

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 011

论著·临床

终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 和 miR-182 的表达及意义

赵权, 毕伟建, 李萍萍, 刘阳, 袁吉振, 朱彬蔚, 盛姝洁



基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(32000652)

作者单位: 266000 青岛, 中国人民解放军海军第九七一医院检验科(赵权、毕伟建、袁吉振), 肾内科(朱彬蔚、盛姝洁);

266000 青岛市市立医院检验科(李萍萍); 266000 青岛市海慈医院检验科(刘阳)

通信作者: 袁吉振, E-mail: yuanjizhen@163.com

【摘要】 目的 探究微小 RNA miR-155 和 miR-182 在终末期肾病血液透析患者血清中的表达及意义。方法 收集 2019 年 5 月—2022 年 5 月海军第九七一医院、青岛市市立医院、青岛市海慈医院接受诊治并进行血液透析的终末期肾病患者 112 例为终末期肾病组, 根据生存情况分为生存亚组 79 例和死亡亚组 33 例, 并以同期体检健康者 112 例为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 法检测血清 miR-155 和 miR-182 表达; Pearson 法分析终末期肾病组患者血清 miR-155 和 miR-182 水平的相关关系; Logistic 回归分析终末期肾病透析患者预后的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 miR-155 和 miR-182 表达水平对终末期肾病血液透析患者预后的预测价值。结果 终末期肾病组患者血清 miR-155 和 miR-182 表达水平均显著高于健康对照组($t/P = 12.719 / < 0.001, 27.901 / < 0.001$); 2 亚组患者男女比例、年龄、BMI、原发疾病比例、透析时间、血磷(P)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 与生存亚组比较, 死亡亚组患者血红蛋白(Hb) 和白蛋白(Alb) 显著降低($t/P = 15.069 / < 0.001, 9.629 / < 0.001$), 血钙(Ca)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 及血清 miR-155、miR-182 表达升高($t/P = 21.174 / < 0.001, 40.68 / < 0.001, 6.629 / < 0.001, 8.497 / < 0.001$); 终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 和 miR-182 表达呈正相关($r = 0.516, P < 0.001$); Hb 低、血 Ca 高、hs-CRP 高、Alb 低、miR-155 高和 miR-182 高均是终末期肾病透析患者预后的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 3.189(1.052 \sim 9.670), 4.387(1.175 \sim 16.375), 5.527(1.220 \sim 25.048), 2.058(1.251 \sim 3.386), 5.561(2.413 \sim 12.817), 3.189(1.052 \sim 9.670)$]; 血清 miR-155、miR-182 及二者联合的曲线下面积(AUC) 分别为 0.827、0.793、0.956, 二者联合优于血清 miR-155、miR-182 各自单独预测($Z/P = 2.251 / 0.024, 2.797 / 0.005$)。结论 终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 和 miR-182 表达水平升高, miR-155 和 miR-182 联合可能更好地预测终末期肾病血液透析患者预后。

【关键词】 终末期肾病; 血液透析; 微小 RNA-155; 微小 RNA-182**【中图分类号】** R692.5**【文献标识码】** A

Expression and significance of serum miR-155 and miR-182 in hemodialysis patients with end-stage renal disease

Zhao Quan^{*}, Bi Weijian, Li Pingping, Liu Yang, Yuan Jizhen, Zhu Binwei, Sheng Shujie. ^{*} Laboratory of the 971st Hospital of the Chinese People's Liberation Army Navy, Shandong Province, Qingdao 266000, China

Corresponding author: Yuan Jizhen, E-mail: yuanjizhen@163.com

Funding program: Youth Science Foundation Project of the National Natural Science Foundation of China (32000652)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and significance of microRNAs miR-155 and miR-182 in serum of hemodialysis patients with end-stage renal disease. **Methods** A total of 112 patients with end-stage renal disease who received diagnosis and treatment and underwent hemodialysis in the 971st Navy Hospital, Qingdao Municipal Hospital, and Qingdao Haici Hospital from May 2019 to May 2022 were collected as the end-stage renal disease group, and 112 healthy patients who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy control group. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of serum miR-155 and miR-182. Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-155 and miR-182 levels in patients with end-stage renal disease. Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors of the prognosis of dialysis patients with end-stage renal disease. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum miR-155 and miR-182 expres-

