

## 2型糖尿病微血管并发症患者血清 miR-152, $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 水平联合检测的价值研究

李凌<sup>1</sup>, 王成<sup>2</sup>, 王静<sup>2</sup>, 陈小伟<sup>1</sup>

(1. 南京市六合区人民医院检验科, 南京 211500; 2. 中国人民解放军东部战区总医院检验科, 南京 210002)

**摘要:** 目的 探讨血清 miR-152,  $\beta_2$ -糖蛋白 I 氧化低密度脂蛋白复合物 ( $\beta_2$ -GPI/ox-LDL) 和  $\beta_2$ -糖蛋白 I 脂蛋白 a 复合物 [ $\beta_2$ -GP I -Lp(a)] 水平联合检测对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 微血管并发症 (type 2 diabetes associated microvascular complications, T2DMC) 的诊断价值。方法 选取经临床确诊的 T2DM 患者 79 例, T2DMC 患者 78 例及体检健康者 78 例, 应用实时荧光定量 PCR 技术检测血清 miR-152 的水平, ELISA 法检测血清  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 水平, 评价上述指标单独或联合检测对于 T2DMC 的诊断价值。结果 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 在 T2DM 患者中分别为 44.99 (25.71, 77.97) fmol/L, 0.574 (0.376, 1.040) U/ml 和 0.536 (0.198, 1.056) U/ml, T2DMC 患者分别为 65.27 (43.7, 118.1) fmol/L, 0.829 (0.591, 1.138) U/ml 和 0.597 (0.186, 1.139) U/ml, 均高于健康对照组 [13.68 (8.14, 21.63) fmol/L, 0.497 (0.196, 0.677) U/ml 和 0.156 (0.078, 0.476) U/ml], 差异有统计学意义 ( $U=616\sim 2192$ , 均  $P<0.05$ )。ROC 曲线显示, 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 对 T2DMC 诊断的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.899 (95% CI: 0.847~0.950), 0.785 (95% CI: 0.716~0.855) 和 0.718 (95% CI: 0.637~0.798); 三者联合检测对 T2DMC 的 AUC 为 0.963 (95% CI: 0.934~0.992)。Spearman 秩相关分析显示, 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 组合与 LDL 水平呈正相关 ( $r=0.188$ ,  $P<0.05$ )。结论 血清 miR-152 联合  $\beta_2$ -GP I -ox-LDL,  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 对于 T2DMC 诊断具有较高的灵敏度和特异度, 可有效弥补单指标检测不足, 是 T2DMC 潜在的辅助诊断标志物。

**关键词:** 2 型糖尿病微血管并发症; miR-152;  $\beta_2$ -糖蛋白 I 氧化低密度脂蛋白复合物;  $\beta_2$ -糖蛋白 I 脂蛋白 a 复合物

中图分类号: R587.1; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 02-061-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.015

### Clinical Value of Combined Retention of Serum miR-152, $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and $\beta_2$ -GP I -Lp(a) in the Type 2 Diabetes Patients with Microvascular Complications

LI Ling<sup>1</sup>, WANG Cheng<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>, CHEN Xiao-wei<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Liuhe in Nanjing, Nanjing 211500, China; 2.

Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the diagnostic value of combined detection of serum miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) for type 2 diabetes (T2DM) patients with or without microvascular complications. **Methods** Serum samples of 79 T2DM patients, 78 T2DM patients with microvascular complications and 78 healthy controls were obtained from the People's Hospital of Liuhe in Nanjing and the General Hospital of Eastern Theater Command, PLA. Serum levels of miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) were examined in those samples using quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), respectively. Moreover, level of fasting blood glucose, triglycerides, cholesterol, high density lipoprotein and low density lipoprotein were determined by biochemical analyzer. **Results** The serum concentrations of miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) were 44.99 (25.71, 77.97) fmol/L, 0.574 (0.376, 1.040) U/ml and 0.536 (0.198, 1.056) U/ml in T2DM patients, and 65.27 (43.7, 118.1) fmol/L, 0.829 (0.591, 1.138) U/mL and 0.597 (0.186, 1.139) U/ml in T2DMC patients, which were significant higher than that in healthy controls [13.68 (8.14, 21.63) fmol/L, 0.497 (0.196, 0.677) U/ml and 0.156 (0.078, 0.476) U/ml, respectively] ( $U=616\sim 2192$ , all  $P<0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area of under ROC curve (AUC) of miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) were 0.899 (95% CI: 0.847~0.950),

