

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.014

论著 · 临床

# 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平对慢性肾小球肾炎患者预后的预测价值

黄其峰, 童薇, 刘洋, 江小伟, 刘萍



基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目 (AHWJ2021b094)

作者单位: 230031 合肥, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院输血检验科 (黄其峰、童薇、刘洋、江小伟), 肾内科 (刘萍)

通信作者: 江小伟, E-mail: 475537121@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨血清微小 RNA (miR)-181a-5p、miR-132-5p 水平与慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月—2020 年 4 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肾内科收治的慢性肾小球肾炎患者 128 例作为慢性肾小球肾炎组 (肾炎组) 和体检健康者 130 例作为健康对照组 (对照组)。检测 2 组肾功能指标、血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平; 分析血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 与肾功能指标的相关性, 影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的因素, 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 及二者联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的价值。结果 与对照组比较, 肾炎组血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平显著降低 ( $t/P = 47.860 / < 0.001$ 、 $75.095 / < 0.001$ ), 血清尿酸 (UA)、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、胱抑素 C (CysC) 水平显著升高, 肾小球滤过率 (eGFR) 水平显著降低 ( $t = 27.103$ 、 $16.387$ 、 $37.145$ 、 $47.506$ 、 $28.550$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ); 血清 miR-181a-5p 与 miR-132-5p 水平呈正相关, 血清 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 均与 UA、BUN、Scr、CysC 水平呈负相关, 与 eGFR 水平呈正相关 ( $r = 0.572$ 、 $-0.506$ 、 $-0.514$ 、 $-0.493$ 、 $-0.627$ 、 $0.605$ 、 $-0.498$ 、 $-0.546$ 、 $-0.481$ 、 $-0.609$ 、 $0.612$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ); 与预后良好亚组比较, 预后不良亚组血清 UA、BUN、Scr、CysC 水平显著升高, eGFR、血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平显著降低 ( $t = 6.730$ 、 $3.596$ 、 $10.629$ 、 $7.760$ 、 $12.657$ 、 $8.881$ 、 $13.932$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ); 高水平 UA、高水平 BUN、高水平 Scr、高水平 CysC、低水平 eGFR、低水平 miR-181a-5p、低水平 miR-132-5p 是影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的危险因素 [ $OR (95\% CI) = 2.239 (1.256 \sim 3.992)$ 、 $2.768 (1.237 \sim 6.194)$ 、 $2.173 (1.195 \sim 3.950)$ 、 $1.806 (1.204 \sim 2.709)$ 、 $3.022 (1.620 \sim 5.637)$ 、 $2.565 (1.349 \sim 4.879)$ 、 $3.350 (1.226 \sim 9.157)$ ]; 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 及二者联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.832、0.801、0.904, 其中二者联合预测的 AUC 显著高于各自单独预测 AUC ( $Z/P = 1.714 / 0.043$ 、 $2.050 / 0.020$ )。结论 慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平较低, 二者与肾功能关系密切, 二者联合有助于评估患者 3 年内预后情况。

**【关键词】** 慢性肾小球肾炎; 微小 RNA-181a-5p; 微小 RNA-132-5p; 肾功能; 预后**【中图分类号】** R692.3<sup>+</sup>1 **【文献标识码】** A

**The predictive value of serum miR-181a-5p and miR-132-5p levels for the prognosis of patients with chronic glomerulonephritis** Huang Qifeng\*, Tong Wei, Liu Yang, Jiang Xiaowei, Liu Ping.\* Department of Blood Transfusion and Laboratory, 901st Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Anhui Province, Hefei 230031, China

