

MicroRNA表达与糖尿病肾病临床意义的研究进展

李彤彤^{1,2}, 李亚^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月18日

摘要

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是引起终末期肾病的最主要原因之一,但其发病机制尚未完全明确,且患者预后欠佳。MicroRNAs是近年来新发现的有重要的临床意义的非编码单链RNA分子,许多MicroRNA被证实DN患者中表达异常且与其发病机制相关。本文综述探讨了MicroRNA表达在糖尿病肾病中的作用机制,为糖尿病肾病的治疗提供参考。

关键词

MicroRNA, 糖尿病肾病, 作用机制

Research Progress on MicroRNA Expression and Clinical Significance of Diabetic Nephropathy

Tongtong Li^{1,2}, Ya Li^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 18th, 2023

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most leading causes of end-stage renal disease, but its pathogenesis is not fully defined, and the prognosis of clinical patients is poor. MicroRNAs are

*通讯作者。

newly identified non-coding single-stranded RNA molecules of great clinical significance in recent years, and many MicroRNAs were confirmed to be aberrantly expressed in DN patients and associated with their pathogenesis. In this paper, the mechanism of MicroRNA expression in diabetic nephropathy is reviewed, which provides a reference for the treatment of diabetic nephropathy.

Keywords

MicroRNA, Diabetic Nephropathy, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一,是目前引起终末期肾脏疾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的主要原因,也增加了糖尿病患者的死亡风险[1]。最新流行病学研究显示,全球糖尿病患者 DN 的患病率为 20%~40%,而我国 DN 的患病率亦呈快速增长趋势[2]。DN 患者肾脏内微血管内皮细胞损伤、炎症细胞浸润、基质积聚以及肾小球硬化和肾功能减退等病理生理过程是导致 ESRD 的重要机制[3] [4]。

目前, DN 的发病机制尚不完全明确,近年来通过对微小 RNA (MicroRNA)深入研究,发现 miRNAs 是一种与肾脏血管内皮紧密相关的非编码 RNA,主要存在于肾小管上皮和内皮细胞中,而有研究表明[5] [6] miRNAs 在肾脏微血管方面亦有上调作用,如 miR-21 和 miR-192 是在糖尿病肾病患者中高表达的 MicroRNA,在调节基质合成和微血管的增殖方面发挥着重要的作用,可以看出 miRNAs 在 DN 病理生理过程中起重要作用。本文就 MicroRNA 表达在糖尿病肾病中的作用机制进行综述,为糖尿病肾病的治疗提供参考。

2. MicroRNA 参与 DN 病理过程的作用机制

2.1. MicroRNA 定义

MicroRNA (miRNA)是一类非编码的长度约为 20~24 个核苷酸的小 RNA, miRNA 广泛表达于人体各个组织和器官,其特点是具有高度保守性、组织时序性和特异性,是一类不具开放阅读框的非编码 RNA,可以与其靶标 mRNA 的 3'UTR 结合,参与其下游信号分子的表现遗传调控。miRNA 能通过抑制靶 mRNA 的翻译来调控基因的表达,参与调节细胞分化、增殖和凋亡等生理过程,在机体免疫、血管生成、细胞增殖和凋亡中起重要作用[7]。

2.2. DN 的发病机制

DN 是一种由于长期血糖控制不佳所导致的主要表现为尿蛋白异常或进行性肾小球滤过率降低的慢性肾脏疾病。DN 典型的病理改变包括肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽、肾小球硬化、足细胞功能异常及凋亡等,而足细胞丢失和肾组织纤维化在 DN 的病理过程中起重要作用[8]。

2.3. 促进 DN 发生、发展的 miRNAs

2.3.1. miRNAs 与糖尿病肾病的肾组织纤维化

上皮-间充质转分化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)在肾组织纤维化过程中扮演关键角色。

其主要生物学作用是通过产生纤维细胞以修复由创伤和炎症反应造成的组织损伤, 在炎症反应持续活化的状态下, 其迁移能力及侵袭能力均增强, 同时产生更多的细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM), 从而加重 DN 中 ECM 的堆积, 加剧 DN 的病理变化[9]。

