

IgA 肾病患者血清 miR-346 和 SFRP-4 水平表达与病情严重程度及预后的相关性研究

赵玲^{1a}, 金巧玲², 黄俊^{1a}, 高兴^{1b}, 宿林^{1a} (1. 成都市第六人民医院 a. 肾内科; b. 药物临床实验 I 期病房, 成都 610051; 2. 四川大学华西第四医院肾内科, 成都 610041)

摘要: **目的** 探究 IgA 肾病患者血清微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -346 及分泌型卷曲相关蛋白 4 (secreted frizzled-related protein 4, SFRP-4) 水平表达与病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月~2020 年 1 月在成都市第六人民医院接受治疗的 102 例 IgA 肾病患者为研究对象, 根据肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 程度将 IgA 肾病患者分为轻度组 ($n=35$)、中度组 ($n=43$) 和重度组 ($n=24$), 根据随访结果将 IgA 肾病患者分为预后良好组 ($n=70$) 和预后不良组 ($n=32$), 另选取同期健康体检者 50 例为对照组。比较患者一般资料及血清 miR-346 和 SFRP-4 水平; Spearman 相关性分析 IgA 肾病患者血清 miR-346 和 SFRP-4 水平与病情严重程度之间的关系; Logistic 回归分析 IgA 肾病患者预后不良的影响因素。**结果** 随着 IgA 肾病患者病情程度的增加, 血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、24 h 尿蛋白定量、尿酸 (uric acid, UA) 和 SFRP-4 水平逐渐升高, 差异均有统计学意义 ($F=183.466, 66.795, 46.281, 88.920, 147.171$, 均 $P < 0.05$); 血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、清蛋白 (albumin, Alb)、肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 和 miR-346 水平逐渐降低, 差异均有统计学意义 ($F=15.919, 55.071, 132.759, 96.735$, 均 $P < 0.05$); Spearman 相关性分析结果显示, IgA 肾病患者血清 miR-346 与病情程度呈显著负相关 ($r=-0.673, P < 0.05$), 血清 SFRP-4 与病情程度呈显著正相关 ($r=0.532, P < 0.05$); 预后不良组患者 SCr (164.39 ± 29.21 mmol/L), BUN (12.29 ± 2.79 mmol/L), 24 h 尿蛋白定量 (2.80 ± 0.79 g/24h), UA (398.41 ± 52.63 μ mol/L), SFRP-4 (2.90 ± 0.41 ng/ml) 水平均高于预后良好组 (121.68 ± 26.89 mmol/L, 8.85 ± 2.47 mmol/L, 2.26 ± 0.65 g/24h, 367.36 ± 43.61 μ mol/L, 2.18 ± 0.35 ng/ml), 差异具有统计学意义 ($t=7.184, 6.264, 3.836, 3.123, 9.128$, 均 $P < 0.05$); Hb (119.56 ± 22.25 g/ml), Alb (28.01 ± 4.17 g/ml), eGFR (53.53 ± 10.14 ml/min/1.73m²), miR-346 (0.43 ± 0.10 vs 132.48 ± 24.15 g/ml, 34.22 ± 5.82 g/ml, 70.41 ± 14.21 ml/min/1.73m², 0.71 ± 0.15), 差异具有统计学意义 ($t=2.450, 5.426, 6.046, 9.615$, 均 $P < 0.05$); Logistic 回归分析结果显示, SCr, 24 h 尿蛋白定量、eGFR, miR-346 和 SFRP-4 是 IgA 肾病患者预后不良的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。**结论** IgA 肾病患者血清 miR-346 水平下降, SFRP-4 水平升高, 其与患者病情严重程度和预后的关系密切。

关键词: IgA 肾病; 微小核糖核酸-346; 分泌型卷曲相关蛋白 4

中图分类号: R692: R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-030-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.006

Correlation Study of Serum miR-346, SFRP-4 Expression with Disease Severity and Prognosis in Patients with IgA Nephropathy

