

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.009

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.009

miR-155在肾结石患者血清和尿液中的表达及其临床意义

胡洋洋^{1,2}, 李妍², 李伟¹, 牛晓振¹, 彭波^{1,2}, 刘敏^{1,2}

(1. 同济大学上海市第十人民医院泌尿外科, 上海 200072; 2. 南京医科大学第一临床学院, 南京 210000)

[摘要] 目的: 血液和尿液中的miRNAs可能存在一种潜在的无创的能够预测慢性肾脏疾病的生物学标志物, 在本研究中, 我们将会研究肾结石患者血清和尿液中miR-155的表达水平。方法: 选取2011年8月~2012年8月间同济大学上海市第十人民医院泌尿外科收治的60例肾结石患者, 以同期50例健康体检者作为对照, 应用实时荧光定量PCR技术检测并比较肾结石患者和健康体检者血清和尿液miR-155的表达水平。同时计算出肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration, eGFR), 通过简单的回归分析, 分析miR-155/eGFR及miR-155/CRP表达水平之间的相关关系。结果: 肾结石患者血清和尿液miR-155的表达水平均显著高于对照组。eGFR与尿液中miR-155的表达水平呈负相关; CRP与尿液中miR-155的表达水平呈正相关。尿液中miR-155的表达水平同白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的表达水平呈负相关, 但同正常T细胞表达分泌的活性调节因子(regulated upon activation normal T-cell expression and secreted, RANTES)的表达水平呈正相关。结论: 肾结石患者血清和尿液中miR-155的表达水平明显升高, miR-155表达水平的上调与eGFR下降和CRP升高有关。我们的研究表明miR-155通过调节炎症因子表达在肾结石的病理生理学中扮演重要的角色, 有可能成为预测肾结石发病的生物学标志物。

[关键词] 肾结石; miR-155; 炎症因子

Expression and its clinical significance of miR-155 in serum and urine from patients with nephrolithiasis

HU Yangyang^{1,2}, LI Yan², LI Wei¹, NIU Xiaozhen¹, PENG Bo^{1,2}, LIU Min^{1,2}

(1. Department of Urology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072; 2. Department of First Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

Abstract **Objective:** There may be a potential noninvasive biomarker in miRNAs of both serum and urine, which could predict the chronic kidney disease. In the present study, we will investigate the expression of miR-155 in serum and urine of nephrolithiasis and its clinical significance. **Methods:** Collected 60 cases blood and urine specimens of patients with nephrolithiasis from August 2011 to August 2012, and collected 50 cases blood and urine specimens of healthy volunteers in comparison. Real time quantity PCR was used to detect the expression of miR-155 in those specimens, and we compare the levels of miR-155 of nephrolithiasis and controls. Estimated glomerular filtration (eGFR) was calculated at the same time, then analyzed the correlations of miR-155/eGFR

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-18

通信作者 (Corresponding author): 刘敏, Email: kidneyliu@vip.163.com

and miR-155/CRP levels by simple regression analysis. **Results:** The expression levels of miR-155 in serum and urine were significance higher in patients with nephrolithiasis than controls. The miR-155 levels inversely correlated with eGFR, and positively correlated with CRP. The urinary miR-155 levels significantly and inversely correlated with urinary interleukin(IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α levels, but significantly and positively correlated with regulated upon activation, normal T-cell expression, and secreted (RANTES) levels. **Conclusion:** The expression levels of miR-155 in serum and urine of nephrolithiasis patients were significantly elevated, and the elevated levels of miR-155 were correlated with the decrease of eGFR and increase of CRP. Our study suggests miR-155 may play an important role in the pathophysiology of nephrolithiasis, which may be used as a potential predictive biomarker of nephrolithiasis.

