



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.014

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.014>

· 临床研究 ·

微小 RNA-223 调控白细胞介素-6/信号转导与转录激活因子 3 信号通路改善慢性肾小球肾炎大鼠炎症反应和纤维化的机制研究

韦泽丰 郑金花 王自强

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-223 对慢性肾小球肾炎(CGN)大鼠炎症反应、纤维化及白细胞介素-6(IL-6)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路的影响。**方法** 通过注射阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)建立 CGN 大鼠模型,随机分为模型组(CG N 组,尾静脉注射等体积生理盐水)、NC agomir 组(尾静脉注射 50 μ g/kg NC agomir)、miR-223 agomir 组(尾静脉注射 50 μ g/kg miR-223 agomir)、miR-223 agomir + IL-6/STAT3 通路激活剂组(miR-223 agomir + rhIL-6 组,尾静脉注射 50 μ g/kg miR-223 agomir 和 1 μ g/kg rhIL-6),以正常大鼠作为对照组(Control 组,造模期间同期同部位注射等量生理盐水,给药期间尾静脉注射等体积生理盐水),每组各 10 只。检测 5 组大鼠肾功能指标[24h 尿蛋白、血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)]及肾组织炎症因子[IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1]水平并进行组间比较。采用 HE 染色和 Masson 染色观察大鼠肾组织形态学和纤维化情况,采用 qRT-PCR 法检测大鼠肾组织中 miR-223 表达水平。采用 western blot 检测 IL-6、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平。**结果** 与 Control 组比较,CGN 组大鼠肾脏组织可见明显病理损伤,肾间质纤维化面积增加,肾功能指标、肾组织炎症因子、IL-6 蛋白表达水平及 p-STAT3/STAT3 比值均升高,肾组织 miR-223 mRNA 表达水平降低($P < 0.05$)。与 CGN 组比较,miR-223 agomir 组大鼠肾脏组织病理损伤显著减轻,肾间质纤维化面积减少,肾功能指标、肾组织炎症因子、IL-6 蛋白表达水平、p-STAT3/STAT3 比值均降低,肾组织 miR-223 mRNA 表达水平升高($P < 0.05$)。与 miR-223 agomir 组比较,miR-223 agomir + rhIL-6 组大鼠肾脏组织病理损伤明显加重,肾间质纤维化面积增加,肾功能指标、肾组织炎症因子、IL-6 蛋白表达水平及 p-STAT3/STAT3 比值均升高($P < 0.05$)。**结论** miR-223 过表达通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路激活改善 CGN 大鼠炎症反应和纤维化。

[关键词] microRNA-223; 慢性肾小球肾炎; 炎症反应; 纤维化; 白细胞介素-6/信号转导与转录激活因子 3 信号通路

[中图分类号] R692.6

[文献标识码] A

Mechanism of microRNA-223 regulates the interleukin-6/signal transduction and transcriptional activator 3 signaling pathway to improve inflammation and fibrosis in rats with chronic glomerulonephritis Wei Zefeng, Zheng Jinhua, Wang Ziqiang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, 570000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of microRNA(miR)-223 on inflammation, fibrosis and interleukin-6(IL-6)/signal transduction and transcriptional activator 3(STAT3) signaling pathway in chronic glomerulonephritis(CG N) rats. **Methods** CGN rat model was established by injecting cationized bovine serum albumin(C-BSA), and randomly divided into model group(CG N group, equal volume of saline was injected into the tail vein), NC agomir group(50 μ g/kg NC agomir was injected into the tail vein), miR-223 agomir group(50 μ g/kg miR-223 agomir was injected into the tail vein), miR-223 agomir + IL-6/STAT3 pathway activator group(miR-223 agomir + rhIL-6 group, 50 μ g/kg miR-223 agomir and 1 μ g/kg rhIL-6 were injected into the tail vein), and normal rats were used as control group(the same amount of normal saline was injected into the same place at the same time during the molding period, and

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200532)

作者单位:570000 海口,海南医学院第一附属医院肾内科

通讯作者:王自强, E-mail: ziqiangwang1986@163.com

the same volume of normal saline was injected into the tail vein during the administration period), with 10 rats in each group. The renal function indexes[24 h urinary protein, blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), cystatin C (Cys-C), retinol conjugated protein(RBP)] and renal tissue inflammatory factors[IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α and monocyte chemoattractant protein (MCP)-1] of 5 groups were detected and compared between groups. HE staining and Masson staining were used to observe the renal histomorphology and fibrosis. The expression level of miR-223 in rat kidney tissues was detected by qRT-PCR. The expression levels of IL-6, STAT3 and p-STAT3 were detected by western blot.

