

miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路对 IgA 肾病模型大鼠肾纤维化的影响

李梦岚¹, 徐秀², 谭琴¹

(1. 武汉市中心医院内分泌科; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科, 湖北 武汉 430000)

【摘要】目的: 探讨 miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路对 IgA 肾病模型大鼠肾纤维化的影响。**方法:** 建立 IgA 肾病大鼠模型, 清洁级 SD 雄性大鼠 40 只分为空白对照组 (A 组)、IgA 肾病模型组 (IgAN, B 组)、模型组 + NC antagomir 组 (C 组) 和模型组 + miRNA-21 antagomir 组 (D 组), 每组 10 只。检测 24 h 尿蛋白、血清尿素氮及血肌酐, HE 染色观察肾脏组织病理学改变, qRT-PCR 法检测血清及肾组织 miRNA-21 和 STAT3 的 mRNA 表达水平, Western blot 检测肾脏 JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 蛋白表达水平, ELISA 检测肾组织 TGF- β 1 和 MMP-9 含量。**结果:** A 组大鼠肾小球基质无明显增生, 肾小管及间质未见明显异常; B 组和 C 组大鼠肾小球系膜间质明显增生, 间质明显纤维化伴炎性细胞浸润; D 组大鼠肾小球系膜间质增生减少, 肾间质内纤维化水平及炎性细胞浸润明显减少。与 A 组相比, B 组、C 组和 D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著升高, 血清及肾组织 miRNA-21 及 STAT3 mRNA 表达水平显著升高, 肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平及 TGF- β 1、MMP-9 含量均显著升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 C 组相比, D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著降低, 血清及肾组织 miRNA-21 及 STAT3 的 mRNA 表达水平及肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平、TGF- β 1、MMP-9 的含量均显著降低 ($P < 0.05$)。**结论:** 抑制 miRNA-21 可改善 IgA 肾病大鼠肾组织损伤, 可能与 miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路及 TGF- β 1、MMP-9 的蛋白表达有关。

【关键词】 miRNA-21; JAK2/STAT3 信号通路; IgA 肾病; 纤维化

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A

miRNA-21 regulates JAK2/STAT3 signaling pathway and regulates renal fibrosis in IgA nephropathy rats

LI Meng-lan¹, XU Xiu², TAN Qin¹

(1. Department of Endocrinology, The Central Hospital of Wuhan; 2. Department of Nephrology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of miRNA-21 on JAK2/STAT3 signaling pathway on renal fibrosis in IgA nephropathy rats. **Methods:** Establishment of IgA nephropathy rat model. 40 SD male rats of clean grade were divided into 4 groups: blank control group (group A), IgA nephropathy model group (IgAN, group B), model group + NC antagomir group (group C), model group + miRNA-21 antagomir group (group D), 10 rats in each group. 24-hour urine protein, serum urea nitrogen and serum creatinine were measured in each group. HE staining was used to observe the renal histopathological changes in each group. qRT-PCR was used to detect miRNA-21 and the mRNA expression level of STAT3 in serum and renal tissue of rats in each group. Western blot was used to detect the protein expression level of JAK2, p-JAK2, STAT3 and p-STAT3 in renal tissue of rats in each group. The contents of TGF- β 1 and MMP-9 in renal tissue were detected by ELISA. **Results:** There was no obvious hyperplasia of matrix, no obvious abnormality of renal tubules in group A, there were obvious fibrosis with inflammatory cell infiltration can be seen in renal interstitium in group B and group C. In group D, mesangial stromal hyperplasia decreased, renal interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration decreased significantly. Compared with group A, the 24-hour urine protein and bum of rats in group B, C and D were significantly increased, the mRNA expression level of miRNA-21 and STAT3 in serum and renal tissue were significantly increased, the protein expression level of JAK2, p-JAK2, STAT3 and p-STAT3 in renal tissue, the content of TGF- β 1 and MMP-9 were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with group C, the 24-hour urine protein and bum of group D were significantly reduced, the mRNA expression level of miRNA-21 and STAT3 in serum and renal tissue, the protein expression level of JAK2, p-JAK2, STAT3 and p-STAT3, the content of TGF- β 1 and MMP-9 in renal tissue were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion:** Inhibition of miRNA-21 can improve renal injury in IgA nephropathy rats.

athy rats, which may be related to the regulation of JAK2/STAT3 signaling pathway and the protein expression of TGF- β 1 and MMP-9.