1) miR-638:

研究表明[10], 在高糖高脂环境下, 肾脏细胞中 miR-638 的表达水平出现上调, 且其表达水平呈现出葡萄糖作用时间及浓度依赖性。TGF- β 1 被认为是肾小球硬化和肾小管间质纤维化机制中关键的细胞因子, 在 DN 相关细胞因子中处于中心地位, TGF- β 1 介导足细胞损伤、系膜细胞增生、底膜增厚、上皮细胞间质转化及肾细胞凋亡, 激活的 TGF- β /Smads、经典 Wnt/-蛋白及表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR/MAPK)等信号转导通路发生级联反应, 进而导致细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)中各种成分的表达增加, 加速 ECM 进行性积聚, 最终导致肾小球硬化及肾间质纤维化[11]。

miR-638 可通过抑制 TGF- β /Smads 信号通路介导上皮-间充质转分化(Epithelial Mesenchymal Transition, EMT)和导致纤维化过程, 在糖尿病肾组织纤维化中起着重要的作用[12]。有研究表明, 正常人和 DN 患者肾脏组织的 miRNA 表达谱发现, miR-638 的异常表达可以调节上皮向间充质转化的标记物的表达水平。miR-638 原本在肾小球和肾小管间质中均表达, 随着肾脏功能的损失及肾脏间质纤维化的过程, miR-638 的表达降低直至缺失, 而且这一过程与 TGF- β 1 阻通路相关[13]。糖尿病小鼠中表达降低的 miR-638 可能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 PI3 K/Akt 信号通路, 从而促进 TGF- β 1 阻通路相关的系膜细胞增生肥大以及细胞外基质的生成[14], 加速 ECM 进行性积聚, 最终导致肾小球硬化及肾间质纤维化。

2) miR-223:

研究表明, miR-223 在心脏、脂肪组织和肝脏等组织中无处不在[15], 与其组织分布一致, miR-223 与各种生理和病理状况均有关, 包括动脉粥样硬化的发展[16]和脂肪组织相关的胰岛素抵抗[17]。Li 等[18]研究表明, mi-223 缺乏会导致适应不良 β 细胞增殖及凋亡, 且可以通过抑制 FOXO1 与 SOX6 通路来维持胰岛 B 细胞功能, 进而指出其可能缓解糖尿病微血管并发症的发生。已有研究表明, 研究发现 miR-223 在 DN 疾病中的表达水平降低, 但是未阐明 miR-223 参与 DN 疾病调控的具体机制[19]。

近期一项以 24 只 db/db 小鼠作为 DN 组, 6 只 db/m 小鼠作为对照组, 旨在探究 miR-223-3p/SOX6 参与 DN 的机制的研究发现: miR-223-3p 可以通过抑制 SOX6 表达, 从而缓解 DN 模型肾组织炎症反应与间质纤维化, 且 miR-223-3 可能成为阻止 DN 疾病进展的靶点之一[20]。

2.3.2. miRNAs 与糖尿病肾病的足细胞损伤

miR-193a

miR-193a 与细胞凋亡关系密切, 可以促进肝癌细胞、前列腺癌细胞、肾小管上皮细胞等多种细胞的凋亡[21]。已有研究报道, miR-193a 在 DN 患者肾组织中高表达, 且 miR-193a 的表达水平与糖尿病肾病病变程度成正相关[22]。但目前关于 miR-193a 与 DN 足细胞损失的作用机制鲜有论述。既往研究表明, WT1 表达于足细胞核, 是成熟足细胞的特异性标志蛋白, 并常作为足细胞计数的标记物, 对足细胞的发育、分化和稳态至关重要[23], WT1 通过调节裂隙膜 Nephron 和 Podocalyxin 以及足细胞特异性转录因子来维持足细胞结构和功能的稳态[24]。当足细胞受到损伤时, 足细胞标记蛋白 WT1 的表达降低。此外, WT1 也是一个与细胞凋亡有关的抗凋亡因子, 其可以通过多种途径抑制细胞凋亡的发生。如 WT1 通过靶向 cMyc 增强 KRAS 突变型 NSCLC 的增殖并阻止其凋亡, 通过抑制 EZH2/B-catenin 途径改善糖尿病肾病的足细胞损伤等[24] [25]。