Results Compared with the control group, the renal tissue in CGN group showed obvious pathological damage, the area of renal interstitial fibrosis increased, renal function index, renal tissue inflammatory factors, IL-6 protein expression level and p-STAT3/STAT3 ratio were increased, while renal tissue miR-223 mRNA expression level was decreased ($P < 0.05$). Compared with CGN group, the pathological damage of renal tissue in miR-223 agomir group was significantly reduced, the area of renal interstitial fibrosis decreased, renal function index, renal tissue inflammatory factors, IL-6 protein expression level and p-STAT3/STAT3 ratio were decreased, while renal tissue miR-223 mRNA expression level was increased ($P < 0.05$). Compared with miR-223 agomir group, the pathological damage of renal tissue in miR-223 agomir + rhIL-6 group was significantly worse, the area of renal interstitial fibrosis increased, renal function index, renal tissue inflammatory factors, IL-6 protein expression level and p-STAT3/STAT3 ratio were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Overexpression of miR-223 improves inflammation and fibrosis in CGN rats by inhibiting the activation of IL-6/STAT3 signaling pathway.

[Key words] microRNA-223; Chronic glomerulonephritis; Inflammation; fibrosis; Interleukin-6/signal transduction and transcriptional activator 3 signaling pathway

慢性肾小球肾炎(CGN)是一类免疫介导的原发性肾小球疾病,以蛋白尿、水肿、高血压、血尿为基本临床特征,约占慢性肾脏病患者的 20%^[1]。CGN 易复发,如疾病进展且未得到有效治疗,最终会导致肾功能衰竭,严重威胁患者生命健康。CGN 的发病机制多种多样,其中免疫介导的炎症损伤是 CGN 发生发展的中心环节^[2]。微小 RNAs(miRNAs)是一组小的 RNA 片段,在免疫炎症介导的疾病调控机制中发挥重要作用。在已知的 miRNAs 中,miR-223 是免疫系统进化和稳态的关键因素,主要调节特定的炎症反应。相关研究报道结果显示,miR-223 在慢性肾脏病中表达下调^[3],miR-223 下调可通过促进肾小球内皮细胞活化加重 IgA 肾病组织损伤^[4]。但 miR-223 在 CGN 中的研究报道较少,因此,本研究以 CGN 大鼠模型为研究对象,旨在探索 miR-223 在 CGN 中的作用及相关分子机制。

材料与方法

1. 材料:SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 180 ~ 220 g,购自海南药物研究所有限责任公司[生产许可证号:SCXK(琼)2020-0007]。大鼠在 21 ~ 23 ℃、相对湿度 50% ~ 60%、12 h 光暗交替的标准条件下饲养,适应性喂养 1 周后开始实验。主要试剂:阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)干粉、弗氏不完全佐剂购自美国 Sigma 公司;miR-223 激动剂(miR-223 agomir)及其阴性对照(NC agomir)均购自广州市锐博生物科技公司;重组人 IL-6(rhIL-6)购自上海 MEC 公司;HE 染色试剂盒、Masson 染色试剂盒均购自武汉佳维斯生物医药公司;尿蛋白定量试剂盒、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)、IL-1 β 、肿瘤

坏死因子(TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;反转录试剂盒、qRT-PCR 试剂盒均购自河北三狮生物科技有限公司;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、IL-6、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、磷酸化 STAT3(p-STAT3)一抗及山羊抗兔 IgG 二抗均购自英国 Abcam 公司。

2. 方法

(1)造模:按照参考文献[5]中的方法,通过注射 C-BSA 建立 CGN 大鼠模型:将 C-BSA 干粉用生理盐水溶解配置成 2 mg/ml 溶液,按 1:1 比例加入弗氏不完全佐剂制备成终浓度为 1 mg/ml 的 C-BSA 乳剂在大鼠皮下部位多点注射,每只大鼠注射 2 mg、每周 1 次。第 2 周起,取适量 C-BSA 干粉溶于生理盐水制成 2.5 mg/ml 溶液在大鼠尾静脉注射,每只大鼠注射 2.5 mg、每周 3 次,持续 3 周。尾静脉注射 3 周后测定大鼠 24 h 尿蛋白量,24 h 尿蛋白/大鼠体质量 > 50 mg/kg 为 CGN 模型建立成功。

