

• 综述 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

microRNA与糖尿病肾病肾小管损伤关系的研究进展

杨榜源¹ 赵敏¹ 王明^{1,2}

¹南方医科大学珠江医院,广州 510282;²南方医科大学中医药学院,广州 510515

通信作者:王明,Email:wming1999@163.com

【摘要】 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的主要微血管病变之一,也是终末期肾衰竭的最主要原因,但尚缺乏有效的治疗手段。研究发现,肾小管损伤与DN中肾脏功能的恶化关系密切,而microRNA通过调节炎症反应、氧化应激、肾小管间质纤维化、抑制肾小管上皮细胞的衰老等多种调控机制参与了DN发展中的肾小管损伤过程。本文就microRNA参与DN肾小管损伤的病理生理过程作用机制做一综述,为今后DN的治疗提供参考。

【关键词】 糖尿病肾病;微RNAs;肾小管损伤

基金项目:国家自然科学基金(82074207);广东省自然科学基金(2021A1515011502);广东省科技创新战略专项资金项目(pdjh2021b0104)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.02.013

Research advances of relationship between microRNA and renal tubular injury in diabetic nephropathy

Yang Bang-yuan¹, Zhao Ming¹, Wang-Ming^{1,2}

¹Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; ²southern medical university, school of traditional chinese medicine, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Wang Ming, Email:wming1999@163.com

【Abstract】 As a major microvascular complication of diabetes, diabetic nephropathy (DN) is a major cause of end-stage renal failure. However, there is still a lack of effective treatment. Renal tubular injury has been closely correlated with a deterioration of renal function in DN. MicroRNA is probably involved in the process of renal tubular injury during DN by regulating inflammatory responses, oxidative stress, renal tubulointerstitial fibrosis and suppressing the senescence of renal tubular epithelial cells. This review summarized the pathophysiological mechanism of microRNA during renal tubular injury so as to provide therapeutic references for DN in the future.

【Key words】 Diabetic nephropathy; MicroRNAs; Renal tubular injury

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82074207); Natural Science Foundation of Guangdong Province(2021A1515011502); Special Funds for Guangdong Province Science and Technology Innovation Strategy of Guangdong Province(pdjh2021b0104)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.02.013

随着中国糖尿病患者人数不断增多,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)已超过肾小球肾炎相关的肾病,成为终末期肾衰竭的最主要原因^[1-2]。DN的发病机制尚不清楚,以往的研究多认为肾小球在DN的发病中起关键作用。但最新研究表明,在DN中,肾小管损伤可先于肾小球病变,在疾病早期即可出现^[3]。高糖条件下,近端小管损伤会导致严重的炎症、氧化应激、间质纤维化, microRNA(miRNA)通过多种调控机制参与了这些过程^[4-5]。深入了解其调控机制不

仅能够丰富人们对DN发病机制的认识,对DN的诊疗尤其早期诊疗亦具有重要的指导意义。现就miRNA在DN肾小管损伤的发生发展中的调控机制予以综述。

一、miRNA概述

miRNA是一类由21~25个核苷酸组成的序列保守的非编码单链RNA分子。miRNA通过与靶基因的mRNA的3'UTR区特异性结合后,诱导mRNA的切割或抑制mRNA的翻译,在转录后水平对基因表达起负性调控作用,从而调节

细胞的分化、增殖、凋亡和迁移等多种生物学活动,与众多疾病的发生发展密切相关。

二、miRNA 参与调节炎症反应介导的 DN 肾小管损伤

炎症反应是 DN 肾小管病变发生发展的重要原因之一。在 DN 的发生发展中,miRNA 主要通过调控炎症基因的表达、参与细胞因子的表达和释放、调节炎症细胞的趋化、调节肾小管上皮细胞的焦亡等多种机制参与调节炎症反应介导的肾小管损伤。