Keywords nephrolithiasis; miR-155; inflammatory cytokine

肾结石是泌尿外科的一种常见疾病, 世界范围内的发病率为5%~8%^[1]。但肾结石具体的诱因和病因仍然不明确。肾结石发病的危险因素包括遗传、年龄、性别、地理位置、季节性因素、饮食和职业等^[2]。由于缺乏可以特异性预测肾结石的生物学标志物, 很多患者在出现肾绞痛和血尿等严重的临床症状后才被诊断。目前肾结石迫切需要一种能够帮助早期诊断、治疗以及监测的生物学标志物。

Jonassen等^[3]最近提出免疫应答的激活可能是肾结石的一个潜在发病机制, 但没有明确阐述。微小RNA家族(miRNAs)是一类包含21~23个核苷酸的单链非编码RNA, miRNAs通过减少或阻止信使RNA(mRNA)的转录从而在转录水平调节基因表达, 在很多生理和病理过程中起到重要的作用^[4-5]。目前已经发现很多种miRNAs, 尤其是miR-155, 可以在淋巴细胞和骨髓细胞的形成和功能的很多步骤中起到调节作用^[6-7]。

miRNA在肾结石发病机制中的作用仍然不明确。先前的一项研究运用miRNA基因芯片检测技术揭示了肾结石患者肾内多种miRNA调节异常^[8]。我们之前做过的研究显示肾结石患者肾内与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)有关的蛋白质(TWIST, E-cadherin)的表达水平与疾病严重程度和肾功能恶化程度有关^[9], 也有文献^[10]报道慢性肾脏疾病患者尿液中与EMT相关的miRNA(miR-200a, miR-200b, miR-429)表达减少, 且减少的程度与疾病严重程度有关。研究^[11]证实miR-155在慢性肾脏疾病(与炎症相关通路的激活、纤维化、细胞外基质堆积、内皮功能障碍)的发病机制中起到重要的作用, 且到目前为止, 还没有关于肾结石患者尿液中miRNAs表达水平检测的研究, 故我们将miR-155作为研究对象。在本

研究中, 我们将比较肾结石患者和健康对照之间血清和尿液中miR-155的表达水平。

1 材料与方法

1.1 研究对象

肾结石组选取了60位同济大学上海市第十人民医院2011年8月~2012年8月期间被诊断为肾结石的患者, 所有病人都是经过超声和影像学检查确诊。通过手术、体外震波碎石或服用药物自排获取的结石样本都要运用红外光谱仪进行结石成分分析^[12]。所有患者每2个月随访一次, 随访总时间不少于1年, 每次随访都要评估患者的肾功能。正常对照组选取了50位同时期来同济大学上海市第十人民医院进行健康体检者, 对照组均没有肾结石的病史, 且通过尿路平片和超声检查排除泌尿系结石存在。所有研究对象根据个人病史和实验室检查严格排除尿路感染、肾衰竭、慢性腹泻、痛风、肾小管性酸中毒、自身免疫性疾病、原发和继发性甲状旁腺机能亢进、肿瘤等疾病。本研究经同济大学上海市第十人民医院伦理机构审查委员会批准, 参与者均签署知情同意书。

1.2 标本收集和分析

有文献报道肾鹿角形结石形成与肾小球滤过率估算值(eGFR)有关, 我们检测每位肾结石患者的血肌酐(serum creatinine, Cr)值, 运用下列方程计算出eGFR^[13]:

$$eGFR(\text{ mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times Cr - 1.094 \times \text{age} - 0.287(\text{男性}),$$

$$eGFR(\text{ mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times Cr - 1.094 \times \text{age} - 0.287 \times 0.739(\text{女性}).$$

在受试者的允许下抽取3 mL血液, 并在4 h内

在室温下经2 000 g离心10 min分离出血清,将血清标本转移至含核糖核酸酶(ribonuclease, RNase)抑制剂的离心管中-80 ℃保存。首先收集100 mL晨尿作为尿液标本用于实验,再计算24 h尿量;尿液标本立即低温离心(4 ℃, 3 000 × g, 30 min)弃上清,将沉淀物加入10 mL PBS洗涤后,再次离心弃上清,将余下的尿液沉淀物转移至1.5 mL离心管中作RNA抽取。