[Key words] miRNA-21; JAK2/STAT3 signaling pathway; IgA nephropathy; Fibrosis

IgA 肾病是常见的原发性肾小球疾病之一,临床表现多样,常合并有系膜细胞增生、基质增多的组织学改变,其中肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是其主要病理学特征,目前其病因和发病机制仍不明确^[1-2]。MicroRNA (miRNA) 是一类非编码小分子 RNA,主要通过与其靶基因结合在转录水平负性调控基因参与疾病的发生、发展^[3];研究^[4-5]发现,miRNA-21 在糖尿病肾病和肾脏纤维化的发生中发挥着重要作用。目前国内关于 miRNA-21 对 IgA 肾病肾脏纤维化的作用机制报道较少。因此,本实验通过建立 IgA 肾病模型大鼠,并注射 miRNA-21 antagomir 进行干预,检测 JAK2/STAT3 信号通路相关基因的表达,探讨 miRNA-21 参与 IgAN 肾纤维化的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物建模及分组

选择清洁级 SD 雄性大鼠 40 只,6~8 周龄,体质量(180 \pm 20)g,购自中国科学院昆明动物研究所(合格证号:SCXK(滇)K2016-0001)。将大鼠分空白对照组(A组,10只)和造模组(30只)。造模组根据参考文献^[6],用牛血清蛋白(BSA)+脂多糖(LPS)+四氯化碳(CCl₄)建立 IgA 肾病大鼠模型:隔日 BSA(400 mg/kg)灌胃 9 周,皮下注射 CCl₄(0.1 mL),每周 1 次,共 9 周;第 6 周联合 LPS(0.05 mg)尾静脉注射;A 组:基础饲料喂养、等体积灌胃、皮下注射等量的生理盐水。造模结束后 A 组随机选取 2 只大鼠,造模组随机选择 6 只大鼠处死取肾脏进行 HE 染色,光镜下观察到 A 组大鼠肾小管结构完整,未见间质增生和炎性细胞浸润;而造模组大鼠肾组织中肾小球系膜细胞和基质明显增生,肾小管间质炎性细胞浸润和部分肾小管扩张,判定造模成功^[7]。将剩余的造模组大鼠随机分为模型组(B组):模型建立后注射生理盐水;NC antagomir 组(C组):模型建立后注射 NC antagomir;miRNA-21 antagomir 组(D组):模型建立后注射 miRNA-21 antagomir,每组 8 只。处理结束后用代谢笼收集各组大鼠 24 h 尿液,然后将各组大鼠麻醉处死,腹主动脉取血,3 000 rpm 离心 15 min,取上清置于 -80 $^{\circ}$ C 保存备用;取肾组织一部分放入 10% 福尔马林固定,用石蜡进行包埋;剩余肾组织置于 -80 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.2 实验主要试剂

脂多糖(LPS)、牛血清蛋白(BSA)、CCl₄(均购自美国 Sigma 公司)、DAB 显色试剂盒(北京中杉金

桥生物技术有限公司);Trizol、miRNA-21、U6 引物(美国 Invitrogen 公司);STAT3、GAPDH 上下游引物(生工生物工程股份有限公司,上海);兔抗 JAK2 抗体、兔抗 p-JAK2 抗体、兔抗 STAT3 抗体、兔抗 p-STAT3 抗体、兔抗 β -actin 抗体(美国 Santa);山羊抗兔二抗(购自美国 LI-COR 公司);TGF- β 1、MMP-9 ELISA 试剂盒(均购自南京建成生物工程研究所)。

1.3 观察指标

1.3.1 检测 24 h 尿蛋白、血清尿素氮(BUM)及血肌酐(SCr) 实验结束前 2 d,将大鼠放置于代谢笼内,禁食给水,收集 24 h 尿液用于检测 24 h 尿蛋白。实验结束后麻醉处死腹主动脉取血,3000 rpm 离心 15 min,取上清用于检测 BUM、SCr。

1.3.2 HE 染色观察肾脏病理形态学改变 取肾组织用 10% 福尔马林固定,然后进行脱水、石蜡包埋、切片。将厚度为 4 μ m 病理切片放置于 65 $^{\circ}$ C 烤箱 2 h 后,依次放入二甲苯 10 min、无水乙醇、95% 乙醇、90% 乙醇、85% 乙醇、75% 乙醇、50% 乙醇各 2 min。苏木素、酒精-伊红染色。中性树脂封片,镜下观察组织形态及病理改变。