1. 促进炎症反应的 miRNA Yi 等^[6]研究发现,2 型糖尿病合并蛋白尿患者的外周血单个核细胞和肾小管上皮细胞上维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)表达减少。通过体外实验进一步证明,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过上调 miR-346 表达抑制 VDR;而当 miR-346 被抑制时,TNF- α 不再抑制 VDR 表达。VDR 下调导致包括 TNF- α 在内的促炎细胞因子过度产生,TNF- α 通过上调 miR-346,进一步下调 VDR,形成恶性循环。Jia 等^[7]的研究发现,糖尿病小鼠肾组织中 M1 巨噬细胞相关标志物随着 DN 的进展而增加,并通过体外实验证明,人血清白蛋白诱导的肾小管上皮细胞细胞外囊泡中 miR-199a-5p 通过靶向 Klotho/Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)通路促进 M1 巨噬细胞表型,从而促进炎症反应和肾纤维化。此外,体内和体外实验均证实,长链非编码 RNA 尿路上皮癌相关基因 1 可以通过靶向抑制 miR-206 的表达,直接发挥抗细胞因子的作用,最终抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞的炎症反应和凋亡^[8]。

2. 抑制炎症反应的 miRNA 单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 是一种趋化因子,可以招募巨噬细胞到炎症部位。Yang 等^[9]研究发现,在 DN 患者肾组织样本中 miR-374a 的表达下调而 MCP-1 的表达上调。通过生物信息学分析和体外实验证明,在高糖或高渗培养的人肾小管上皮细胞 HK-2 细胞系中,miR-374a 能通过负调控 MCP-1 的表达来抑制炎症反应。

TLR4 是核因子 κ B 信号通路的重要调节者,在高血糖时调节肾小管上皮细胞的炎症反应、氧化应激和凋亡^[10-11]。Su 等^[12]观察到 DN 患者肾组织及外周血中 miR-140-5p 的表达明显下调,且 miR-140-5p 水平与蛋白尿程度呈负相关。进一步研究证明,过表达 miR140-5p 通过抑制 TLR4/核因子 κ B 信号通路抑制高糖诱导的 HK-2 细胞的凋亡、活性氧生成和炎症反应。

细胞焦亡是一种受 NLRP3 炎症体调控,由 caspase-1 介导炎症细胞程序性死亡方式^[13]。Li 等^[14]发现,在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠和高糖处理的 HK-2 细胞中,长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)的表达显著增加,miR-23c 的表达显著降低,导致其靶基因 ELAVL1 的表达上调,进而增加其下游蛋白 NLRP3 的表达,最终导致细胞焦亡。相反,下调 MALAT1 或上调 miR-23c 的表达可抑制 HK-2 细胞的焦亡。此外,miR-506-3p 过表达也能抑制高糖

诱导的 HK-2 细胞的炎症、氧化应激和焦亡,而干扰 KCNQ1OT1 可以促进 miR-506-3p 的表达,抑制高糖诱导的 HK-2 细胞的炎症、氧化应激和焦亡^[15]。

此外,Lyu 等^[16]发现,高糖诱导的 HK-2 细胞中 miR-34b 的表达明显降低,而过表达 miR-34b 可能通过 IL-6R/JAK2/STAT3 途径抑制高糖处理的 HK-2 细胞凋亡及 TNF- α 、IL-1b、IL-6 和 caspase-3 的表达水平,从而减轻炎症反应和细胞凋亡。

三、miRNA 参与调节氧化应激介导的 DN 肾小管损伤

多种发病机制可以通过诱导线粒体氧化磷酸化,产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),造成 DN 的肾小管损伤。在 DN 中,氧化应激可以诱导肾小管间质纤维化、间质炎症发生和肾小管细胞衰老、凋亡,而抑制氧化应激能缓解肾小管损伤。miRNA 可以通过促进或抑制氧化应激、抑制氧化应激诱导的细胞凋亡等参与调节氧化应激介导的 DN 肾小管损伤。

1. miRNA 促进氧化应激介导的 DN 肾小管损伤 高糖诱导的 HK-2 细胞中,miRNA-125b 和 miR-148b 的表达上调,分别通过靶向抑制血管紧张素转换酶 2、AMPK α 的表达,促进 ROS 生成,活化线粒体凋亡途径,促进 HK-2 细胞的损伤和凋亡^[17-18]。