sion levels in the prognosis of hemodialysis patients with end-stage renal disease. **Results** The serum expression levels of miR-155 and miR-182 in the end-renal disease group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P = 12.719 / < 0.001, 27.901 / < 0.001$). There were no significant differences in the ratio of males and females, age, BMI, proportion of primary disease, dialysis time, serum phosphorus (P), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the two subgroups ($P > 0.05$), and compared with the survival subgroup, the hemoglobin (Hb) and albumin (Alb) of the death subgroup were significantly reduced ($t/P = 15.069 / < 0.001, 9.629 / < 0.001$), serum calcium (Ca) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and serum miR-155 and miR-182 were increased ($t/P = 21.174 / < 0.001, 40.68 / < 0.001, 6.629 / < 0.001, 8.497 / < 0.001$). The serum expressions of miR-155 and miR-182 in hemodialysis patients with end-stage renal disease were positively correlated ($r = 0.516, P < 0.001$). Low Hb, high serum Ca, high hs-CRP, high Alb, high miR-155, and high miR-182 were independent risk factors for the prognosis of dialysis patients with end-renal disease [$OR(95\% CI) = 3.189(1.052 - 9.670), 4.387(1.175 - 16.375), 5.527(1.220 - 25.048), 2.058(1.251 - 3.386), 5.561(2.413 - 12.817), 3.189(1.052 - 9.670)$]; The area under the curve (AUC) of serum miR-155 and miR-182 and their combination were 0.827, 0.793 and 0.956, respectively, which were better than those predicted by serum miR-155 and miR-182 separately ($Z/P = 2.251/0.024, 2.797/0.005$). **Conclusion** The serum expression levels of miR-155 and miR-182 in hemodialysis patients with end-stage renal disease are elevated, and the combination of miR-155 and miR-182 may better predict the prognosis of hemodialysis patients with end-stage renal disease.

【Key words】 End stage renal disease; Hemodialysis; MicroRNA-155; MicroRNA-182

终末期肾病是一种肾功能严重受损、无法继续维持正常生理功能的疾病状态。肾透析可通过模拟肾脏的过滤功能而改善患者预后,但并不能治愈肾疾病,患者仍有较高死亡风险^[1]。因此,找出终末期肾病的相关指标对临床治疗及改善患者预后具有重要意义。miRNA 是一类小而非编码的 RNA 分子,研究显示 miR-155 可反映机体炎性反应程度,且 miR-155 与肾小管上皮细胞分化相关,可参与肾脏疾病的发病过程^[2-4]。miR-182 与炎性反应性疾病、细胞纤维化等有关^[5-6],其可能在肾脏疾病中也发挥重要作用^[7]。基于此,本研究通过检测终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 和 miR-182 表达水平,分析两者与终末期肾病血液透析患者预后的关系,以期为临床治疗和改善患者预后提供一定依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2019 年 5 月—2022 年 5 月海军第九七一医院、青岛市市立医院、青岛市海慈医院接受诊治并进行血液透析的终末期肾病患者 112 例为终末期肾病组,男 57 例,女 55 例,年龄 51 ~ 78 (61.57 ± 8.68) 岁。同期体检健康者 112 例为健康对照组,男 53 例,女 59 例,年龄 51 ~ 75 (60.43 ± 8.36) 岁。2 组人员性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2019-41209),全部受试者或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终末期肾病血液透析患者经临床病理确诊,符合《慢性肾衰竭中西

医结合诊疗指南》^[8]中有关终末期肾病的诊断标准;②在海军第九七一医院、青岛市市立医院、青岛市海慈医院首次进行维持性血液透析;③年龄 > 18 岁,患者随访资料齐全;④患者入院前未进行过手术、放疗、化疗等治疗。(2) 排除标准:①恶性肿瘤者;②伴有肝或其他脏器功能严重损伤者;③有自身免疫性疾病、全身感染性疾病者;④进行过肾移植者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 样本收集: 患者于入院翌日晨/健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 3 ~ 4 ml,室温静置 30 min,离心留取上清液,分装于无菌 EP 管中,于 -20℃ 冰箱中保存待检。