作者简介: 李凌 (1976-), 女, 本科, 学士学位, 副主任技师, 研究方向: 生化检验, E-mail: lilong011212@126.com。

通讯作者: 陈小伟 (1984-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 临床生化检验研究, E-mail: cxw025@qq.com。

0.785 (95% CI: 0.0716 ~ 0.855) and 0.718 (95% CI: 0.637 ~ 0.798) respectively for T2DM patients with microvascular complications. In the meanwhile, the combination diagnostic value of miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) was 0.963 (95% CI: 0.934 ~ 0.992) for type 2 diabetes patients with microvascular complications, which was markedly useful than any index alone. Moreover, Spearman rank correlation analysis revealed that the combination of miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) were significantly associated with LDL ( $r=0.188$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of miR-152 combined with  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) has high sensitivity and specificity in the discrimination of T2DM patients with microvascular complications, which makes up for the deficiency of individual detection. The increased levels of serum miR-152 combined with  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL and  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) can be used as novel potential auxiliary diagnosis biomarkers for T2DM patients and T2DM patients with microvascular complications.

**Keywords:** type 2 diabetes microvascular complications; miR-152;  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL;  $\beta_2$ -GP I -Lp(a)

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种以糖代谢障碍为主要特征的慢性炎症性疾病, 现已成为危害我国人类健康的主要原因, 其发病机制尚不完全清楚。T2DM患者血糖长期控制不佳易诱发相关微血管并发症(type 2 diabetes associated microvascular complications, T2DMC), 是T2DM患者致残、致死的主要原因, 对患者生活质量和生命造成极大威胁, 然而目前临床尚缺乏T2DMC风险预测和诊断有价值的血清学标志物<sup>[1]</sup>。大量研究显示, 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在T2DM及其相关的微血管并发症发生、发展中发挥重要作用, 其可通过对胰岛 $\beta$ 细胞、微血管内皮细胞生理病理功能进行调节, 参与细胞功能障碍和损伤<sup>[2]</sup>。肥胖导致的脂代谢异常是T2DM发生发展的主要危险因素, 其中, 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和脂蛋白a [Lp(a)]可与载脂蛋白H( $\beta_2$ -GPI)形成稳定的复合物 $\beta_2$ -GPI/ox-LDL和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a), 在T2DM患者血管损伤中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。此外, miRNA表达异常与脂代谢紊乱之间也存在紧密联系。miR-152是一种胰腺发育相关的miRNA, 与胰岛 $\beta$ 细胞分化、凋亡及胰岛素分泌相关<sup>[4]</sup>; 同时, miR-152在脂代谢过程中也发挥重要作用<sup>[5]</sup>。然而, miR-152在T2DMC患者外周血中表达变化尚不清楚, 且其与患者血清 $\beta_2$ -GPI/ox-LDL和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a)水平相关性及其联合检测作为T2DMC诊断指标价值亦未见报道。本研究通过检测T2DM及T2DMC患者血清中miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a)的水平, 探讨miR-152变化特征及其联合检测 $\beta_2$ -GPI/ox-LDL和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a)对T2DMC的临床诊断价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2018年12月在南京市六合区人民医院和东部战区总医院收治的79例T2DM(男性49例, 女性30例, 年龄 $48.9 \pm 13.4$ 岁)及78例T2DMC(男性52例, 女性26例, 年龄 $52.1 \pm 12.8$ 岁)患者, 其中T2DM按照世界卫生组织(WHO)制定的人选标准: 空腹血糖