1.3.3 qRT-PCR 检测血清及肾组织 miRNA-21、STAT3 的 mRNA 表达水平 Trizol 提取各组大鼠血清及肾组织总 RNA,逆转成 cDNA,取 2 μ L cDNA 作为模板进行 qRT-PCR 扩增。引物序列见表 1。反应条件:预变性 94 $^{\circ}$ C 5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,58 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。每个样本重复检测 3 次。每组基因的相对表达量按公式($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)计算。

表 1 qRT-PCR 检测各基因引物序列

基因	正向(5'-3')	反向(5'-3')	产物大小(bp)
miRNA-21	GGG TAG CTT ATC AGA CTC	AGA CAG AAG GAC CAG AGT	165
U6	GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAAT	CGC TTC ACG AAT TTG CGT GTC AT	89
STAT3	TAT CTT GCC CCT TTG GAA TG	GTG GGG ATA CCA GGA TGT TG	284
GAPDH	TAT CGG ACG CCT GGT TAC	GTC TTC TGA GTG GCA GTG AT	522

1.3.4 Western blot 检测肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平 取肾组织制成肾匀浆,加入裂解液充分裂解冰上反应 5 min,10 084 rpm,4 $^{\circ}$ C 离心 20 min,BCA 法测定蛋白浓度。每个样本取 50 μ g 上样,经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳后,半干转至 0.45 μ m 的 PVDF 膜上,将目的条带用 5% 脱脂奶粉封闭后,按蛋白试剂说明书比例稀释一抗并过夜孵育;洗膜后孵育相应的二抗,室温下 1 h;

最后充分洗膜,使用 ECL 发光液进行曝光成像,以 β -actin 为内参,计算各组细胞中目的蛋白的相对表达量,实验重复 3 次。

1.3.5 ELISA 检测肾组织 TGF- β 1、MMP-9 含量
采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 含量,操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,所有实验数据均呈正态分布,用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析比较组间差异,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平

与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$);与 C 组相比,D 组大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。见图 1。

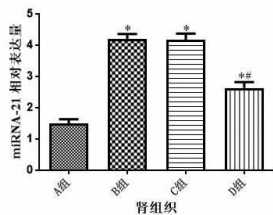


图 1 各组大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平
* $P < 0.05$,与 A 组相比;# $P < 0.05$,与 C 组相比。

2.2 大鼠 24 h 尿蛋白、血清尿素氮和血肌酐

与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著升高 ($P < 0.05$),而 SCr 虽有上升,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与 C 组相比,D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠肾功能基本指标 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	24 h 尿蛋白 (g/24 h)	BUM (mmol/L)	SCr (μ mol/L)
A 组	0.25 \pm 0.05	4.66 \pm 0.05	42.78 \pm 2.66
B 组	1.81 \pm 0.06*	9.63 \pm 0.26*	44.56 \pm 3.16
C 组	1.74 \pm 0.04*	9.66 \pm 0.32*	45.55 \pm 2.76
D 组	1.31 \pm 0.05**	7.47 \pm 0.31**	45.92 \pm 2.57
F 值	1740.398	666.563	1.588
P 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05

* $P < 0.05$,与 A 组相比;# $P < 0.05$,与 C 组相比。

2.3 大鼠肾脏组织病理形态学改变

HE 染色结果显示,A 组大鼠肾小球基质无明显增生,肾小管无明显异常,肾间质未见增生,无炎性细胞浸润;B 组和 C 组大鼠肾小球内可见明显的系膜间质增生,肾间质内可见明显的纤维化并伴有炎

性细胞浸润;D 组大鼠肾小球系膜间质增生减少,肾间质内纤维化水平及炎性细胞浸润较 B 组和 C 组大鼠均明显减少。见图 2。

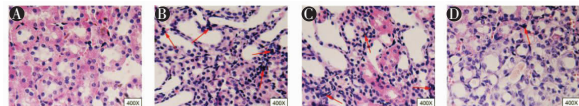


图 2 A-D 组大鼠肾脏组织病理形态学 (HE \times 100)
箭头表示炎性细胞浸润。

2.4 大鼠血清及肾组织 STAT3 的 mRNA 表达水平

与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠血清及肾组织 STAT3 的 mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$);与 C 组相比,D 组大鼠血清及肾组织 STAT3 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。见图 3。

