

论著·临床研究

狼疮性肾炎患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平及其诊断价值

林烈桔¹ 麦朗君¹ 陈光¹ 赵二侬¹ 薛明¹ 苏显都²

(儋州市人民医院 1. 儿科; 2. 检验科, 海南 儋州 571799)

[摘要] **目的** 探讨狼疮性肾炎(LN)患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平及其诊断价值。**方法** 选取2016年1月至2019年5月收治的LN患儿92例为LN组,其中Ⅱ型17例、Ⅲ型15例、Ⅳ型36例、Ⅴ型18例、Ⅵ型6例,另选取健康体检正常儿童40例作为健康对照组。采用系统性红斑狼疮病情活动指数(SLEDAI)评分将92例LN患儿分为LN稳定组($n=34$, SLEDAI评分 <10 分)和LN活动组($n=58$, SLEDAI评分 ≥ 10 分)。实时荧光定量PCR法检测各组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平; ROC 曲线分析血浆 miR-145、miR-183 及抗双链DNA(dsDNA)抗体水平对LN的诊断价值; Pearson 相关分析LN患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与各实验室指标的相关性。**结果** LN组、LN活动组和LN稳定组抗dsDNA抗体、C反应蛋白(CRP)、血肌酐(Scr)及血尿素氮(BUN)水平均明显高于健康对照组($P<0.05$),且LN活动组SLEDAI评分、抗dsDNA抗体、Scr及BUN水平均明显高于LN稳定组($P<0.05$)。LN组、LN活动组和LN稳定组补体C3、补体C4及血清白蛋白(ALB)水平均明显低于健康对照组($P<0.05$),且LN活动组ALB水平明显低于LN稳定组($P<0.05$)。LN组、LN活动组和LN稳定组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组($P<0.01$),且LN活动组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于LN稳定组($P<0.01$)。不同分型LN患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组($P<0.01$),且Ⅴ~Ⅵ型组和Ⅳ型组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于Ⅱ~Ⅲ型组($P<0.01$)。血浆 miR-145、miR-183 及抗dsDNA抗体水平诊断LN的最佳截断值分别为1.05、0.62、186.30 IU/mL,三项联合诊断LN的曲线下面积(0.896, 95%CI: 0.835~0.955)最大,其灵敏度(90.5%)和特异度(84.2%)较好,优于各单项诊断价值($P<0.05$)。LN患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与SLEDAI评分、抗dsDNA抗体、Scr及BUN水平均呈负相关($P<0.05$),与补体C3、补体C4及ALB水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** LN患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平明显降低,且与LN活动度及病理分型相关,联合抗dsDNA抗体检测对LN诊断具有较高的价值。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(6): 632-637]**

[关键词] 狼疮性肾炎; 微小核糖核酸-145; 微小核糖核酸-183; 诊断价值; 儿童

Expression and diagnostic value of plasma miR-145 and miR-183 in children with lupus nephritis

LIN Lie-Ju, MAI Lang-Jun, CHEN Guang, ZHAO Er-Nong, XUE Ming, SU Xian-Du. Department of Pediatrics, People's Hospital of Danzhou, Danzhou, Hainan 571799, China (Email: linlieju@163.com)

Abstract: Objective To study the expression and diagnostic value of plasma miR-145 and miR-183 in children with lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 92 children with LN who were admitted from January 2016 to May 2019 were enrolled as the LN group, among whom 17 had type II LN, 15 had type III LN, 36 had type IV LN, 18 had type V LN, and 6 had type VI LN. Forty healthy children who underwent physical examination were enrolled as the healthy control group. According to Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), the 92 children with LN were further divided into a stable LN group with 34 children (SLEDAI score <10) and an active LN group with 58 children (SLEDAI score ≥ 10). RT-PCR was used to measure the expression of miR-145 and miR-183 in plasma. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of plasma miR-145, miR-183, and

