

# 糖尿病肾脏病患者血清 let-7d mRNA 的相对表达量与肾功能进展的相关性研究

陈映含 (赤峰市医院内分泌科, 内蒙古赤峰 024000)

**摘要:**目的 探讨血清 let-7d 与糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD) 患者肾功能进展的关系。方法 选取 2017 年 4 月~2018 年 10 月期间在赤峰市医院治疗的 DKD 患者 164 例, 所有患者在入组后均进行 2 年的随访, 共有 154 例患者有完整的随访资料, 根据肾功能进展情况将其分为进展组 (52 例) 和未进展组 (102 例)。采用实时荧光定量 PCR 技术检测 let-7d mRNA 的相对表达量, 分析 DKD 患者的肾功能进展的影响因素, 分析 DKD 患者血清 let-7d mRNA 相对表达量与相关指标的相关性, 采用接受者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值。结果 进展组的病程长于未进展组, 血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (Cys C)、转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 水平均高于未进展组, 肾小球滤过率 (eGFR)、let-7d mRNA 相对表达量均低于未进展组, 差异均有统计学意义 ( $t=2.403\sim 7.436$ , 均  $P<0.05$ )。多因素非条件 Logistic 回归分析显示, Cys C 和 TGF- $\beta$ 1 水平过高均是 DKD 患者肾功能进展的危险因素, 而 eGFR 和 let-7d mRNA 相对表达量水平过高则是 DKD 患者肾功能进展的保护因素 ( $P<0.05$ )。Pearson 分析显示, DKD 患者血清 let-7d mRNA 相对表达量与 SCr, BUN, Cys C 和 TGF- $\beta$ 1 均呈负相关 ( $r=-0.491\sim -0.302$ , 均  $P<0.05$ ), 与 eGFR 呈正相关 ( $r=0.405$ ,  $P<0.05$ )。ROC 分析结果显示, 血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值较高, 曲线下面积为 0.874。结论 let-7d 与 DKD 患者肾功能进展情况密切相关, 其可能是通过调控肾纤维化参与疾病的发生、发展。

**关键词:** 糖尿病肾脏病; let-7d; 肾功能; 肾纤维化

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-077-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.016

## Study on the Correlation between Relative Expression of Serum let-7d mRNA and Renal Function Progression in Patients with Diabetic Nephropathy

CHEN Ying-han (Department of Endocrinology, Chifeng Hospital, Inner Mongolia Chifeng 024000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum let-7d and the progression of renal function in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 164 patients with DKD who were treated in Chifeng Hospital from April 2017 to October 2018 were selected. All patients were followed up for 2 years after enrollment. A total of 154 patients had complete follow-up data. According to the progress of renal function, they were divided into progressive group (52 cases) and non progressive group (102 cases). The relative expression of let-7d mRNA was detected by real-time PCR. The influencing factors of renal function progression in patients with DKD was analyzed. The correlation between the relative expression of let-7d mRNA in serum of patients with DKD and related indexes was analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of the relative expression of let-7d mRNA in serum for the progression of renal function in patients with DKD. **Results** The disease course of the progressive group was longer than that of the non progressive group, serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), cystatin C (Cys C) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) levels were higher than that of the non progressive group, the estimated Glomerular filtration rate (eGFR) and the relative expression of let-7d mRNA were lower than those of the non progressive group, and the differences were statistically significant ( $t=2.403\sim 7.436$ , all  $P<0.05$ ). Multivariate unconditional Logistic regression analysis showed that excessively high levels of Cys C and TGF- $\beta$ 1 were risk factors for the progression of renal function in patients with DKD, while excessively high levels of eGFR and let-7d mRNA were protective factors for the progression of renal function in patients with DKD ( $P<0.05$ ). Pearson analysis showed that the relative expression of let-7d mRNA in serum of patients with DKD was negatively correlated with SCr, BUN, Cys C and TGF- $\beta$ 1 ( $r=-0.491\sim -0.302$ , all  $P<0.05$ ), and it was positively correlated with eGFR ( $r=0.405$ ,  $P<0.05$ ). ROC analysis results showed that the relative expression of serum let-7d mRNA had a higher predictive value for the progression of renal function in patients with DKD, and the area under the curve was 0.874. **Conclusion** Let-7d was closely related to the progression of renal function in patients with DKD. It may be involved in the occurrence and development of the disease by regulating renal fibrosis.