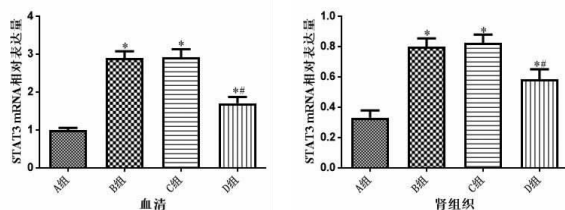


图 3 各组大鼠血清及肾组织 STAT3 mRNA 表达水平
* $P < 0.05$,与 A 组相比;# $P < 0.05$,与 C 组相比。

2.5 大鼠肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平

与 A 组大鼠肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平 (0.37 ± 0.06 、 0.20 ± 0.05 、 0.40 ± 0.06 、 0.21 ± 0.06) 相比,B 组 (1.39 ± 0.06 、 1.10 ± 0.05 、 1.00 ± 0.05 、 0.91 ± 0.06)、C 组 (1.37 ± 0.05 、 1.12 ± 0.05 、 0.99 ± 0.06 、 0.97 ± 0.05) 和 D 组 (0.72 ± 0.04 、 0.58 ± 0.06 、 0.60 ± 0.07 、 0.36 ± 0.06) 大鼠肾组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$);与 C 组相比,D 组大鼠肾组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。见图 4。

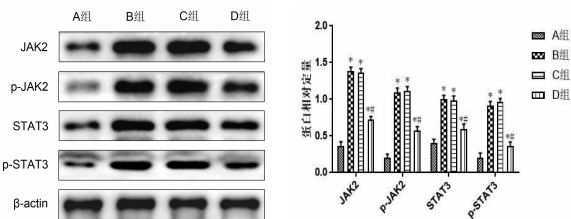


图 4 各组大鼠肾组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达
* $P < 0.05$,与 A 组相比;# $P < 0.05$,与 C 组相比。

2.6 大鼠肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 的含量

ELISA 结果显示,与 A 组相比,B 组、C 组和 D

组大鼠肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 的含量均显著升高($P < 0.05$);与 C 组相比,D 组大鼠肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 的含量均显著降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠肾组织 TGF- β 1、MMP-9 的含量($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	TGF- β 1 (pg/mL)	MMP-9 (ng/mL)
A 组	142.34 \pm 9.78	97.33 \pm 6.66
B 组	259.98 \pm 16.23 *	186.38 \pm 7.36 *
C 组	257.46 \pm 16.44 *	187.54 \pm 7.27 *
D 组	180.41 \pm 12.34 *#	144.79 \pm 5.59 *#
F 值	139.228	319.571
P 值	<0.05	<0.05

* $P < 0.05$,与 A 组相比;# $P < 0.05$,与 C 组相比。

3 讨论

IgA 肾病发病率较高,临床以血尿及蛋白尿为主要特点,在光镜下肾小球系膜区以免疫球蛋白 A 沉积为特征的系膜增殖性肾小球肾炎,20 年终末期肾病发生率为 15% ~ 40%^[8]。miRNA-21 是一种常见的肿瘤相关性 miRNA,通过调节参与细胞生存、凋亡和细胞侵袭的靶蛋白,参与恶性肿瘤的发生、增殖以及转移等^[9]。除肿瘤外,miRNA 也参与免疫反应的调节、淋巴细胞的发育、免疫因子的调节及信号通路的活化^[10]。miRNA-21 可增加小胶质细胞中炎症因子 iNOS 和 TNF- α 的水平,提示 miRNA-21 的高表达可能加重脊髓损伤后的炎症反应,抑制 miRNA-21 通过负向调控 IL-6R/JAK-STAT 信号通路,抑制炎症反应,促进脊髓损伤的恢复^[11]。有研究发现 miRNA-21 在 IgA 肾病患者组织中高表达,且其高表达与血清肌酐水平、肾小球硬化百分比、间质纤维化评分之间存在显著相关性^[12]。miRNA antagonist 是经过特殊化学修饰的 miRNA 拮抗剂,通过与体内的成熟 miRNA 强竞争性结合,阻止 miRNA 与其靶基因 mRNA 的互补配对,抑制 miRNA 发挥作用。因此本研究注射 miRNA-21 antagonist 构建 miRNA-21 表达抑制大鼠模型,结果发现,与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平均显著升高;与 C 组相比,D 组大鼠血清及肾组织 miRNA-21 表达水平均显著降低,提示本研究构建 miRNA-21 表达抑制大鼠模型成功。与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著升高,而 SCr 虽有上升但差异无统计学意义;与 C 组相比,D 组大鼠 24 h 尿蛋白及 BUM 均显著降低。HE 染色结果表明,A 组大鼠肾小球系膜细胞无明显细胞增多,基质无明显增生,肾小管无明显异常,肾间