$\geq 7.0$  mmol/L和/或餐后2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L和/或糖化血红蛋白(HbA1c)  $\geq 6.5\%$ ; T2DM伴相关微血管病变组(T2DMC)入选标准: 患有T2DM并被诊断有糖尿病肾病或糖尿病神经病变或糖尿病视网膜病变的患者。排除标准: 近一个月内使用过降糖药物治疗; 近期接受手术治疗患者; 有严重肝脏疾病或慢性肾功能不全; 其他内分泌疾病患者。选取同期在上述医院体检中心行体检的健康对照者78例(男性45例, 女性33例, 年龄 $50.8 \pm 14.8$ 岁)。对照组、T2DM患者组、T2DMC患者组间年龄、性别差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。患者及对照均用真空生化管采集空腹静脉血3~5 ml, 1500 g离心10 min后取血清置于-70℃冰箱留存待用。

1.2 试剂和仪器 血清RNA提取试剂酸性水饱和酚(美国Sigma-Aldrich公司); 分析纯级别氯仿, 异丙醇, 无水乙醇(上海化学试剂公司); 3 mol/L (pH=5.5)醋酸钠(美国Ambion公司); 人工合成的miRNA成熟体标准品(广州锐博生物科技有限公司); miRNA逆转录PCR buffer, AMV酶, dNTP mixture, 实时荧光定量PCR buffer, rTaq酶, 25 mmol/L MgCl<sub>2</sub>(大连TAKARA公司); TaqMan miRNA检测试剂盒(美国Life technology公司); 去除RNA酶DEPC水(美国Sigma-Aldrich公司); 血生化指标包括空腹血糖(Glu)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)检测试剂(英国Randox公司); 低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)检测试剂(日本第一化学株式会社)。普通PCR仪, 7500型实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystem公司), 酶标仪(美国BioRad公司), 7600全自动生化分析仪(日本HITACHI公司)。

1.3 方法 血清RNA提取、miRNA逆转录及实时荧光定量PCR检测、反应体系和参数设置均按照文献报道的方法进行, 通过标准曲线计算血清miRNA表达水平<sup>[6]</sup>。血清 $\beta_2$ -GPI/ox-LDL和 $\beta_2$ -GP I -Lp(a)按参考文献[7-8]建立的ELISA法测定, 酶标仪检测波长为450 nm。运用7600全自动生化分析仪按照操作规程及试剂说明书对患者及对照血

清生化指标进行测定。

1.4 统计学分析 数据分析用 Graphpad 7.0 软件和 SPSS 23.0 统计软件进行。正态分布的数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 非正态分布的数据以中位数(四分位数间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较采用非参数 Mann-Whitney  $U$  检验。运用 ROC 曲线分析评估血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 对于 T2DM 及其相关微血管病变的诊断价值, 进一步结合二元逻辑回归分析三者联合检测的诊断价值。血清 miRNA 水平与氧化脂蛋白相关复合物、其他生化

指标的相关性用 Spearman 秩相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同组间血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 表达水平分析 见表 1。与健康对照组相比, miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 水平在 T2DM 和 T2DMC 患者血清中上调, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ )。同时, 血清 miR-152 和  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 在 T2DMC 组中水平亦高于 T2DM 组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