总RNA抽取利用Trizol-氯仿法进行,参照Trizol试剂盒说明书(Invitrogen, 美国)。在上述含血清和尿液沉淀标本的离心管中加入1 mL Trizol,室温下放置10 min后加入氯仿0.2 mL,在手中用力震荡15 s,室温下放置10 min后离心(4 ℃, 12 000 × g, 15 min);收集上层水相于一新1.5 mL离心管中,弃沉淀管,加入异丙醇0.5 mL,在室温下放置10 min后离心(4 ℃, 12 000 × g, 10 min),弃上清,离心管底部白色沉淀物即为RNA;加入1 mL 75%乙醇后离心(4 ℃, 7 500 × g, 5 min),弃上清,让沉淀的RNA在室温下自然干燥10 min,用Rnase-free水溶解RNA沉淀。

通过逆转录过程得cDNA,过程严格参照TaqMan MiRNA Reverse Transcription Kit说明书和High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit说明书(Applied Biosystems, Foster City, 美国)。miRNA的逆转录:取总RNA 0.5 μg进行逆转录反应,反应体系还包括1 μL特异引物、0.05 μL 100 mM dNTPs、0.5 μL 10 × reverse transcription buffer、0.33 μL MultiScribe Reverse Transcriptase、0.66 μL RNase inhibitor、DEPC水补至5 μL,反应条件:16 ℃, 30 min; 42 ℃, 30 min; 85 ℃, 5 min。mRNA的逆转录:反应体系包含3 μg总RNA、2 μL特异引物、0.8 μL 100 mM dNTPs、2 μL 10 × reverse transcription buffer、1 μL MultiScribe Reverse Transcriptase、1 μL RNase inhibitor、DEPC水补至20 μL,反应条件:25 ℃, 10 min; 37 ℃, 120 min; 85 ℃, 5 min。

尿液中白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、正常T细胞表达分泌的活性调节因子(RANTES)的表达水平采用ELISA法检测,ELISA试剂盒购自 $\bar{x} \pm s$ 美国R&D公司,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,于450 nm波长处测定含量,每组实验重复3次。

血清和尿液中miR-155的表达水平通过实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-QPCR)检测,针对不同cDNA设计合成上、下游TaqMan引物及探针(Applied Biosystems, Foster City, 美国)。反应体系:2.5 μL universal master mix、0.25 μL引物及探针、0.33 μL cDNA、DEPC水补至5 μL,每个样本重复3次;反应条件:50 ℃, 2 min; 95 ℃, 10 min;

随后95 ℃, 15 s和60 ℃, 1 min,进行40个循环。β-葡萄糖醛酸酶(β-glucuronidase, GUSB)和RNU48分别作为测定mRNA和miRNA表达的管家基因^[14-15]。结果使用Sequence Detection Software version 2.3进行分析。为了比较样本中各指标表达水平间的差异,使用 $\Delta\Delta$ CT法计算相对表达定量。

1.3 统计学处理

数据中符合正态分布的用均数±标准差表示,其他数据用中位数和四分位数间距(interquartile range, IQR)表示。由于基因表达水平变异较大,故采用非参数统计方法。组与组之间基因表达的比较使用Mann-Whitney 检验,基因表达水平与临床参数之间的相关性使用Spearman相关分析。数据分析使用SPSS13.0统计软件包, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

本研究包括60位肾结石患者作为病例组和50位正常人作为健康对照组。病例组和对照组的平均年龄分别为46.5±14.2和44.6±12.8,男性/女性的比例分别为37/23和35/15。肾结石中草酸钙结石和磷酸钙结石最常见,约占83%。病例组和对照组的人口统计学资料和临床数据间没有明显差异,详见表1。