质未见增生,无炎性细胞浸润;B 组和 C 组大鼠肾小球内可见明显的系膜细胞增多,系膜间质增生,肾间质内可见明显的炎性细胞浸润;D 组大鼠肾小球系膜细胞减少,系膜间质增生减少,肾间质内炎性细胞浸润较 B 组和 C 组大鼠均明显减少。提示 IgA 肾病模型大鼠肾组织 miRNA-21 显著升高,组织损伤严重;抑制 miRNA-21 的表达可改善肾组织炎症。

JAK/STATs 是细胞内重要的信号转导途径,可转导多种细胞因子细胞内的信号启动基因转录,激活 JAK/STATs 信号通路在炎症发生、发展过程中发挥重要作用^[13-14]。促炎因子的过度表达可通过诱导 JAK2/STAT3 信号通路的活化加重疾病的损伤程度^[15]。已有研究证实,JAK/STATs 信号通路与足细胞、肾小管上皮细胞及系膜细胞等有密切关系^[16-17]。本研究结果显示,与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠血清及肾组织 STAT3 mRNA 表达水平均显著升高;与 C 组相比,D 组大鼠血清及肾组织 STAT3 mRNA 表达水平均显著降低;Western blot 结果发现,与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠肾组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平均显著升高;与 C 组相比,D 组大鼠肾组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的蛋白表达水平均显著降低。提示 IgA 肾病大鼠肾组织 JAK2/STAT3 信号通路被激活,抑制 miRNA-21 的表达可抑制 p-JAK2 及 p-STAT3 蛋白表达水平。

肾间质纤维化是各种类型慢性肾脏病进展过程中各种纤维化相关分子异常积累的过程。有研究发现,损伤的肾小管上皮细胞诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞积累并通过上皮细胞间质转化最终导致小管间质纤维化和慢性肾脏疾病的进展^[18]。MMP-9 属明胶酶类,主要降解基底膜中的 IV 型胶原,有研究显示 MMP-9 参与并促进 IgA 肾病的进展^[8]。转化生长因子- β (TGF- β) 在细胞生长、分化、细胞外基质沉积、免疫应答及纤维化形成中起重要作用^[19]。有研究^[20]发现,miRNA-21 也是参与肾脏纤维化最重要的 miRNA 之一。miRNA-21 可通过调节 TGF- β 、表皮生长因子受体 (EGFR) 等表达参与肿瘤的发生、发展^[21]。有研究^[22]报道,单侧输尿管梗阻 (UUO) 大鼠肾组织中 miR-21 随纤维化程度加重表达上调,TGF- β 1/Smad3 信号通路可能通过正向调控 miRNA-21 从而诱导肾间质纤维化。动物研究发现,尿毒症可激活 JAK2/STAT3 信号通路,引起磷酸化 JAK2 和 STAT3 蛋白表达升高,促进 IL-6 分泌增加,导致上皮间充质转分化增加,诱导肾脏发生纤维化^[23]。本研究结果发现,与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组大鼠肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 的含量均显著升

高;与 C 组相比,D 组大鼠肾组织中 TGF- β 1、MMP-9 的含量均显著降低,提示抑制 miRNA-21 的表达后可抑制 IgA 肾病模型大鼠肾脏组织 TGF- β 1、MMP-9 的蛋白表达水平。

综上所述,抑制 miRNA-21 可改善 IgA 肾病大鼠肾组织损伤,可能与 miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路及 TGF- β 1、MMP-9 的蛋白表达有关,本试验结果可为临床 IgAN 提供新的治疗思路。

参考文献

[1] 黄燕萍,王祥,高娜,等.大蒜素对 IgA 肾病纤维化大鼠肾脏保护作用的研究[J].中国妇幼健康研究,2015,26(3):418-422.

