	0.000	3.347	2.083	5.378

3 讨论

NS 是一种发病机制较为复杂的肾小球疾病, 多认为与感染、免疫、遗传等多种因素有关, 如若不及时救治, 可造成肾损伤, 病情严重者可危及生命安全^[9]。目前临床多通过检测血肌酐、血尿酸等反映肾功能的指标来评估肾损伤情况, 但结果容易受其他因素的干扰, 特异性和敏感性较低^[10]。因此, 寻找合适的生物学标志物评估及诊断 NS 患者肾损伤是现阶段研究的热点。外泌体可由各种类型的细胞合成与分泌, 存在于多种体液中,

其内部富含多种蛋白、microRNA, 可参与机体的细胞增殖与分化、免疫调节等过程^[11]。外泌体 microRNA 稳定性高, 不易被降解, 而尿液标本获取容易, 故检测尿液外泌体 microRNA 受到众多研究者的关注。

miR-146a 属于 miR-146 家族, 位于人染色体 5q34 位点。miR-146a 是调节炎症反应的关键因子, 在多种炎症性疾病中发挥重要作用^[12]。本研究结果显示, 观察组尿液外泌体 miR-146a 表达高于对照组; 非损伤组尿液外泌体 miR-146a 表达低于损伤

组;尿液外泌体 miR-146a 与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈正相关,与白蛋白、肾小球滤过率呈负相关。提示 NS 患者尿液外泌体 miR-146a 表达明显升高,且与肾损伤有关。刘琴等^[13]发现,随着妊娠高血压患者病情加重,血清 miR-146a 表达逐渐升高,且与肾损伤有关。但吴际等^[14]研究发现,原发性 NS 患者血清 miR-146a-5p 呈低表达,与本研究成果有差异,可能是因为两项研究纳入的人群不同,存在地区差异,且 miR-146a 与 miR-146a-5p 为不同序列,检测标本不同,故表达存在差异,但具体机制还需进一步研究。高艳飞^[15]复制了糖尿病肾病的大鼠模型,发现 miR-146a 可通过调控负向调控 Toll 样受体/核因子- κ B (TLRs/NF- κ B) 炎症信号通路,参与糖尿病肾病的发生与发展。王琼妮等^[16]研究发现,在高糖环境下,miR-146b 在肾小球系膜细胞中高表达,且通过调控 YAP 信号参与肾损伤过程。另有研究发现,miR-146a-5p 可与靶基因 IRAK1 结合,参与肾脏的缺血再灌注损伤过程^[17]。因此,推测 miR-146a 可能通过调控机体的炎症反应及肾脏缺血再灌注损伤,参与 NS 患者肾损伤过程,可作为潜在的治疗靶点。

miR-200p 是一种高表达于上皮组织的 microRNA,位于人类的 12 号染色体,可参与多种恶性肿瘤的发生、发展^[18]。本研究成果显示,观察组尿液外泌体 miR-200p 表达低于对照组;非损伤组尿液外泌体 miR-200p 表达高于损伤组;尿液外泌体 miR-200p 与尿蛋白量、尿素氮、血肌酐呈负相关,与白蛋白、肾小球滤过率呈正相关。提示 NS 患者尿液外泌体 miR-200p 表达降低,且与肾损伤密切相关。既往检测 NS 患儿的尿液外泌体 miR-194-5p、miR-23b-3p 表达发现,其含量明显高于健康对照组,可作为辅助诊断及评估预后潜在的标志物^[19-20]。王争等^[21]研究发现,miR-200c 可引起上皮细胞发生自噬,并激活 TGF- β 缓解肾小管上皮细胞的纤维化。另有研究发现,外泌体 miR-200a 可阻碍 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路的激活,进而抑制肾小管上皮细胞上皮-间充质转化^[22]。姚建平等^[23]研究发现,miR-141 表达上调可抑制 Sirt1/Nrf2 信号通路,加重肾小管上皮细胞的氧化应激损伤。因此,推测尿液外泌体 miR-200p 表达下调可能会激活相关信号通路,引起肾纤维化,进而造

成肾损伤,为 NS 患者肾损伤的诊断和治疗提供了新思路。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,miR-146a、miR-200p 诊断 NS 患者肾损伤的 AUC 分别为 0.873 和 0.844,两者联合诊断的 AUC 为 0.927。提示 miR-146a、miR-200p 可作为诊断 NS 患者肾损伤的生物学标志物,且两者联合的诊断效能更高,可为临床治疗提供指导。进一步经多因素 Logistic 逐步回归分析显示,肾小球滤过率降低、血肌酐升高、miR-146a \geq 4.08、miR-200p \leq 1.99 是 NS 患者肾损伤的危险因素。提示医护人员需重点关注肾小球滤过率、血肌酐、miR-146a、miR-200p 异常表达的 NS 患者,及时调整治疗方案,进而降低肾损伤的发生率。

