

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.006

外周血 miR-203a-3p、TLR4 与慢性肾脏病患儿肾功能的相关性*

王静霞,陈智红,叶风芳,张 唤,李春珍,郭 娜,董洁景[△]

河北省儿童医院肾脏免疫科,河北石家庄 050030

摘要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)患儿外周血微小 RNA(miR)-203a-3p、Toll 样受体 4(TLR4)水平与肾功能和发生不良心血管事件的关系。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2021 年 6 月该院收治的 106 例 CKD 患儿作为研究组,按是否发生不良心血管事件将研究组又分为发生组和未发生组;另选取同期该院 100 例健康体检儿童作为对照组。采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应检测各组外周血 miR-203a-3p、TLR4 水平;采用全自动生化仪检测各组肾功能指标(尿素氮、24 h 尿蛋白、24 h 肌酐清除率);采用 Pearson 相关分析 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水平与肾功能指标水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 CKD 患儿发生心血管不良事件的影响因素。**结果** 研究组尿素氮、24 h 尿蛋白、TLR4 水平均明显高于对照组,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Ⅰ期 45 例,Ⅱ期 33 例,Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 10 例,Ⅴ期 4 例。随着病情加重,CKD 患儿 miR-203a-3p 水平逐渐降低,TLR4 水平逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。发生组 29 例,未发生组 77 例。发生组 24 h 尿蛋白、TLR4 水平均高于未发生组,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p 水平均低于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CKD 患儿 miR-203a-3p 水平与尿素氮、24 h 尿蛋白、TLR4 水平均呈负相关($P<0.05$),与 24 h 肌酐清除率呈正相关($P<0.05$);TLR4 水平与尿素氮、24 h 尿蛋白水平均呈正相关($P<0.05$),与 24 h 肌酐清除率呈负相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p、TLR4 水平均为 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素($P<0.05$)。**结论** CKD 患儿 miR-203a-3p 水平下调,TLR4 水平上调,二者与 CKD 患儿肾功能指标均有一定相关性,二者均为 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素。

关键词:慢性肾脏病; 微小 RNA-203a-3p; Toll 样受体 4; 肾功能; 不良心血管事件

中图法分类号:R589;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3291-05

**Correlation of peripheral blood miR-203a-3p and TLR4 with renal function
in children with chronic kidney disease***

WANG Jingxia, CHEN Zhihong, YE Fengfang, ZHANG Huan,

LI Chunzhen, GUO Na, DONG Jiejing[△]Department of Nephrology and Immunology, Hebei Children's Hospital,
Shijiazhuang, Hebei 050030, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of microRNA (miR)-203a-3p and toll-like receptor 4 (TLR4) in peripheral blood and renal function and adverse cardiovascular events in children with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 106 children with CKD admitted to this hospital from February 2017 to June 2021 were selected as the study group. According to the occurrence of adverse cardiovascular events, the study group was further divided into occurrence group and non-occurrence group. Another 100 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of miR-203a-3p and TLR4 in peripheral blood of each group were detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. The renal function indexes (urinary nitrogen, 24 h urinary protein, 24 h creatinine clearance rate) were detected by automatic biochemical analyzer. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between miR-203a-3p, TLR4 levels and renal function indicators in CKD children. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse cardiovascular events in children with CKD. **Results** The levels of urea

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20180618)。

作者简介:王静霞,女,主治医师,主要从事肾脏病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:604254396@qq.com。

nitrogen, 24 h urine protein, and TLR4 in the study group were significantly higher than those in the control group, and the 24 h creatinine clearance rate and miR-203a-3p level were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were 45 cases of stage I, 33 cases of stage II, 14 cases of stage III, 10 cases of stage IV and 4 cases of stage V. As the disease worsened, the level of miR-203a-3p in children with CKD gradually decreased, and the level of TLR4 gradually increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were 29 cases in the occurrence group and 77 cases in the non-occurrence group. The 24 h urinary protein and TLR4 levels in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group, and the 24 h creatinine clearance rate and miR-203a-3p level were lower than those in the non-occurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of miR-203a-3p in children with CKD was negatively correlated with urea nitrogen, 24 h urine protein, and TLR4 levels ($P < 0.05$), and positively correlated with 24 h creatinine clearance rate ($P < 0.05$). The level of TLR4 was positively correlated with urea nitrogen and 24 h urinary protein ($P < 0.05$), and negatively correlated with 24 h creatinine clearance rate ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 24 h creatinine clearance rate, miR-203a-3p, TLR4 level were all influencing factors for adverse cardiovascular events in children with CKD ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of miR-203a-3p is down-regulated and the level of TLR4 is up-regulated in children with CKD. Both of them are correlated with renal function indicators in children with CKD, and both of them are influencing factors for adverse cardiovascular events in children with CKD.