作者简介: 陈映含 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床内分泌相关疾病的诊治, E-mail: cyh763998@163.com。

**Keywords:** diabetic kidney disease; let-7d; renal function; renal fibrosis

糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病最为常见的微血管病变, 患者肾功能会出现不同程度的受损, 若未得到及时有效地治疗最终将发展至终末期肾脏病, 目前该疾病已成为终末期肾病的第二大原因, 严重威胁患者的健康以及生命<sup>[1]</sup>。目前 DKD 的具体发病机制尚未完全阐明, 其主要病理特征为肾小球肥大增生、肾小管基底膜增厚等, 进行性肾纤维化是疾病进展的关键病理基础<sup>[2]</sup>。大量研究证实<sup>[3-4]</sup>, 上皮-间质细胞的转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在 DKD 患者肾纤维化中发挥着重要的促进作用, 在抑制 EMT 进程后则可有效缓解疾病进展。let-7d 是 let-7 家族中的一员, 其可通过调控 EMT 参与多种恶性肿瘤的发生、发展<sup>[5-6]</sup>, 且有研究显示<sup>[7-8]</sup>, let-7d 可抑制 EMT 防止肺纤维化以及子宫内纤维化。目前关于 let-7d 与 DKD 的相关研究较少, 鉴于 let-7d 可调控与 DKD 发病密切相关的 EMT, 因此我们推测 let-7d 可能与 DKD 患者的肾功能进展情况有关。本研究分析了 let-7d 在 DKD 患者血清中的表达情况, 并进一步探讨了其与患者肾功能进展的关系, 为临床预测 DKD 患者的肾功能进展提供新的思路, 现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 4 月~2018 年 10 月在赤峰市医院治疗的 DKD 患者 164 例。纳入标准: ①所有患者均参考《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》中的标准进行诊断<sup>[9]</sup>; ②均未并发糖尿病大血管病变; ③临床资料以及随访资料完整; ④对本次的内容知情同意。排除标准: ①1 型糖尿病患者; ②并发有肺纤维化、肝纤维化、子宫内纤维化等病变的疾病; ③并发有恶性肿瘤者; ④终末期肾脏病患者; ⑤并发其他肾小球疾病、肾结石、急性肾损伤或遗传性肾病; ⑥有肾移植史者。所有患者在入组后均进行 2 年的随访, 参考相关文献<sup>[10]</sup>, 若在随访期间发现血肌酐 (serum creatinine, SCr) 值较基线值翻倍或者肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 较基线值下降 30% 则认为存在肾功能进展。164 例患者中有 10 例随访失联, 最后纳入 154 例患者进行研究, 其中 52 例存在肾功能进展, 将其纳入到进展组, 男性 28 例, 女性 24 例, 年龄  $54.97 \pm 8.9$  岁, 体质指数  $22.38 \pm 2.52 \text{ kg/m}^2$ ; 另外 102 例无肾功能进展的患者纳入到未进展组, 男性 59 例, 女性 43 例, 年龄  $52.89 \pm 10.63$  岁, 体质指数  $22.51 \pm 3.18 \text{ kg/m}^2$ 。两组的一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本次研究经我院伦理委员

会批准同意。

1.2 仪器与试剂 日立 7600 型全自动生化分析仪 (日立公司), DS5 糖化血红蛋白仪 (英国 DREW SCIENTIFIC 公司), 7500 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), Trizol 试剂 (Invitrogen 公司), 逆转录试剂盒 (大连宝生生物工程公司)。