1.3.2 血清 miR-155 和 miR-182 表达水平检测: 采用 miRNA 试剂盒 (19332ES, 上海翌圣生物公司) 提取血清总 miRNA,按逆转录试剂盒 (205311, 德国 Qiagen 公司) 逆转录合成 cDNA,采用 M-6000 型实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 仪 (苏州雅瑞生物公司) 检测血清 miR-155 和 miR-182 相对表达水平,内参为 U6,引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表 1,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。为减小实验误差,各样品重复 3 次,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因 miR-155 和 miR-182 的相对表达量。

1.3.3 随访: 患者在首次开始透析后计算随访时间,随访间隔为 3 个月,随访终点为 1 年或患者死亡,随访率为 100%。生存时间为透析开始日期至患者死亡时间或最终随访截止时间。根据患者生存情况分为生存亚组和死亡亚组。

表 1 血清 miR-155 和 miR-182 引物序列

Tab. 1 Serum miR-155 and miR-182 primer sequences

基 因	上游引物	下游引物
miR-155	5'-ACGCTCAGTTAATGCTA-ATCGTGATA-3'	5'-ATTCCATGTTGTCCTCACT-GTCTCTG-3'
miR-182	5'-GCGCGTGGTTCTAGAC-TTGC-3'	5'-ATCCAGTGCAGGCTCC-GAGG-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATA-TACTAAAAT-3'	5'-AACGCTTCAGGAATT-GCGT-3'

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;血清 miR-155 与 miR-182 表达的相关性采用 Pearson 相关分析;多因素 Logistic 回归分析终末期肾病血液透析患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-155 与 miR-182 表达对终末期肾病血液透析患者预后的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 miR-155 和 miR-182 表达水平比较 与健康对照组比较,终末期肾病组患者血清 miR-155 和 miR-182 表达水平显著升高($P < 0.01$),见表 2。

表 2 终末期肾病组和健康对照组血清 miR-155 和 miR-182 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum miR-155 and miR-182 expression levels between patients with end-end renal disease and healthy control group

组 别	例数	miR-155	miR-182
健康对照组	112	1.79 ± 0.18	1.17 ± 0.18
终末期肾病组	112	2.18 ± 0.27	1.94 ± 0.23
<i>t</i> 值		12.719	27.901
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组终末期肾病患者血清 miR-155 和 miR-182 表达及临床资料比较 2 亚组患者男女比例、年龄、BMI、原发疾病比例、透析时间及血清 P、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与生存亚组比较,死亡亚组患者 Hb 和 Alb 显著降低($P < 0.01$),血 Ca、hs-CRP 及血清 miR-155、miR-182 表达升高($P < 0.01$),见表 3。

2.3 血清 miR-155 与 miR-182 表达水平相关性分析

Pearson 相关分析结果表明,终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 与 miR-182 表达呈正相关($r = 0.516$, $P < 0.001$)。

表 3 生存亚组和死亡亚组终末期肾病患者血清 miR-155 和 miR-182 表达及临床资料比较

Tab. 3 Comparison of serum miR-155 and miR-182 expression and clinical data of patients with end-stage renal disease in the survival subgroup and death subgroup

指 标	生存亚组 (<i>n</i> = 79)	死亡亚组 (<i>n</i> = 33)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男/女(例)	43/36	20/13	0.361	0.548
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.30 ± 8.62	62.22 ± 8.84	0.511	0.610
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.04 ± 4.63	21.62 ± 3.57	0.466	0.642
原发疾病				
高血压	23(29.1)	10(30.3)	0.016	0.900
糖尿病	35(44.3)	15(45.5)	0.012	0.911
肾小球肾炎	13(16.5)	5(15.2)	0.029	0.864
透析时间($\bar{x} \pm s$, 年)	6.73 ± 3.57	7.22 ± 4.01	0.638	0.525
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	116.21 ± 9.88	87.22 ± 7.63	15.069	<0.001
血 Ca($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.61 ± 0.16	3.43 ± 0.24	21.174	<0.001
血 P($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.25 ± 0.15	1.31 ± 0.17	1.855	0.066
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.31 ± 0.41	3.41 ± 0.36	1.218	0.226
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.38 ± 0.21	1.43 ± 0.24	0.654	0.514
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.47 ± 0.22	1.55 ± 0.17	1.867	0.065
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.25 ± 0.33	2.32 ± 0.27	1.076	0.284
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	38.31 ± 5.67	27.08 ± 5.52	9.629	<0.001
hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.82 ± 0.13	3.66 ± 0.35	40.68	<0.001
miR-155($\bar{x} \pm s$)	2.07 ± 0.24	2.44 ± 0.33	6.629	<0.001
miR-182($\bar{x} \pm s$)	1.71 ± 0.14	2.04 ± 0.27	8.497	<0.001