(2)分组与给药:结合既往研究结果和预试验^[6-7]确定给药剂量,将造模成功 CGN 大鼠随机分为模型组(CG N 组,尾静脉注射等体积生理盐水)、NC agomir 组(尾静脉注射 50 μ g/kg NC agomir)、miR-223 agomir 组(尾静脉注射 50 μ g/kg miR-223 agomir)、miR-223 agomir + IL-6/STAT3 通路激活剂组(miR-223 agomir + rhIL-6 组,尾静脉注射 50 μ g/kg miR-223 agomir 和 1 μ g/kg rhIL-6),每组各 10 只。正常饲养的 10 只大鼠设为对照组(Control 组,造模期间同时期同部位注射等量生理盐水,给药期间尾静脉注射等体积生理盐水)。各组均每隔 3 d 注射 1 次,持续进行 21 d。

(3)样本采集:给药结束后,收集大鼠 24 h 尿液,

离心保存上清液。给药结束后 24 h,麻醉大鼠,腹主动脉采集 5 ml 血液,离心收集血清,用于生化指标分析。处死大鼠,取大鼠肾组织,分为两部分,一部分固定在 4% 多聚甲醛溶液中用于组织检查,另一部分经液氮快速冷冻后,保存至 -80 ℃ 用于后续检测。

(4)大鼠肾功能指标测定:采用尿蛋白定量试剂盒测定大鼠 24 h 尿蛋白水平。采用 ELISA 试剂盒测定大鼠血清中 BUN、SCr、Cys-C、RBP 水平。实验操作均严格按照试剂盒说明书进行。

(5)组织学检查:将 4% 多聚甲醛溶液固定的肾组织用石蜡包埋,切成 5 μm 厚的切片,按照试剂盒说明书进行 HE 染色和 Masson 染色,显微镜下观察,采用 Image Pro Plus 6.0 软件进行半定量分析,计算蓝染的胶原纤维面积与整个视野总面积的比值。

(6)大鼠肾组织炎症因子水平检测:取适量大鼠肾脏制成组织匀浆液,离心后取上清液检测肾组织中 TNF-α、IL-1β 和 MCP-1 水平,操作过程严格按 ELISA 试剂盒说明书进行。

(7)qRT-PCR:从肾组织中提取总 RNA,逆转录成 cDNA。以 cDNA 为模板,开展 qRT-PCR 实验检测 miR-223 表达水平。使用 2^{-ΔΔCt} 法量化分析。

(8)Western blot:提取肾组织总蛋白,10% SDS-PAGE 分离并转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温下封闭 2 h,加入 1:1 000 稀释的一抗 (IL-6、STAT3、p-STAT3、GAPDH)在 4 ℃ 孵育过夜,1:2 000 稀释的二抗室温下孵育 2 h,ECL 试剂显色,使用 Image Pro Plus 6.0 软件量化蛋白条带灰度值。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 *LSD-t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组大鼠肾功能指标及肾组织炎症因子水平比较:与 Control 组比较,CGN 组大鼠 24 h 尿蛋白、BUN、SCr、Cys-C、RBP 及肾组织 TNF-α、IL-1β 和 MCP-1 水平均升高 (*P* < 0.05);与 CGN 组比较,NC agomir 组大鼠上

述指标水平变化差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),miR-223 agomir 组大鼠上述指标水平均降低 (*P* < 0.05);与 miR-223 agomir 组比较,miR-223 agomir + rhIL-6 组大鼠上述指标水平均升高 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.5 组大鼠肾脏组织病理结果:镜下观察,Control 组大鼠肾小球形态正常,肾小管之间排列紧凑,肾间质内无明显病理改变;CGN 组和 NC agomir 组大鼠肾小球萎缩,肾小管管腔扩张且内有蛋白质管型形成,肾间质变宽,可见明显炎性细胞浸润;miR-223 agomir 组较 CGN 组大鼠肾脏组织病理损伤显著改善;miR-223 agomir + rhIL-6 组较 miR-223 agomir 组大鼠肾脏组织病理损伤明显加重。见图 1。