1.3 方法 采用实时荧光定量 PCR 技术检测 let-7d mRNA 的相对表达量。抽取所有研究对象的空腹静脉血 5ml, 采用 3 000r/min 的转速离心 10min 后提取血清, 采用 Trizol 试剂提取总 RNA, 再采用逆转录试剂盒进行逆转录, 得到 cDNA。以 U6 为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算血清中 let-7d mRNA 的相对表达量。内参 U6 上游引物: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; let-7d 上游引物: 5'-AGGTTGCATAGTTTTAGGGCA-3', 下游引物: 5'-AAGGCAGCAGGTCGTATAGT-3'。反应条件: 94℃ 5min; 94℃ 30s, 60℃ 30s, 72℃ 60s, 重复 40 次。每个样本均测量 3 次。全自动生化分析仪检测 SCr, 尿素氮 (Urea nitrogen, BUN)、胱抑素 C (cystatin C, Cys C)、总胆固醇、三酰甘油等, 糖化血红蛋白仪检测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c), 采用氧化酶法检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)。按照改良的 MDRD 公式估算 eGFR。采用酶联免疫吸附试剂盒 (美国 R & D 公司) 检测血清转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 的水平。

1.4 统计学分析 使用 SPSS22.0 对相关数据进行统计学分析。计量数据均通过正态性检验, 以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验, 计数资料以例数或率表示, 采用卡方检验。采用 Pearson 法分析相关性。采用多因素非条件 Logistic 回归进行影响因素的综合分析, 采用逐步后退法进行变量的选择和剔除。采用接受者工作特征曲线 (receiver operation characteristic, ROC) 分析血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的相关资料比较 见表 1。进展组的病程长于未进展组, SCr, BUN, Cys C 和 TGF- $\beta 1$  水平均高于未进展组, eGFR, let-7d mRNA 相对表达量均低于未进展组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 两组患者的总胆固醇、三酰甘油、HbA1c, FBG 等指标比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表1 两组患者的相关资料比较

项 目	进展组 (n=52)	未进展组 (n=102)	t 值	P 值
病程 (年)	5.36 ± 1.28	4.74 ± 1.62	2.403	0.017
SCr (μmol/L)	148.64 ± 25.89	123.97 ± 18.41	6.824	0.000
BUN (mmol/L)	13.41 ± 3.69	11.54 ± 3.28	3.206	0.002
Cys C (mg/L)	2.15 ± 0.98	1.54 ± 0.72	4.384	0.000
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	46.48 ± 12.15	64.16 ± 20.97	5.613	0.000
总胆固醇 (mmol/L)	5.26 ± 0.73	5.17 ± 0.92	0.613	0.540
三酰甘油 (mmol/L)	1.98 ± 0.63	1.97 ± 0.79	0.079	0.937
HbA1c (%)	7.64 ± 2.08	7.42 ± 2.16	0.605	0.546
FBG (mmol/L)	7.92 ± 1.23	7.84 ± 1.54	0.325	0.745
TGF-β1 (μg/L)	65.86 ± 15.38	49.94 ± 14.92	6.197	0.000
let-7d mRNA 相对表达量	0.97 ± 0.28	1.45 ± 0.42	7.436	0.000

2.2 DKD 患者肾功能进展的影响因素 见表2。将2.1中存在差异的病程、SCr, BUN, Cys C, eGFR, TGF-β1 和 let-7d mRNA 相对表达量等指标作为自变量, 均根据总均值进行分段, 转化为两分类变量, ≥均值赋值为1, <均值赋值为0。将DKD患者是否存在肾功能进展作为因变量, 出

现肾功能进展值赋值为1, 未出现赋值为0。多因素非条件 Logistic 回归分析显示, Cys C, TGF-β1 水平过高均是 DKD 患者肾功能进展的危险因素, 而 eGFR 和 let-7d mRNA 相对表达量水平过高则是 DKD 患者肾功能进展的保护因素 ( $P<0.05$ )。

表2 DKD 患者的肾功能进展的影响因素

类 别	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P 值	OR (95% 置信区间)
Cys C	0.567	0.236	5.772	0.016	1.763 (1.110~2.800)
eGFR	-0.364	0.157	5.375	0.020	0.695 (0.511~0.945)
TGF-β1	0.987	0.368	7.194	0.007	2.683 (1.304~5.520)
let-7d mRNA 相对表达量	-0.596	0.213	7.830	0.005	0.551 (0.363~0.837)