近期有一项旨在探讨微小 RNA-193a 对 DN 足细胞凋亡的影响及作用机制的研究[26], 表明 DN 小鼠

和高糖诱导的小鼠足细胞中 Nephron、Podocin 表达减弱, 细胞凋亡率显著升高, 且明显 miR-193a 高表达; DN 小鼠和高糖培养的小鼠足细胞中 Wilms 瘤基因 1 (WT1) mRNA 和蛋白表达水平显著降低, 并通过 Target Scan 数据库预测到 miR-193a 与 WT1 存在结合位点, miR-193a inhibitor 干预后 WT1 蛋白表达显著升高, 上调 WT1 可降低 miR-193a 对高糖诱导的小鼠足细胞凋亡的影响, 并证实了 miR-193a 和 WT1 之间的靶向关系, 即 miR-193a 下调 WT1 的表达, 促进 DN 足细胞凋亡。

3. 临床应用——实验室标志物

临床 DN 的诊断通常根据微量白蛋白升高和(或) eGFR 下降、肾活检等方式, 而从早期干预、特异性敏感性及非侵入性检查等方面来说, miRNA 可能更有价值。

一项包含 113 例 DN 患者的空腹静脉血检测分析[27]发现, MicroRNA-9 (miR-9)表达水平较健康对照组显著升高, 且 miR-9 与 CysC、Scr 呈正相关, 与 eGFR 水平呈负相关; 且有研究表明[28], DN 患者血清 miR-9 水平表达升高是 DN 的独立危险因素, 且 miR-9 水平与血管内皮生长因子、血管内皮生长因子、TC、TG、HbA1c、Scr、纤维蛋白原、胰岛素抵抗水平等呈正相关。miR-9 在 DN 患者血清中表达升高可能是通过氧化应激诱导肾小球及肾小管凋亡增加, 而促进 DN 的发展[29] [30]; miR-214 表达水平与 CysC、Scr 呈负相关($P < 0.05$), 与 eGFR 水平呈正相关, 有研究显示, miR-214 可以调控糖尿病肾脏中自噬激活酶 1 表达和自噬损伤, 从而减少肾脏肥厚和蛋白尿[31], 因此不难推测 miR-214 水平在 DN 中水平降低可能与调控自噬损伤有关, 引起肾损伤和炎症反应, 而参与 DN 的进展。提示这两种 miRNA 在参与 DN 发生、发展中有着重要作用。此外, Eissa 等[32]在 DN 患者中发现观察组(DN 组)尿液中 miR-133b、miR-342 和 miR-30a 的相对含量均高于非肾病组和对照组; 尿液中 miR-133b, miR-342 和 miR-30a 联合检测对糖尿病肾病诊断的灵敏度 77%, 特异度为 93%, 准确度为 85%明显高于单独 miRNA 所得到的特异度及准确度, 因此联合检测尿液中 miR-133b, miR-342 和 miR-30a 可作为糖尿病肾病诊断的潜在标志物。以上均体现了 miRNA 作为 DN 生物标志物的特异性。