3.5 组大鼠肾脏组织纤维化情况比较:与 Control 组 [(3.84 ± 0.51)%] 比较,CGN 组 [(38.51 ± 3.60)%] 大鼠肾间质纤维化面积增加 (*P* < 0.05);与 CGN 组比较,NC agomir 组 [(36.93 ± 3.75)%] 大鼠肾间质纤维化面积变化差异无统计学意义 (*P* > 0.05),miR-223 agomir 组 [(11.43 ± 1.58)%] 大鼠肾间质纤维化面积减少 (*P* < 0.05);与 miR-223 agomir 组比较,miR-223 agomir + rhIL-6 组 [(23.80 ± 2.11)%] 大鼠肾间质纤维化面积增加 (*P* < 0.05)。见图 2。

4.5 组大鼠肾组织 miR-223 表达水平比较:与 Control 组 (1.00 ± 0.10) 比较,CGN 组 (0.31 ± 0.03) 大鼠肾组织 miR-223 mRNA 表达水平降低 (*P* < 0.05);与 CGN 组比较,NC agomir 组 (0.32 ± 0.03) 大鼠肾组织 miR-223 mRNA 表达水平变化差异无统计学意义 (*P* > 0.05),miR-223 agomir 组 (0.89 ± 0.09) 大鼠肾组织 miR-223 mRNA 表达水平升高 (*P* < 0.05);与 miR-223 agomir 组比较,miR-223 agomir + rhIL-6 组 (0.86 ± 0.09) 大鼠肾组织 miR-223 mRNA 表达水平变化差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

5.5 组大鼠肾组织 IL-6/STAT3 信号通路相关蛋白表达水平比较:与 Control 组比较,CGN 组大鼠肾组织 IL-6 蛋白表达水平、p-STAT3/STAT3 比值均升高 (*P* < 0.05);与 CGN 组比较,NC agomir 组大鼠肾组织 IL-6 蛋白表达水平、p-STAT3/STAT3 比值变化差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),miR-223 agomir 组大鼠肾组

表 1 5 组大鼠肾功能指标及肾组织炎症因子水平比较 (*n* = 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白 (mg/kg)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	Cys-C (μg/ml)	RBP (μg/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)
Control 组	18.69 ± 3.67	5.45 ± 1.60	49.10 ± 5.32	493.52 ± 50.84	76.38 ± 8.21	11.47 ± 1.32	18.39 ± 1.77	34.29 ± 2.76
CGN 组	92.46 ± 10.25 ^a	12.30 ± 1.76 ^a	87.21 ± 4.63 ^a	694.25 ± 73.48 ^a	193.24 ± 20.36 ^a	40.39 ± 2.65 ^a	39.43 ± 2.72 ^a	267.23 ± 25.71 ^a
NC agomir 组	93.29 ± 10.44	12.46 ± 1.57	88.13 ± 4.39	689.55 ± 75.82	192.59 ± 20.43	40.15 ± 2.93	38.90 ± 2.64	269.68 ± 26.22
miR-223 agomir 组	27.42 ± 4.01 ^b	8.14 ± 1.39 ^b	72.91 ± 3.83 ^b	581.72 ± 59.36 ^b	153.94 ± 15.80 ^b	19.71 ± 1.68 ^b	26.08 ± 2.11 ^b	104.05 ± 12.45 ^b
miR-223 agomir + rhIL-6 组	48.50 ± 4.56 ^c	9.96 ± 1.43 ^c	81.74 ± 4.70 ^c	627.41 ± 61.97 ^c	172.85 ± 18.24 ^c	33.50 ± 2.13 ^c	32.96 ± 1.85 ^c	198.81 ± 20.65 ^c

注:与 Control 组比较,^a*P* < 0.05;与 CGN 组比较,^b*P* < 0.05;与 miR-223 agomir 组比较,^c*P* < 0.05