2. miRNA 抑制氧化应激介导的 DN 肾小管损伤 Li 等^[19]研究发现,DN 患者的肾活检组织中 miR-25 的表达显著下调,人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达上调,且高糖处理后 HK-2 细胞中 miR-25 的表达呈时间依赖性降低。通过生物信息学分析、荧光素酶检测及体外实验进一步证明,过表达 miR-25 通过靶向激活 PTEN/AKT 通路减少 ROS 的产生,降低 caspase-3 活性,从而减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞氧化应激和凋亡。

3. 氧化应激诱导 miRNA 促进 DN 肾小管上皮细胞凋亡 Xiao 等^[20]通过体内外实验证明,氧化应激通过上调 miR-135b 的表达,促进 HK-2 细胞凋亡,而 miR-135b 促进 HK-2 细胞的凋亡的作用可能通过调节骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)的表达实现。

四、miRNA 参与调节肾小管间质纤维化

肾小管间质纤维化是导致终末期肾病的重要病理基础,随着研究深入,人们对 miRNA 在糖尿病肾小管间质纤维化中的作用机制进行了更多研究。

1. 促进肾小管间质纤维化的 miRNA 转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是 DN 发生发展过程中重要的促纤维化细胞因子。上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)则在维持正常上皮细胞形态和细胞黏附中起重要作用,其表达下调是肾小管发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)的重要标志。多种 miRNA 通过调节 TGF- β 1 的表达参与肾小管间质纤维化。彭君等^[21]发现,高糖培养的 HK-2 细胞中,miR-27a-3p 显著升高,靶向抑制核转录共抑制因子(ski-related novel protein N,

SnoN) 表达, 进而通过下调 TGF- β 1 和上调 p-Smad2 失活 TGF- β 1 信号通路, 下调 E-cadherin 的表达、上调 N-cadherin 的表达, 从而促进 HK-2 细胞 EMT。而张黎黎等^[22]发现, 2 型糖尿病合并肾纤维化患者的肾组织和高糖处理的 HK-2 细胞中, miR-10b 的表达显著上调。深入研究证明, miR-10b 可以通过靶向抑制 Kruppel 样转录因子 10 表达而激活 TGF- β / Smad3 通路, 从而促进高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT 的发生。王晓妮等^[23]则通过体外实验证明, 抑制 miR-138-5p 的表达可通过靶向上调 HOXA13 的表达, 进而提高 BMP-7 表达水平, 增强其对 TGF- β 1 信号通路的抑制作用, 最终抑制高糖诱导的 HK-2 细胞 EMT 的进展。此外, Zhang 等^[24]发现抑制 miR-135a 可通过 Notch 途径减轻糖尿病大鼠肾脏纤维化。Jia 等^[25]则通过体外实验证明, miR-4756 以 Sestrin2 依赖的方式调节 HK-2 细胞的 EMT 和内质网应激。

2. 抑制肾小管间质纤维化的 miRNA 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是 ECM 合成的强大诱导剂, 参与 DN 肾纤维化的发生和发展。Wang 等^[26]发现 miR-30c 表达的降低可能通过靶向调控 CTGF 的表达而参与 DN 的发病。而 Zheng 等^[27]研究证明, miR-26a 和 miR-30c 均靶向 CTGF。而过表达 miR-26a 和 miR-30c 协同下调 CTGF 表达, 从而减轻肾小管上皮细胞 EMT。同时靶向 miR-26a 和 miR-30c 或可为 DN 的治疗提供新思路。Snail 是一种有效的 EMT 诱导物。Zheng 等还发现, miR-30c 靶向 Snail 家族锌指蛋白 1(Snail1)。此外, miR-30b-5p 和 miR-153 可能通过靶向调控 Snail 的表达而参与 HK-2 细胞 EMT^[28-29]。