Key words: chronic kidney disease; microRNA-203a-3p; toll-like receptor 4; renal function; adverse cardiovascular event

慢性肾脏病(CKD)是临床常见的持续性肾功能损害疾病。有研究表明,长期暴露于空气污染环境中将增加 CKD 的患病率,而随着环境污染问题日益加重,CKD 发病率也有所提高^[1-2]。CKD 患儿是 CKD 患者中的特殊人群,多由先天性肾功能不全或泌尿系统畸形引起,儿童一旦发病其危害极大,不仅影响患儿的生长、发育,严重者甚至可能引起死亡^[3]。我国 CKD 患儿日益增多,已成为严重危害公共健康的难题^[4]。心血管疾病在 CKD 患者中发生率极高,儿童 CKD 也不例外,与成人患者一样,心血管疾病是 CKD 患儿死亡的主要原因^[5]。因此,寻找有效的血液学标志物对 CKD 患儿进行有效的风险预测,对于提高 CKD 患儿生存率有重要意义。近年来,利用微小 RNA(miR)监测 CKD 成为学者们研究的热点^[6]。miR-203a-3p 虽然是近年来研究较多的 miR,但其研究主要集中在对癌症的调控,其与肾脏疾病的关系还有待于进一步研究^[7]。Toll 样受体 4(TLR4)可以刺激免疫细胞释放炎症因子,在调控免疫反应和炎症反应方面发挥重要作用,与肾脏疾病有一定相关性^[8]。基于此,本研究通过检测 CKD 患儿外周血单核细胞中 miR-203a-3p、TLR4 水平,探讨其与 CKD 患儿肾功能及发生不良心血管事件的关系,以期 CKD 患儿的诊治提供潜在生物靶标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2021 年 6 月本院收治的 106 例 CKD 患儿作为研究组,其中男 50

例,女 56 例;年龄 5~14 岁,平均(9.36±2.84)岁。另选取同期本院 100 例健康体检儿童作为对照组,其中男 53 例,女 47 例;年龄 4~14 岁,平均(9.03±3.18)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)经诊断符合《中国儿童慢性肾脏病早期筛查临床实践指南(2021 版)》^[9]相关标准,确诊为 CKD;(2)患儿认知功能正常;(3)临床资料齐全。排除标准:(1)合并心脏、肝脏等部位器质性病变;(2)合并严重心血管疾病;(3)合并血液及免疫系统疾病;(4)近 3 个月服用过肾毒性药物。本研究所有程序符合《赫尔辛基宣言》,经本院医学伦理委员会审核批准[伦审(2017)第 001 号]。所有研究对象家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血单核细胞中 miR-203a-3p、TLR4 水平 采集所有研究对象空腹静脉血 2~3 mL,参照说明书步骤分离外周血单核细胞(人单核细胞分离试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)。使用 Trizol 试剂(上海源叶生物科技有限公司)提取总 RNA,并检测其浓度和纯度,按反转录试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)操作步骤反转录合成互补 DNA(cDNA),采用 ABI 7500 型 qRT-PCR 仪(美国 ABI 公司)检测外周血单核细胞中 miR-203a-3p、TLR4 水平。miR-203a-3p 引物序列:正向 5'-GTGCAGGGTCCGAGG-

TATT-3', 反向 5'-GCCGCGTGAAATGTTT TAGGA CCAC-3'; TLR4 引物序列: 正向 5'-ATGAGGACT- GGGTGAGAAACG-3', 反向 5'-TCAAAGATAC ACCAACGGCTC-3'。引物由上海生工生物工程有 限公司合成, β -actin、U6 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法(Ct 为循环阈值) 计算 miR-203a-3p、TLR4 信使 RNA (mRNA) 水平。

1.2.2 肾功能指标水平检测 采集所有研究对象空 腹静脉血 3 mL, 离心分离血清得到血清标本, 收集所 有研究对象尿液标本, 采用全自动生化分析仪检测其 血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白水平, 操作步骤严格按照 配套试剂盒说明书进行。根据 Schwart's 公式计算 24 h 肌酐清除率及肾小球滤过率。

1.2.3 肾功能分期 根据肾小球滤过率将 CKD 患 儿分为 5 期^[10]: 肾小球滤过率 ≥ 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 为 I 期, 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) $\leq$ 肾小球滤过 率 < 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 为 II 期, 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) $\leq$ 肾小球滤过率 < 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 为 III 期, 15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) $\leq$ 肾小球滤过率 < 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 为 IV 期, 肾小球滤过率 < 15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 为 V 期。