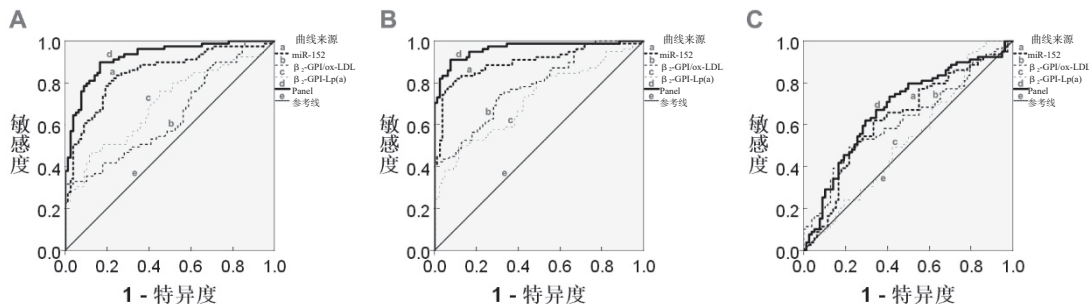
表 1 不同组间血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 表达水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	健康对照组 ( $n=78$ )	T2DM 组 ( $n=79$ )	T2DMC 组 ( $n=78$ )	$U_1$	$P_1$	$U_2$	$P_2$	$U_3$	$P_3$
miR-152(fmol/L)	13.68(8.14,21.63)	44.99(25.71,77.97)	65.27(43.7,118.1)	945	<0.001	616	<0.001	2281	0.005
$\beta_2$ -GPI/ox-LDL(U/ml)	0.497(0.196,0.677)	0.574(0.376,1.040)	0.829(0.591,1.138)	2 192	0.002	1 306	<0.001	2329	0.008
$\beta_2$ -GPI-Lp(a) (U/ml)	0.156(0.078,0.476)	0.536(0.198,1.056)	0.597(0.186,1.139)	1 846	<0.001	1 719	<0.001	2877	0.474

注:  $U_1, P_1$  为 T2DM 组与健康对照组比较;  $U_2, P_2$  为 T2DMC 组与健康对照组比较;  $U_3, P_3$  为 T2DMC 组与 T2DM 组比较。

2.2 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 水平对 T2DMC 的诊断价值 见图 1。ROC 曲线分析发现, 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 诊断 T2DM 组患者的 ROC 曲线下面积分别为 0.847 (95% CI: 0.785 ~ 0.908), 0.644 (95% CI: 0.558 ~ 0.730) 和 0.700 (95% CI: 0.619 ~ 0.782); 诊断 T2DMC 组患者曲线下面积分别为 0.899 (95%

CI: 0.847 ~ 0.950), 0.785 (95% CI: 0.716 ~ 0.855) 和 0.718 (95% CI: 0.619 ~ 0.782); 三者联合诊断 T2DM 和 T2DMC 组患者曲线下面积分别为 0.923 (95% CI: 0.882 ~ 0.964) 和 0.963 (95% CI: 0.934 ~ 0.992), 其价值均高于单一指标。同时, 三者联合检测对于 T2DM 和 T2DMC 组患者还具有一定的鉴别诊断价值 0.677 (95% CI: 0.592 ~ 0.762)。



注: A 图为三个指标及其联合 (Panel) 诊断 T2DM ROC 曲线; B 图为三个指标及其联合 (Panel) 诊断 T2DMC ROC 曲线; C 图为三个指标及其联合 (Panel) 鉴别诊断 T2DM 和 T2DMC ROC 曲线。

图 1 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 及三者联合诊断 ROC 曲线

2.3 相关性分析 见表 2。Spearman 相关分析结果显示, 在 T2DM 和 T2DMC 组患者中, 血清  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 与 TC 和 TG 水平均呈正相关 ( $r=0.215, 0.203$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GP I -Lp(a) 组合与 LDL 水平呈正相关 ( $r=0.188, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