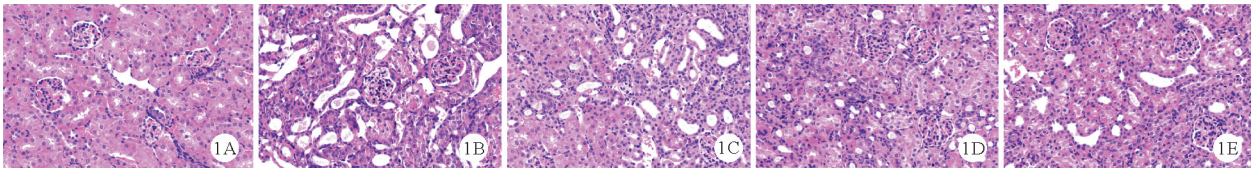


图1 5组大鼠肾脏组织病理结果(A:Control组;B:CGN组;C:NC agomir组;D:miR-223 agomir组;E:miR-223 agomir + rhIL-6组;HE染色,×400)

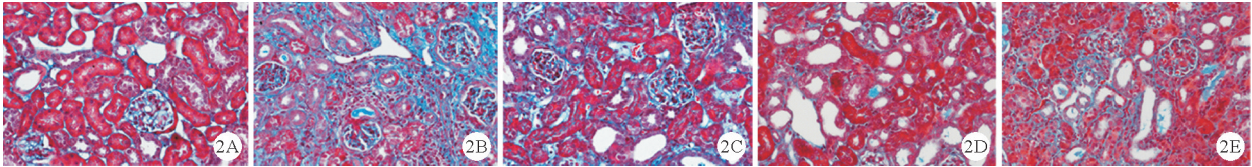


图2 5组大鼠肾脏组织纤维化情况比较(A:Control组;B:CGN组;C:NC agomir组;D:miR-223 agomir组;E:miR-223 agomir + rhIL-6组;Masson染色,×400)

织 IL-6 蛋白表达水平、p-STAT3/STAT3 比值均降低 ($P<0.05$);与 miR-223 agomir 组比较,miR-223 agomir + rhIL-6 组大鼠肾组织 IL-6 蛋白表达水平、p-STAT3/STAT3 比值均升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表2 5组大鼠肾组织 IL-6/STAT3 信号通路相关蛋白表达水平比较($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6	p-STAT3/STAT3
Control 组	0.16 ± 0.02	0.21 ± 0.02
CGN 组	0.91 ± 0.09 ^a	0.83 ± 0.08 ^a
NC agomir 组	0.89 ± 0.09	0.84 ± 0.08
miR-223 agomir 组	0.28 ± 0.03 ^b	0.37 ± 0.04 ^b
miR-223 agomir + rhIL-6 组	0.56 ± 0.05 ^c	0.64 ± 0.06 ^c

注:与 Control 组比较,^a $P<0.05$;与 CGN 组比较,^b $P<0.05$;与 miR-223 agomir 组比较,^c $P<0.05$

讨 论

miR-223 是免疫细胞分化和炎症的有效调节剂,参与调节多种炎症性疾病的发生进展。相关研究显示,miR-223 过表达可通过抑制 NLRP3 炎性体来改善肾缺血再灌注损伤和草酸钙肾钙盐沉着症引起的肾脏损伤^[8-9]。本研究 miR-223 过表达可降低 CGN 大鼠肾功能指标水平,并显著改善 CGN 大鼠肾脏病理损伤,表明 miR-223 过表达在 CGN 中起到肾脏保护作用。

CGN 发病机制之一是中性粒细胞和淋巴细胞等释放的细胞因子诱导发生炎症反应,可引起肾小球损伤、肾纤维化等^[10]。既往研究结果发现,减少 TNF-α、IL-1β 等炎症因子的释放有助于缓解 CGN^[11]。趋化因子 MCP-1 作为炎症和纤维化相关细胞因子,被检测到在自身免疫性肾小球肾炎患者尿液中表达增加^[12]。据报道,miR-223 过表达可抑制 TNF-α 和 IL-1β 产生,反之,miR-223 缺乏可促进 IL-6、IL-1β 和 MCP-1 释放,加重机体炎症反应^[13-14]。此外,Róka 等^[15]发现,miR-

223 参与调控缺血诱导的小鼠肾纤维化进展及纤维蛋白表达。本研究结果显示,miR-223 过表达降低了 CGN 大鼠肾组织 TNF-α、IL-1β 和 MCP-1 水平,减少了大鼠肾间质内胶原纤维沉积,提示 miR-223 过表达能够有效抑制 CGN 大鼠肾脏炎症反应和肾纤维化。