ZHAO Ling^{1a}, JIN Qiaoling², HUANG Jun^{1a}, GAO Xing^{1b}, SU Lin^{1a}

(1a. Department of Nephrology; 1b. Ward of Drug Clinical Trial Phase I, the Sixth of People's Hospital of Chengdu City, Chengdu 610051, China; 2. Department of Nephrology, West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum micro RNA (miR) -346 and secreted frizzled related protein 4 (SFRP-4) levels and severity and prognosis in patients with IgA nephropathy. **Methods** 102 patients with IgA nephropathy who received treatment at the Sixth People's Hospital of Chengdu from March 2018 to January 2020 were selected as the research subjects, according to the degree of renal interstitial fibrosis (RIF), patients with IgA nephropathy were grouped into mild group ($n=35$), moderate group ($n=43$) and severe group ($n=24$), according to the follow-up results, patients with IgA nephropathy were grouped into a good prognosis group ($n=70$) and a poor prognosis group ($n=32$), and 50 healthy subjects during the same period were selected as control group. General information and serum levels of miR-346 and SFRP-4 were compared. Spearman correlation analysis was applied to analyze the relationship between the serum levels of miR-346 and SFRP-4 and

作者简介: 赵玲 (1978-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 慢性肾炎的诊疗, E-mail: mpyi0902@163.com。

通讯作者: 黄俊 (1982-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 慢性肾脏病间质纤维化, E-mail: tengymg9302@163.com。

the severity of IgA nephropathy and Logistic regression analysis was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with IgA nephropathy. **Results** As the severity of IgA nephropathy increased, the levels of serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24-hour urinary protein quantitation, uric acid (UA), and SFRP-4 gradually increased, and the differences were statistically significant ($F=183.466, 66.795, 46.281, 88.920, 147.171$, all $P < 0.05$). The levels of hemoglobin (Hb), albumin (Alb), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and miR-346 gradually decreased, and the differences were statistically significant ($F=15.919, 55.071, 132.759, 96.735$, all $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was a obvious negative correlation between serum miR-346 and severity of IgA nephropathy ($r=-0.673, P<0.05$), and there was a obvious positive correlation between serum SFRP-4 level and severity of disease ($r=0.532, P<0.05$). The levels of SCr (164.39 ± 29.21 mmol/L), BUN (12.29 ± 2.79 mmol/L), 24-hour urinary protein quantitation (2.80 ± 0.79 g/24h), UA (398.41 ± 52.63 μ mol/L), and SFRP-4 (2.90 ± 0.41 ng/ml) in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group (121.68 ± 26.89 mmol/L, 8.85 ± 2.47 mmol/L, 2.26 ± 0.65 g/24h, 367.36 ± 43.61 μ mol/L, 2.18 ± 0.35 ng/ml), and the differences were statistically significant ($t=7.184, 6.264, 3.836, 3.123, 9.128$, all $P < 0.05$). The levels of Hb (119.56 ± 22.25 g/ml), Alb (28.01 ± 4.17 g/ml), eGFR (53.53 ± 10.14 ml/min/1.73m²) and miR-346 (0.43 ± 0.10) were lower than those in the good prognosis group (132.48 ± 24.15 g/ml, 34.22 ± 5.82 g/ml, 70.41 ± 14.21 ml/min/1.73m², 0.71 ± 0.15), and the differences were statistically significant ($t=2.450, 5.426, 6.046, 9.615$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that SCr, 24-hour urinary protein quantitation, eGFR, miR-346, and SFRP-4 were independent influencing factors for poor prognosis in patients with IgA nephropathy (all $P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-346 level decreased and SFRP-4 level increased IgA nephropathy patients, which was closely related to the severity and prognosis of patients with IgA nephropathy.