2.3 DKD 患者血清 let-7d mRNA 相对表达量与相关指标的相关性 Pearson 分析显示, DKD 患者血清 let-7d mRNA 相对表达量与病程无明显的相关性 ( $r = -0.259$ ,  $P=0.078$ ), 与 SCr, BUN, Cys C 和 TGF-β1 均呈负相关 ( $r = -0.302$ ,  $-0.318$ ,  $-0.364$ ,  $-0.494$ ;  $P=0.013$ ,  $0.002$ ,  $0.000$ ,  $0.000$ ), 与 eGFR 呈正相关 ( $r = 0.405$ ,  $P=0.000$ )。

2.4 血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值 以进展组患者的血清 let-7d mRNA 的相对表达量作为阳性样本, 以未进展组相关数据作为阴性样本, 建立 ROC 预测分析模型。结果显示, 血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值较高, 曲线下面积为 0.873 (95%CI: 0.818~0.928), 取最佳截断值 1.22 时, 敏感度为 75.00%, 特异度为 92.16%, 准确度为 81.10%。ROC 曲线见图 1。

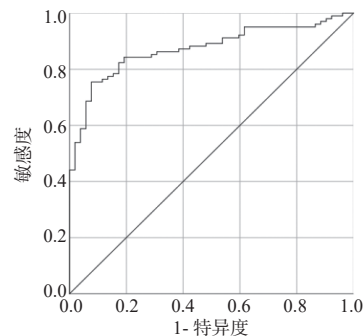


图1 血清 let-7d mRNA 的相对表达量预测 DKD 患者肾功能进展的 ROC 曲线

### 3 讨论

据流行病学研究发现<sup>[11]</sup>, 我国成人慢性肾脏病患病率约为 12.49%, 已成为重要的公共卫生问题, 而目前 DKD 已经超越肾小球肾炎成为我国住院慢性肾脏病患者的首位病因<sup>[12]</sup>。除引起肾功能损伤



外, DKD 还可导致糖尿病患者发生心血管疾病的风险明显上升, 这也是导致患者致死和致残的重要原因<sup>[13]</sup>。由此可见, DKD 严重影响患者的生命健康, 对患者家庭以及社会均造成巨大的医疗负担, 如何有效防治 DKD 已成为临床重点研究的内容。过往常将一个时间段内 SCr 值较基线值翻倍作为肾功能进展的评估依据, 但却存在一定的局限性, 相关研究发现<sup>[10]</sup>, 无论是基线时 eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 还是 ≥ 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 的患者, 2 年内 eGFR 较基线下降 30% 的患者后期发生终末期肾病的风险将明显增加。虽然以上标准可较好的筛选出后期进展为终末期肾病的高风险人群, 但需要历时 2 年的随访, 若能在筛选出某个基线指标进行合理的预测, 则可有效降低工作量。

微小 RNA 具有广泛的生物学作用, 目前已发现多种微小 RNA 在 DKD 的发病中起到重要的作用, 如 miR-21, miR-155 等<sup>[14-15]</sup>。let-7 家族被广泛研究的微小 RNA 家族, 共有 13 个成员, 彭睿等<sup>[16]</sup> 人的研究发现, let-7 家族中的 let-7a, let-7d 和 let-7f 均在 DKD 患者血液中呈低表达。本研究结果显示, 进展组的 let-7d mRNA 相对表达量均低于未进展组, 且 let-7d mRNA 相对表达量水平过高是 DKD 患者的肾功能进展的保护因素, 提示 let-7d 可能与疾病的发生、发展密切相关。EMT 是 DKD 患者肾纤维化的重要病理基础, WANG 等<sup>[17]</sup> 人的研究发现, let-7d 过度表达可下调高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 的表达, 进而减轻 TGF-β1 诱导的 EMT 以及肾纤维化改变, 而抑制 let-7d 表达则可有效促进肾纤维化。此外, let-7d 也可以通过调控 HMGA2 的表达抑制肺纤维化以及子宫内膜纤维化<sup>[7-8]</sup>, 可见靶向 HMGA2 是 let-7d 参与纤维化调控的重要机制。Wnt/β-Catenin 信号通路在 DKD 的发生、发展中也起到重要作用, XIE 等<sup>[18]</sup> 人的研究显示, let-7d 可通过调控 β-Catenin 的表达参与肺纤维进展, 这也可能是其影响 DKD 肾纤维化的作用机制之一, 但还需要相关研究进行验证。RNA 结合蛋白 Lin28B 可抑制 let-7d 的表达, 促进肺泡上皮细胞向肌成纤维细胞转换, 进而导致增加成纤维细胞胶原合成<sup>[19]</sup>, 另一方面 let-7d 也可通过与 Lin28B 的 3'-非编码区结合抑制 Lin28B 的表达。LI 等<sup>[20]</sup> 人的研究也证实, miR-379-5p 可通过调控 Lin28B/let-7 环路抑制 DKD 模型大鼠的肾纤维化进展。由此可见, Lin28B/let-7d 途径可能是 DKD 肾纤维化的另一作用机制。本研究相关性分析发现, DKD 患者血清 let-7d mRNA 相对表达量与 SCr, BUN, Cys C 和 TGF-β1 均呈负相关, 与 eGFR 呈正相关, SCr, BUN, Cys C 和 eGFR 均是