神经胶质瘤致病相关蛋白 2、高迁移率族蛋白 A2 可能也参与 DN 肾纤维化过程。Zhao 等^[30]通过体内实验证明, DN 中, miR-30e 可以通过靶向抑制神经胶质瘤致病相关蛋白 2 的表达, 促进肾小管上皮细胞增殖, 抑制 EMT, 从而避免肾纤维化。Liu 等^[31]则证明, miR-23b 通过靶向调控高迁移率族蛋白 A2 抑制 PI3K-AKT 信号通路的激活, 进而抑制高糖诱导的 EMT。此外, Sun 等^[32]发现, miR-15a 对 AP4 表达的抑制作用减弱可能促进了高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT。

Zhang 等^[33]通过体外实验证明, HG 条件下长非编码 RNA LUCAT1 水平升高, 而 miR-199a-5p 水平降低, 可诱导细胞中的 EMT, 但 LUCAT1 敲低或 miR-199a-5p 过表达均可减轻 EMT, 且均抑制了 HG 诱导的 SMAD3 磷酸化。LUCAT1 可能通过使 miR-199a-5p 海绵化而通过 ZEB1 促进 HG 诱导的 EMT。

3. 其他 miRNA 对 miR-21、miR-192、miR-215 在肾小管间质纤维化过程中作用的存在不同的报道。该现象可能是实验条件不同的结果, 提示这些 miRNA 可能在 DN 进展的不同阶段中可能起不同作用, 也可能还通过多种途径参与肾纤维化的发生和进展。

Liu 等^[34]研究发现, BMP-7 在体内通过下调 miR-21、上调 Smad7 和抑制 TGF- β 1/Smad3 信号转导途径参与 DN

的抗纤维化过程。但林莉等^[35]发现, 在体内外高糖环境下, miR-21 的表达降低, 而过表达 miR-21 在可以抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞的增殖, 抑制 Smad7、Smad2、Smad3 蛋白的表达, 缓解 DN 的进展。结合两项研究中截然不同的结果, 目前考虑可能 miR-21 在 DN 进展的不同阶段中可能起不同作用, 除了靶向调节 Smad7, 可能还通过其他途径参与肾纤维化的发生和进展。

Exendin-4 是一种长效胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物, 已用于治疗 2 型糖尿病。Jia 等^[36]证明在高糖诱导的 HK-2 细胞中, exendin-4 抑制 miR-192 向正常细胞的转移, 从而抑制胰高血糖素样肽-1 受体的下调, 进而减轻肾纤维化。然而, Wang 等^[37]发现在 TGF- β 诱导的大鼠肾小管上皮细胞中, 通过下调 miR-192 及 miR-215 的表达, 上调 E-cadherin 的阻遏蛋白 ZEB2, 最终促进 EMT。但是, CTGF 可增加 miR-192/215 水平, 导致 ZEB2 减少, 从而增加 E-cadherin 表达, 从而抑制 EMT。Krupa 等^[38]发现, DN 患者肾组织中 miR-192 明显下降, 且与肾小管间质纤维化相关。TGF- β 诱导的人肾小管上皮细胞中, miR-192 表达下降, 而过表达 miR-192 则会抑制阻遏蛋白 ZEB1、ZEB2, 对抗 TGF- β /CTGF 介导的 E-cadherin 表达下调, 进而抑制 EMT。上述研究结果提示 TGF- β 可能更主要通过非 CTGF 依赖的途径调控 miR-192 及 miR-215 表达, 深入探索该机制可能有助于找到更有效的治疗靶点。