4. 小结及展望

DN 是一种慢性进展性疾病, 随着病情进展加重, 终会发展为终末期肾病。综上所述, miRNA 与 DN 的发生、发展有着密切影响。随着人们对 miRNA 在 DN 中的作用机制及其新的生物标志物和可能的治疗靶点都有了进一步认识, 但是实现 miRNA 对 DN 的精确诊断、规范性治疗仍有很多问题待解决: ① 诸多研究关于同一 miRNA 对 DN 的作用存在争议; ② 作为生物标志物, 由于 miRNA 在血液和尿液中相对稳定, 因此可以通过检测 miRNA 水平对早期 DN 的诊断有较好的效果, 但是 miRNA 检测的特异性及灵敏度还需验证, 如有些 miRNA 在血清、尿液及肾组织中的表达水平不一致; ③ 作为治疗靶点, 目前技术尚不成熟, miRNA 作为药物其有效性及安全性等问题仍待解决。随着高通量测序技术、微阵列分析以及 miRNA 在临床方面的研究等发展, 可以进一步明确在肾脏生理和病理中的精准调控机制中 miRNA 的关键地位, 为 DN 的早期预防、精确诊断及精准治疗提供更多的可能。

基金项目

陕西省重点研发计划项目(2022SF-162)。

参考文献

- [1] Xue, R., Gui, D., Zheng, L., *et al.* (2017) Mechanistic Insight and Management of Diabetic Nephropathy: Recent Progress and Future Perspective. *Journal of Diabetes Research*, 2017, Article ID: 1839809. <https://doi.org/10.1155/2017/1839809>

- [2] 柯昌荣, 赵树勇, 玄美燕, 等. 中国 1990-2019 年慢性肾病疾病负担及变化趋势分析[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(10): 757-761.
- [3] 熊思, 彭辉勇, 柳迎昭. MicroRNAs 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(1): 60-66.
- [4] 田莎莎, 杨晓鹏, 郭琿. 微小 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 58-61.
- [5] 王瑞鹏, 陈震, 张培松. 糖尿病肾病患者血清中 miR-21 表达及作用机制[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(5): 36-38.
- [6] 陈月英, 罗晓星, 谢咏梅, 等. 糖尿病肾病患者尿液 miR-192 的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2711-2714.
- [7] 晏强, 邹耀霜, 眭维国, 等. MicroRNA 在肾脏疾病和生理中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(3): 428-433.
- [8] 毛玉熠, 李格菲, 韩睿. MicroRNAs 调控糖尿病肾病发展的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15(2): 133-138.
- [9] 韩琦, 朱伟, 王晓慧, 等. miR-638 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(8): 591-593.
- [10] Cabral, A., Da, S.C.D., Monteiro, S.M., et al. (2019) Differential MicroRNA Profile in Operational Tolerance: A Potential Role in Favoring Cell Survival. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 740. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00740>
- [11] Loboda, A., Sobczak, M., Jozkowicz, A. and Dulak, J. (2016) TGF- β 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 8319283. <https://doi.org/10.1155/2016/8319283>
- [12] 林森, 周枫林, 胡亚哲. 不同强度运动对糖尿病造模大鼠的血清 IL-6、 β 2-MG 及肾脏 TGF- β 1 蛋白表达的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(5): 295-299.
- [13] Xia, Y., Wu, Y., Liu, B., Wang, P.L. and Chen, Y.J. (2014) Downregulation of miR-638 Promotes Invasion and Proliferation by Regulating SOX2 and Induces EMT in NSCLC. *FEBS Letters*, **588**, 2238-2245. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.05.002>
- [14] Hu, P., Guan, K., Feng, Y., et al. (2017) miR-638 Inhibits Immature Sertoli Cell Growth by Indirectly Inactivating PI3K/AKT Pathway via SPAG1 Gene. *Cell Cycle*, **16**, 2290-2300. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1380130>
- [15] Wang, J., Bai, X., Song, Q., et al. (2015) miR-223 Inhibits Lipid Deposition and Inflammation by Suppressing Toll-Like Receptor 4 Signaling in Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 24965-24982. <https://doi.org/10.3390/ijms161024965>
- [16] Zhuang, G., Meng, C., Guo, X., et al. (2012) A Novel Regulator of Macrophage Activation: miR-223 in Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Circulation*, **125**, 2892-2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087817>
- [17] You, Z.P., Zhang, Y.L., Li, B.Y., Zhu, X.G. and Shi, K. (2018) Bioinformatics Analysis of Weighted Genes in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 5558-5563. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25515>
- [18] Li, Y., Deng, S., Peng, J., et al. (2019) MicroRNA-223 Is Essential for Maintaining Functional β -Cell Mass during Diabetes through Inhibiting Both FOXO1 and SOX6 Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 10438-10448. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007755>
- [19] Wang, L.P., Gao, Y.Z., Song, B., et al. (2019) MicroRNAs in the Progress of Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2019**, Article ID: 3513179. <https://doi.org/10.1155/2019/3513179>
- [20] 陈娟, 陈拉斯, 陈丽, 等. miR-223-3p/SOX6 轴调控糖尿病肾病炎症反应与肾间质纤维化的机制研究[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(12): 873-880.
- [21] Khordadmehr, M., Shahbazi, R., Sadreddini, S. and Baradaran, B. (2019) miR-193: A New Weapon against Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 16861-16872. <https://doi.org/10.1002/jcp.28368>
- [22] Zhu, Y.N., Ao, Y., Li, B., et al. (2018) Developmental Disorder of Podocytes and the Related Renal Diseases. *Heredity*, **40**, 116-125.
- [23] Wan, J., Hou, X., Zhou, Z., et al. (2017) WT1 Ameliorates Podocyte Injury via Repression of EZH2/ β -Catenin Pathway in Diabetic Nephropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, **108**, 280-299. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.012>
- [24] Li, J., Chen, Y., Shen, L.L. and Deng, Y.Y. (2019) Improvement of Membranous Nephropathy by Inhibition of miR-193a to Affect Podocytosis via Targeting WT1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 3438-3446. <https://doi.org/10.1002/jcb.27616>
- [25] Wu, C., Wang, S., Xu, C., et al. (2015) WT1 Enhances Proliferation and Impedes Apoptosis in KRAS Mutant NSCLC via Targeting cMyc. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **35**, 647-662. <https://doi.org/10.1159/000369726>
- [26] 高飞, 张欣欣, 杨冰, 等. 微小 RNA-193a 调控 Wilms 瘤基因 1 促进小鼠糖尿病肾病足细胞凋亡[J]. 解剖学报, 2021, 52(1): 10-15.