Corresponding author: Jiang Xiaowei, E-mail: 475537121@qq.com

Funding program: Scientific research project of Anhui Provincial Health Commission (AHWJ2021b094)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum microRNA-181a-5p and miR-132-5p levels and the 3-year prognosis of patients with chronic glomerulonephritis. **Methods** One hundred and twenty-eight patients with chronic glomerulonephritis admitted to the Nephrology Department of the 901 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from January 2018 to April 2020 were selected as the chronic glomerulonephritis group (nephritis group) and 130 healthy individuals who underwent physical examinations were selected as the healthy control group (control group). Detect two groups of renal function indicators, serum miR-181a-5p, and miR-132-5p levels; Analyze the correlation between serum miR-181a-5p, miR-132-5p and renal function indicators, identify factors affecting poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis, and evaluate the value of serum miR-181a-5p, miR-132-5p, and their combi-

nation in predicting poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis. **Results** Compared with the control group, the levels of serum miR-181a-5p and miR-132-5p in the nephritis group were significantly reduced ( $tP=47.860/<0.001, 75.095/<0.001$ ), while the levels of serum uric acid (UA), blood urea nitrogen (BUN), blood creatinine (SCR), and cystatin C (CysC) were significantly increased. The level of glomerular filtration rate (eGFR) was significantly reduced ( $t=27.103, 16.387, 37.145, 47.506, 28.550$ , all  $P<0.001$ ). Serum miR-181a-5p is positively correlated with miR-132-5p levels, while serum miR-181a-5p and miR-132-5p are negatively correlated with UA, BUN, Scr, CysC levels, and positively correlated with eGFR levels ( $r=0.572, -0.506, -0.514, -0.493, -0.627, 0.605, -0.498, -0.546, -0.481, -0.609, 0.612$ , all  $P<0.001$ ). Compared with the subgroup with good prognosis, the subgroup with poor prognosis showed a significant increase in serum UA, BUN, SCr, and CysC levels, while eGFR, serum miR-181a-5p, and miR-132-5p levels significantly decreased ( $t=6.730, 3.596, 10.629, 7.760, 12.657, 8.881, 13.932$ , all  $P<0.001$ ). High levels of UA, BUN, SCr, CysC, eGFR, miR-181a-5p, and miR-132-5p are risk factors for poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis [OR (95% CI)=2.239 (1.256–3.992), 2.768 (1.237–6.194), 2.173 (1.195–3.950), 1.806 (1.204–2.709), 3.022 (1.620–5.637), 2.565 (1.349–4.879), 3.350 (1.226–9.157)]. The area under the curve (AUC) of serum miR-181a-5p, miR-132-5p, and their combined prediction of poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis were 0.832, 0.801, and 0.904, respectively. The AUC predicted by the combination of the two was significantly higher than that predicted by each individual ( $Z/P=1.714/0.043, 2.050/0.020$ ). **Conclusions** Patients with chronic glomerulonephritis have lower levels of serum miR-181a-5p and miR-132-5p, which are closely related to renal function. The combination of the two can help evaluate the patient's prognosis within 3 years.

**[Key words]** Chronic glomerulonephritis; MicroRNA-181a-5p; MicroRNA-132-5p; Renal function; Prognosis

慢性肾小球肾炎是双侧肾小球弥漫或局部发生炎症反应的肾小球免疫损伤性疾病<sup>[1]</sup>。若治疗不及时,易发展为肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。因此临床上急需可靠的慢性肾小球肾炎预后评估指标。以往研究发现,微小RNA(miR)-181a-5p、miR-132-5p均与炎症反应有关,可抑制神经炎症反应,延缓神经功能减退的进展<sup>[3-5]</sup>。肾小球肾炎早期病变为系膜细胞增殖等,Liang等<sup>[6]</sup>研究显示,在高糖处理的肾小球系膜细胞中miR-181a-5p表达显著下降,miR-181a-5p过表达能抑制肾小球系膜细胞增殖,并降低白介素(IL)-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平。孙枫等<sup>[7]</sup>报道显示,在高糖处理的肾小球系膜细胞中miR-132-5p表达显著下调,miR-132-5p过表达可显著促进高糖诱导的肾小球系膜细胞凋亡,并降低IL-6和TNF- $\alpha$ 水平。但目前并无miR-181a-5p和miR-132-5p在慢性肾小球肾炎中的相关报道,因此本研究拟探讨慢性肾小球肾炎患者血清miR-181a-5p和miR-132-5p水平以及二者与预后的关系,旨在为减少慢性肾小球肾炎不良预后的发生提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年1月—2020年4月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肾内科收治的慢性肾小球肾炎患者128例作为慢性肾小球肾炎组(肾炎组),男73例,女55例,年龄30~75(55.21 $\pm$ 10.11)岁;体质指数(BMI)18.61~25.04(22.71 $\pm$ 3.79)