[2] 刘丹,王彩丽.雷公藤红素对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 Notch 信号通路表达的影响研究[J].重庆医学,2016,45(25):3457-3461.

[3] 惠越,张鑫,刘国跃,等. MicroRNA-21 相关靶基因的研究进展[J].重庆医学,2016,45(8):1121-1124.

[4] Lai JY, Luo J, O'Connor C, et al. MicroRNA-21 in glomerular injury [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2015, 26(4): 805-816.

[5] He Y, Huang C, Li J. miR-21 is a Critical Therapeutic Target for Renal Fibrosis [J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2014, 68(3): 635-636.

[6] 肖俊,胡艳萍,涂露霞,等. TLR4、SOCS3、miR-203 在 IgA 肾病大鼠肾组织中的表达变化及意义[J].广东医学,2019,40(5):631-635.

[7] Yuan D, Fang Z, Su F, et al. Effect of Vitamin D and Tacrolimus Combination Therapy on IgA Nephropathys [J]. Med Sci Monit, 2017, 23:3170-3177.

[8] 王银萍,常天瀛,王宏安,等.补肾健脾解毒利咽法对 IgA 肾病模型大鼠肾组织 MMP-9、TIMP-1 影响的研究[J].吉林中医药,2016,36(1):61-64.

[9] 孙利华,汪蕾. miRNA-21 靶向调控子宫内膜癌 PTEN 基因 MRE-21 片段的研究[J].现代医学 2017,45(10):1442-1446.

[10] Choi B, Kim HA, Suh CH, et al. The Relevance of miRNA-21 in HSV-Induced Inflammation in a Mouse Model [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 7413-7427.

[11] Ning SL, Zhu H, Shao J, et al. MiR-21 inhibitor improves locomotor function recovery by inhibiting IL-6R/JAK-STAT pathway-mediated inflammation after spinal cord injury in model of rat [J]. Eur

Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2): 433-440.

[12] Bao H, Hu S, Zhang C, et al. Inhibition of miRNA-21 prevents fibrogenic activation in podocytes and tubular cells in IgA nephropathy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444(4): 455-460.

[13] 赵敏,徐安莉,陈会敏,等.右归丸对肾虚高脂血症大鼠 JAK/STATs 通路的实验探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015, 21(21):108-112.

[14] 张海云,常香荣.黄芪甲苷通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻重症急性胰腺炎大鼠肝损伤[J].中国病理生理杂志,2016, 32(6):984-989.

[15] 李敏利,许小兵,王彬,等.促炎因子在实验性重症急性胰腺炎早期对 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J].安徽医科大学学报,2014,49(10):1392-1395.

[16] Yu J, Wu H, Liu ZY, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(4): 1185-1193.

[17] 朱彬蔚,卞蓉蓉,陈冬平,等. HIPK2 基因对缺氧复氧诱导的 NRK-52E 肾小管上皮细胞活力和凋亡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(6):1075-1080.

[18] 赵雪谦,刘云启,陈志,等. miRNA-26a 靶向调控 GSK-3 β 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路调节 IgA 肾病肾纤维化[J].现代生物医学进展,2017,17(22):4232-4238.

[19] Yang Q, Ren GL, Wei B, et al. Conditional knockout of TGF- β RII /Smad2 signals protects against acute renal injury by alleviating cell necroptosis, apoptosis and inflammation [J]. Theranostics, 2019, 9(26):8277-8293.

[20] 徐雪梅,田春雨,喇孝瑾,等.十子代平方对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β 1、PTEN 及血浆 miRNA-21 表达的影响[J].中药材, 2017, 40(6):1443-1447.

[21] 宋钱林,秦聪,杨嗣星. miRNA-21 在泌尿系统肿瘤中的研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(6):635-639.

[22] 雷学智,徐小龙,胡建敏,等. MicroRNA-21 在单侧输尿管梗阻大鼠间质纤维化肾脏组织中的表达及意义? [J].重庆医学, 2015, 44(24):3319-3322.

[23] 肖静,李肖肖,王晓阳,等.阻断 JAK2/STAT3 信号通路对尿毒症腹膜透析大鼠腹膜组织上皮细胞间充质转化的影响[J].中华肾脏病杂志,2018,34(5):361-369.

(收稿日期:2020-03-11)

学术编辑:谢勇恩)