T2DMC 尚缺乏有价值的血清学标志物, 临床诊断和病情监控较为困难。大量研究显示, miRNA 在 T2DM 及 T2DMC 发生、发展中发挥重要生

理病理功能, 且外周血中存在丰富、稳定表达的 miRNA, 是一类新型的 T2DM 及其相关并发症潜在生物标志物<sup>[9-10]</sup>。同时, 脂代谢异常作为 T2DM 发生的危险因素, 亦与 T2DMC 发生密切相关, 且外周血脂异常与 miRNA 特别是循环 miRNA 表达异常同样存在相关性, 二者可共同作用参与 T2DMC 发生发展。但目前关于外周血 miRNA 及异常脂蛋白与 T2DMC 关系的研究仍较少, 二者联合检测作为 T2DMC 生物标志物的研究未见报道。本研究针对在胰岛  $\beta$  细胞和微血管内皮细胞



生理病理功能中发挥重要作用的 miR-152, 发现其在 T2DM 及 T2DMC 患者血清中表达水平较对照显著升高, 且在 T2DMC 患者升高更为显著, 是 T2DMC 患者潜在的诊断标志物。同时, 与健康对照相比,  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 水平在 T2DM 和 T2DMC 患者血清也显著升高。miR-152

联合  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 对于 T2DMC 诊断具有较高的敏感度和特异度, 其诊断价值明显优于单一指标检测, 可有效弥补单指标检测不足, 三者联合检测是 T2DMC 具有潜在应用价值的诊断标志物。

表2 T2DM 和 T2DMC 患者血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 及其联合检测与生化指标相关性分析

指标	Glu		TC		TG		HDL		LDL	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-152	0.084	0.293	0.035	0.661	0.019	0.816	-0.117	0.144	0.138	0.084
$\beta_2$ -GPI-ox-LDL	-0.038	0.635	0.027	0.737	0.025	0.754	0.091	0.256	0.044	0.582
$\beta_2$ -GPI-Lp(a)	0.096	0.231	0.215	0.007	0.203	0.011	-0.004	0.957	0.079	0.324
miR-152 + $\beta_2$ -GPI-ox-LDL + $\beta_2$ -GPI-Lp(a)	0.125	0.119	0.128	0.110	0.089	0.270	-0.084	0.293	0.188	0.019

本研究发现 miR-152 在 T2DM 及 T2DMC 患者血清中表达水平较对照均显著升高, 且在 T2DMC 患者升高更为显著, 提示其既参与 T2DM 发生发展, 又与微血管内皮损伤密切相关。研究显示, miR-152 对于胰岛素分泌具有重要调节作用, 高血糖患者和糖尿病大鼠胰岛组织中 miR-152 的表达水平明显上调, 进一步分子机制研究发现 miR-152 可通过抑制丙酮酸脱氢酶 E1 $\alpha$  和葡萄糖激酶表达, 导致胰岛  $\beta$  细胞内 ATP/ADP 比例降低, 进而引起  $\beta$  细胞分泌能力降低、细胞功能障碍和 T2DM 的发生<sup>[11]</sup>。同时, 经二甲双胍药物治疗后的 T2DM 患者血浆 miR-152 水平与治疗前相比显著降低, 也进一步证实 miR-152 表达与  $\beta$  细胞分泌功能及胰岛素水平密切相关<sup>[12]</sup>。miR-152 还被报道与 T2DM 微血管并发症的发生相关。XU 等<sup>[13]</sup>发现, miR-152 可通过调控同源磷酸酶-张力蛋白 (PTEN) 参与糖尿病足损伤发生发展, 抑制 miR-152 的表达可促进糖尿病足损伤修复。ROUX 等<sup>[14]</sup>发现糖尿病肾病患者血浆 miR-152 水平较 T2DM 患者及健康对照明显升高, 且与血浆渗透压呈现出显著正相关, miR-152 可能通过调控 SLC5A3 蛋白表达影响血浆渗透压, 进而参与糖尿病肾病发生。此外, miR-152 还可通过调控血管内皮生长因子 (VEGF) 和转化生长因子  $\beta$  1 (TGF $\beta$  1) 的表达抑制人视网膜内皮细胞 (human retinal endothelial cells, hRECs) 和视网膜微血管内皮细胞 (retinal microvascular endothelial cell line, hRMECs) 增殖和血管新生, 导致糖尿病视网膜病变的发生<sup>[15]</sup>。