表1 肾结石组和健康对照组的基本资料

Table 1 General characteristics of nephrolithiasis patients and healthy controls

参数	肾结石组 (n=60)	健康对照组 (n=50)
年龄 / 岁	46.5 ± 14.2	44.6 ± 12.8
性别 (男 / 女)	37/23	35/15
体重 / kg	61.65 ± 10.86	64.84 ± 10.52
身高 / m	1.69 ± 0.09	1.71 ± 0.08
尿量 / mL·(24 h) ⁻¹	1 456 ± 530.8	1 162 ± 495.6
比重	1 020 ± 7.6	1 022 ± 8.2
尿肌酐 / g·(24 h) ⁻¹	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.8
PH	6.20 ± 0.46	6.12 ± 0.68
尿酸 / mg·(24 h) ⁻¹	665 ± 152	678 ± 140
血压		
收缩压 / mmHg	140 ± 11.58*	126 ± 9.6
舒张压 / mmHg	85.3 ± 10.5*	80.6 ± 8.4
Egfr / mL·min ⁻¹ ·(1.73 m) ⁻²	87.6 ± 44.36	
CRP / mg·L ⁻¹	10.12 ± 6.15*	3.2 ± 1.48

* $P < 0.01$, 差异有统计学意义。

2.1 血清和尿液中 miR-155 的表达水平

我们使用中位数和IQR表示血清和尿液中miRNA-155的相对表达定量。肾结石患者血清中miR-155的表达水平显著高于健康对照(3.83, IQR: 2.55~8.29 vs. 1.67, IQR: 0.43~3.24), $P<0.01$) (图1A)。相似的, 肾结石患者尿液中miR-155的表达水平显著高于健康对照组(3.63, IQR: 1.69~6.02 vs. 0.99, IQR: 0.76~1.44, $P<0.01$) (图1B)。

2.2 尿液中 miR-155 表达水平与临床检测指标间的相关关系

由于健康对照组中只有30位愿意提供血液标本检测miR-155, 但所有受试者均能提供尿液

标本。尿液的检测具有无创性, 更易被受试者接受, 因此我们比较了尿液中miR-155的表达水平与CRP、eGFR的相关性。结果显示尿液中miR-155的表达水平与eGFR之间呈负相关($r=-0.432$, $P<0.01$), 尿液中miR-155的表达水平与CRP之间呈正相关($r=0.266$, $P<0.01$), 详见图2。

2.3 尿液中 miR-155 与细胞因子的表达水平之间的相关关系

通过简单的回归分析, 我们发现与尿液中miR-155的表达水平与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平呈负相关, 与RANTES表达水平呈正相关, 详见图3。

