

干扰素- α 1b 通过 miR141 抑制 ZEB1/SIP1 信号通路改善 IgA 肾病肾小管上皮细胞上皮-间充质转化和纤维化

刘红艳, 冯琦, 胡晓娟, 刘颖, 徐超, 布合力其·麦麦提*

新疆医科大学第五附属医院 肾病科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: 目的 研究干扰素- α 1b 通过 miR141 抑制锌指 E 盒结合同源蛋白 1 (ZEB1)/Smad 相互作用蛋白 1 (SIP1) 信号通路改善 IgA 肾病肾小管上皮细胞上皮-间充质转化 (EMT) 和纤维化的影响。方法 通过 MDCK 细胞模型验证干扰素- α 1b 对 miR-141 表达、ZEB1/SIP1 信号通路的影响; 构建 IgA 肾病大鼠模型, 按照随机分为对照组、模型组、干扰素- α 1b (15、30 μ g) 组、泼尼松组, 每组 8 只, 连续治疗 8 周。监测大鼠肾功能、炎症因子水平、IgA 沉积和肾脏病理变化; 分析 miR-141、ZEB1、SIP1、E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达水平。结果 体外实验表明, 干扰素- α 1b 能够显著上调 MDCK 细胞中 miR-141 的表达, 并降低 ZEB1 和 SIP1 蛋白相对表达量 ($P < 0.05$)。IgA 肾病大鼠模型中, 相比于模型组, 干扰素- α 1b 组大鼠肾功能显著改善, 炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的分泌水平明显降低, IgA 沉积减少, 肾脏损伤得到缓解 ($P < 0.05$)。干扰素- α 1b 能诱导大鼠肾脏中 miR-141 显著上调, 抑制 ZEB1 和 SIP1 蛋白相对表达, 上调 E-cadherin 蛋白相对表达, 抑制上皮细胞 EMT 和纤维化 ($P < 0.05$)。结论 干扰素- α 1b 通过上调肾脏中 miR-141 的表达, 抑制转录因子 ZEB1 和 SIP1 表达, 减少对 E-cadherin 的抑制, 最终抑制肾小管上皮细胞 EMT 和纤维化, 有效改善 IgA 肾病。
关键词: 干扰素- α 1b; IgA 肾病; miR141; 锌指 E 盒结合同源蛋白 1; Smad 相互作用蛋白 1; 上皮细胞上皮-间充质转化; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)12-3014-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.003

Interferon- α 1b ameliorates EMT and fibrosis of renal tubular epithelial cells in IgA nephropathy by miRNA-141 suppressing ZEB1/SIP1 signaling pathway

LIU Hongyan, FENG Qi, HU Xiaojuan, LIU Ying, XU Chao, BUHELIQI Maimaiti

Department of Nephrology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To investigate the effect of interferon- α 1b on improving EMT and fibrosis of renal tubular epithelial cells in IgA nephropathy by inhibiting ZEB1/SIP1 signaling pathway through miR141. **Methods** MDCK cell model was used to verify the effects of interferon- α 1b on miR-141 expression and ZEB1/SIP1 signaling pathway. Rats model of IgA nephropathy was established, and randomly divided into control group, model group, interferon- α 1b (15, 30 μ g) group, and prednisone group, with 8 rats in each group, for continuous treatment for 8 weeks. Renal function, levels of inflammatory factors, IgA deposition and renal pathological changes were monitored. The expression levels of miR-141, ZEB1, SIP1 and E-cadherin were analyzed. **Results** *In vitro* experiments showed that interferon- α 1b could significantly up-regulate the expression of miR-141 in MDCK cells, and reduce the relative expression levels of ZEB1 and SIP1 proteins ($P < 0.05$). In the rat model of IgA nephropathy, compared the model group, the renal function of the rats in the interferon- α 1b group was significantly improved, the secretion levels of inflammatory TNF- α and IL-6 were significantly decreased, the deposition of IgA was reduced, and the kidney injury was alleviated ($P < 0.05$). Interferon- α 1b can induce significantly up-regulated miR-141 in rat kidney, inhibit the relative expression of ZEB1 and SIP1 proteins, up-regulate the relative expression of E-cadherin protein, and inhibit EMT and fibrosis in epithelial cells ($P < 0.05$). **Conclusion** Interferon- α 1b effectively improves IgA nephropathy by upregulating the expression of miR-141 in the kidney, inhibiting the expression of transcription factors ZEB1 and SIP1, reducing the inhibition of E-cadherin, and ultimately inhibiting renal tubular epithelial cell EMT and fibrosis.