脂代谢异常是 T2DM 及 T2DMC 发生发展的主要危险因素<sup>[16]</sup>。本研究发现  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 水平在 T2DM 和 T2DMC 患者血清显著升高, 其可能与患者高糖高脂导致的氧化应激压力有关, 并在糖尿病微血管病变发生过程中发挥重要

病理作用。既往研究显示, 肾病综合征患儿和急性冠脉综合征患者血清  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 升高, 与血管内皮损伤相关<sup>[17-18]</sup>。本研究结果则发现 T2DM 患者  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 升高, 且在 T2DMC 患者升高更为显著, 也进一步证实了二者与糖尿病微血管病变发生密切相关。本研究还发现, 血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI/ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 组合与 LDL 水平呈正相关, 提示三者可能存在交互作用, 共同参与糖尿病及其微血管病变发生。FAN 等<sup>[5]</sup>研究发现, miR-152 可通过调控脂肪酶表达抑制脂肪前体细胞增殖, 促进细胞分化, 脂肪形成和肌内脂肪形成; YANG 等<sup>[19]</sup>发现上调乳腺上皮细胞 miR-152 表达可显著促进三酰甘油形成。上述研究均提示高表达 miR-152 与脂代谢异常相关。同时, 脂代谢异常亦可导致 miR-152 表达上调。WU 等<sup>[20]</sup>发现, 肥胖患者血清 miR-152 水平较健康对照显著升高。本研究发现, miR-152 联合  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 对于 T2DMC 诊断价值明显优于单一指标检测, 也进一步提示了 miR-152,  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 可能相互促进和调节, 共同参与 T2DM 和 T2DMC 的发生、发展, 但其具体分子机制仍需后续深入研究。

综上所述, T2DM 和 T2DMC 患者血清 miR-152,  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 水平较健康对照均显著升高, 三者联合检测对于 T2DMC 诊断具有较高的灵敏度和特异度, 可有效弥补单指标检测不足, 是 T2DMC 潜在的辅助诊断标志物, 同时, miR-152,  $\beta_2$ -GPI-ox-LDL 和  $\beta_2$ -GPI-Lp(a) 可能相互促进和调节, 共同参与 T2DM 和 T2DMC 的发生发展。

#### 参考文献:

- [1] SCOTT E S, JANUSZEWSKI A S, O'CONNELL R, et al. Long-term glycemic variability and vascular com-