Keywords: IgA nephropathy; micro RNA346; secreted frizzled related protein 4

IgA 肾病是临床上最常见的原发性肾小球疾病,通常表现为肾小球系膜区 IgA 沉积^[1]。IgA 肾病呈慢性进行性发展,约 10% ~ 20% 的患者在确诊 10 年后逐渐进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),给患者及其家属造成了巨大的身心伤害^[2]。因此,探寻与 IgA 肾病进展有关,且可预测 IgA 肾病患者预后的指标,对改善 IgA 肾病患者预后极为重要。既往研究发现,炎症反应在 IgA 肾病的发病中发挥重要作用^[3]。微小核糖核酸(miRNA, miR)-346 作为 miRNA 家族成员之一,参与多种疾病的炎症反应过程,与慢性肾病的病理生理过程密切相关^[4-5]。分泌型卷曲相关蛋白 4(secreted frizzled-related protein 4, SFRP-4)作为一种脂肪因子与动脉粥样硬化、糖代谢、炎症反应等密切相关^[6]。有研究显示, SFRP-4 异常表达与肾功能密切相关^[7]。目前关于 miR-346, SFRP-4 在 IgA 肾病患者中的研究较少。因此,本研究旨在探讨血清 miR-346 和 SFRP-4 水平与 IgA 肾病患者病情程度及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 3 月 ~ 2020 年 1 月在成都市第六人民医院接受治疗的 102 例 IgA 肾病患者为研究对象,其中男性 61 例,女性 41 例,年龄 26 ~ 55 岁。根据肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)程度^[8]将 IgA 肾病患者分为轻度组($n=35$,光镜下 RIF 面积 $< 25\%$)、中度组($n=43$,光镜下 RIF 面积 $25\% \sim 50\%$)和重度组($n=24$,光镜下 RIF 面积 $> 50\%$)。轻度组男性 20 例,女

性 15 例,年龄 26 ~ 52 (35.59 ± 7.91) 岁;中度组男性 25 例,女性 18 例,年龄 27 ~ 55 (36.21 ± 8.49) 岁;重度组男性 16 例,女性 8 例,年龄 27 ~ 58 (37.04 ± 8.06) 岁。纳入标准:①肾穿刺活检确诊为 IgA 肾病者;②年龄满 18 周岁。排除标准:①患有内分泌系统疾病者;②继发性 IgA 肾病者;③并发恶性肿瘤患者;④存在免疫系统疾病者。同时收集同期在我院进行健康体检的健康者 50 例为对照组,其中男性 26 例,女性 24 例,年龄 26~54 (36.29 ± 9.68) 岁。四组在性别、年龄上差异无统计学意义($\chi^2=0.835, t=0.007$, 均 $P > 0.05$),本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂(上海索莱宝生物);荧光定量检测试剂盒,反转录试剂盒(日本 TAKARA 公司);SFRP-4 ELISA 试剂盒(Bioswamp 公司);全自动酶标仪(美国 BioTek, Elx808)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集与血清样品采集: 收集所有研究对象一般临床资料:性别、年龄、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、24h 尿蛋白定量、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、清蛋白(albumin, Alb)、尿酸(uric acid, UA)及肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。抽取 IgA 肾病患者入院次日晨起及对照组体检当天空腹肘静脉血 3 ~ 5 ml,血液凝固后分离血清(3 000 r/min, 10 min), -70°C 冷藏待测。

1.3.2 项目检测: 血清 miR-346 表达水平检测采用实时荧光定量 PCR 法, Trizol 试剂提取血清中总

RNA, 将总 RNA 反转录得到 cDNA, 采用荧光定量 PCR 仪进行测定, 内参基因选择 U6, 总反应体系 20 μ l, 其中 miScript SYBR Green Mix 10 μ l, 上下游引物各 1 μ l, cDNA 4 μ l, 双蒸水 4 μ l。反应条件: 92 $^{\circ}$ C 预变性 60 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 56 $^{\circ}$ C 退火 30s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30s, 共 42 个循环。测定完成后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-346 相对表达水平, 此实验重复三次, 避免实验误差。miR-346 引物序列: 上游引物 5'-GAGTGCCTGCCTCTCTGTTG-3', 下游引物 5'-GAGCAGCTCTGCCCAGG-3'; U6 引物序列: 上游引物 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 下游引物 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA-3'。使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 SFRP-4 水平, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 随访: 对 102 例患者随访三年, 主要以电话或门诊的方法进行随访, 在随访期间死亡或进展为 ESRD 纳为预后不良组, 生存下来且未进展为 ESRD 纳为预后良好组。ESRD: 开始进行维持性肾脏替代治疗或 eGFR 降低至 15 ml/min/1.73 m²。