2021, 52(5): 728-736.

- [27] 白小岗, 王晶, 白婷, 等. miR-9、miR-214 在糖尿病肾病中的表达及临床意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(12): 981-985.
- [28] Xiao, Y., Guo, S., Zhang, Y., *et al.* (2017) Diabetic Nephropathy: Serum miR-9 Confers a Poor Prognosis in and Is Associated with Level Changes of Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelium-Derived Factor. *Bio-technology Letters*, **39**, 1583-1590. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2390-6>
- [29] Yue, P.J., Jing, L.J., Zhao, X.Y., Zhu, H.C. and Teng, J.F. (2019) Down-Regulation of Taurine-up-Regulated Gene 1 Attenuates Inflammation by Sponging miR-9-5p via Targeting NF-κB1/p50 in Multiple Sclerosis. *Life Sciences*, **233**, Article ID: 116731. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116731>
- [30] Shi, Y., Sun, C.F., Ge, W.H., Du, Y.P. and Hu, N.B. (2020) Circular RNA VMA21 Ameliorates Sepsis-Associated Acute Kidney Injury by Regulating miR-9-3p/SMG1/Inflammation Axis and Oxidative Stress. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 11397-11408. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15741>
- [31] Ma, Z., Li, L., Livingston, M.J., *et al.* (2020) p53/MicroRNA-214/ULK1 Axis Impairs Renal Tubular Autophagy in Diabetic Kidney Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5011-5026. <https://doi.org/10.1172/JCI135536>
- [32] Eissa, S., Matboli, M. and Bekhet, M.M. (2016) Clinical Verification of a Novel Urinary MicroRNA Panel: 133b, -342 and -30 as Biomarkers for Diabetic Nephropathy Identified by Bioinformatics Analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.018>