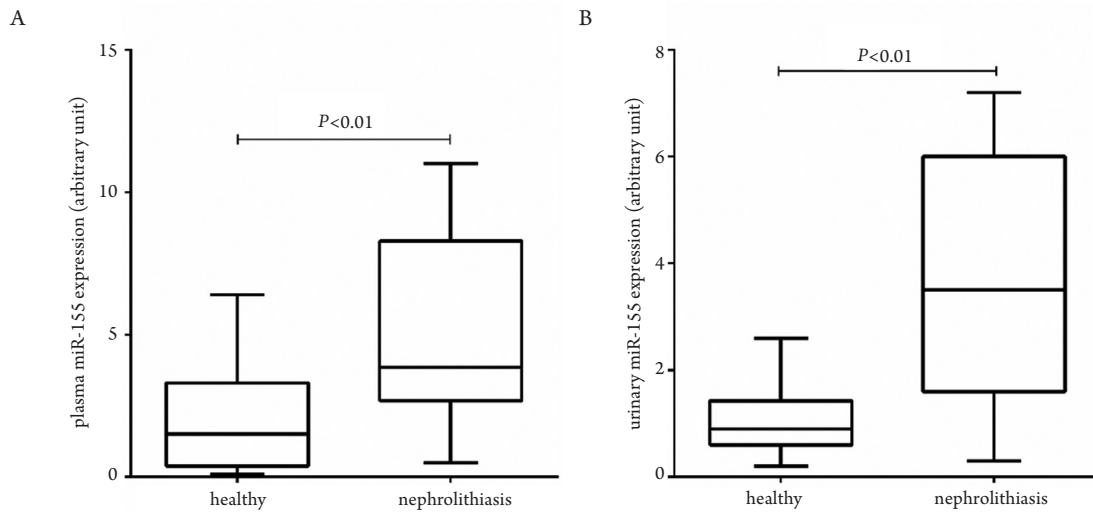


图1 肾结石患者与健康对照血清(A)和尿液(B)中miR-155表达水平之间的对比

Figure 1 The comparison of plasma miR-155 and urinary miR-155 expression between healthy people and nephrolithiasis patients

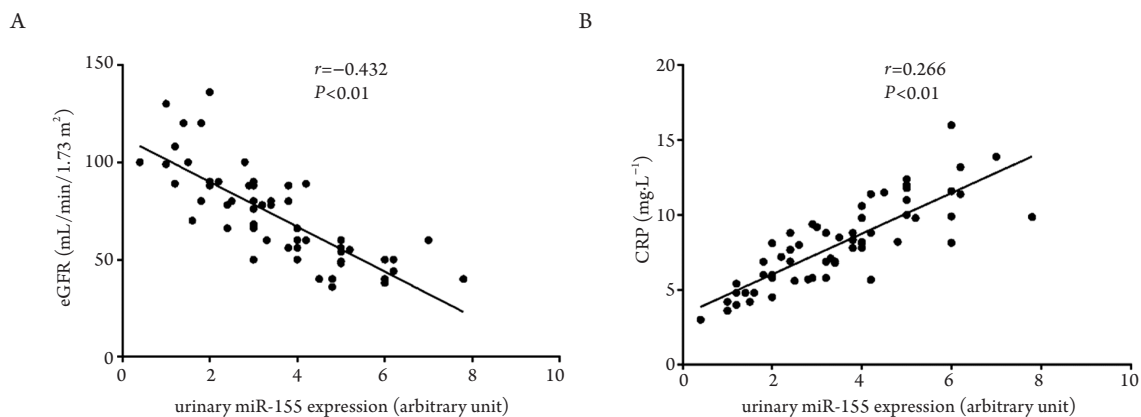


图2 尿液中miR-155的表达水平与eGFR(A)和CRP(B)之间的相关关系

Figure 2 Relation between urinary levels of miR-155 and eGFR(A), CRP (B)