衡量肾功能的重要指标, 该结果进一步说明 let-7d 的表达与患者的肾功能密切相关, 而细胞实验显示<sup>[17]</sup>, 刺激 TGF-β1 的表达可有效降低肾小管上皮细胞中 let-7d 的表达, 可见二者呈明显的负向调控关系。DKD 在早期多呈隐匿性渐进性进展, 肾纤维化是 DKD 疾病进展的关键, 可敏感地反映患者病情进展的趋势, 因此肾纤维化相关指标有作为预测 DKD 患者肾功能进展生物标志物的潜力<sup>[21]</sup>。本研究通过 ROC 分析发现, 血清 let-7d mRNA 的相对表达量对 DKD 患者肾功能进展的预测价值较高, 曲线下面积为 0.873 (95%CI: 0.818~0.928), 可有效辅助临床预测 DKD 患者肾功能进展情况。然而值得注意的是, 病程作为评估 DKD 患者病情的一个重要指标, 但本研究显示血清 let-7d mRNA 相对表达量与病程无明显的相关性, 这可能由以下几点原因导致: ①通常 DKD 患者在入院治疗后, 病情会延缓、控制, 病程通常需要在较大的跨度才能明显体现肾功能损伤的差距, 而本研究选取患者病程均相差不大, 因此病程对疾病的影响较小; ②本研究选取的病例数较少, 且为单中心研究, 可能会导致部分结果出现一定的偏差。

综上所述, let-7d 在 DKD 患者血清中的表达水平降低, 且其表达水平与 DKD 患者肾功能进展情况密切相关, 调控肾纤维化进展可能是其参与疾病的发生、发展的重要作用机制。另一方面, 目前对于 let-7d 的研究更多还是集中在恶性肿瘤方面, 其在纤维化中起到的作用值得进行更多、更加深入的研究。

#### 参考文献:

- [1] 张求霞, 汪隆海, 昌国庆, 等. 尿液 6 种蛋白与 Cys C 水平检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):67-71.  
ZHANG Qiuxia, WANG Longhai, CHANG Guoqing, et al. Clinical value of detection of 6 proteins and cystatin C in urine for early diagnosis of diabetic kidney disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1):67-71.
- [2] LASSÉN E, DAEHN I S. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24): 9456.
- [3] JIA Yijie, ZHENG Zongji, YANG Yanlin, et al. MiR-4756 promotes albumin-induced renal tubular epithelial cell epithelial-to-mesenchymal transition and endoplasmic reticulum stress via targeting sestrin2 [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(3): 2905-2915.
- [4] 吴静, 高永棣, 俞佳丽, 等. HMGN1 在糖尿病肾病小鼠肾小管上皮-间充质转化中的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8):697-702.