kg/m<sup>2</sup>;病理类型:IgA系膜增生性肾小球肾炎47例,非IgA系膜增生性肾小球肾炎34例,系膜毛细血管性肾小球肾炎16例,膜性肾病22例,局灶节段性肾小球硬化9例。选取同期医院体检健康者130例作为健康对照组(对照组),男67例,女63例,年龄29~72(54.95 $\pm$ 10.28)岁;BMI为18.52~24.76(22.45 $\pm$ 3.64)kg/m<sup>2</sup>。2组人员的性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准(LCL审第20170069号),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①患者均符合慢性肾小球肾炎的诊断标准<sup>[8]</sup>,经肾穿刺活检证实,且为初次确诊;②年龄>18岁且肝功能正常;③病例资料完整且配合随访。(2)排除标准:①合并肿瘤患者;②合并严重肝功能障碍患者;③合并严重感染性疾病、泌尿系统感染患者;④近6个月使用肾毒性药物患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清miR-181a-5p、miR-132-5p表达检测:患者入院后翌日清晨、健康者体检时采集空腹肘静脉血7ml,离心留取血清,保存在-70 $^{\circ}$ C冰箱中。使用血清总RNA纯化试剂盒(批号WH9042,购自扬州万禾生物科技公司)提取样品中总RNA,用10ng总RNA依照逆转录试剂盒(批号WH2730,购自扬州万禾生物科技公司)反转录cDNA。采用实时荧光定量PCR仪(型号Pangaea,购自北京深蓝云生物科技公司)对miR-181a-5p、miR-132-

5p 及内参 U6 进行扩增反应,miR-181a-5p 上游引物:5'-GGAGAACATTCAACGCTGT-3',下游引物:5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTC-3'; miR-132-5p 上游引物:5'-ACCGTGGCTTTTCGATTGTTACT-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';U6 上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。引物由上海生工合成。反应条件:95℃ 5 min、95℃ 19 s、62℃ 22 s、72℃ 23 s,共计 36 个循环。对 miR-181a-5p、miR-132-5p 相对表达量用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算。

1.3.2 肾功能指标检测:取血清样本,全自动生化分析仪(型号 BX-3010,购自日本希森美康公司)检测尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平;并计算肾小球滤过率(eGFR)<sup>[9]</sup>。酶联免疫吸附法测定胱抑素 C(CysC)水平,试剂盒批号 GH-29346,购自南昌和利思生物技术公司。

1.3.3 随访:慢性肾小球肾炎患者治疗后随访 3 年,起始日期为患者治疗后出院当日,随访截止日期为出院当日第 3 年。根据患者病情进展情况分为:预后不良亚组 26 例病情进展为终末期肾病,即 eGFR<15 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>),预后良好亚组(病情无进展,未发展为终末期肾病)102 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析处理。计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较行 *t* 检验;Pearson 相关性分析法分析慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 与肾功能指标的相关性;Logistic 回归分析影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 及二者联合对慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的预测价值,*Z* 检验用于比较曲线下面积(AUC)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平比较

与对照组比较,肾炎组血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平显著降低(*P*<0.05),见表 1。

2.2 2 组肾功能指标比较 与对照组比较,肾炎组患者血清 UA、BUN、SCr、CysC 水平显著升高(*P*<0.01),eGFR 水平显著降低(*P*<0.01),见表 2。