表 1 研究组和对照组外周血肾功能指标及 miR-203a-3p、TLR4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-203a-3p	TLR4	24 h 肌酐清除率 (mL/min)	尿素氮 (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (g/24 h)
研究组	106	0.77 $\pm$ 0.19	1.36 $\pm$ 0.37	68.82 $\pm$ 18.57	9.14 $\pm$ 2.53	2.38 $\pm$ 0.33
对照组	100	1.03 $\pm$ 0.27	1.05 $\pm$ 0.31	101.36 $\pm$ 17.58	3.21 $\pm$ 0.85	0.06 $\pm$ 0.02
<i>t</i>		-8.029	6.498	-12.899	22.280	70.172
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 不同分期 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水平 比较 I 期 45 例, II 期 33 例, III 期 14 例, IV 期 10 例, V 期 4 例。随着病情加重, CKD 患儿 miR-203a-3p 水 平逐渐降低, TLR4 水平逐渐升高, 差异均有统计学意 义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 发生组和未发生组肾功能指标及 miR-203a-3p、 TLR4 水平比较 发生组 29 例, 未发生组 77 例。发 生组和未发生组尿素氮水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 发生组 24 h 尿蛋白及 TLR4 水平均高于 未发生组, 24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p 水平均低 于未发生组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见 表 3。

2.4 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水平与肾功能 指标水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, CKD 患儿 miR-203a-3p 水平与尿素氮、24 h 尿蛋白、 TLR4 水平均呈负相关($P<0.05$), 与 24 h 肌酐清除

1.2.4 随访 对研究组患儿进行为期 1 年的随访, 记录患儿发生不良心血管事件的情况, 包括心律失 常、心肌梗死、心脏结构异常、心力衰竭及外周动脉疾 病等^[5], 按照是否发生不良心血管事件将患儿分为发 生组和未发生组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数 据分析处理。计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间 比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方 差分析, 多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; 采用 Pearson 相关分析 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水 平与肾功能指标水平的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 CKD 患儿发生心血管不良事件的影响因 素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组肾功能指标及 miR-203a-3p、 TLR4 水平比较 研究组尿素氮、24 h 尿蛋白、TLR4 水平均明显高于对照组, 24 h 肌酐清除率及 miR- 203a-3p 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意 义($P<0.05$)。见表 1。

率呈正相关($P<0.05$); TLR4 水平与尿素氮、24 h 尿 蛋白水平均呈正相关($P<0.05$), 与 24 h 肌酐清除率 呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同分期 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水平 比较($\bar{x}\pm s$)

CKD 分期	<i>n</i>	miR-203a-3p	TLR4
I 期	45	0.92 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.32
II 期	33	0.80 $\pm$ 0.17 [*]	1.33 $\pm$ 0.35 [*]
III 期	14	0.62 $\pm$ 0.17 ^{*#}	1.53 $\pm$ 0.43 ^{*#}
IV 期	10	0.44 $\pm$ 0.16 ^{*#△}	1.72 $\pm$ 0.49 ^{*#△}
V 期	4	0.19 $\pm$ 0.05 ^{*#△▲}	1.91 $\pm$ 0.59 ^{*#△▲}
<i>F</i>		24.765	7.360
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01

注: 与 I 期比较, ^{*} $P<0.05$; 与 II 期比较, [#] $P<0.05$; 与 III 期比 较, [△] $P<0.05$; 与 IV 期比较, [▲] $P<0.05$ 。

表 3 发生组和未发生组肾功能指标及 miR-203a-3p、TLR4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	尿素氮(mmol/L)	24 h 尿蛋白(g/24 h)	24 h 肌酐清除率 (mL/min)	miR-203a-3p	TLR4
发生组	29	9.27±2.56	2.64±0.46	62.45±17.22	0.64±0.17	1.58±0.40
未发生组	77	9.09±2.52	2.28±0.28	71.22±19.08	0.82±0.20	1.29±0.36
<i>t</i>		0.326	4.888	−2.164	−4.294	3.586
<i>P</i>		0.745	<0.01	0.033	<0.01	<0.01

表 4 CKD 患儿 miR-203a-3p、TLR4 水平与肾功能指标水平的相关性

指标	miR-203a-3p		TLR4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
尿素氮	−0.227	0.019	0.221	0.022
24 h 尿蛋白	−0.203	0.036	0.206	0.034
24 h 肌酐清除率	0.209	0.031	−0.239	0.014
TLR4	−0.537	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
24 h 肌酐清除率	−0.312	0.127	6.034	0.014	0.732(0.571~0.939)
miR-203a-3p	−0.383	0.134	8.158	0.004	0.682(0.524~0.887)
TLR4	0.395	0.121	10.679	0.001	1.484(1.171~1.882)