注: TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Hb. 血红蛋白; Alb. 白蛋白; hs-CRP. 高敏 C 反应蛋白; Ca. 血钙; P. 血磷。

2.4 影响终末期肾病透析患者预后的 Logistic 回归分析 以终末期肾病透析患者预后情况为因变量(赋值:死亡 = 1,生存 = 0),Hb、血 Ca、hs-CRP、Alb、miR-155 和 miR-182 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示: Hb 低、血 Ca 高、hs-CRP 高、Alb 低、miR-155 高和 miR-182 高均是终末期肾病透析患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响终末期肾病血液透析患者预后的 Logistic 回归分析
Tab. 4 Logistic regression analysis affecting the prognosis of patients with end-stage renal disease

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
Hb 低	1.160	0.566	4.198	0.040	3.189	1.052 ~ 9.670
血 Ca 高	1.479	0.672	4.842	0.028	4.387	1.175 ~ 16.375
Alb 低	0.722	0.254	8.074	0.004	2.058	1.251 ~ 3.386
hs-CRP 高	1.710	0.771	4.917	0.027	5.527	1.220 ~ 25.048
miR-155 高	1.716	0.426	16.222	0.000	5.561	2.413 ~ 12.817
miR-182 高	1.160	0.566	4.198	0.040	3.189	1.052 ~ 9.670

2.5 血清 miR-155 和 miR-182 表达水平预测终末期肾病血液透析患者预后的价值 绘制血清 miR-155、miR-182 及二者联合预测终末期肾病血液透析患者预

后的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 miR-155、miR-182 及二者联合的 AUC 分别为 0.827、0.793、0.956,二者联合优于血清 miR-155、miR-182 各自单独预测($Z = 2.251、2.797, P = 0.024、0.005$),见表 5 和图 1。

表 5 血清 miR-155、miR-182 表达水平对终末期肾病血液透析患者预后的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum miR-155 and miR-182 expression levels in the prognosis of hemodialysis patients with end-stage renal disease

变 量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-155	2.31	0.827	0.744 ~ 0.892	0.696	0.818	0.575
miR-182	2.02	0.793	0.706 ~ 0.864	0.886	0.636	0.522
二者联合		0.956	0.900 ~ 0.986	0.924	0.909	0.833

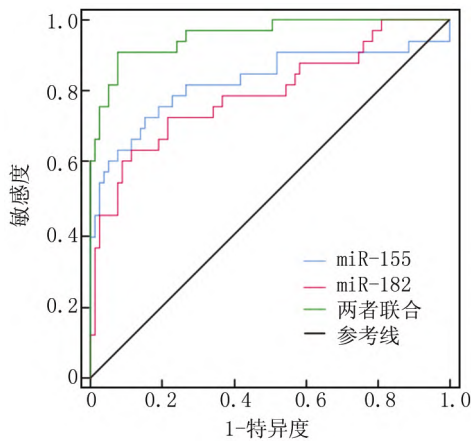


图 1 血清 miR-155 和 miR-182 表达水平预测终末期肾病血液透析患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 Serum miR-155 and miR-182 expression levels predict the prognostic ROC curve of hemodialysis patients with end-stage renal disease

3 讨论

血液透析作为治疗终末期肾病的重要方式,被广泛应用,其通过去除体内废物和水分,恢复体内环境的稳定,从而改善患者的生活和预后^[9]。肾透析是一种替代性治疗方法,不能完全恢复肾脏的功能。同时,肾透析也是一种长期连续的治疗过程,引发的炎症反应、感染、心血管疾病等^[10-11],使患者预后变差,威胁其生命。因此,寻找终末期肾病血液透析患者预后相关指标,及时干预,对提高患者生存状况有积极意义。