表 1 对照组和肾炎组血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum miR-181a-5p and miR-132-5p levels between the control group and the nephritis group

组别	例数	miR-181a-5p	miR-132-5p
对照组	130	1.00±0.07	1.00±0.04
肾炎组	128	0.52±0.09	0.41±0.08
<i>t</i> 值		47.860	75.095
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 对照组和肾炎组肾功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of renal function indicators between the control group and the nephritis group

指标	对照组 ( <i>n</i> =130)	肾炎组 ( <i>n</i> =128)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
UA(μmol/L)	169.58±31.26	315.63±527.303		<0.001
BUN(mmol/L)	4.79± 1.01	7.85± 168387		<0.001
SCr(μmol/L)	62.18±10.09	141.52±237.345		<0.001
CysC(mg/L)	0.69± 0.11	2.18± 073406		<0.001
eGFR(ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )	104.92±15.02	61.74± 882650		<0.001

2.3 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 与肾功能指标的相关性分析 慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p 与 miR-132-5p 水平呈正相关(*P*<0.01);血清 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 均与 UA、BUN、SCr、CysC 水平呈负相关(*P*<0.01),与 eGFR 水平呈正相关(*P*<0.01),见表 3。

2.4 2 亚组患者临床资料、肾功能指标及血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组患者性别、年龄、BMI、病理类型比较差异无统计学意义(*P*>0.05),血清 UA、BUN、SCr、CysC 水平显著升高(*P*<0.01),eGFR 及血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平显著降低(*P*<0.01),见表 4。

表 3 慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 与肾功能指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between serum miR-181a-5p, miR-132-5p and renal function indicators in patients with chronic glomerulonephritis

指标		miR-132-5p	UA	BUN	SCr	CysC	eGFR
miR-181a-5p	<i>r</i> 值	0.572	-0.506	-0.514	-0.493	-0.627	0.605
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
miR-132-5p	<i>r</i> 值	-	-0.498	-0.546	-0.481	-0.609	0.612
	<i>P</i> 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 预后良好亚组和预后不良亚组患者临床资料、肾功能指标及血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 比较

Tab.4 Comparison of clinical data, renal function indicators, and serum miR-181a-5p and miR-132-5p between patients with good and poor prognosis subgroups

项目	预后良好亚组(n=102)	预后不良亚组(n=26)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别(男/女)	58/44	15/11	0.006	0.939
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	54.96 $\pm$ 9.89	56.19 $\pm$ 10.97	0.554	0.581
BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.67 $\pm$ 3.50	22.87 $\pm$ 4.93	0.238	0.812
病理类型[例(%)]				
	IgA 系膜增生性肾小球肾炎	9(34.62)	0.363	0.985
	非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎	8(30.77)		
	系膜毛细血管性肾小球肾炎	3(11.54)		
	膜性肾病	4(15.38)		
	局灶节段性肾小球硬化	2( 7.69)		
UA( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	299.67 $\pm$ 55.73	378.24 $\pm$ 41.05	6.730	<0.001
BUN( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	7.55 $\pm$ 1.81	9.03 $\pm$ 2.11	3.596	<0.001
Scr( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	130.92 $\pm$ 20.44	183.09 $\pm$ 28.77	10.629	<0.001
CysC( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	2.06 $\pm$ 0.30	2.65 $\pm$ 0.49	7.760	<0.001
eGFR( $\bar{x}\pm s$ , ml $\cdot$ min <sup>-1</sup> $\cdot$ 1.73 m <sup>-2</sup> )	66.45 $\pm$ 8.80	43.26 $\pm$ 6.14	12.657	<0.001
miR-181a-5p( $\bar{x}\pm s$ )	0.56 $\pm$ 0.10	0.38 $\pm$ 0.05	8.881	<0.001
miR-132-5p( $\bar{x}\pm s$ )	0.46 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.03	13.932	<0.001