Key words: Interferon- α 1b; IgA nephropathy; miR141; ZEB1; SIP1; EMT; TNF- α ; IL-6

收稿日期: 2024-08-23

基金项目: 新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目 (2023D03016)

作者简介: 刘红艳, 女, 硕士, 研究方向为慢性肾脏病血液净化。E-mail: 15022935165@163.com

*通信作者: 布合力其·麦麦提, 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为慢性肾脏病血液净化。E-mail: 3347316262@qq.com

免疫球蛋白 A (IgA) 肾病是一种常见的肾小球疾病,是导致慢性肾病和终末期肾病的主要原因之一^[1]。不同种族人群中, IgA 肾病的流行病学、临床表现、病理特征和治疗反应具有高度的异质性。尽管 IgA 肾病的确切发病机制尚未阐明,但已提出多种可能的诱发因素和发病机制,推测其与感染和遗传易感性密切相关^[2]。这些因素包括半乳糖缺乏的 IgA1 (Gd-IgA1) 的产生、针对 Gd-IgA1 的抗体形成、免疫复合物的形成及系膜沉积,以及补体的激活,最终导致巨噬细胞浸润和肾小管间质炎症,从而引发肾脏损伤^[3]。

微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 是一类非编码的单链 RNA 分子,长度为 21~23 个核苷酸。它们主要在转录后水平上参与基因表达的调控,并在广泛的生理和病理过程中发挥重要作用^[4]。miRNAs 几乎参与了每一个细胞过程,其失调与许多人类疾病相关,包括 IgA 肾病^[5-6]。已有研究表明, miRNA-200 家族成员 (如 miRNA-141) 可以通过降低锌指 E 盒结合同源蛋白 1 (ZEB1) 和 Smad 相互作用蛋白 1 (SIP1) 这 2 个主要的 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 转录抑制因子的表达,来抑制上皮-间充质转化 (EMT) 过程^[7]。有文献报道,在 IgA 肾病患者的肾脏中, miRNA-141 的表达量显著下调^[8],但 miRNA-141 在 IgA 肾病中的具体作用尚不清楚。在 IgA 肾病中,激活的肾小管上皮细胞可能会经历 EMT 并转变为激活的成纤维细胞,这是肾间质纤维化的主要效应因子^[9]。

干扰素- α 1b 是一种我国独创的基因工程药物,具有广谱的抗肿瘤、抗病毒和免疫调节功能^[10]。目前,干扰素- α 1b 已被批准用于治疗慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、毛细胞白血病等病毒性疾病。此外,干扰素- α 1b 还用于用于治疗带状疱疹、尖锐湿疣、流行性出血热和小儿呼吸道合胞病毒肺炎等其他病毒性疾病^[11]。临床研究还发现,干扰素- α 1b 能够显著延长 IV 期黑色素瘤患者的生存期^[12]。然而,关于干扰素- α 1b 在肾脏疾病,特别是 IgA 肾病中的研究却相对较少。鉴于干扰素- α 1b 广谱的免疫调节能力,本研究旨在探讨干扰素- α 1b 是否能够改善 IgA 肾病的疾病进程,缓解肾损伤,并阐明其作用及其作用机制。实验探究干扰素- α 1b 是否通过上调 miRNA-141 的表达来调控 IgA 肾病的进程,进而揭示其依赖 miRNA 的潜在治疗机制,以达到有效改善 IgA 肾病。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~8 周龄雄性 SD 大鼠 50 只,体质量 220~250 g,在相对湿度 50%~55%、温度 22 °C,光照 12 h/d,购自新疆医科大学实验动物中心。大鼠进入 SPF 设施且检疫合格后,用于后续的模型建立实验。本研究动物实验通过新疆医科大学第五附属医院伦理委员会审核批准 (批号 IACUC-20220803401)。