[收稿日期] 2020-01-03; [接受日期] 2020-05-14

[基金项目] 海南省医药卫生科研基金项目(15A200002)。

[作者简介] 林烈桔,男,本科,主治医师。Email: linlieju@163.com。

anti-dsDNA antibody in the diagnosis of LN. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation of the expression levels of miR-145 and miR-183 in plasma with laboratory markers. **Results** The LN, active LN, and stable LN groups had significantly higher levels of anti-dsDNA antibody, C-reactive protein, serum creatinine (Scr), and blood urea nitrogen (BUN) than the control group ($P<0.05$). The active LN group had significantly higher SLEDAI score, anti-dsDNA antibody, Scr, and BUN than the stable LN group ($P<0.05$). The LN, active LN, and stable LN groups had significantly lower levels of complement C3, complement C4, and serum albumin (Alb) than the control group ($P<0.05$). The active LN group had a significantly lower level of Alb than the stable LN group ($P<0.05$). The LN, active LN, and stable LN groups had significantly lower plasma levels of miR-145 and miR-183 than the control group ($P<0.01$). The active LN group had significantly lower plasma levels of miR-145 and miR-183 than the stable LN group ($P<0.01$). The children with different types of LN had significantly lower plasma levels of miR-145 and miR-183 than the control group ($P<0.01$), and the type V-VI group and the type IV group had significantly lower plasma levels of miR-145 and miR-183 than the type II-III group ($P<0.01$). The ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values of plasma miR-145, miR-183, and anti-dsDNA antibody were 1.05, 0.62, and 186.30 IU/mL respectively, in the diagnosis of LN, and the combination of these three indices had the largest area under the ROC curve of 0.896 (95%CI: 0.835-0.955), with a sensitivity of 90.5% and a specificity of 84.2%. In the children with LN, the plasma levels of miR-145 and miR-183 were negatively correlated with SLEDAI score, anti-dsDNA antibody, Scr, and BUN ($P<0.05$) and were positively correlated with complement C3, complement C4, and Alb ($P<0.05$). **Conclusions** There are significant reductions in the expression levels of miR-145 and miR-183 in plasma in children with LN, which are correlated with the activity level and pathological typing of LN. Combined measurement of miR-145, miR-183, and anti-dsDNA antibody has a high value in the diagnosis of LN.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(6): 632-637]

Key words: Lupus nephritis; miR-145; miR-183; Diagnostic value; Child

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 累及肾脏不同病理类型的免疫损伤, 可伴有蛋白尿、血尿、贫血等一系列并发症, 约 10%~30% 的 LN 患者会发展为终末期肾衰竭, 是导致 SLE 患者死亡的主要原因^[1]。有研究表明, 微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 作为一类高度保守的内源性小分子 RNA, 通过促进细胞活化、分化、凋亡、代谢及信号传导等机制来调节炎症介质的释放、固有免疫应答、影响 Toll 样受体等, 从而参与调控 LN 的发生发展^[2-3]。近年来研究发现, miR-145 及 miR-183 与免疫细胞、细胞因子和免疫复合物形成、沉积等免疫异常有关, 可能在 LN 的发病过程中发挥着重要的作用^[4-5]。本研究通过检测 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 的表达水平, 分析其对儿童 LN 的诊断价值, 旨在为儿童 LN 的诊断及靶向治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 31 日儋州市人民医院收治的 LN 患儿 92 例为研究对象, 其中男 19 例, 女 73 例, 年龄 6~14 岁, 平均年龄 8.3 ± 2.6 岁。纳入标准: (1) SLE 诊断符合

诊断标准^[6], 且 LN 经肾活检病理证实, 尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 h 或 ++++, 或管型; (2) 临床资料及病理资料完整, 能配合本次研究者。排除标准: 合并急性或慢性炎症疾病、急性肾损伤、恶性肿瘤、血液系统疾病, 以及严重心、脑、肾等原发性疾病及其他自身免疫性疾病者。另选取 40 例健康体检儿童作为健康对照组, 其中男 10 例, 女 30 例, 年龄 7~15 岁, 平均年龄 8.6 ± 2.6 岁。本研究经我院伦理委员会批准, 伦理审批号: 2016-1082, 并与患儿家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

依据国际肾脏病学会 / 肾脏病理学会 LN 分型标准^[7], 将 92 例 LN 患儿分为 II 型 17 例、III 型 15 例、IV 型 36 例、V 型 18 例、VI 型 6 例。采用 SLE 病情活动指数 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) 评分评估疾病活动度, LN 稳定组 34 例 (SLEDAI 评分 <10 分), LN 活动组 58 例 (SLEDAI 评分 ≥ 10 分)。

1.3 引物设计与合成

miR-145 引物: 正向引物 5'-ATGCTCGTCTGC-AGTGTAGT-3', 反向引物 5'-GCAGCTAGGCTCGTATAC-3'; miR-183 引物: 正向引物 5'-GTCAGCTAGCTGACTGCTAG-3', 反向引物 5'-ATCGACACTGCATAGTAG-3'; U6: 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAA-3', 反向引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.4 RT-PCR 检测