2.5 影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以慢性肾小球肾炎患者 3 年内是否发生预后不良为因变量(0=未发生,1=发生),以 UA、BUN、SCr、CysC、eGFR、miR-181a-5p、miR-132-5p 水平(均是连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现:高水平 UA、高水平 BUN、高水平 SCr、高水平 CysC、低水平 eGFR、低水平 miR-181a-5p、低水平 miR-132-5p 是影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的危险因素( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
UA 高	0.806	0.295	7.465	0.006	2.239	1.256~3.992
BUN 高	1.018	0.411	6.135	0.013	2.768	1.237~6.194
SCr 高	0.776	0.305	6.473	0.011	2.173	1.195~3.950
CysC 高	0.591	0.207	8.151	0.004	1.806	1.204~2.709
eGFR 低	1.106	0.318	12.096	0.001	3.022	1.620~5.637
miR-181a-5p 低	0.942	0.328	8.248	0.004	2.565	1.349~4.879
miR-132-5p 低	1.209	0.513	5.554	0.018	3.350	1.226~9.157

2.6 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的价值 绘制血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 及二者联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 二者联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的 AUC 分别为 0.832、0.801、0.904,二者联合预测的 AUC 显著高于血清 miR-181a-

5p、miR-132-5p 各自单独预测 AUC( $Z=1.714、2.050, P=0.043、0.020$ ),见图 1、表 6。

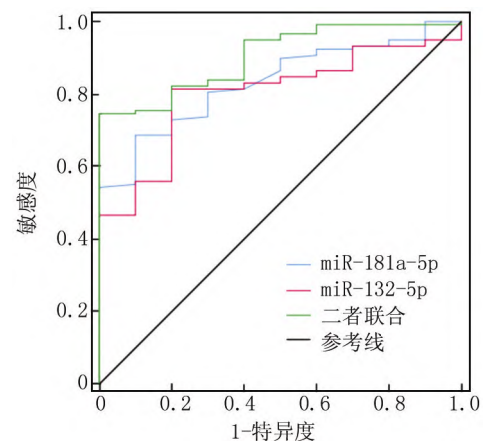


图 1 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 及二者联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum miR-181a-5p, miR-132-5p, and their combination predicting poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis

### 3 讨论

慢性肾小球肾炎若治疗不及时,病情容易发展为慢性肾衰竭<sup>[10-11]</sup>。尽管肾活检在诊断各种肾脏疾病方面有极大作用,但这种侵入性操作有时会导致出血,尤其在老年患者中出血可能是致命的<sup>[12-13]</sup>。因此,临床上寻求预测慢性肾小球肾炎预后的生物标志物对于改善患者生存期方面是必要的。

慢性肾小球肾炎发病机制尚不明确,有研究显示



表 6 血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的价值

Tab. 6 Value of serum miR-181a-5p and miR-132-5p in predicting poor prognosis within 3 years in patients with chronic glomerulonephritis

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-181a-5p	<0.47	0.832	0.736~0.928	0.686	0.906	0.592
miR-132-5p	<0.31	0.801	0.692~0.910	0.801	0.771	0.572
二者联合		0.904	0.834~0.974	0.956	0.611	0.567