3 讨 论

近年来,人们生活压力日益增加,长期不良的生活习惯会增加肾脏负担,CKD 的发病也逐渐趋于年轻化^[10]。除先天因素外,由于儿童尚处于生长、发育阶段,肾功能较为薄弱,外界因素极易引发儿童 CKD,一旦发病将影响患儿及整个家庭的日常生活^[11]。CKD 除了影响患儿的生长、发育及免疫应答外,不少患儿还会出现心血管系统疾病,进一步增加死亡风险。血液学生物标志物可用于疾病的无创诊断,因此,积极寻找 CKD 特异性血液学生物标志物对于儿童 CKD 的早期诊治十分重要。

miR 虽是非编码 RNA,但其参与多种疾病的病理过程的调控已是不争的事实^[12]。在外周血中,miR 水平相对稳定,且临床已有成熟的技术可以检测 miR,许多研究也将 miR 作为生物标志物用于疾病的检测。miR-203a-3p 是 miR 家族成员之一,在先前的文献报道中,对于 miR-203a-3p 的研究多集中在癌症方面,如殷彩桥等^[13]通过实验证实 miR-203a-3p 可以通过抑制 GATA6 蛋白水平,抑制食管鳞癌细胞的增殖和转移;刘敏等^[14]研究发现,原发性肝癌患者 miR-203a-3p 水平明显低于对照组,且与癌组织中细胞因

2.5 CKD 患儿发生不良心血管事件的多因素 Logistic 回归分析 以 CKD 患儿发生不良心血管事件情况(0=未发生,1=发生)作为因变量,经共线性分析,24 h 尿蛋白与 miR-203a-3p、TLR4 存在共线性,故最终纳入 24 h 肌酐清除率、miR-203a-3p、TLR4(均原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p、TLR4 水平均为 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素($P<0.05$)。见表 5。

子信号传导抑制蛋白(SOCS)1 和 SOCS3 蛋白水平均呈正相关,有望成为原发性肝癌的潜在治疗靶点。但有关 miR-203a-3p 与肾病关系的研究还在发展阶段。QIN 等^[15]在最近进行的研究中证实,在高糖诱导的糖尿病肾病细胞模型中,miR-203a-3p 水平降低。本研究结果显示,研究组尿素氮、24 h 尿蛋白水平均明显高于对照组,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p 水平均明显低于对照组,与 QIN 等^[15]研究结果一致,且随着病情进一步加重,miR-203a-3p 水平逐渐降低。发生组 miR-203a-3p 水平低于未发生组,提示低水平 miR-203a-3p 可能预示 CKD 患儿发生不良心血管事件的风险增加。Pearson 相关分析结果显示,CKD 患儿 miR-203a-3p 水平与尿素氮、24 h 尿蛋白水平均呈负相关,与 24 h 肌酐清除率呈正相关。

TLR4 是一种跨膜蛋白,可介导炎症反应,参与调节免疫过程^[16],在肾病和心血管疾病的发生和发展过程中发挥重要作用。YAO 等^[17]研究表明,肾病综合征大鼠肾组织 TLR4 水平明显上调,而接受治疗后 TLR4 水平明显降低;刘紫阳等^[18]研究发现,脓毒性心脏功能障碍大鼠心肌组织 TLR4 水平高于对照组,而当 TLR4 通路被阻断,大鼠心肌组织的炎症反应也

有所减弱,TLR4 水平明显降低。本研究结果显示,研究组 TLR4 水平明显高于对照组,且 TLR4 水平随着病情进展进一步升高,与未发生组比较,发生组 TLR4 水平进一步升高,与上述研究结果一致。本研究 Pearson 相关分析结果显示,CKD 患儿 TLR4 水平与尿素氮、24 h 尿蛋白水平均呈正相关,与 24 h 肌酐清除率呈负相关,其作用机制可能是 TLR4 通过激活炎症反应进而导致肾功能损伤及不良心血管事件发生^[19-21]。本研究结果显示,CKD 患儿 miR-203a-3p 水平与 TLR4 水平呈负相关,提示 miR-203a-3p、TLR4 可能互相影响,共同调控 CKD 患儿病情进展,关于其具体机制还需进一步研究。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,24 h 肌酐清除率及 miR-203a-3p、TLR4 水平均是 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素($P<0.05$)。

综上所述,CKD 患儿 miR-203a-3p 水平下调,TLR4 水平上调,二者与 CKD 患儿肾功能指标均有一定相关性,且均为 CKD 患儿发生不良心血管事件的影响因素。但本研究纳入样本量较少,且为单中心研究,因此关于其具体作用机制还需后续加大样本量,结合基础试验进行深入探讨。

参考文献

[1] JUNG J,PARK J Y,KIM Y C,et al. Effects of air pollution on mortality of patients with chronic kidney disease;a large observational cohort study[J]. *Sci Total Environ*, 2021,786:147471.