miR-155 是一种在人类和其他哺乳动物中广泛表达的重要 microRNA,通过结合到 mRNA 上,抑制其翻

译或者导致其降解,从而影响基因的表达。它在许多生理过程中发挥作用,包括细胞增殖、分化和死亡^[12]。关昌杰等^[13]通过荧光定量 PCR 检测了糖尿病肾病患者血清 miR-155 的表达,发现其呈现高表达状态,且与肾脏纤维化相关。Zhang 等^[14]研究发现,miR-155 的过表达促进了细胞凋亡,抑制了细胞增殖,而抑制 miR-155 的表达起到相反的作用。本研究中终末期肾病血液透析患者血清 miR-155 水平高于健康对照者,这一结果与关昌杰等^[13]结果相似,且死亡亚组 miR-155 水平高于生存亚组,提示血清 miR-155 可能在终末期肾病发生中起作用,推测高水平 miR-155 可能通过促进机体炎症反应或肾小管损伤加重肾病病情^[15]。此外,本研究中血清 miR-155 对终末期肾病血液透析患者预后具有一定的评估价值,提示检测血清 miR-155 可能是预测终末期肾病血液透析患者预后的辅助指标,当血清 miR-155 表达 > 2.31 时,临床应及时制定诊疗方案,防止患者病情恶化。

miR-182 与多个生物过程和疾病密切相关,已有研究证明其在多种肿瘤组织中表达上调,包括乳腺癌、肺癌、结肠癌等^[16]。另外,miR-182 也参与肾脏疾病的发生,Li 等^[17]通过抑制 miR-182 的表达可缓解肾损伤及细胞凋亡。Sun 等^[18]研究表明 miR-182 与肾上皮细胞纤维化呈正相关。本研究中终末期肾病透析患者血清 miR-182 表达明显高于健康对照者,且死亡亚组 miR-182 水平高于生存亚组,提示 miR-182 可能与终末期肾病发生相关,推测 miR-182 可通过促进肾上皮细胞凋亡及炎症反应,促进肾病发展^[19]。进一步研究发现,血清 miR-182 对终末期肾病血液透析患者预后具有一定的评估价值,当血清 miR-182 表达高于 2.02 时,患者预后变差几率较高,提示检测血清 miR-182 表达可能有助于预测终末期肾病血液透析患者预后。另外,本研究还发现血清 miR-155 和 miR-182 联合检测对终末期肾病血液透析患者预后具有更高的预测价值,提示血清 miR-155 和 miR-182 联合可更有效地预测终末期肾病血液透析患者预后,有较高的临床参考价值。相关性分析显示血清 miR-155 和 miR-182 呈正相关,且 Hb、血 Ca、Alb、hs-CRP、miR-155 和 miR-182 均为影响终末期肾病血液透析患者预后的因素,与前人研究结果类似^[20],提示 miR-155 和 miR-182 可能相互影响,共同参与终末期肾病发生,及时确定 miR-155 和 miR-182 等水平有助于预测终末期肾病血液透析患者预后,以便及时采取相应治疗策略。但具体机制仍需深入探究。

综上所述,终末期肾病血液透析患者血清 miR-

155 和 miR-182 表达水平上调,二者联合可较好地预测终末期肾病血液透析患者预后。但 miR-155 和 miR-182 在终末期肾病血液透析患者中的作用机制未深入研究,后期将增加样本量进行探究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵叔、毕伟建: 科研设计、文章撰写; 李萍萍、朱彬蔚、盛姝洁: 试验实施、数据收集、文章审阅; 刘阳、袁吉振: 数据分析、文章修改