其发病机制可能由免疫相关的细胞因子介导,各种细胞因子相互调节,共同参与炎性反应<sup>[14]</sup>。miRNAs 是短的非编码 RNA (17~22 个核苷酸),可以转录后调控相关基因的表达,阻止信使 RNA (mRNA) 翻译或促使 mRNA 降解<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究表明,脂多糖 (LPS) 诱导的人肾小管上皮细胞系 (HK-2) 细胞 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎性因子均升高,进一步研究发现,miR-181a-5p 高表达可抑制 LPS 诱导的 HK-2 细胞焦亡,从而抑制细胞炎性反应。Cao 等<sup>[17]</sup>报道,人 HK-2 细胞用转化生长因子- $\beta_1$  处理可在体外模拟肾纤维化,而提高 miR-181a-5p 活性可抑制 HK-2 细胞肾纤维化的进展。Xu 等<sup>[18]</sup>发现,高糖诱导的 HK-2 细胞中 miR-181a-5p 表达下降,并通过增强纤连蛋白和胶原蛋白 I 的表达,以促进 HK-2 细胞肾纤维化。miR-132-3p 已成为慢性炎症疾病的介质,Fang 等<sup>[19]</sup>报道,miR-132-3p 的表达增强会减轻巨噬细胞的炎性应激反应和 M1 极化。陈刚等<sup>[20]</sup>发现,血管平滑肌细胞经氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL) 诱导后 miR-132-5p 表达水平显著下降,增强 miR-132-5p 活性可使得 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞中炎性因子水平下降。高继英等<sup>[21]</sup>研究表明,miR-132-5p 过表达可抑制炎性反应和细胞凋亡,从而减轻帕金森细胞模型损伤。本研究发现,慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平显著低于健康人,与上述研究的结果相似<sup>[16-20]</sup>,提示 miR-181a-5p、miR-132-5p 可能参与慢性肾小球肾炎疾病的发生。本研究进一步发现预后不良慢性肾功能衰竭患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平明显低于预后良好患者,提示 miR-181a-5p、miR-132-5p 可能影响慢性肾小球肾炎患者预后情况,推测 miR-181a-5p、miR-132-5p 可能通过调控肾血管内皮细胞平滑肌细胞活力和炎性反应从而影响患者预后。本研究还发现,低水平 miR-181a-5p、miR-132-5p 是影响慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的危险因素,且血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内

预后不良的 AUC 分别为 0.832、0.801,提示其对于预估慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良有一定帮助,临床上要监控 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 低水平患者,及时给予治疗,以改善预后。

临床上评价肾功能损害常通过检测肾小管重吸收和排泄功能及肾小球滤过率,常用指标有 UA、BUN、Scr、CysC 及 eGFR 等<sup>[22]</sup>。本研究发现慢性肾小球肾炎患者血清 UA、BUN、Scr、CysC 水平显著高于健康人,eGFR 显著低于健康人;3 年内预后不良患者血清 UA、BUN、Scr、CysC 水平较预后良好患者更高,eGFR 水平较预后良好患者更低;提示慢性肾小球肾炎患者肾功能存在损害,且患者肾功能越差其预后不良的可能性越高。慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p 与 miR-132-5p 水平呈正相关,血清 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 均与 UA、BUN、Scr、CysC 水平呈负相关,与 eGFR 水平呈正相关,表明 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 可能存在相互作用,共同影响患者肾功能,从而影响患者预后。ROC 曲线分析还显示,血清 miR-181a-5p 和 miR-132-5p 联合预测慢性肾小球肾炎患者 3 年内预后不良的 AUC 为 0.904,优于二者各自单独预测,提示二者联合预估患者 3 年内预后效果可能更好。

综上所述,慢性肾小球肾炎患者血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平较低,二者与肾功能关系密切,miR-181a-5p、miR-132-5p 低水平可能会导致患者 3 年内预后不良,二者联合有助于评估患者 3 年内预后情况。本研究的不足之处在于未探究血清 miR-181a-5p、miR-132-5p 水平对慢性肾小球肾炎患者长期预后的影响,后期将扩大样本量,采用多中心研究的方式,进一步探究二者对患者长期预后的作用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄其峰:设计研究方案,课题设计,实施研究过程,论文撰写;童薇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘洋、江小伟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘萍:进行统计学分析

参考文献

- [1] Hanna RM, Ahdoot RS, Rhee CM, et al. New and old approaches to nutritional management of acute and chronic glomerulonephritis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32 ( 1 ): 76-80. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000855.
- [2] Gao YC, Jiang NN, Qin XJ, et al. High-throughput data on circular RNA reveal novel insights into chronic glomerulonephritis [J]. *Genes Genomics*, 2023, 45 ( 4 ): 475-490. DOI: 10.1007/s13258-022-01320-2.
- [3] Wu Z, Zhang Z, Wang Z, et al. MiR-181a-5p alleviates the inflammatory response of PC12 cells by inhibiting high-mobility group box-1