表 1 基线资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=50)	轻度组 (n=35)	中度组 (n=43)	重度组 (n=24)	F	P
SCr (mmol/L)	63.21 \pm 18.43	90.37 \pm 25.73 ^a	134.54 \pm 28.24 ^{ab}	201.23 \pm 30.22 ^{abc}	183.466	0.000
BUN (mmol/L)	5.67 \pm 1.42	7.22 \pm 1.83 ^a	10.51 \pm 2.54 ^{ab}	12.84 \pm 3.71 ^{abc}	66.795	0.000
24 h 尿蛋白定量 (g/24h)	-	1.48 \pm 0.35	2.83 \pm 0.81 ^b	3.12 \pm 0.97 ^{bc}	46.281	0.000
Hb (g/ml)	148.34 \pm 18.21	135.24 \pm 24.36 ^a	121.84 \pm 24.39 ^{ab}	117.52 \pm 20.87 ^{abc}	15.919	0.000
Alb (g/ml)	43.48 \pm 7.22	37.49 \pm 5.49 ^a	31.16 \pm 5.68 ^{ab}	26.63 \pm 4.33 ^{abc}	55.071	0.000
UA (μ mol/L)	260.37 \pm 40.58	346.59 \pm 41.26 ^a	378.34 \pm 48.39 ^{ab}	419.37 \pm 50.49 ^{abc}	88.920	0.000
eGFR (ml/min/1.73m ²)	100.39 \pm 12.67	84.37 \pm 12.42 ^a	62.49 \pm 13.01 ^{ab}	43.18 \pm 13.54 ^{abc}	132.759	0.000

注: ^a 与对照组相比 $t=5.674, 14.611, 24.306; 4.394, 11.545, 12.021; 2.837, 5.534, 7.763; 4.139, 9.038, 10.537; 9.575, 12.788, 14.556; 5.784, 14.206, 17.784$, 均 $P < 0.05$ 。^b 与轻度组相比 $t=7.147, 15.140; 6.422, 7.717; 9.179, 10.318; 2.054, 3.889; 4.969, 8.108; 3.076, 6.074; 7.538, 12.063$, 均 $P < 0.05$ 。^c 与中度组相比 $t=9.039, 3.042, 2.210, 2.084, 3.91, 3.277, 5.741$, 均 $P < 0.05$ 。

2.2 不同病情程度 IgA 肾病患者血清 miR-346, SFRP-4 水平对比 见表 2。与对照组相比, IgA 肾病患者血清 miR-346 水平降低, 血清 SFRP-4 水平升高, 且随着病情程度的增加, 血清 miR-346 水平逐渐降低, 血清 SFRP-4 水平逐渐增加, 差异均

表 2 不同病情程度患者血清 miR-346, SFRP-4 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=50)	轻度组 (n=35)	中度组 (n=43)	重度组 (n=24)	F	P
miR-346	1.09 \pm 0.23	0.76 \pm 0.19 ^a	0.63 \pm 0.12 ^{ab}	0.42 \pm 0.07 ^{abc}	96.735	0.000
SFRP-4 (ng/ml)	1.32 \pm 0.31	1.90 \pm 0.32 ^a	2.54 \pm 0.34 ^{ab}	2.94 \pm 0.51 ^{abc}	147.171	0.000

注: ^a 与对照组相比 $t=6.980, 11.800, 13.920; 8.378, 18.094, 16.929$, 均 $P < 0.05$ 。^b 与轻度组相比 $t=3.678, 8.367; 8.488, 9.631$, 均 $P < 0.05$ 。^c 与中度组相比 $t=7.845, 3.845$, 均 $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后 IgA 肾病患者基线资料及血清 miR-346, SFRP4 水平对比 见表 3。102 例 IgA 肾病患者中, 在随访截止后, 有 32 例患者进入预后不良组,

1.4 统计学分析 使用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间差异比较用 t 检验, 多组间比较用单因素方差分析, 进一步两两比较用 SNK- q 检验; 计数资料以 n (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验; IgA 肾病患者血清 miR-346, SFRP-4 水平与病情程度之间的相关性分析用 Spearman 分析; 采用多元 Logistic 回归分析影响 IgA 肾病患者不良预后的因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料对比 见表 1。IgA 肾病患者 SCr, BUN, 24h 尿蛋白定量、UA 水平较对照组升高, 且随着病情程度的增加, SCr, BUN, 24 h 尿蛋白定量, UA 水平逐渐升高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); IgA 肾病患者 Hb, Alb, eGFR 水平较对照组降低, 且随着病情程度的增加, Hb, Alb, UA, eGFR 水平逐渐降低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步 Spearman 相关性分析结果显示, IgA 肾病患者病情程度与血清 miR-346 水平呈显著负相关 ($r=-0.673, P < 0.05$), 与血清 SFRP-4 水平呈显著正相关 ($r=0.532, P < 0.05$)。