五、miRNA 参与抑制 DN 中肾小管上皮细胞的衰老

许多疾病的发生和发展可以诱导细胞衰老, 同时衰老的细胞还可以进一步加速疾病发展^[39]。体内实验证明, 高血糖可以通过钠-葡萄糖共转运蛋白 2 和 p21 依赖的途径引起肾小管上皮细胞衰老^[40]。但钠-葡萄糖共转运蛋白 2 和 p21 在糖尿病诱导的肾脏衰老中的作用机制尚不明确。此外, 还需要进一步的研究来确定衰老在疾病进展中的作用。Jiang 等^[41]研究发现, 盲肌样蛋白 1 可以与 miR-130a-3p 特异性结合, 从而提高 miR-130a-3p 的稳定性, 延长其半衰期; miR-130a-3p 与 STAT3 的 mRNA 3' UTR 结合, 负调控其表达, 从而延缓高糖条件下肾小管上皮细胞的衰老。此外, 二甲双胍 (200 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可上调 db/db 小鼠盲肌样蛋白 1 和 miR-130a-3p 的表达, 降低 STAT3 的表达, 降低高糖诱导的肾小管上皮细胞衰老相关基因 P21 的表达, 从而延缓 DN 中肾小管上皮细胞的衰老。

六、其他促进高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡的 miRNA

在高糖诱导的 HK-2 细胞中 miR-27a、miR-324-3p、miR-503 的表达均明显上调, 促进 HK-2 细胞凋亡。其中, 长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录本 5 可能是 miR-27a 的上游调控因子。此外, 高糖状态下的肾小管损伤有一部分是渗透压的作用^[42-44]。

七、展望

DN 发生在高达 50% 的糖尿病患者中, 是糖尿病患者的主要死因之一, 目前尚无有效的治疗方法^[45]。越来越多研究

表明,肾小管结构与功能改变在 DN 发病机制中具有重要地位。miRNA 与糖尿病肾小管损伤间关系密切,对其关系的深入研究大大丰富了 DN 发生的分子机制,基于 miRNA 的靶向治疗药物可以为 DN 的治疗提供新思路,将来有望应用于 DN 的治疗。此外,miRNA 在尿液与血液中均有特异性表达,且标本易得、检测方便,在 DN 的早期诊断、观察疾病进展、判断预后等方面也有很大潜力。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang LX, Long JY, Jiang WS, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [2] Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [3] KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150.
- [4] Lu ZY, Liu N, Wang F. Epigenetic regulations in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 7805058. DOI: 10.1155/2017/7805058.
- [5] Delić D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary exosomal miRNA signature in type II diabetic nephropathy patients[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150154. DOI: 10.1371/journal.pone.0150154.
- [6] Yi B, Huang J, Zhang W, et al. Vitamin D receptor down-regulation is associated with severity of albuminuria in type 2 diabetes patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4395-4404. DOI: 10.1210/jc.2016-1516.
- [7] Jia YJ, Zheng ZJ, Xue M, et al. Extracellular vesicles from albumin-induced tubular epithelial cells promote the M1 macrophage phenotype by targeting klotho[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8): 1452-1466. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.05.019.
- [8] Yu R, Zhang Y, Lu Z, et al. Long-chain non-coding RNA UCA1 inhibits renal tubular epithelial cell apoptosis by targeting miRNA-206 in diabetic nephropathy[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022 Feb; 128(1): 231-239. DOI: 10.1080/13813455.2019.1673431.
- [9] Yang ZJ, Guo ZS, Dong J, et al. miR-374a regulates inflammatory response in diabetic nephropathy by targeting MCP-1 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 900. DOI: 10.3389/fphar.2018.00900.
- [10] Yuan SG, Liu XM, Zhu XJ, et al. The role of TLR4 on PGC-1 α -mediated oxidative stress in tubular cell in diabetic kidney disease[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6296802. DOI: 10.1155/2018/6296802.
- [11] Shen J, Liu L, Zhang FC, et al. LncRNA TapSAKI promotes inflammation injury in HK-2 cells and urine derived Sepsis-induced kidney injury[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5): 839-848. DOI: 10.1111/jphp.13049.