所有研究对象均抽取空腹静脉血 3 mL 置于 EDTA 抗凝管中,离心分离血浆,−80℃低温冰箱保存待测。RNA 提取试剂盒购自美国 Ambio 公司,在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)上进行实时荧光定量 PCR (real time PCR, RT-PCR) 检测。miRNA 逆转录反应体系(15 μL): 5 μL RNA 模板, 3 μL U6 及 miRNA 特异性茎环引物, 0.15 μL 100 mmol/L 脱氧核糖核苷酸(dNTPs), 1 μL 逆转录酶(50 U/μL), 1.5 μL 10× 反转录缓冲液, 0.19 μL RNase 抑制剂(20 U/μL), 4.16 μL 无菌三蒸水。反应条件: 16℃ 30 min、42℃ 30 min、85℃ 5 min。以 U6 为内参,扩增反应体系为 20 μL: 1 μL 引物及探针 Mix (20×), 10 μL TaqMan 通用混合物溶液(2×), 1.33 μL 反转录产物 cDNA, 7.67 μL 无核酸酶的水。扩增条件为: 95℃ 10 min; 95℃ 15 s, 60℃ 60 s, 45 个循环,实验重复 3 次。每个反应体系中荧光信号达到所设定的阈值经历的循环数即为 Ct 值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-145 及 miR-183 表达水平,其中 $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6}$ 。

1.5 实验室相关指标检查

采用酶联免疫吸附法检测抗双链 DNA (dsDNA) 抗体含量,试剂由上海科新生物技术股份有限公司提供;补体 C3、补体 C4、血清白蛋白(ALB)、C 反应蛋白(CRP)、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平在日立全自动生化分析仪上检测,操作过程均严格按照仪器及配套试剂说明书进行。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间均数的比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;两独立样本均数的比较采用成组 *t* 检验。

计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平对 LN 的诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC)的比较采用 *Z* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及实验室指标

LN 组、LN 活动组和 LN 稳定组抗 dsDNA 抗体、CRP、Scr 及 BUN 水平均明显高于健康对照组 (*P* < 0.05),且 LN 活动组 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体、Scr 及 BUN 水平均明显均高于 LN 稳定组 (*P* < 0.05)。LN 组、LN 活动组和 LN 稳定组补体 C3、C4 及 ALB 水平均明显低于健康对照组 (*P* < 0.05),且 LN 活动组 ALB 水平明显低于 LN 稳定组 (*P* < 0.05);而 LN 活动组和 LN 稳定组 CRP、补体 C3 及 C4 水平比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。各组间性别、年龄及体重指数比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 各组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平变化

LN 组、LN 活动组和 LN 稳定组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组 (*P* < 0.01),且血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平在 LN 组和 LN 活动组均明显低于 LN 稳定组 (*P* < 0.01),在 LN 活动组明显低于 LN 组 (*P* < 0.01),见表 2。

2.3 不同分型 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平变化

不同分型 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组 (*P* < 0.01),且 V ~ VI 型组和 IV 型组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于 II ~ III 型组 (*P* < 0.01),见表 3。

表 1 各组一般资料及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	SLEDAI 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	抗 dsDNA 抗体 ($\bar{x} \pm s$,IU/mL)
健康对照组	40	10/30	8.6 ± 2.6	16.8 ± 2.1	—	34 ± 6
LN 组	92	19/73	8.3 ± 2.6	16.6 ± 2.2	11.7 ± 3.6	274 ± 63 ^a
LN 稳定组	34	6/28	8.2 ± 2.6	16.4 ± 2.1	8.2 ± 2.2	248 ± 57 ^a
LN 活动组	58	13/45	8.3 ± 2.7	16.8 ± 2.2	14.3 ± 4.6 ^b	307 ± 71 ^{a,b}
<i>F</i> 值		0.324	0.865	0.491	12.418	8.416
<i>P</i> 值		0.571	0.370	0.665	<0.001	<0.001

表1 (续)