参考文献

- [1] Allawi AAD. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience) [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(2) : 91-97. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2017. 09. 003.
- [2] Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation related diseases [J]. *Faseb J*, 2015, 29(9) : 3595-3611. DOI: 10. 1096/fj. 14-260323.
- [3] 李聪聪, 赵金艳, 吴姣, 等. miR-155 研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2018, 34(11) : 70-82. DOI: 10. 13560/j. cnki. biotech. bull. 1985. 2018-0331.
- Li CC, Zhao JY, Wu J, et al. Research Progress on miR-155 [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2018; 34(11) : 70-82. DOI: 10. 13560/j. cnki. biotech. bull. 1985. 2018-0331.
- [4] 宁雅娴, 王俭勤, 王晓元. miR-155 对肾小管上皮细胞转分化的影响及其机制研究 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2016, 36(11) : 1575-1580. DOI: 10. 3969/j. issn 1674-8115. 2016. 11. 007.
- Ning YX, Wang JQ, Wang XY. Study on the effect of miR-155 on epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells and relevant mechanisms [J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University: Medical Science*, 2016, 36(11) : 1575-1580. DOI: 10. 3969/j. issn 1674-8115. 2016. 11. 007.
- [5] Bala S, Csak T, Saha B, et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol induced steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6) : 1378-1387. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2016. 01. 035.
- [6] Eissa MG, Artlett CM. The MicroRNA miR-155 is essential in fibrosis [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(1) : 2-12. DOI: 10. 3390/nrna5010023.
- [7] Zonneveld AJ, Rabelink TJ, Bijkerk R. miRNA-coordinated networks as promising therapeutic targets for acute kidney injury [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(1) : 20-24. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2016. 10. 017.
- [8] 陈香美, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9) : 1029-1033. DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 09. 1029.
- Chen XM, Ni ZH, Liu YN, et al. Guidelines for integrated Chinese and Western medicine in the diagnosis and treatment of chronic renal failure [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2015, 35(9) : 1029-1033. DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 09. 1029.
- [9] Stubbs JR, Stedman MR, Liu S, et al. Trimethylamine N-Oxide and cardiovascular outcomes in patients with ESKD receiving maintenance hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(2) : 261-267. DOI: 10. 2215/CJN. 06190518.
- [10] Xie L, Hu X, Li W, et al. A retrospective study of end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis with renal osteodystrophy associated fragility fractures [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1) : 2-9. DOI: 10. 1186/s12882-020-02224-7.
- [11] 陈江秀, 高敏捷, 韩珠, 等. 血液透析老年终末期肾病患者生存状况及其影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(6) : 1287-1290. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 06. 054.
- Chen JX, Gao MJ, Han Z, et al. Survival of elderly end-stage renal disease patients on hemodialysis and its influencing factors [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2020, 40(6) : 1287-1290. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 06. 054.
- [12] 余婷, 高原小雪, 谢宇端, 等. 和厚朴酚通过 miR-155 靶向 Smad3 抑制高糖诱导肾小球系膜细胞凋亡的机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(24) : 5678-5682. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 24. 054.
- [13] 关昌杰, 何凤, 周姗姗, 等. MiR-155 调控 Smad5 促进糖尿病肾病肾脏纤维化作用 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(20) : 3340-3344. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2017. 20. 003.
- Guan CJ, He F, Zhou SS, et al. The role of MiR-155 in the pathogenesis of diabetic nephropathy by regulation of Smad5 [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(20) : 3340-3344. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2017. 20. 003.
- [14] Zhang XB, Chen X, Li DJ, et al. Inhibition of miR-155 ameliorates acute kidney injury by apoptosis involving the regulation on TCF4/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Nephron*, 2019, 143(2) : 135-147. DOI: 10. 1159/000501038.
- [15] Zhang Z, Chen H, Zhou L, et al. Macrophage derived exosomal miRNA-155 promotes tubular injury in ischemia induced acute kidney injury [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(3) : 116-118. DOI: 10. 3892/ijmm. 2022. 5172.
- [16] 王晓娟. miR-182 靶向 IGF1R 抑制肾透明细胞癌增殖、侵袭和转移机制的研究 [D]. 郑州大学, 2016.
- [17] Li H, Ma Y, Chen B, et al. miR-182 enhances acute kidney injury by promoting apoptosis involving the targeting and regulation of TCF7L2/Wnt/ β -catenins pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 831(1) : 20-27. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2018. 05. 001.
- [18] Sun L, Hu C, Wang Z, et al. MiR-182 inhibits kidney fibrosis by regulating transforming growth factor β 1/Smad3 pathway in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Iubmb Life*, 2020, 72(7) : 1340-1348. DOI: 10. 1002/iub. 2255.
- [19] Dong Q, Wang Q, Yan X, et al. Long noncoding RNA MIAT inhibits the progression of diabetic nephropathy and the activation of NF- κ B pathway in high glucose-treated renal tubular epithelial cells by the miR-182-5p/GPRC5A axis [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1) : 1336-1349. DOI: 10. 1515/med-2021-0328.
- [20] 沈阳, 秦明明, 张洪旭. 终末期肾病维持性血液透析患者的 RDW、NLR 水平变化及其预后分析 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(3) : 71-74. DOI: 1673-7210(2021) 01(c) -0071-04.

(收稿日期: 2023 - 08 - 02)