70 例为预后良好组, 两组在性别、年龄上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。预后不良组患者 SCr, BUN, 24 h 尿蛋白定量, UA, SFRP-4 水平高于预

后良好组，而 Hb，Alb，eGFR，miR-346 水平低于 预后良好组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 3 不同预后 IgA 肾病患者基线资料与血清 miR-346，SFRP-4 水平对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项 目	预后良好组 ($n=70$)	预后不良组 ($n=32$)	χ^2/t	P
性别 (男/女)	38/32 (54.29)	23/9 (71.88)	2.826	0.093
年龄 (岁)	35.78 \pm 8.13	37.09 \pm 8.32	0.750	0.455
SCr (mmol/L)	121.68 \pm 26.89	164.39 \pm 29.91	7.184	0.000
BUN (mmol/L)	8.85 \pm 2.47	12.29 \pm 2.79	6.264	0.000
24 h 尿蛋白定量 (g/24h)	2.26 \pm 0.65	2.80 \pm 0.79	3.836	0.000
Hb (g/ml)	132.48 \pm 24.15	119.56 \pm 22.25	2.450	0.016
Alb (g/ml)	34.22 \pm 5.82	28.01 \pm 4.17	5.426	0.000
UA (μ mol/L)	367.36 \pm 43.61	398.41 \pm 52.63	3.123	0.002
eGFR (ml/min/1.73m ²)	70.41 \pm 14.21	53.53 \pm 10.14	6.046	0.000
miR-346	0.71 \pm 0.15	0.43 \pm 0.10	9.615	0.000
SFRP-4 (ng/ml)	2.18 \pm 0.35	2.90 \pm 0.41	9.128	0.000

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 IgA 肾病患者预后的危险因素 见表 4。以 IgA 肾病患者是否出现预后不良作为因变量（是 = 1，否 = 0），以 SCr，BUN，24h 尿蛋白定量，Hb，Alb，UA，eGFR，miR-346，SFRP-4 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，SCr，24 h 尿蛋白定量，eGFR，miR-346，SFRP-4 是 IgA 肾病患者预后不良的独立危险因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 IgA 肾病患者预后的危险因素

因 素	β	SE	Wald	P	HR	95%CI
SCr	0.024	0.010	5.624	0.018	1.024	1.004~1.044
BUN	0.008	0.034	0.055	0.815	1.008	0.943~1.077
24 h 尿蛋白定量	0.352	0.122	8.328	0.004	1.422	1.120~1.806
Hb	0.029	0.038	0.566	0.452	1.029	0.955~1.109
Alb	-0.040	0.024	2.747	0.097	0.961	0.917~1.007
UA	0.006	0.005	1.431	0.232	1.006	0.996~1.016
eGFR	-0.050	0.025	4.039	0.044	0.951	0.906~0.999
miR-346	0.084	0.029	8.458	0.004	1.088	1.028~1.152
SFRP-4	0.026	0.008	10.294	0.001	1.026	1.010~1.042

3 讨论

随着人们生活水平的不断提高及饮食习惯的改变，IgA 肾病的发病率逐年增加，IgA 肾病是一种发病率较高的原发性肾小球疾病，病理诊断特征是在肾脏系膜区沉积以 IgA 为主的免疫复合物^[9]。临床上主要表现为肾间质纤维化、巨噬细胞/淋巴细胞浸润、肾小球硬化、急慢性肾炎、血尿、蛋白尿及肾功能衰竭等，另有部分患者会出现无症状血尿、蛋白尿，在临床上未能及时发现，对患者生命健康造成严重威胁^[10]。目前，临床多使用肾活检对 IgA 肾病进行诊断，虽然该方法是诊断 IgA 肾病的金标准，但在实际应用中，该方法一方面需要专业设备和技术人员的支持，另一方面在进行肾组织活体标本取样时会对患者造成损伤，在实际应用中存在诸多不足^[11]。因此，寻找一种简单、快速的 IgA 肾病诊断方法，判断 IgA 肾病预后的指标对改善患