组别	<i>n</i>	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)	ALB (g/L)	CRP (mg/L)	Ser (μmol/L)	BUN (mmol/L)
健康对照组	40	1.14 ± 0.37	0.35 ± 0.12	47 ± 8	3.4 ± 1.1	44 ± 8	2.2 ± 0.8
LN 组	92	0.65 ± 0.27 ^a	0.14 ± 0.06 ^a	29 ± 6 ^a	12.2 ± 4.3 ^a	123 ± 21 ^a	11.7 ± 4.4 ^a
LN 稳定组	34	0.66 ± 0.25 ^a	0.17 ± 0.08 ^a	34 ± 6 ^a	10.6 ± 4.2 ^a	74 ± 13 ^a	8.2 ± 2.6 ^a
LN 活动组	58	0.62 ± 0.24 ^a	0.13 ± 0.05 ^a	26 ± 5 ^{a,b}	13.3 ± 5.1 ^a	160 ± 33 ^{a,b}	14.3 ± 5.2 ^{a,b}
<i>F</i> 值		6.227	4.116	6.248	3.875	6.937	6.592
<i>P</i> 值		<0.001	0.014	<0.001	0.020	<0.001	<0.001

注: [SLEDAI] 系统性红斑狼疮病情活动指数; [dsDNA] 双链 DNA; [ALB] 白蛋白; [CRP] C 反应蛋白; [Ser] 血肌酐; [BUN] 血尿素氮。
a 示与健康对照组比较, $P<0.01$; b 示与 LN 稳定组比较, $P<0.01$ 。

表2 各组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-145	miR-183
健康对照组	40	2.95 ± 0.84	1.86 ± 0.43
LN 组	92	0.97 ± 0.16 ^a	0.58 ± 0.10 ^a
LN 稳定组	34	1.51 ± 0.32 ^{a,b}	0.91 ± 0.20 ^{a,b}
LN 活动组	58	0.54 ± 0.06 ^{a,b,c}	0.34 ± 0.05 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		16.348	14.250
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: a 示与健康对照组比较, $P<0.01$; b 示与 LN 组比较, $P<0.01$; c 示与 LN 稳定组比较, $P<0.01$ 。

表3 不同分型 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-145	miR-183
健康对照组	40	2.95 ± 0.84	1.86 ± 0.43
II ~ III 型	32	1.31 ± 0.36 ^a	0.87 ± 0.18 ^a
IV 型	36	0.78 ± 0.12 ^{a,b}	0.45 ± 0.07 ^{a,b}
V ~ VI 型	24	0.70 ± 0.08 ^{a,b}	0.42 ± 0.05 ^{a,b}
<i>F</i> 值		13.852	11.613
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: a 示与健康对照组比较, $P<0.01$; b 示与 II ~ III 型组比较, $P<0.01$ 。

表4 血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平对 LN 的诊断价值

项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
miR-145	1.05	0.835(0.779~0.895)	84.7	80.3	83.6	81.5	4.299	0.191
miR-183	0.62	0.806(0.749~0.865)	81.5	76.2	79.4	78.3	3.424	0.243
抗 dsDNA 抗体	186.30 IU/mL	0.780(0.722~0.837)	78.4	74.0	77.3	74.6	3.015	0.292
三项联合	—	0.896(0.835~0.955)	90.5	84.2	88.7	86.4	5.728	0.113

2.4 血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平对 LN 的诊断价值

血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平诊断 LN 的最佳截断值分别为 1.05、0.62、186.30 IU/mL; 三项联合诊断 LN 的 AUC (0.896, 95%CI: 0.835~0.955) 明显高于单项 miR-145 (0.835, 95%CI: 0.779~0.895)、miR-183 (0.806, 95%CI: 0.749~0.865) 及抗 dsDNA 抗体 (0.780, 95%CI: 0.722~0.837), 差异有统计学意义 (分别 $Z=4.108$ 、 4.872 、 5.216 , $P<0.05$), 其灵敏度和特异度分别为 90.5% 和 84.2%。见表 4 和图 1。

2.5 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与实验室指标的相关性分析

Pearson 相关分析显示, LN 患儿血浆 miR-145 与 miR-183 表达水平呈正相关 ($P<0.05$); 血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体、Ser 及 BUN 水平均呈负相关 ($P<0.05$), 与补体 C3、补体 C4 及 ALB 水平均呈正相关 ($P<0.05$), 与 CRP 水平均无明显相关性 ($P>0.05$)。见表 5。