1.2 材料

MDCK 细胞购自上海科佰生物科技有限公司,四氯化碳 (CCl₄) (货号 289116)、牛血清白蛋白 (BSA, 货号 A4628)、脂多糖 (LPS, 货号 L9641) 均购于美国 Sigma 公司,转化生长因子- β (TGF- β , 货号 TG1H25) 购于 Acro 公司,重组人干扰素- α 1b 注射液购于北京三元基因药业 (规格 10 μ g, 生产批号 325632-4986642),醋酸泼尼松片购于北京曙光药业有限责任公司 (规格 5 mg, 生产批号 100199-201503); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 试剂盒 (货号 JL-21342、JL-28741) 均购于上海江莱生物科技有限公司。

1.3 细胞培养实验

选择 MDCK 细胞,复苏后培养进行铺板,①加入重组人干扰素- α 1b 5 ng/mL 进行孵育培养,每周换液 2 次,加入新的干扰素- α 1b。在第 6、12、18 天分别进行细胞收集利用 q-PCR 进行 miRNA141。②设置对照组,加入 PBS, TGF- β 组加入 TGF- β 10 ng/mL, 干扰素- α 1b 组采用干扰素- α 1b 5 ng/mL 进行孵育培养。每周换液 2 次,在第 18 天收集细胞,利用 Western blotting 对 ZEB1、SIP1 蛋白表达进行测定。

1.4 IgA 肾病大鼠模型建立、分组和给药

选择 BSA+LPS+CCl₄ 联合诱导建立 IgA 肾病大鼠模型。首先,大鼠 ig 400 mg/kg BSA,隔天 1 次,共计 8 周;然后,sc CCl₄, 0.1 mL/次,每周 1 次,共计 8 周;最后,在 CCl₄ 给予后第 6 周末尾 iv LPS (0.05 mg/只) ^[13]。对照组和模型组分别随机选择大鼠,采集肾脏进行苏木精-伊红 (HE) 染色,镜检结果显示对照组大鼠肾小管结构完整,未见间质增生和炎性细胞浸润;而模型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,则判定造模成功^[14]。然后,将造模成功的大鼠按照随机分为模型组、干扰

素- $\alpha 1b$ (15、30 $\mu g/d$) 组、泼尼松组, 另取对照组大鼠不做处理, 每组 8 只, 连续治疗 8 周。干扰素- $\alpha 1b$ 组分别 sc 15、30 μg 干扰素- $\alpha 1b$, 泼尼松组 po 3 mg/d 泼尼松^[11, 13]。

1.5 ELISA 法检测血清中 TNF- α 、IL-6 以及血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN) 的水平

在模型实验终点时, 采集大鼠腹主动脉血, 4 000 r/min, 离心 10 min, 分离上层血清, 利用 ELISA 法检测血清中 TNF- α 和 IL-6。SCr 和 BUN 的含量使用全自动血生化仪进行测定和分析。

1.6 24 h 尿蛋白含量检测

在模型实验终点, 收集 24 h 大鼠尿液, 并统计尿量。采用尿蛋白试剂盒 (比色法) 检测尿蛋白的浓度。

$$24 \text{ h 尿蛋白} = \text{尿蛋白浓度} \times 24 \text{ h 尿量}$$

1.7 肾组织 HE 和 Masson 染色分析

模型实验终点, 收集大鼠肾脏组织, 置于福尔马林中进行固定 24 h。之后组织经过包埋、切片后进行 HE 和 Masson 染色, 并对大鼠肾脏组织的病理学变化进行分析。