- plications in type 2 diabetes: post hoc analysis of the FIELD study[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105(10):e3638-e3649.
- [2] BARUTTA F, BELLINI S, MASTROCOLA R, et al. MicroRNA and microvascular complications of Diabetes[J]. International Journal of Endocrinology, 2018, 2018:6890501.
  - [3] KATSIKI N, ANAGNOSTIS P, KOTSA K, et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of microvascular complications in patients with diabetes mellitus[J]. Current Pharmaceutical Design, 2019, 25(18):2051-2059.
  - [4] ELIASSON L, ESGUERRA J L S. MicroRNA networks in pancreatic islet cells: normal function and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2020, 69(5):804-812.
  - [5] FAN Yuan, GAN Mailin, TAN Ya, et al. MiR-152 regulates 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation[J]. Molecules, 2019, 24(18): 3379.
  - [6] WAN Shujun, WANG Jun, WANG Jing, et al. Increased serum miR-7 is a promising biomarker for type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130:171-179.
  - [7] ZHANG Chunni, LI Ke, SHI Beilei, et al. Detection of serum beta(2)-GPI-Lp(a) complexes in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(5-6): 395-399.
  - [8] WANG Cheng, NIU Dongmei, HU Jing, et al. Elevated serum  $\beta$  2-glycoprotein-1-lipoprotein(a) complexes levels are associated with the presence and complications in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(2): 250-256.
  - [9] 李艳, 李新宇. 妊娠糖尿病患者外周血 miRNA-21 检测的临床应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2):35-38.  
LI Yan, LI Xinyu. Clinical application value of detection of miRNA-21 in peripheral blood of patients with gestational diabetes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2):35-38.
  - [10] 郭宜晨, 鲁亚静, 钟伟传, 等. 2 型糖尿病患者外周血 miRNA 表达谱差异研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (6):5-8.  
GUO Yichen, LU Yajing, ZHONG Weichuan, et al. Study on the difference of serum miRNA expression profile in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6):5-8.
  - [11] OFORI J K, SALUNKHE V A, BAGGE A, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell[J]. Sci Rep, 2017, 7:44986.
  - [12] DEMIRSOY İ H, ERTURAL D Y, BALCI Ş, et al. Profiles of circulating miRNAs following metformin treatment in patients with type 2 diabetes [J]. J Med Biochem, 2018, 37(4):499-506.
  - [13] XU Yan, YU Tao, HE Lei, et al. Inhibition of miRNA-152-3p enhances diabetic wound repair via upregulation of PTEN [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(14):14978-14989.
  - [14] ROUX M, PERRET C, FEIGERLOVA E, et al. Plasma levels of hsa-miR-152-3p are associated with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(12):2201-2207.
  - [15] HAQUE R, HUR E H, FARRELL A N, et al. MicroRNA-152 represses VEGF and TGF  $\beta$  1 expressions through post-transcriptional inhibition of (Pro)renin receptor in human retinal endothelial cells [J]. Mol Vis, 2015, 21:224-235.
  - [16] 白雪梅, 李月玲, 于培红, 等. 中国长寿地区中老年人 群脑卒中发生率调查及其与高血压、糖尿病、心脏病 的相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (1):5-9.  
BAI Xuemei, LI Yueling, YU Peihong, et al. Incidence of cerebral apoplexy in the elderly population in longevity areas in China and its correlation with hypertension, diabetes and heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1):5-9.
  - [17] GRECO T P, CONTI-KELLY A M, ANTHONY J R, et al. Oxidized-LDL/beta(2)-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(5):737-743.
  - [18] 黄中伟, 季苙, 牛冬梅, 等. 肾病综合征患儿血清  $\beta$  2- 糖蛋白 I/ 氧化低密度脂蛋白复合物水平升高的 研究 [J]. 医学研究生学报, 2013, 26 (2): 142-146.  
HUANG Zhongwei, JIANG Jiang, NIU Dongmei, et al. Elevated serum  $\beta$  2-GPI/ox-LDL complexes levels in children with nephrotic syndrome [J]. J Med Postgrad, 2013, 26 (2):142-146.
  - [19] YANG Yuwei, FANG Xibi, YANG Runjun, et al. MiR-152 regulates apoptosis and triglyceride production in MECs via targeting ACAA2 and HSD17B12 genes [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1):417.
  - [20] WU Liangping, DAI Xiaojiang, ZHAN Junfang, et al. Profiling peripheral microRNAs in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. APMIS, 2015, 123 (7):580-585.  
收稿日期: 2020-09-04 修回日期: 2020-09-20

(上接第 23 页)

- [15] 张艳梅, 马靖华, 刘阳晨, 等. 中国人群 miR-449a 单核苷酸多态性与胃癌易感性的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4):14-18.  
ZHANG Yanmei, MA Jinghua, LIU Yangchen, et al. Correlation study on miR-449a gene polymorphism of single nucleotide and susceptibility to gastric cancer in

A Chinese Han population[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):14-18.

- [16] KARSCH-BLUMAN A, FEIGLIN A, ARBIB E, et al. Tissue necrosis and its role in cancer progression[J]. Oncogene, 2019, 38(11): 1920-1935.

收稿日期: 2020-09-05 修回日期: 2020-11-13