- protein expression [ J ]. World Neurosurg, 2022, 162 ( 1 ) : 427-435. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.03.025.
- [ 4 ] Ma L, Wang L, Chang L, et al. A key role of miR-132-5p in the prefrontal cortex for persistent prophylactic actions of (R)-ketamine in mice [ J ]. Transl Psychiatry, 2022, 12 ( 1 ) : 417-426. DOI: 10.1038/s41398-022-02192-6.
- [ 5 ] Zhao Y, Liu J, Liu S, et al. Fibroblast exosomal TFAP2C induced by chitosan oligosaccharides promotes peripheral axon regeneration via the miR-132-5p/CAMKK1 axis [ J ]. Bioact Mater, 2023, 26 ( 1 ) : 249-263. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.03.002.
- [ 6 ] Liang X, Xu W. miR-181a-5p regulates the proliferation and apoptosis of glomerular mesangial cells by targeting KLF6 [ J ]. Exp Ther Med, 2020, 20 ( 2 ) : 1121-1128. DOI: 10.3892/etm.2020.8780.
- [ 7 ] 孙枫, 王颖. miR-132-5p 靶向 S100A9 介导高糖诱导的肾小球系膜细胞凋亡及炎症反应 [ J ]. 重庆医科大学学报, 2022, 47 ( 6 ) : 629-634. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002807.
- [ 8 ] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南 [ J ]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9 ( 9 ) : 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.09.089.
- [ 9 ] 陈楷柠, 杜悦. 肾小球滤过率公式在中国慢性肾脏病儿童中的应用 [ J ]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32 ( 2 ) : 107-114. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2023.02.002.
- [ 10 ] Liu T, Zhuang XX, Qin XJ, et al. The potential role of N6-methyladenosine modification of lncRNAs in contributing to the pathogenesis of chronic glomerulonephritis [ J ]. Inflamm Res, 2023, 72 ( 3 ) : 623-638. DOI: 10.1007/s00011-023-01695-2.
- [ 11 ] Bai J, Yang JY, Di JK, et al. Gender and socioeconomic disparities in global burden of chronic kidney disease due to glomerulonephritis: A global analysis [ J ]. Nephrology ( Carlton ), 2023, 28 ( 3 ) : 159-167. DOI: 10.1111/nep.14137.
- [ 12 ] Najafian B, Lusco MA, Alpers CE, et al. Approach to Kidney Biopsy: Core Curriculum 2022 [ J ]. Am J Kidney Dis, 2022, 80 ( 1 ) : 119-131. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.08.024.
- [ 13 ] Jasinski M, Siekiera J, Tworkiewicz M. Ultrasound-guided renal mass biopsy and its clinical utility: A single-centre experience [ J ]. Urol Int, 2022, 106 ( 6 ) : 560-566. DOI: 10.1159/000521153.
- [ 14 ] 张瑶琳, 葛琪容, 罗海波, 等. 肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者血清 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和尿液 mALB 的影响 [ J ]. 疑难病杂志, 2021, 20 ( 3 ) : 246-250. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.007.
- [ 15 ] Wang M, Huang C, Gao W, et al. MicroRNA-181a-5p prevents the progression of esophageal squamous cell carcinoma in vivo and in vitro via the MEK1-mediated ERK-MMP signaling pathway [ J ]. Aging ( Albany NY ), 2022, 14 ( 8 ) : 3540-3553. DOI: 10.18632/aging.204028.
- [ 16 ] Zhang M, Zhi D, Lin J, et al. miR-181a-5p inhibits pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury through downregulation of NEK7 [ J ]. J Immunol Res, 2022, 2022 : 1825490. DOI: 10.1155/2022/1825490.
- [ 17 ] Cao L, Qin P, Zhang J, et al. LncRNA PVT1 suppresses the progression of renal fibrosis via inactivation of TGF- $\beta$  signaling pathway [ J ]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14 ( 1 ) : 3547-3557. DOI: 10.2147/DDDT.S245244.
- [ 18 ] Xu P, Guan MP, Bi JG, et al. High glucose down-regulates microRNA-181a-5p to increase pro-fibrotic gene expression by targeting early growth response factor 1 in HK-2 cells [ J ]. Cell Signal, 2017, 31 ( 1 ) : 96-104. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.01.012.
- [ 19 ] Fang H, Li HF, Pan Q, et al. MiR-132-3p modulates MEKK3-Dependent NF- $\kappa$ B and p38/JNK signaling pathways to alleviate spinal cord ischemia-reperfusion injury by hindering M1 polarization of macrophages [ J ]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9 ( 1 ) : 570451-570463. DOI: 10.3389/fcell.2021.570451.
- [ 20 ] 陈刚, 陈九霖, 吴俊. 安石榴苷通过 miR-132-5p/TRAF6 途径调控 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞损伤的分子机制 [ J ]. 中国免疫学杂志, 2021, 37 ( 3 ) : 282-288. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.03.005.
- [ 21 ] 高继英, 石代乐, 王刚. 长链非编码 RNA NORAD 过表达通过靶向调控 miR-132-5p/Bcl-2 改善 MPP+ 诱导的帕金森细胞模型损伤实验研究 [ J ]. 陕西医学杂志, 2023, 52 ( 4 ) : 363-368, 384. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.04.001.
- [ 22 ] 赵向娅, 李晓丽, 杨轶, 等. 老年 2 型糖尿病患者外周血 miR-29a 的表达及预测肾损害的价值 [ J ]. 郑州大学学报: 医学版, 2023, 58 ( 2 ) : 259-263. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2022.10.059.