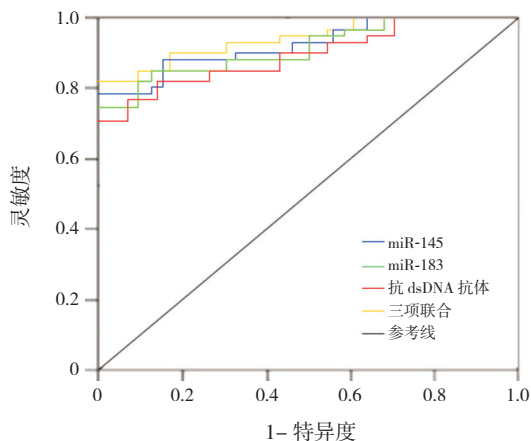


图1 血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平诊断 LN 的 ROC 曲线

表5 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与实验室指标的相关性分析结果

项目	miR-145		miR-183	
	r 值	P 值	r 值	P 值
SLEDAI 评分	-0.583	<0.001	-0.524	<0.001
抗 dsDNA 抗体	-0.735	<0.001	-0.696	<0.001
补体 C3	0.408	0.011	0.390	0.025
补体 C4	0.337	0.038	0.348	0.032
ALB	0.390	0.031	0.419	0.008
CRP	-0.093	0.272	-0.116	0.205
Scr	-0.392	0.028	-0.403	0.012
BUN	-0.420	0.007	-0.391	0.018
miR-145	-	-	0.816	<0.001

3 讨论

儿童 LN 是 SLE 累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎，早发现、早诊断及有效治疗是延缓 LN 进入终末期肾病的有效途径。肾组织活检是 LN 诊断和判断预后的金标准，但肾组织活检为侵入性操作，不易重复检测。现常用于反映 LN 疾病活动度的临床检测指标包括红细胞沉降率、CRP、补体 C3、补体 C4、抗 dsDNA 抗体等，但这些标志物灵敏度和特异度不高，且其检测结果影响因素较多，尚不能成为评估 LN 疾病活动度及预后判断的最佳标志物。因此，寻找一种更加灵敏和特异性的生物标志物，对 LN 的早期诊断和监测疾病进展具有极其重要的临床价值。miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸组成的小分子非编码 RNA，通过 miRNA 剪切和抑制蛋白质翻译的方式参与靶

基因的转录后调控，在细胞的分化、增殖、凋亡、血管生成及炎症免疫反应中发挥重要作用，参与了 LN 发生发展过程^[8-9]。有研究表明，miRNA 能够通过改变淋巴细胞功能、炎症因子合成释放、改变免疫细胞反应活性或影响核因子 κ B、Toll 样受体等信号通路参与 LN 发病及病情发展过程^[10]。近期的研究发现，miRNA 在 LN 中异常表达，研究 miRNA 的表达谱有助于了解 LN 的发病过程，并可能为 LN 的早期诊断提供新的发现^[11]。

本研究显示，LN 组、LN 活动组和 LN 稳定组 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体水平均明显高于健康对照组，且 LN 活动组升高更明显；LN 组、LN 活动组和 LN 稳定组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组，且 LN 活动组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平降低更明显。相关分析也显示，LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与 SLEDAI 评分均呈负相关。提示血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与 LN 患者疾病活动度有关，是监测 LN 患者病情的参考指标。Zheng 等^[12]研究显示，LN 患者 miRNA 表达水平明显低于健康者，并且患者疾病活动度越高，miRNA 表达水平越低，提示 miRNA 在 LN 患者的辅助诊断和预后判断中具有一定的临床价值。本研究不同分型 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于健康对照组，且 V ~ VI 型组和 IV 型组血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平均明显低于 II ~ III 型组。说明 miR-145 及 miR-183 低表达与 LN 患儿病情严重程度密切相关，V ~ VI 型 LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平降低更明显，其可能参与了 LN 的发生和发展，有望作为判断 LN 患儿病情恶化的参考指标。刘华等^[13]研究显示，不同病理分型 LN 患儿的肾血管 miR-145 表达水平存在明显差异，随着病理分型加重，miR-145 表达水平明显降低，miR-145 可能参与 LN 的发病机制并介导肾脏病发展。Zhang 等^[14]研究发现，与健康对照组相比，LN 患者血浆 miRNA 表达水平降低，与 SLEDAI 评分呈负相关，且 miRNA 表达升高是预测 LN 发生的独立保护因子，可作为 LN 诊断的新型标志物。本研究应用 ROC 曲线分析结果显示，血浆 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体水平诊断 LN 的最佳截断值分别为 1.05、0.62、186.30 IU/mL，三项联合诊断 LN 的曲线下面积最大，其灵敏度和