1.8 q-PCR 检测 miRNA-141 表达水平

使用 Trizol 按照制造商的说明提取总 RNA。对于 mRNA 分析, 使用 Omniscript 逆转录试剂盒从 2.0 μg 总 RNA 随机引物合成互补 DNA (cDNA)。随后在 Rotorgene 6000 系列 PCR 仪上使用 Quantitect SyBr green PCR 系统进行实时 PCR, 每个反应使用 1:4 稀释的 cDNA。数据收集和分析使用伴随 PCR 仪的 Rotorgene 软件。使用 Rotorgene 软件的比较定量功能确定相对表达水平。所有 mRNA 定量数据都利用磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 作内参。对于 miRNA 分析, 所有 miRNA 数据都相对于同一样本中进行的 U6 小核糖体 (sn) RNA TaqMan PCR 表达。

1.9 Western blotting 检测肾组织 ZEB1、SIP1 及 E-cadherin 蛋白表达水平

将终点收集的大鼠肾脏组织进行匀浆和总蛋白提取, 并利用 BCA 试剂盒对蛋白浓度进行测定。之后进行 SDS-PAGE 电泳分离总蛋白, 并将蛋白转移至 PVDF 膜上。使用 5% BSA 封闭膜上未被蛋白占据的部分, 以减少非特异性结合。用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min 后, 将 PVDF 膜放置含一抗 (ZEB1、SIP1、E-cadherin、 β -actin) 的溶液中, 4 $^{\circ}C$ 孵育过夜。用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min 后, 将 PVDF

膜放置含二抗的溶液中, 37 $^{\circ}C$ 孵育 2 h。用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min 后, 加入 ECL 发光液进行曝光显色和分析。

1.10 免疫荧光检测肾脏中 IgA 沉淀

大鼠模型实验终点, 采集肾脏组织, 利用液氮速冻后进行组织切片。利用 PBS 缓冲液洗涤 3 次, 每次 5 min。之后加入 FITC 标记的 IgA 抗体, 37 $^{\circ}C$ 孵育 2 h。用 PBS 缓冲液洗涤 3 次, 每次 5 min, 并用甘油进行封片。最后在荧光显微镜下进行观察和拍照分析。

1.11 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件统计分析数据, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据比较采用独立样本 t 检验。多组数据比较用 one-way ANOVA, 组间两两比较用 LSD- t 检验。

2 结果

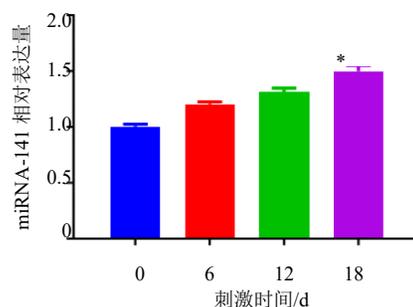
2.1 干扰素- $\alpha 1b$ 对 MDCK 细胞中 miRNA-141、ZEB1 和 SIP1 表达水平的影响

实验结果显示, 在干扰素- $\alpha 1b$ 处理后的 MDCK 细胞中, miRNA-141 的表达水平逐渐升高, 至第 18 天时与初始时间相比 miRNA-141 的表达显著增加 ($P < 0.05$)。

Western blotting 结果显示, 与对照组比较, TNF- β 组 ZEB1 和 SIP1 的蛋白相对表达量显著升高, 而干扰素- $\alpha 1b$ 可以诱导 EMT 相关转录因子 ZEB1 和 SIP1 的蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$), 见图 1、2。