IL-6/STAT3 信号传导通路在炎症、分化和免疫调节中起着重要作用。miR-223 已被证实可通过调控 IL-6/STAT3 途径调节免疫炎症反应^[16]。相关研究结果表明,急性肾损伤诱导的肾间质纤维化和肾小球硬化与 IL-6 表达增加及 STAT3 信号通路激活有关^[17]。IL-6/STAT3 信号通路介导的自噬可能参与年龄相关性肾小球硬化症的进展^[18]。本研究对 miR-223 是否通过调控 IL-6/STAT3 途径在 CGN 中发挥作用进行探讨,结果显示,miR-223 agomir 干预后,CGN 大鼠肾组织中 miR-223 表达增加,IL-6 蛋白表达水平和 STAT3 磷酸化水平显著降低,提示 miR-223 过表达可能抑制 CGN 中的 IL-6/STAT3 信号通路。为进一步证实该结果,本研究以 IL-6/STAT3 通路激活剂 rhIL-6 联合 miR-223 agomir 干预 CGN 大鼠,结果显示,rhIL-6 显著逆转了 miR-223 过表达改善的 CGN 大鼠病理症状、抑制了 IL-6/STAT3 信号通路的活化作用。

综上所述,miR-223 过表达可改善 CGN 大鼠肾脏炎症反应和肾纤维化,其可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路活化发挥肾脏保护作用。本实验结果为研究 CGN 的发病机制和治疗方案提供了一定参考依据,但 miR-223 在 CGN 中的基因调控机制尚未完全阐明,仍有待进一步研究探讨。

参 考 文 献

[1] Gao JR, Jiang NN, Jiang H, et al. Effects of Qi Teng Xiao Zhuo granules on circRNA expression profiles in rats with chronic glomerulonephritis [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 1901-1913.

[2] Conley SM, Abais JM, Boini KM, et al. Inflammasome Activation in

Chronic Glomerular Diseases [J]. Curr Drug Targets, 2017, 18 (9): 1019-1029.

[3] Fourdinier O, Schepers E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Serum levels of miR-126 and miR-223 and outcomes in chronic kidney disease patients [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4477-4485.

[4] Bao H, Chen H, Zhu X, et al. MiR-223 downregulation promotes glomerular endothelial cell activation by upregulating importin $\alpha 4$ and $\alpha 5$ in IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 624-635.

[5] 林劲, 欧阳辉, 梁春玲, 等. 白芍总苷对慢性肾小球肾炎模型大鼠的肾脏保护作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1425-1430.

[6] 王平, 王攀. MiR-143-5p 调节 MAPK/ERK 途径对大鼠肺纤维化模型肺组织中炎症反应的影响 [J]. 解剖学研究, 2022, 44(3): 208-212.

[7] 王鸣凯, 张新化, 李伟, 等. 二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的影响机制研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(9): 1-7.

[8] Sun Z, Gao Z, Wu J, et al. MSC-Derived Extracellular Vesicles Activate Mitophagy to Alleviate Renal Ischemia/Reperfusion Injury via the miR-223-3p/NLRP3 Axis [J]. Stem Cells Int, 2022, 2022: 6852661-6852683.

[9] Lv P, Liu H, Ye T, et al. XIST Inhibition Attenuates Calcium Oxalate Nephrocalcinosis-Induced Renal Inflammation and Oxidative Injury via the miR-223/NLRP3 Pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1676152-1676171.

[10] Djurdjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 16-36.

[11] Chen Q, Guo H, Hu J, et al. Rhein Inhibits NF- κ B Signaling Pathway to Alleviate Inflammatory Response and Oxidative Stress of Rats with Chronic Glomerulonephritis [J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022:

9671759-9671767.

[12] Khalili M, Bonnefoy A, Genest DS, et al. Clinical Use of Complement, Inflammation, and Fibrosis Biomarkers in Autoimmune Glomerulonephritis [J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(10): 1690-1699.

[13] Zhang QB, Zhu D, Dai F, et al. MicroRNA-223 Suppresses IL-1 β and TNF- α Production in Gouty Inflammation by Targeting the NLRP3 Inflammasome [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 637415-637422.

[14] Yang QB, Li LQ, Zhang QB, et al. microRNA-223 Deficiency Exacerbates Acute Inflammatory Response to Monosodium Urate Crystals by Targeting NLRP3 [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1845-1858.