特异度较好。说明 miR-145、miR-183 及抗 dsDNA 抗体三项联合检测有助于提高诊断 LN 的准确性。相关分析也显示, LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平与抗 dsDNA 抗体水平呈负相关, 这进一步提示三项联合检测对诊断 LN 具有较高的临床价值。徐兆珍等^[15]研究发现, LN 患者抗 dsDNA 抗体阳性率为 63.3%, 其对诊断 LN 及其预后判断、疗效观察等具有重要意义。Cai 等^[16]研究认为, miR-145 的表达水平随着血管损伤程度的增加而降低, 参与了 LN 的发病过程, 其可能作为 LN 发病及靶向治疗的潜在生物标志物。另有研究表明, miRNA 表达水平与疾病发展和疾病严重性有关, 在 LN 患者活动度及预后判断中具有一定的临床价值, 同时也为临床治疗 LN 提供新的思路^[15]。

综上所述, LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平明显降低, 且与 LN 活动度及病理分型相关, 联合抗 dsDNA 抗体检测对 LN 诊断具有较高的价值, 这为临床上准确地诊断和治疗 LN 提供新的思路和方法。LN 患儿血浆 miR-145 及 miR-183 表达水平降低, 可能是 miR-145 及 miR-183 在固有免疫应答的胞内信号转导过程中的负反馈作用, 导致其多个靶蛋白的异常积累, 促进活化信号的炎症细胞因子释放, 参与了 LN 的发生发展。推测 miR-145 及 miR-183 可能通过介导炎症细胞因子的作用, 参与了 LN 的发生发展。但其具体的作用机制尚未明确, 今后仍需进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Raimbourg Q, Daugas É. Lupus nephritis[J]. *Nephrol Ther*, 2019, 15(3): 174-189.
- [2] Kay SD, Carlsen AL, Voss A, et al. Associations of circulating cell-free microRNA with vasculopathy and vascular events in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(1): 32-41.
- [3] Navarro Quiroz E, Navarro Quiroz R, Pacheco Lugo L, et al. Integrated analysis of microRNA regulation and its interaction with mechanisms of epigenetic regulation in the etiology of systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218116.
- [4] Lu MC, Lai NS, Chen HC, et al. Decreased microRNA(miR)-145 and increased miR-224 expression in T cells from patients with systemic lupus erythematosus involved in lupus immunopathogenesis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(1): 91-99.
- [5] Wang Z, Heid B, Dai R, et al. Similar dysregulation of lupus-associated miRNAs in peripheral blood mononuclear cells and splenic lymphocytes in MRL/lpr mice[J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1): e000290.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [7] Satish S, Deka P, Shetty MS. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system[J]. *J Lab Physicians*, 2017, 9(3): 149-155.
- [8] Su YJ, Lin IC, Wang L, et al. Next generation sequencing identifies miRNA-based biomarker panel for lupus nephritis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(46): 27911-27919.
- [9] Wu S, Wang J, Li F. Dysregulation of PTEN caused by the underexpression of microRNA-130b is associated with the severity of lupus nephritis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7966-7972.
- [10] Tian S, Liu X, Fan Q, et al. Microarray expression and functional analysis of circular RNAs in the glomeruli of NZB/W F1 mice with lupus nephritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2813-2824.
- [11] Navarro-Quiroz E, Pacheco-Lugo L, Navarro-Quiroz R, et al. Profiling analysis of circulating microRNA in peripheral blood of patients with class IV lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187973.
- [12] Zheng CZ, Shu YB, Luo YL, et al. The role of miR-146a in modulating TRAF6-induced inflammation during lupus nephritis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1041-1048.
- [13] 刘华, 何小解, 胡志兰. 狼疮性肾炎血管损害和 miR-145 的表达[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(6): 406-410.
- [14] Zhang Y, Wang Y. The correlation of plasma microRNA-200 family expressions with risk and disease severity of lupus nephritis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(10): 3118-3125.
- [15] 徐兆珍, 曹建滨, 韩丽, 等. 抗核抗体系列及补体检测对狼疮性肾炎的诊断意义[J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(4): 365-368.
- [16] Cai Z, Xiang W, Peng X, et al. MicroRNA-145 involves in the pathogenesis of renal vascular lesions and may become a potential therapeutic target in patients with juvenile lupus nephritis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 643-655.
- [17] 张凯聪. 狼疮性肾炎生物标志物[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(5): 463-467.

(本文编辑: 万静)