2.2 大鼠 24 h 尿蛋白、血清尿素氮和血肌酐水平

实验结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠的



与第 0 天比较: * $P < 0.05$ 。

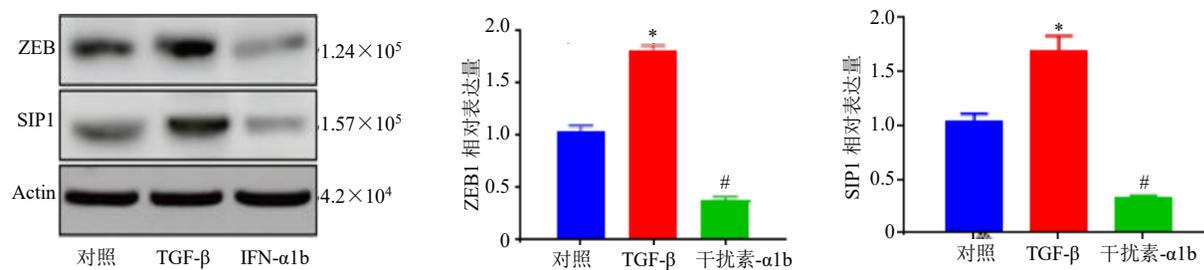
* $P < 0.05$ vs 0 day group.

图 1 MDCK 细胞中 miRNA-141 表达水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Fig. 1 Expression level of miRNA-141 in MDCK cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

24 h 尿蛋白、Scr 和血 BUN 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 干扰素- $\alpha 1b$ 组大鼠 24 h 尿

蛋白、Scr、BUN 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性, 见表 1。



与对照组比较: $*P < 0.05$; 与 TGF- β 组比较: $\#P < 0.05$ 。

$*P < 0.05$ vs control group; $\#P < 0.05$ vs TGF- β group.

图 2 MDCK 细胞中 ZEB1、SIP1 蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Protein expression levels of ZEB1 and SIP1 in MDCK cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表 1 干扰素- $\alpha 1b$ 对 IgA 肾病大鼠肾功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Effect of interferon- $\alpha 1b$ on renal function in IgA nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$	24 h 尿蛋白/ $(\text{mg}\cdot 24\text{ h}^{-1})$	Scr/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	BUN/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$
对照	—	18.23 \pm 2.89	401.1 \pm 53.1	157.3 \pm 39.9
模型	—	58.53 \pm 3.11*	1 006.9 \pm 66.7*	316.7 \pm 14.3*
干扰素- $\alpha 1b$	15	37.98 \pm 2.19 [#]	653.2 \pm 38.5 [#]	234.8 \pm 20.1 [#]
	30	33.71 \pm 3.72 [#]	516.7 \pm 50.1 [#]	190.0 \pm 10.2 [#]
泼尼松	3 000	29.23 \pm 4.70 [#]	494.1 \pm 63.9 [#]	190.1 \pm 48.3 [#]

与对照组比较: $*P < 0.05$; 与模型组比较: $\#P < 0.05$ 。

$*P < 0.05$ vs control group; $\#P < 0.05$ vs model group.

2.3 大鼠血清炎症因子表达水平

实验结果显示, 与对照组相比, 模型组的血清中 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 干扰素- $\alpha 1b$ 组 TNF- α 和 IL-6 水平显著下降 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 干扰素- $\alpha 1b$ 对 IgA 肾病大鼠炎症因子水平的影响

($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Effect of interferon- $\alpha 1b$ on the level of inflammatory factors in IgA nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$	TNF- α / $(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	IL-6/ $(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$
对照	—	29.03 \pm 4.51	300.01 \pm 9.01
模型	—	60.82 \pm 4.55*	599.01 \pm 1.43*
干扰素- $\alpha 1b$	15	45.63 \pm 6.32 [#]	407.90 \pm 7.54 [#]
	30	38.82 \pm 4.99 [#]	360.01 \pm 5.89 [#]
泼尼松	3 000	35.73 \pm 8.22 [#]	340.02 \pm 2.22 [#]

与对照组比较: $*P < 0.05$; 与模型组比较: $\#P < 0.05$ 。

$*P < 0.05$ vs control group; $\#P < 0.05$ vs model group.