- WU Jing, GAO Yongdi, YU Jiali, et al. Role of HMGN1 in epithelial-mesenchymal transition of kidney tubules in diabetic nephropathy mice[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 35(8): 697-702.
- [5] SHAHABI A, NAGHILI B, ANSARIN K, et al. Let-7d and miR-185 impede epithelial-mesenchymal transition by downregulating Rab25 in breast cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2021, 22(1): 305-313.
- [6] KOLENDA T, GUGLAS K, TERESIAK A, et al. Low let-7d and high miR-205 expression levels positively influence HNSCC patient outcome[J]. Journal of Biomedical Science, 2019, 26(1): 17.
- [7] OU Minghui, LI Xia, CUI Shichao, et al. Emerging roles of let-7d in attenuating pulmonary arterial hypertension via suppression of pulmonary artery endothelial cell autophagy and endothelin synthesis through ATG16L1 downregulation[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 46(1): 83-96.
- [8] DE ALMEIDA B C, DOS ANJOS L G, UNO M, et al. Let-7 miRNA's expression profile and its potential prognostic role in uterine leiomyosarcoma[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2019, 8(11): 1452.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis of diabetic nephropathy in Chinese adults[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015, 31(5): 379-385.
- [10] CORESH J, TURIN T C, MATSUSHITA K A, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality[J]. Journal of the American Medical Association, 2014, 311(24): 2518-2531.
- [11] 王善志, 朱永俊, 李国铨, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的 Meta 分析结果及对比 [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(8): 579-586.
- WANG Shanzhi, ZHU Yongjun, LI Guoquan, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese adults: results from Meta-analysis [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2018, 34(8): 579-586.
- [12] HUANG Yuming, XU Damin, LONG Jianyan, et al. Spectrum of chronic kidney disease in China: A National study based on hospitalized patients from 2010 to 2015[J]. Nephrology, 2019, 24(7): 725-736.
- [13] 薛耀明. 重视糖尿病肾脏病患者的心血管风险评估与管理 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(10): 761-764.
- XUE Yaoming. Assessment and management of cardiovascular risk in patients with diabetic kidney disease[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2020, 12(10): 761-764.
- [14] GAO Qing, XU Lin, YANG Qian, et al. MicroRNA-21 contributes to high glucose-induced fibrosis in peritoneal mesothelial cells in rat models by activation of the Ras-MAPK signaling pathway via Sprouty-1[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(5): 5915-5925.
- [15] 袁芸, 胡琼英. 糖尿病肾病中表达上调 miRNA 在肾脏内皮-间充质转化中的调控机制研究进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(32): 85-89.
- YUAN Yun, HU Qiongying. Research progress on the regulatory mechanism of up-regulated miRNAs in renal endothelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(32): 85-89.
- [16] 彭睿, 查何, 周吉, 等. 糖尿病肾病循环 microRNA 差异表达谱的分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2014, 36(11): 75-82.
- PENG Rui, ZHA He, ZHOU Ji, et al. A study on the differential expression profiling of circulating microRNAs in diabetic nephropathy [J]. Journal of Southwest University (Natural Science), 2014, 36(11): 75-82.
- [17] WANG Ya, LE Ying, XUE Junyu, et al. Let-7d miRNA prevents TGF- $\beta$  1-induced EMT and renal fibrogenesis through regulation of HMGA2 expression[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 479(4): 676-682.
- [18] XIE Han, GAO Yuanmei, ZHANG Yongchang, et al. Low let-7d exosomes from pulmonary vascular endothelial cells drive lung pericyte fibrosis through the TGF  $\beta$  RI/FoxM1/Smad/  $\beta$ -catenin pathway[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(23): 13913-13926.
- [19] 梁海海, 李天宇, 解岩, 等. Lin28B/let-7d 环路调控成纤维细胞功能参与肺纤维化发生 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 175-179, 180.
- LIANG Haihai, LI Tianyu, XIE Yan, et al. Lin28B/let-7d axis contributes to pulmonary fibrosis by affecting mesenchymal phenotypic properties of lung fibroblasts[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2017, 33(2): 175-179, 180.
- [20] LI Nan, WANG Lijuan, XU Weilong, et al. MicroRNA-379-5p suppresses renal fibrosis by regulating the LIN28/let-7 axis in diabetic nephropathy[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 44(5): 1619-1628.
- [21] 刘秋玉, 刘伟伟, 高建东. 肾纤维化诊断生物标志物研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(15): 2967-2972.
- LIU Qiuyu, LIU Weiwei, GAO Jiandong. Advances in research on biomarkers for diagnosis of renal fibrosis [J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(15): 2967-2972.

收稿日期: 2021-04-13

修回日期: 2021-06-07