- [12] Su J, Ren J, Chen HY, et al. microRNA-140-5p ameliorates the high glucose-induced apoptosis and inflammation through suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway in human renal tubular epithelial cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20192384. DOI: 10.1042/bsr20192384.
- [13] Jorgensen I, Zhang Y, Krantz BA, et al. Pyroptosis triggers pore-induced intracellular traps (PITs) that capture bacteria and lead to their clearance by efferocytosis[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10): 2113-2128. DOI: 10.1084/jem.20151613.
- [14] Li X, Zeng L, Cao CW, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2): 327-335. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.12.006.
- [15] Zhu B, Cheng XB, Jiang YL, et al. Silencing of KCNQ1OT1 decreases oxidative stress and pyroptosis of renal tubular epithelial cells[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 365-375. DOI: 10.2147/DMSO.S225791.
- [16] Lyu N, Li CQ, Liu X, et al. miR-34b alleviates high glucose-induced inflammation and apoptosis in human HK-2 cells via IL-6R/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8142-8151. DOI: 10.12659/MSM.917128.
- [17] Huang YF, Zhang Y, Liu CX, et al. microRNA-125b contributes to high glucose-induced reactive oxygen species generation and apoptosis in HK-2 renal tubular epithelial cells by targeting angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4055-4062.
- [18] 杨莹, 范秋灵, 李露露, 等. miRNA-148b 靶向 AMPK α 1 通过氧化应激介导高糖诱导的人肾小管上皮细胞凋亡[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(1): 43-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.01.007.
Yang Y, Fan QL, Li LL, et al. MiRNA-148b targeted AMPK α 1 mediates high glucose-induced apoptosis in human renal tubular epithelial cells via oxidative stress[J]. *Chin J Nephrol*, 2019(1): 43-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.01.007.
- [19] Li HC, Zhu XG, Zhang JW, et al. microRNA-25 inhibits high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via PTEN/AKT pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 471-479. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.019.
- [20] Xiao L, Luo D, Pi P, et al. Up-regulation of miR-135b expression induced by oxidative stress promotes the apoptosis of renal tubular epithelial cells under high glucose condition[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(8): 1410-1419. DOI: 10.1111/1440-1681.13323.
- [21] 彭君, 彭家清, 秦鹏, 等. miR-27a-3p 靶向 SnoN 抑制高糖诱导的人近端肾小管上皮细胞 EMT 的作用[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(1): 45-51. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200009.
Peng J, Peng JQ, Qin P, et al. miR-27a-3p inhibits EMT in high glucose-induced human proximal tubular epithelial cells by targeting SnoN[J]. *Immunol J*, 2020, 36(1): 45-51. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200009.
- [22] 张黎黎, 吕军, 杨荟, 等. miR-10b 通过下调 KLF10 促进高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7): 1254-1260. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.07.017.
Zhang LL, Lyu J, Yang H, et al. miR-10b promotes high glucose-stimulated epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells by repressing KLF10 expression[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(7): 1254-1260. DOI: 10.3969/j.issn.