2.4 大鼠肾脏组织病理形态学改变

对照组大鼠肾脏的 HE 和 Masson 染色结果显示肾小管和肾小球结构正常, 基质细胞未见明显增生。模型组大鼠的肾脏显示炎症细胞浸润增加, 肾小管上皮细胞呈现明显纤维化和系膜间质增生。干扰素- $\alpha 1b$ 组大鼠的肾间质内纤维化水平和炎症细胞浸润明显减少, 组织形态基本正常, 表明干扰素- $\alpha 1b$ 能有效改善 IgA 肾病的肾脏损伤, 见图 3。

2.5 大鼠肾脏组织中 IgA 的沉积

实验结果显示, 对照组大鼠的肾脏组织中未观察到明显的 IgA 免疫复合物沉积, 而模型组大鼠的肾小球系膜区显示明显的 IgA 免疫复合物沉积。经干扰素- $\alpha 1b$ 治疗后, 大鼠的肾脏组织中 IgA 免疫复合物沉积显著减少, 见图 4。

2.6 大鼠肾组织 miRNA-141 表达水平

相较于对照组, 模型组大鼠 miRNA-141 的表达量显著降低 ($P < 0.001$)。干扰素- $\alpha 1b$ 组大鼠肾组织 miRNA-141 表达量明显上升 ($P < 0.01$), 见图 5。

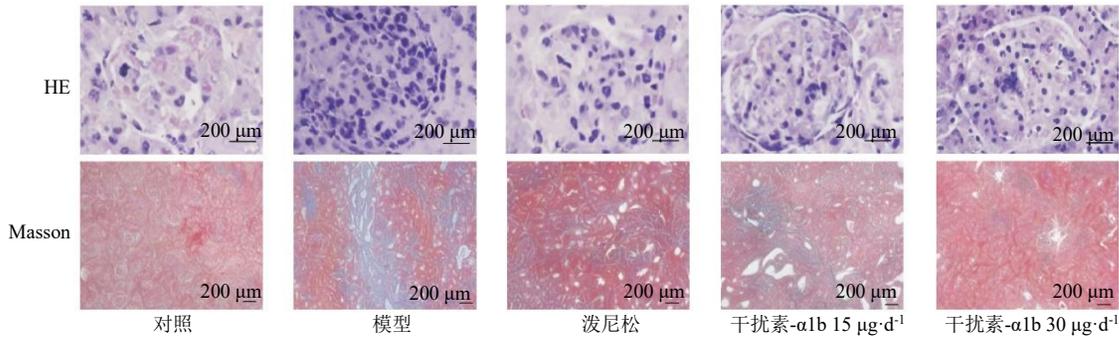


图 3 大鼠肾组织病理结果 (×200)

Fig. 3 Pathological results of renal tissue in rats (× 200)

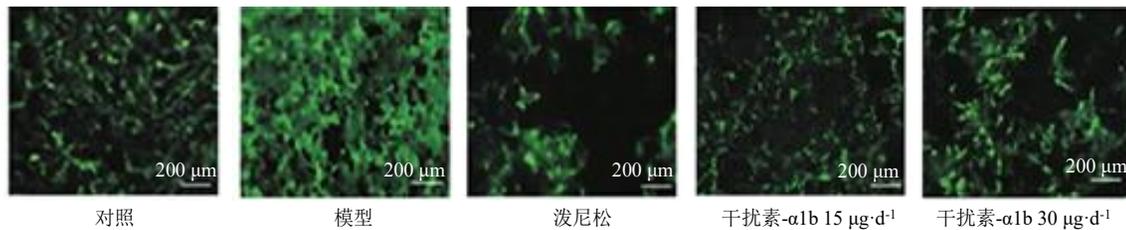
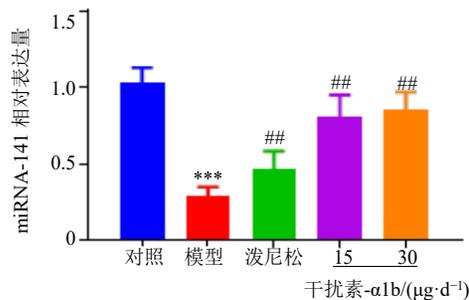


图 4 大鼠肾组织中 IgA 沉积结果 (×200)

Fig. 4 Results of IgA deposition in rat renal tissue (× 200)



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$.
*** $P < 0.001$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 5 各组大鼠肾组织中 miRNA-141 表达水平
($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 5 Expression level of miRNA-141 in renal tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