( 收稿日期: 2023-07-24 )

( 上接 195 页 )

- [ 12 ] 王泽鑫. 醒脑静注射液联合盐酸纳洛酮治疗急性酒精中毒患者的临床疗效 [ J ]. 西藏医药杂志, 2021, 42 ( 4 ) : 13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2011.02.070.
- [ 13 ] Feng D, Fu L, Du X, et al. Acute diquat poisoning causes rhabdomyolysis [ J ]. Am J Med Sci, 2022, 364 ( 4 ) : 472-480. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.04.032.
- [ 14 ] 杨涛, 梁大梅. 急诊重症有机磷农药中毒血液灌流联合血液透析治疗临床观察 [ J ]. 医药界, 2021 ( 14 ) : 1. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.21.028.
- [ 15 ] Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: Technical aspects and state of the art [ J ]. Crit Care, 2022, 26 ( 1 ) : 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w.
- [ 16 ] Pomarè Montin D, Ankawi G, Lorenzin A, et al. Biocompatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion [ J ]. Blood Purif, 2018, 46 ( 3 ) : 187-195. DOI: 10.1159/000489921.
- [ 17 ] 陈敏, 吴双双, 汤佩英. 针刺联合盐酸纳洛酮治疗脑出血术后昏迷的随机对照研究 [ J ]. 针灸推拿医学, 2022, 20 ( 2 ) : 134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4616.2019.03.002.
- [ 18 ] 黎可政, 丁秋宁. 盐酸纳洛酮治疗 75 例急性酒精中毒患者的疗效分析 [ J ]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27 ( 1 ) : 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2021.06.017.
- [ 19 ] 李媛媛, 苟欣鹏. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗对急性有机磷农药中毒患者炎症因子水平及疗效临床观察 [ J ]. 山西医药杂志, 2020, 49 ( 3 ) : 273-275. DOI: CNKI:SUN: SXYY.0.2020-03-012.

( 收稿日期: 2023-09-14 )