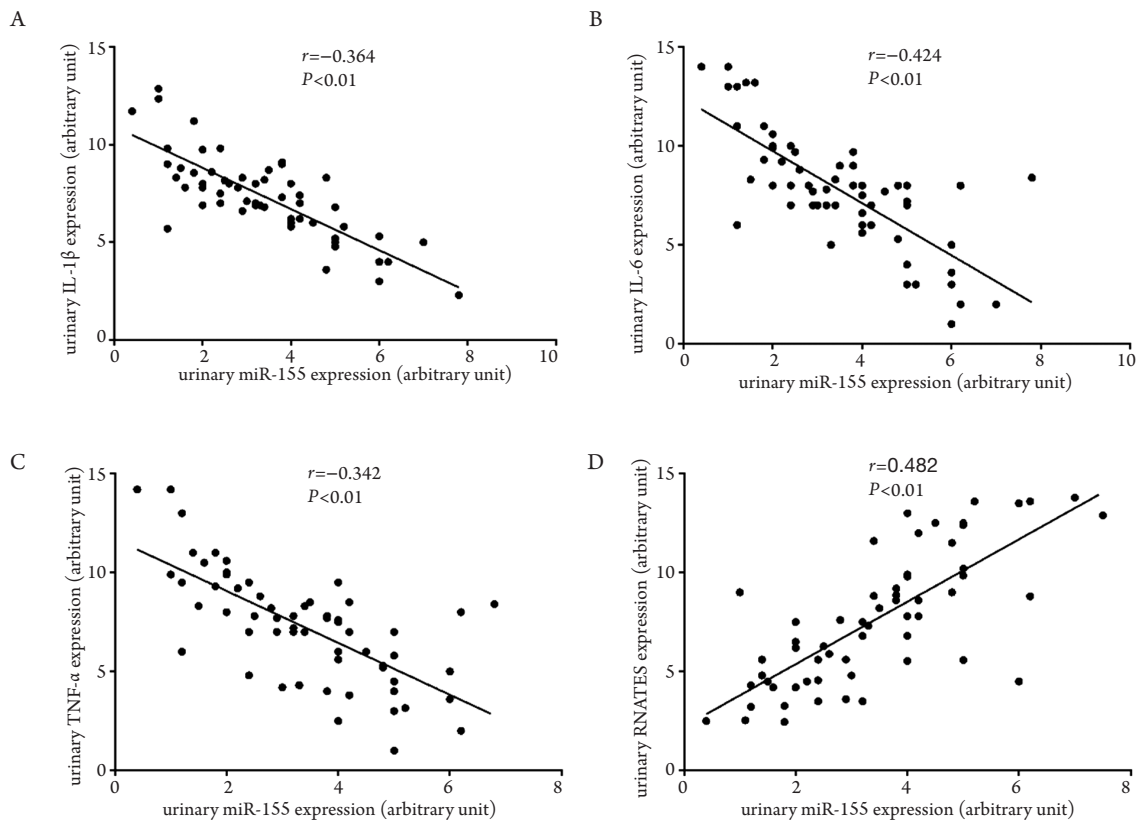


图3 尿液中miR-155的表达水平与IL-1 β (A)、IL-6(B)、TNF- α (C)和RANTES(D)之间的相关关系
 Figure 3 Relation between urinary levels of miR-155 and IL-1 β (A), IL-6 (B), TNF- α (C), RANTES(D)

3 讨论

本研究检测了肾结石患者血清和尿液中miR-155的表达水平, 并且最先发现肾结石患者miR-155的表达水平显著高于正常人。miR-155的表达水平与eGFR呈负相关, 与血清CRP呈正相关。另外, 我们通过简单回归分析证明尿液中miR-155的表达水平与尿液中RANTES的表达水平呈正相关, 而与尿液中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平呈负相关, 这些结果表明在肾结石的病因中存在潜在的炎症通路。

过去的研究^[16]已经证实很多miRNAs在多种肾脏疾病中发挥重要的作用。例如, 尿液中一组miRNAs被证实作为一种潜在的生物学标志物用来检测移植物的功能和预期进展, 从而预防肾移植术后慢性移植物失功(CAD)的发生。研究^[17-22]发现miR-15a和miR-17与多囊肾的发病有关系, miR-21、miR-192、miR-216和miR-377与糖尿病肾病的发病有关系。本研究是第一个关于miR-155参与肾结石发病的病理生理学研究。之前虽然有关于miR-155在终末期肾衰竭患者中表达水平的研

究, 但没有阐明miR-155在促进肾脏疾病进展中的机制^[23]。

Saikumar等^[24]研究发现尿液中miR-155可以成为急性肾损伤(acute renal injury, AKI)患者一个有用的生物学标志物, miR-155与尿液中肾损伤分子-1(KIM-1)的表达升高有关。而同样在ICU的病人中, 肾前性AKI患者胱抑素C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、IL-18和KIM-1的表达水平均高于不患有AKI的患者。目前公认的是肾结石的病因与急/慢性肾小管损伤引起的结晶和Randall斑块形成密切相关。有研究^[11]证实miR-155在慢性肾脏疾病(与炎症相关通路的激活、纤维化、细胞外基质堆积、内皮功能障碍)的发病机制中起到重要的作用。但在本研究之前, 还没有关于miR-155在肾结石患者中表达水平的研究。