者的生存状况有重要意义。

miRNA 是一种由 20 ~ 24 个核苷酸组成的单链非编码 RNA，广泛表达于真核生物中，参与调控细胞增殖、迁移、炎症反应、免疫平衡、信号转导等多种重要生物进程^[12-13]。既往研究显示，miRNA 与慢性肾病的发生发展密切相关，miRNA 可引发和诱导足细胞凋亡、肾基底膜及肾小球发育异常、细胞外基质沉积、间质纤维化、系膜扩张、肾小球纤维化等，与糖尿病肾病、IgA 肾病、肾癌等疾病密切相关^[14-15]。miR-346 是 miRNA 家族成员之一，动物实验发现，在糖尿病肾病小鼠模型中，miR-346 可通过降低肾组织中 SMAD3/4 的表达，从而对糖尿病肾病小鼠的肾功能进行改善，减缓糖尿病肾病的进展^[16]。SU 等^[17]研究发现，miR-346 通过靶向 N-myc 下游调节基因 2 (N-myc downstream-regulated gene 2, NDRG2) 可促进缺氧

条件下肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭。以上研究提示, miR-346 异常表达可能与肾损伤性疾病密切相关。本研究结果显示, IgA 肾病患者血清 miR-346 水平低于对照组, 且随着病情的进展, miR-346 水平逐渐降低。提示 miR-346 可能在 IgA 肾病的发生发展过程中发挥重要作用, 有利于评估 IgA 肾病患者病情。推测 miR-346 低表达可促进肾小管上皮细胞凋亡, 同时促进了细胞炎症反应和氧化应激反应, 促进肾组织和肾功能损伤^[5], 进而影响 IgA 肾病的病理发展, 但其作用机制需进一步探究。

分泌型卷曲相关蛋白 (SFRP) 作为 Wnt 信号通路抑制剂, 能够竞争性地阻断 Wnt 信号传递并与细胞膜上的卷曲蛋白受体结合, 间接的对 β -actenin 水平和 Wnt 信号通路产生影响, 目前在肿瘤领域被广泛研究^[18]。SFRP-4 是 SFRP 家族成员之一, 位于染色体 7p14.1 上, SFRP-4 是 Wnt 的拮抗剂, 可通过结合 Wnt 受体和卷曲受体阻断其信号通路, 并在多种疾病的发生发展过程中起着重要作用。研究发现, SFRP-4 作为与炎症相关的因子, 在恶性肿瘤^[19]、糖尿病肾病^[20]等多种疾病的发生中发挥作用。目前关于 SFRP-4 与 IgA 肾病之间的关系研究较少, 本研究结果显示, IgA 肾病患者血清 SFRP-4 水平高于对照组, 可能是由于 SFRP-4 是一种 Wnt 信号拮抗剂, 可激活 Wnt 信号通路, 当 IgA 肾病患者出现肾功能异常时, Wnt4/ β -actenin 信号通路异常活化, 进而需大量 SFRP-4 进行抑制, 因此 SFRP-4 表达水平升高^[21]。进一步相关性分析显示, IgA 肾病患者病情程度与血清 SFRP-4 水平呈显著正相关, 患者病情越严重, SFRP-4 表达水平越高。IgA 肾病血清 SFRP-4 水平升高, 加速细胞外基质降解及纤维化进程, 使 T 调节细胞分化, 产生更多的炎症递质, 从而使氧化自由基和活性氧生成增加, 诱发氧化应激损伤, 进而使肾组织损伤加重^[20]。此外 SFRP-4 可引起血管收缩功能障碍, 引发肾小球疾病, 从而使肾功能降低, 导致肾脏纤维化, 使 IgA 肾病患者病情加重^[22]。本研究进一步分析发现, 102 例 IgA 肾病患者中, 30 例进入预后不良组, 且预后不良组患者血清 miR-346 水平相比预后良好组更低, SFRP-4 则更高, 多因素 Logistic 回归分析得出, SCr, 24 h 尿蛋白定量、eGFR, 血清 miR-346, SFRP-4 是影响 IgA 肾病患者预后的独立影响因素, 提示血清 miR-346, SFRP-4 的异常表达与 IgA 肾病患者预后不良有关, 且 SFRP-4, miR-346 在 IgA 肾病的发生发展过程中发挥重要作用。