2.7 大鼠肾组织 ZEB1、SIP1、E-cadherin 蛋白表达水平

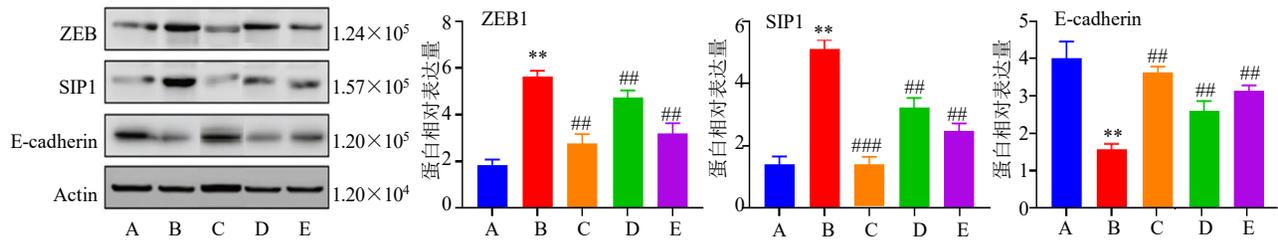
结果显示,与对照组相比,模型组 ZEB1 和 SIP1 蛋白相对表达量显著增加, E-cadherin 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比,干扰素- $\alpha 1b$ 组大鼠肾脏中 ZEB1 和 SIP1 蛋白相对表达量显著降低, E-cadherin 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.01$), 见图 6。

3 讨论

IgA 肾病是全球最为普遍的原发性慢性肾小球

疾病之一,通过肾脏活检可在肾小球系膜中检测到以 IgA1 为主或共主的免疫球蛋白沉积,从而进行确诊^[15]。IgA 肾病目前发病机制尚未明确,推测可能与遗传、环境因素、微生物感染等均有相关性^[16]。目前尚无特异性治疗方法,治疗主要集中于控制蛋白尿和血压,使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB),以及糖皮质激素和免疫抑制剂^[17]。因此,对 IgA 肾病发病机制深入了解和更多治疗药物的开发具有重要的临床价值。

干扰素- $\alpha 1b$ 作为一种广谱的免疫调节剂,在 IgA 肾病中的应用尚未有明确报道,特别是在调节肾上皮细胞 EMT 和纤维化方面。因此,本研究首先选择 MDCK 细胞,在体外实验中发现,干扰素- $\alpha 1b$ 显著上调了细胞中 miRNA-141 的表达,并抑制了下游的 ZEB1 和 SIP1 转录。这表明干扰素- $\alpha 1b$ 可能通过抑制肾上皮细胞的 EMT 来改善 IgA 肾病的病理进程。在此基础上,本研究建立了 IgA 肾病大鼠模型并进行了干扰素- $\alpha 1b$ 的药物治疗。实验结果显示,干扰素- $\alpha 1b$ 显著改善了肾功能,减少了炎症因子的释放、肾脏中 IgA 的沉积和病理损伤。进一步的作用机制分析表明,干扰素- $\alpha 1b$ 能诱导 IgA 肾病模型大鼠肾脏中 miRNA-141 的转录上调,从而降低了 ZEB1 和 SIP1 蛋白的表达水平,最终增加了 E-cadherin 的表达水平,抑制了肾小管上皮细胞的



A-对照, B-模型, C-泼尼松, D-干扰素- α 1b $15 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, E-干扰素- α 1b $30 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

A-control, B-model, C-prednisone, D-interferon- α 1b $15 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, e-interferon- α 1b $30 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$; ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group.