已有研究^[25-27]表明miR-155在自身免疫性脑脊髓炎、移植物抗宿主疾病、酒精性肝病和风湿性关节炎动物模型中起到调节炎症反应的作用。考虑到缺血-再灌注损伤是一种炎症活动, 且miR-155参与缺血-再灌注损伤的发病机制, 所以我们

把miR-155作为研究对象^[28]。

miR-155调节炎症性内皮细胞(ECs)中黏附分子的表达,同时调节血管紧张素 α 介导ECs中的炎症反应^[29]。另一项研究^[30]显示miR-155和血管紧张素 α -1型受体(AT1R)在ECs和血管平滑肌细胞中共表达,它们的表达水平与内源性AT1R的表达呈负相关。研究^[31]证明人类AT1R基因中一个沉默的多态性(+1166 A/C)跟心血管疾病(coronary artery disease, CAD)的发生有关,这可能是受AT1R活性增强调节。因此,miR-155可能导致血管内皮激活,增加CAD的风险。最新的一项meta分析显示,肾结石和心血管危险增加有关。事实上,肾结石和很多慢性肾脏疾病有一个共同的原因。有研究显示肾结石形成会导致高血压、糖尿病、慢性疾病和心肌梗死,反过来说糖尿病和高血压也会导致结石形成。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和氧化应激(oxidative stress, OS)的发展是许多肾脏和心血管疾病(高血压、糖尿病、代谢综合症、肾结石)的共同特征。因此我们假定在适当的条件下OS由一种疾病产生,再导致另一种疾病。在最近的研究中,Tian等^[32]发现早期动脉粥样硬化形成中,巨噬细胞源性泡沫细胞形成过程中的一个新的调控通路——YY1/HDACs/miR-155/HBP1;此研究证实了miR-155在调节巨噬细胞中oxLDL诱导脂质吸收和ROS产生中的潜在作用。

大量证据^[4-5]证明miR-155参与调节了先天性和获得性免疫反应。考虑到免疫反应在肾结石发病的病理生理学中的重要性,我们研究了miR-155与尿液沉淀中重要的促炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、趋化因子(RANTES)之间的联系。和先前的关于miR-146a和miR-155都能限制促炎症因子过度产生的研究结果一致^[33],我们发现肾结石患者尿液中miR-155的表达水平与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达水平呈负相关。我们的研究结果支持miR-155表达上调抑制IL-1 β 和IL-6产生的假说。相反的,我们发现肾结石患者尿液中miR-155的表达水平与RANTES呈正相关,但miR-155对肾结石患者RANTES表达和功能的影响需要进一步研究。

本研究仍然存在一些局限性。首先,我们只研究了60位肾结石患者,样本偏小,需要更大样本的研究证实miR-155在肾结石患者群体中的表达情况。其次,我们检测了全血和尿沉渣中miR-155的表达水平,没有明确细胞的来源。由于miR-155跟免疫反应有关,它可能在很多种细胞中表达,未来我们将研究miR-155在特殊细胞类型中的表达水平。第三,我们没有做miR-155功能的研究,

本研究中潜在的机制和联系需要进一步探索。最后,本研究仅仅是一个横断面的研究,miR-155的表达水平可能随着疾病进展和治疗而变化,肾结石的大小和位置是否与miR-155的表达水平有关系也需要进一步研究证实。

4 结语

研究发现肾结石患者血清和尿液中miR-155的表达水平均上调。本研究建议泌尿外科医生需要关注之前被忽视的肾结石患者的肾功能恶化情况,且大大增加了我们对肾小管损伤在肾结石病因中认识。进一步关于炎症因子的研究表明肾结石患者miR-155的表达水平与炎症事件有关,提示miR-155在人类肾结石的病理生理学中发挥重要的作用,未来有可能成为预测肾结石发病的生物学标志物。