综上所述, 血清 miR-346 在 IgA 肾病患者中表达水平较低, 与病情程度呈显著负相关, 血清

SFRP-4 在 IgA 肾病患者中表达水平升高, 与病情程度呈显著正相关, 两者可对 IgA 肾病患者病情进展进行有效监测。且两者均是影响 IgA 肾病患者预后不良的独立影响因素, 可作为 IgA 肾病预后不良的重要指标。然而本研究仍存在以下不足: ①随访时间相对较短, 部分 IgA 肾病患者进展为 ESRD 时间较长, 可能会对本研究造成偏倚; ②样本量相对较少, 未来将扩大样本量进行更深入的探究; ③未深入探究 SFRP-4, miR-346 影响 IgA 肾病患者预后的具体途径, 故评估价值仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 白雅雯, 麻春杰. 炎症因子在 IgA 肾病中的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 63-68.
BAI Yawen, MA Chunjie. Research advances of inflammatory cytokines in IgA nephropathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(3): 63-68.
- [2] RAJASEKARAN A, JULIAN B A, RIZK D V. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2021, 361(2): 176-194.
- [3] CURRIE E G, COBURN B, PORFILIO E A, et al. Immunoglobulin a nephropathy is characterized by anticomplemental humoral immune responses[J]. JCI Insight, 2022, 7(5): e141289.
- [4] SIEBERT V, ALLENCHERRIL J, YE Yumei, et al. The role of non-coding RNAs in ischemic myocardial reperfusion injury[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2019, 33(4): 489-498.
- [5] 柳越, 高艳超, 孙永艳, 等. circ0003204 靶向 miR-346 对高糖诱导肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 现代医学, 2022, 50(7): 847-853.
LIU Yue, GAO Yanchao, SUN Yongyan, et al. Effect of circ 0003204 targeting miR-346 on renal tubular epithelial cell damage induced by high glucose[J]. Modern Medical Journal, 2022, 50(7): 847-853.
- [6] 汤路路, 韩秋峪, 孟琳, 等. 血清 SFRP4, SFRP5 与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(5): 96-99.
TANG Lulu, HAN Qiuyu, MENG Lin, et al. Correlation between the levels of serum SFRP4, SFRP5 and gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Medical Research, 2021, 50(5): 96-99.
- [7] 徐庆东, 郭焕开, 陈洁欣, 等. 血清 SFRP-4 水平与 2 型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗、肾功能及肾纤维化指标的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 158-162.
XU Qingdong, GUO Huankai, CHEN Jiexin, et al. Correlation between serum SFRP-4 level and insulin resistance, renal function and renal fibrosis indexes in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2021, 20(2): 158-162.
- [8] 马懿, 曾蜀春. IgA 肾病血清 lncRNA lnc-TSI, lncRNA GAS5 表达及与病情程度的相关性分析 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(35): 84-86.

(下转第 41 页)