[2] LIANG Z,WANG W Z,WANG Y Y,et al. Urbanization, ambient air pollution, and prevalence of chronic kidney disease;a nationwide cross-sectional study[J]. *Environ Int*,2021,156:106752.

[3] 肖洪英,周太光. 不同剂量维生素 D 联合钙剂治疗儿童初发及非频发复发病综合征[J]. *解放军医学院学报*,2020,41(6):593-596.

[4] 张沛,高春林,夏正坤. KDIGO 2021 慢性肾脏病儿童血压管理临床实践指南解读[J]. *临床儿科杂志*,2022,40(6):469-474.

[5] 李义敏,祝胜郎,陈结慧,等. 儿童肾病患者临床及病理特征[J]. *中外医疗*,2021,40(12):196-198.

[6] 李晓东,周萍. 慢性肾脏病蛋白质能量消耗的发病机制及防治策略[J]. *实用临床医药杂志*,2021,25(7):118-122.

[7] 许超,王森钰,罗援焯,等. 肝细胞癌患者 PBMCs TLR 2/4 表达和小肠细菌过度生长对 TACE 术后生存期的影响[J]. *实用肝脏病杂志*,2021,24(2):248-251.

[8] HOUSE T,WIGHTMAN A,ROSENBERG A. Pediatric

nephrologists' perspectives on palliative care for children with chronic kidney disease;a national cross-sectional survey[J]. *J Pain Symptom Manage*,2022,4(5):63-66.

[9] 中华医学会儿科学分会肾脏学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童慢性肾脏病早期筛查临床实践指南(2021 版)[J]. *中华儿科杂志*,2022,60(9):858-868.

[10] 宫雪,王文红. 儿童慢性肾脏病生长障碍发病机制的研究进展[J]. *中国处方药*,2022,20(7):168-170.

[11] 冯仕品,王莉,刘喜,等. 1 002 例慢性肾脏病患者临床及病理分析[J]. *临床儿科杂志*,2021,39(2):87-90.

[12] GLUCK C A,FORREST C B,DAVIES A G,et al. Evaluating kidney function decline in children with chronic kidney disease using a multi-institutional electronic health record database[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2023,18(2):173-182.

[13] 殷彩桥,方呈祥,陈婷,等. miR-203a-3p 通过靶向调控 GATA6 抑制食管鳞癌细胞的增殖和侵袭[J]. *中国癌症杂志*,2020,30(6):441-448.

[14] 刘敏,王阁. 原发性肝癌患者循环 miR-203a-3p 表达水平与 SOCS1 和 SOCS3 的关系及意义[J]. *中国免疫学杂志*,2020,36(7):848-851.

[15] QIN Y,XU Y,PENG H,et al. Circ-0123996 promotes the proliferation,inflammation,and fibrosis of mesangial cells by sponging miR-203a-3p to upregulate SOX6 in diabetic nephropathy[J]. *J Biochem Mol Toxicol*,2022,36(11):e23139.

[16] 陈笑,聂安琪,刘静,等. 外泌体微小 RNA 在慢性肾脏病中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*,2020,24(24):128-132.

[17] YAO H,CAI Z Y,SHENG Z X. NAC attenuates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats through regulating TLR4 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(8):1938-1943.

[18] 刘紫阳,杨凯,邓婷,等. TAK242 阻断 TLR4 通路起到对脓毒性心肌损伤和心功能障碍的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*,2021,33(10):1226-1231.

[19] 孙姗姗,李培军,李博,等. 脓毒症心肌损伤中 Toll 样受体 4 和 JNK 信号通路对细胞凋亡的作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*,2020,27(2):151-156.

[20] 孙鹏,陈敏,张细六,等. 虎杖苷通过调控 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对脓毒症急性肺损伤的保护作用[J]. *浙江中医药大学学报*,2021,45(7):691-699.

[21] 侯瑞来,谢林均,傅航,等. 心脏磁共振评估儿童慢性肾脏病 1 期早期亚临床心功能障碍[J]. *川北医学院学报*,2021,36(9):1134-1138.