参考文献

1. Keddis MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(4): 390-396.
2. Neisius A, Preminger GM. Stones in 2012: epidemiology, prevention and redefining therapeutic standards[J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(2): 75-77.
3. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, et al. Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal cell functions[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2003, 13(1): 55-72.
4. Ceribelli A, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs and autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6): 686-691.
5. Singh RP, Massachi L, Manickavel S, et al. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(12): 1160-1165.
6. Li L, Zhang J, Diao W, et al. MicroRNA-155 and MicroRNA-21 promote the expansion of functional myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1034-1043.
7. Seddiki N, Brezar V, Ruffin N, et al. Role of miR-155 in the regulation of lymphocyte immune function and disease[J]. *Immunology*, 2014, 142(1): 32-38.
8. Hou J. Lecture: New light on the role of claudins in the kidney[J]. *Organogenesis*, 2012, 8(1): 1-9.
9. Liu M, Liu YZ, Feng Y, et al. Novel evidence demonstrates that epithelial-mesenchymal transition contributes to nephrolithiasis-induced renal fibrosis[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(1): 146-152.
10. Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Elevated levels of miR-146a and miR-

- 155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy[J]. *Dis Markers*, 2011, 30(4): 171-179.
11. Piccinini AM, Midwood KS. Endogenous control of immunity against infection: tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via microRNA-155[J]. *Cell Rep*, 2012, 2: 914-926.
 12. Decoster M, Bigot JC, Carre JL, et al. Epidemiologic study of urinary calculi in Western France[J]. *Presse Med*, 2002, 31(3): 113-118.
 13. Terami T, Wada J, Inoue K, et al. Urinary angiotensinogen is a marker for tubular injuries in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013, 6: 233-240.
 14. Bhandari S, Watson N, Long E, et al. Expression of somatostatin and somatostatin receptor subtypes 1-5 in human normal and diseased kidney[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56(8): 733-743.
 15. Chen C, Tan R, Wong L, et al. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 687: 113-134.
 16. Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, et al. The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 439-449.
 17. Lee SO, Masyuk T, Splinter P, et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3714-3724.
 18. Patel V, Williams D, Hajarnis S, et al. miR-17~92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(26): 10765-10770.
 19. Hagiwara S, McClelland A, Kantharidis P. MicroRNA in diabetic nephropathy: renin angiotensin, aGE/RAGE, and oxidative stress pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 173783.
 20. Brennan E, McEvoy C, Sadlier D, et al. The genetics of diabetic nephropathy[J]. *Genes (Basel)*, 2013, 4(4): 596-619.
 21. Kato M, Putta S, Wang M, et al. TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 881-889.
 22. Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7: 107-115.
 23. Wang H, Peng W, Shen X, et al. Circulating levels of inflammation-associated miR-155 and endothelial-enriched miR-126 in patients with end-stage renal disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(12): 1308-1314.
 24. Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 129(2): 256-267.
 25. Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, et al. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2213-2221.
 26. Ranganathan P, Heaphy CE, Costinean S, et al. Regulation of acute graft-versus-host disease by microRNA-155[J]. *Blood*, 2012, 119(20): 4786-4797.
 27. Bala S, Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease[J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012: 498232.
 28. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease?[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 480-485.
 29. Staszal T, Zapala B, Polus A, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121(10): 361-366.
 30. Martin MM, Lee EJ, Buckenberger JA, et al. MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27): 18277-18284.
 31. Liu Y, Li S, Zeng Z, et al. Kidney stones and cardiovascular risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 402-410.
 32. Tian FJ, An LN, Wang GK, et al. Elevated microRNA-155 promotes foam cell formation by targeting HBP1 in atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1): 100-110.
 33. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(8): 2735-2740.

本文引用: 胡洋洋, 李妍, 李伟, 牛晓振, 彭波, 刘敏. miR-155 在肾结石患者血清和尿液中的表达及其临床意义 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(4): 562-568. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.009

Cite this article as: HU Yangyang, LI Yan, LI Wei, NIU Xiaozhen, PENG Bo, LIU Min. Expression and its clinical significance of miR-155 in serum and urine from patients with nephrolithiasis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(4): 562-568. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.04.009