- promotes inflammation and insulin resistance in adipocytes via P38 pathways [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018, 61(1): 37-45.
- [35] HWANG H J, JUNG T W, HONG H C, et al. LECT2 induces atherosclerotic inflammatory reaction via CD209 receptor-mediated JNK phosphorylation in human endothelial cells[J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1175-1182.
- 收稿日期: 2023-01-28
修回日期: 2023-06-17
-
- (上接第34页)
- MA Yi, ZENG Shuchun. Analysis of serum lncRNA lnc-TSI and lncRNA GAS5 expression in IgA nephropathy and correlation with the degree of disease[J]. *Chinese Community Doctors*, 2022, 38(35): 84-86.
- [9] 吴旭, 吴伟飞, 程志群. 血清 Gd-IgA1 与伴有中度蛋白尿的 IgA 肾病的相关性分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(16): 25-29.
- WU Xu, WU Weifei, CHENG Zhiquan. Correlation analysis between serum Gd-IgA1 and IgA nephropathy with moderate proteinuria[J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(16): 25-29.
- [10] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 原发性 IgA 肾病患者血清 miR-181b 水平表达与病情严重程度及预后的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 51-54, 63.
- SHEN Weixing, TANG Jiajin, FU Peng. Analysis of the correlation between the expression of serum miR-181b and the severity and prognosis of patients with primary IgA nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 51-54, 63.
- [11] 韩艳, 高原小雪, 谢宇端. miR-29a, ET-1 在 IgA 肾病患者血清中的表达及其临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(7): 1095-1099.
- HAN Yan, GAO YUAN xiaoxue, XIE Yudian. Expressions and clinical significances of miR-29a and ET-1 in serum of patients with IgA nephropathy[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(7): 1095-1099.
- [12] 张明威, 陈阳, 王静, 等. 肾细胞癌患者癌组织和血清微囊泡 miR-378 表达水平的临床应用价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 1-5, 11.
- ZHANG Mingwei, CHEN Yang, WANG Jing, et al. Clinical value of miR-378 expression levels in tumor tissue and serum extracellular vesicles for renal cell carcinoma patients and its function prediction[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 1-5, 11.
- [13] 黎志钦, 刘永达. 肾癌患者血清 miR-23a-3p, miR-29a 表达变化及临床意义 [J]. *山东医药*, 2021, 61(28): 58-61.
- LI Zhiqin, LIU Yongda. Expression changes and clinical significance of serum miR-23a-3p and miR-29a in patients with renal cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(28): 58-61.
- [14] 周仕群, 王聪, 江强, 等. 糖尿病肾病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 的表达及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 91-95.
- ZHOU Shiqun, WANG Cong, JIANG Qiang, et al. Expression and clinical significance of serum miR-188-5p and miR-379-5p in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(3): 91-95.
- [15] SUN B, QU Z, CHENG G L, et al. Urinary microRNAs miR-15b and miR-30a as novel noninvasive biomarkers for gentamicin-induced acute kidney injury[J]. *Toxicology Letters*, 2021, 338: 105-113.
- [16] 陈程, 史硕, 麻雯熠, 等. 丝胶通过调节 miR-346 表达对高糖致足细胞损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(19): 4716-4720.
- CHEN Cheng, SHI Shuo, MA Wenyi, et al. Protective effect of sericin on podocyte injury induced by high glucose through regulating miR-346[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(19): 4716-4720.
- [17] SU Z H, LIAO H H, LU K E, et al. Hypoxia-responsive miR-346 promotes proliferation, migration, and invasion of renal cell carcinoma cells via targeting NDRG2[J]. *Neoplasia*, 2020, 67(5): 1002-1011.
- [18] LI Haojie, ZHAO Junjie, SUN Jie, et al. Demethylation of the SFRP4 promoter drives gastric cancer progression via the Wnt pathway SFRP4 promotes gastric cancer progression[J]. *Molecular Cancer Research*, 2021, 19(9): 1454-1464.
- [19] BUSUTTIL R A, GEORGE J, HOUSE C M, et al. SFRP4 drives invasion in gastric cancer and is an early predictor of recurrence[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 589-601.
- [20] 金倩倩, 李华君, 王晓蕴, 等. 糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白-4、脂氧素 A4、趋化素的表达及意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(21): 41-45, 64.
- JIN Qianqian, LI Huajun, WANG Xiaoyun, et al. Expression of significance of serum secreted frizzled-related protein-4, lipoxygenase A4 and chemerin in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Clinical Medicine In Practice*, 2022, 26(21): 41-45, 64.
- [21] 曹霖霖, 王鹏, 张琪, 等. 老年急性心力衰竭致不同分期急性肾损伤病人的临床特征及与 P2Y14, SFRP4 表达的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(9): 1568-1573.
- CAO Linlin, WANG Peng, ZHANG Qi, et al. Clinical features and correlation with expression of P2Y14 and SFRP4 in aged patients with acute renal injury at different stages caused by acute heart failure[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2023, 21(9): 1568-1573.
- [22] REN Xiaojun, ZHU Ruifang, LIU Gaohong, et al. Effect of sitagliptin on tubulointerstitial Wnt/ β -catenin signalling in diabetic nephropathy[J]. *Nephrology*, 2019, 24(11): 1189-1197.
- 收稿日期: 2023-03-28
修回日期: 2023-06-13