综上所述,尿液外泌体 miR-146a、miR-200p 异常表达与 NS 患者肾损伤有关,可作为诊断 NS 患者肾损伤的生物学指标,且两者联合的诊断效能更好,具有临床推广应用的价值。

参考文献:

- [1] HAMPSON K J, GAY M L, BAND M E. Pediatric nephrotic syndrome: pharmacologic and nutrition management[J]. *Nutr Clin Pract*, 2021, 36(2): 331-343.
- [2] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464.
- [3] 魏萍,王艳侠,尹娣,等. 尿液外泌体 miR-494-3p 在急性肾损伤患者中的表达水平及诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(18): 2283-2287.
- [4] 蒲双双,李金星. 外泌体在疾病实验诊断和临床治疗中的研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 160-164.
- [5] 邱玉霞,孙月玲,宫保强,等. miR-146a 及 APACHE II 评分预测脓毒症并发急性肾损伤患者 28 天死亡的价值[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(10): 942-946.
- [6] ZHOU X L, MEN X Y, ZHAO R Y, et al. miR-200c inhibits TGF- β -induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(3): 68-76.
- [7] KODNER C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(6): 479-485.
- [8] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [9] 张丽娟,薛晓霞,邓正定. 肾损伤分子-1 与胱抑素 C 对老年原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(4): 495-497.

- [10] 陈春, 邵思思, 项协隆, 等. 血清胱抑素 C 联合尿微量蛋白/尿肌酐对肾病综合征患者早期肾损伤的诊断价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(24): 2951-2954.
- [11] 晏玥, 王乙安, 陈芳, 等. 尿外泌体 microRNA 与肾脏疾病相关性的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 673-676.
- [12] 刘娇, 刘青, 王大明, 等. 慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122、miR-146 a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 976-979.
- [13] 刘琴, 彭珊珊. miR-146a、miR-25 和 CysC 在妊娠期高血压合并肾功能损害中的诊断价值[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 814-818.
- [14] 吴际, 赵静瑜, 李晓勇, 等. 原发性肾病综合征患者血清 TXNIP、miR-146a-5p 表达及相关性[J]. 广东医学, 2022, 43(9): 1155-1159.
- [15] 高艳飞. 糖尿病肾病大鼠血清 miR-146a 表达及其与炎症指标和氧化应激指标的相关性[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(21): 3251-3253.
- [16] 王琼妮, 纪成, 尹思琪, 等. miR-146b 在高糖环境下对肾小球系膜细胞的作用研究[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 534-538.
- [17] LI X R, LIAO J, SU X J, et al. Human urine-derived stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury in a rat model via exosomal miR-146a-5p which targets IRAK1[J]. Theranostics, 2020, 10(21): 9561-9578.
- [18] 张英, 秦江月, 贾慧卓, 等. 人 microRNA-200 家族靶基因预测及生物信息学分析[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 9-13.
- [19] 陈婷婷, 王成, 于汉卿, 等. 特发性肾病综合征患儿尿液外泌体 miR-194-5p 水平及其临床价值[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(5): 321-324.
- [20] 张翠平, 陈婷婷, 王成, 等. 儿童原发性肾病综合征患者尿液外泌体 miR-23b-3p 水平变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 1-4.
- [21] 王争, 裴小华, 赵卫红. miR-200c 改善转化生长因子- β 1 诱导的肾小管上皮细胞纤维化的机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(8): 612-616.
- [22] 孙雄林, 林婷婷, 陈少豪, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体微小 RNA-200a 通过 Wnt/ β -连环蛋白通路抑制肾小管上皮细胞上皮-间充质转化[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(12): 2207-2210.
- [23] 姚建平, 宁建文, 钟晓敬, 等. 沉默 miR-141 对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤及 Sirt1/Nrf2 信号通路的影响[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(3): 225-229.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 黄鑫, 胡耀, 彭璇. 肾病综合征患者尿液外泌体 microRNA-146a、microRNA-200p 表达与肾损伤的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9): 18-24.

Cite this article as: HUANG X, HU Y, PENG X. Relationship between urinary exosome microRNA-146a and microRNA-200p expression levels and renal function injury in patients with nephrotic syndrome[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(9): 18-24.