图 6 各组大鼠肾脏中 ZEB1、SIP1 和 E-cadherin 蛋白相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 6 Relative expression of ZEB1, SIP1 and E-cadherin protein in kidney of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

EMT 和纤维化。miR-141 可能在 IgA 肾病的进展中发挥重要作用, 并可能与 EMT 有关。miRNA-141 的下调促进了 ZEB1 和 SIP1 转录因子信号通路的激活, 导致 E-cadherin 的抑制, 从而促进肾脏 EMT, 进而可能是肾小管间质纤维化的主要原因, 加重了 IgA 肾病患者的肾脏损伤^[8, 18]。IgA 肾病患者血清中 miR-141 表达较高, 而肾脏中 miR-141 表达却较低。这与血清 miR-141 作为 IgA 肾病的诊断标志物相反, 暗示了可能存在血清 miR-141 高表达与其他组织释放有关的复杂机制, 需要进一步深入研究。本研究进一步证明了 miRNA 与 IgA 肾病的关系, 特别是肾脏中表达的 miR-141 在 IgA 肾病模型大鼠中可能具有保护作用。本研究表明, miR-141 表达降低与 EMT 过程中 E-cadherin 的抑制有关, 而 miR-141 表达升高则可以抑制 EMT 并潜在治疗肾脏纤维化, 可以推断 miR-141 具有肾脏保护作用。本研究还证实了 miR-141 通过抑制 E-cadherin 转录抑制因子 ZEB1 和 ZEB2 在 EMT 过程中的调节中具有关键作用。

综上所述, 干扰素- α 1b 通过上调肾脏组织中 miRNA-141 的表达, 抑制了 ZEB1/SIP1 信号通路的激活, 最终增加了 E-cadherin 的表达水平, 并抑制了肾小管上皮细胞的 EMT 和纤维化, 有效改善了肾脏功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Seikrit C, Rauen T, Floege J. IgA nephropathy [J]. *Nephrologie*, 2020, 15(6): 336-342.
 [2] D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome [J]. *Semin Nephrol*, 2004, 24(3): 179-196.

[3] Zhang Z, Zhang Y M, Zhang H. IgA nephropathy: A Chinese perspective [J]. *Glomerular Dis*, 2021, 2(1): 30-41.
 [4] Kloosterman W P, Plasterk R H A. The diverse functions of MicroRNAs in animal development and disease [J]. *Dev Cell*, 2006, 11(4): 441-450.
 [5] 孙婧, 沈颖. microRNA 在 IgA 肾病发病机制中的研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(22): 1754-1756.
 [6] Lorenzen J M, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(5): 286-294.
 [7] Koutsaki M, Spandidos D A, Zaravinos A. Epithelial-mesenchymal transition-associated miRNAs in ovarian carcinoma, with highlight on the miR-200 family: Prognostic value and prospective role in ovarian cancer therapeutics [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(2): 173-181.
 [8] Hu H, Wan Q, Cheng Y, et al. Expression of microRNA-141 in the urine, serum, and kidneys of patients with IgA nephropathy [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(9): 18239-18244.
 [9] Korpál M, Lee E S, Hu G H, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 14910-14914.
 [10] Chen L N, Shi M F, Deng Q M, et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon α 1b nebulization [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228391.
 [11] 林福玉, 刘金毅, 程永庆. 重组人干扰素 α 1b 抗新型冠状病毒的基础和临床研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(12): 1-7.
 [12] Liu Y, Ma J J, Yang Y Q, et al. Impact of interferon- α 1b (IFN- α 1b) on antitumor immune response: An

- interpretation of the promising therapeutic effect of IFN- α 1b on melanoma [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922790.
- [13] 李梦岚, 徐秀, 谭琴. 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 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(6): 952-956.
- [14] 于建军, 王慧, 员文静, 等. 白藜芦醇苷对 IgA 肾病大鼠炎性因子及肾功能的影响 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(3): 89-93.
- [15] Jennette J C. The Immunohistology of IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 1988, 12(5): 348-352.
- [16] 李明, 司美君, 蔡凤桃, 等. IgA 肾病研究的现状、问题与对策 [J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(1): 1-4.
- [17] 张嘉欣, 谢席胜. IgA 肾病治疗新进展 [J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7032-7041.
- [18] Wang G, Kwan B C H, Lai F M M, *et al*. Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(1): 98-103.

[责任编辑 高源]