- 1000-4718. 2019. 07. 017.
- [23] 王晓妮,朱兵,陈卓玥,等. miR-138-5p对高糖诱导的人肾小管上皮细胞间充质转化的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(1):64-68. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2018.01.014. Wang XN, Zhu B, Chen ZY, et al. Effect of miR-138-5p on the high glucose induced epithelial to mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. Chin J Diabetes, 2018, 26(1):64-68. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2018.01.014.
- [24] Zhang LY, Wang Y, Yang YR, et al. miR-135a regulates renal fibrosis in rats with diabetic kidney disease through the Notch pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4):1979-1987. DOI:10.26355/eurrev_202002_20375.
- [25] Jia Y, Zheng Z, Yang Y, et al. miR-4756 promotes albumin-induced renal tubular epithelial cell epithelial-to-mesenchymal transition and endoplasmic Reticulum stress via targeting Sestrin2 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3):2905-2915. DOI:10.1002/jcp.27107.
- [26] Wang JY, Duan LJ, Guo TK, et al. Downregulation of miR-30c promotes renal fibrosis by target CTGF in diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(3):406-414. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.011.
- [27] Zheng ZJ, Guan MP, Jia YJ, et al. The coordinated roles of miR-26a and miR-30c in regulating TGF β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2016, 6:37492. DOI:10.1038/srep37492.
- [28] 王彦哲,王筱霞,汪年松. miR-30b/Snail调控糖尿病肾病肾小管上皮细胞EMT[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(4):288-291, 377. Wang YZ, Wang XX, Wang NS. The role of miR-30b/snail in EMT of DN renal tubular epithelial cells[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2017, 18(4):288-291, 377.
- [29] 王筱霞,姜珍珍,汪年松,等. 下调miR-153促进高糖诱导的肾小管上皮细胞-间充质转化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10):850-854, 941. Wang XX, Jiang ZZ, Wang NS, et al. Down-regulation of miR-153 contributes to high glucose-mediated renal tubule EMT[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2013, 14(10):850-854, 941.
- [30] Zhao D, Jia J, Shao H. miR-30e targets GLIPR-2 to modulate diabetic nephropathy: *in vitro* and *in vivo* experiments[J]. J Mol Endocrinol, 2017, 59(2):181-190. DOI:10.1530/jme-17-0083.
- [31] Liu HF, Wang XH, Liu SF, et al. Effects and mechanism of miR-23b on glucose-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 70:149-160. DOI:10.1016/j.biocel.2015.11.016.
- [32] Sun TL, Yang J, Dong WP, et al. Down-regulated miR-15a mediates the epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells promoted by high glucose[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 78(8):1363-1370. DOI:10.1080/09168451.2014.936345.
- [33] Zhang LC, Wei ZB, Tang SF. Knockdown of the long noncoding RNA LUCAT1 inhibits high-glucose-induced epithelial-mesenchymal transition through the miR-199a-5p-ZEB1 axis in human renal tubular epithelial cells[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:8895003. DOI:10.1155/2020/8895003.
- [34] Liu LL, Wang YY, Yan R, et al. BMP-7 inhibits renal fibrosis in diabetic nephropathy via miR-21 downregulation[J]. Life Sci, 2019, 238:116957. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116957.
- [35] 林莉. miRNA-21对大鼠糖尿病肾病TGF- β /Smad信号通路的调控机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014. Lin L. The study of regulating mechanism of miRNA-21 on the TGF- β /smad signaling passageway of SD rats in diabetic nephropathy [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [36] Jia YJ, Zheng ZJ, Guan MP, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(5):1-13. DOI:10.1038/s12276-018-0084-3.
- [37] Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta[J]. Diabetes, 2010, 59(7):1794-1802. DOI:10.2337/db09-1736.
- [38] Krupa A, Jenkins R, Luo DD, et al. Loss of microRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3):438-447. DOI:10.1681/ASN.2009050530.
- [39] Sturmlechner I, Durik M, Sieben CJ, et al. Cellular senescence in renal ageing and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(2):77-89. DOI:10.1038/nrneph.2016.183.
- [40] Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, et al. Hyperglycemia causes cellular senescence via a SGLT2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(5):604-611. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.05.010.
- [41] Jiang X, Ruan XL, Xue YX, et al. Metformin reduces the senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy via the MBNL1/miR-130a-3p/STAT3 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:8708236. DOI:10.1155/2020/8708236.
- [42] Lyu LN, Li DD, Tian FQ, et al. Silence of lncRNA GAS5 alleviates high glucose toxicity to human renal tubular epithelial HK-2 cells through regulation of miR-27a[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):2205-2212. DOI:10.1080/21691401.2019.1616552.
- [43] 邹美娜,贾懿劼,郑宗基,等. 微RNA-324-3p对高糖条件下人肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2):126-131. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.008. Zou MN, Jia YJ, Zheng ZJ, et al. Effects of microRNA-324-3p on high-glucose induced apoptosis of human renal tubular epithelial cells[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2019, 11(2):126-131. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.008.
- [44] 曹旭,刘佳,范秋灵,等. 微RNA-503通过靶向调控Bcl-2介导高糖诱导的人肾小管上皮细胞凋亡[J]. 中华肾脏病杂志, 2017(6):447-452. Cao X, Liu J, Fan QL, et al. MicroRNA-503 regulates high-glucose induced apoptosis of renal tubular epithelial cells by targeting Bcl-2[J]. Chin J Nephrol, 2017(6):447-452.
- [45] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(S1):3-15. DOI:10.1111/dom.14007. .