[15] Róka B, Tod P, Kaucsár T, et al. Delayed Contralateral Nephrectomy Halted Post-Ischemic Renal Fibrosis Progression and Inhibited the Ischemia-Induced Fibromin Upregulation in Mice [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 815-826.

[16] Chen Q, Wang H, Liu Y, et al. Inducible microRNA-223 down-regulation promotes TLR-triggered IL-6 and IL-1 β production in macrophages by targeting STAT3 [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42971-e42983.

[17] Ranganathan P, Jayakumar C, Ramesh G. Proximal tubule-specific overexpression of netrin-1 suppresses acute kidney injury-induced interstitial fibrosis and glomerulosclerosis through suppression of IL-6/STAT3 signaling [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(8): F1054-F1065.

[18] Zhu X, Zhang C, Shi M, et al. IL-6/STAT3-mediated autophagy participates in the development of age-related glomerulosclerosis [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(4): e22698-e22706.

(收稿日期: 2022-11-24)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.015

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.015

• 病例报告 •

成人人类疱疹病毒-6A 相关脑膜脑炎一例

王莹 袁丹 王海鹏 孔勇 甄伟兰 许莉 王英鹏

[关键词] 人类疱疹病毒 6 型; 脑膜脑炎; 成人; 基因检测; 第二代测序技术

[中图分类号] R512.3 [文献标识码] B

患者, 女, 57 岁, 因“被发现精神行为异常 20 小时, 意识水平下降 2 小时”于 2021 年 3 月 31 日就诊于我院神经内科。2 周前患者自觉全身不适, 但无咳嗽、咳痰、发热、乏力、盗汗, 自认为“上呼吸道感染”, 口服“感冒清热颗粒、金银花颗粒”等中成药后症状缓解。发病前 1 日患者曾自述头痛、程度不重, 无其他伴随症状, 日间可正常活动。患者在入院前 20 小时被家属发现精神行为异常, 强笑、问话答非所问、反应迟钝、不能交流。当地医院查头部 CT 结果示两侧底节区对称性改变, 5 小时后上级医院复查头部 CT 结果示双侧基底节对称稍低密度影并双侧额叶脑沟变浅 (图 1), 15 小时后查头部 MRI 结果示颅内广泛病变, 双侧额叶、顶叶、侧脑室旁、基底节区、颞叶、枕叶多发片状纵向弛豫 (T1 序列) 低信号, 横向弛豫 (T2 序列) 稍低信号, 水抑制成像 (FLAIR 序列) 高信号, 弥散加权成像 (DWI 序列) 略高信号; 病灶对称, 以额叶及基底节区病灶为著 (图 2)。肺部

CT 结果示右肺中叶小结节, 双肺下叶坠积性改变。实验室检查: 血常规、肝肾功能、血糖、电解质、心梗 3 项、N 端-B 型脑钠肽前体、凝血功能无明显异常; 心电图无明显异常。检查过程中患者意识水平进行性下降, 遂收入我科。既往史无特殊。体格检查: T 36.4 $^{\circ}$ C, P 78 次/分, R 20 次/分, BP 122/75 mmHg, 嗜睡、不语, 查体不合作, 双侧瞳孔等大同圆, 直径 3.0 mm, 对光反射灵敏, 眼动、眼震查体不合作, 四肢可自主活动, 肌张力适中, 腱反射对称, 双侧病理征阳性, 感觉、共济查体不合作, 颈略抵抗。心肺腹体格检查未见异常。予促醒、补液对症治疗。入院第 2 天, 患者意识水平进一步下降, 出现高热 (39.4 $^{\circ}$ C) 并有反复发作性四肢强直阵挛、双眼上翻、口舌咬伤, 每次发作 2 ~ 3 min 缓解, 一天内发作数次。查脑电图结果示: 中度异常 (全导可见 1.5 ~ 2.5 Hz 中幅慢波及各导联散在的单个中幅尖波及尖慢波)。实验室检查: 血常规: 中性粒细胞百分比 93.9% (40.0% ~ 75.0%, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), WBC 计数、C 反应蛋白、降钙素原、血沉均正常。血生化: 空腹血糖 6.36 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L), 肝功能、肾功能、电解质、同型半胱氨酸、乳酸均