

# 血清 TLR-3, miR-181b 及 URBP 联合检测在糖尿病肾病诊断及预后判断的价值研究

祁桢楠<sup>a</sup>, 胡江伟<sup>b</sup>, 武亮<sup>c</sup>, 高倩<sup>b</sup>, 周雨聪<sup>c</sup>, 郑慧霄<sup>a</sup>

(邢台医学高等专科学校第二附属医院 a. 体检中心 ;b. 内分泌科 ;c. 肾内科, 河北邢台 054000)

**摘要:** **目的** 探讨 Toll 样受体 3 (toll like receptor, TLR-3)、微 RNA (micro RNA, miR)-181b 和尿视黄醇结合蛋白 (urinary retinol binding-protein, URBP) 联合检测在糖尿病肾病 (DN) 诊断及预后判断的价值。**方法** 选取 2016 年 12 月~2018 年 12 月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的 115 例 DN 患者作为观察组,另选取同期 96 例 2 型糖尿病作为对照组。采用美国 ABI 公司 7900 实时荧光定量 PCR 仪检测 TLR-3, miR-181b 水平,采用 BNP 特定蛋白分析仪以速率免疫散射比浊法检测 URBP 水平,采用肾小管萎缩与间质纤维化 (IFTA)、间质炎症和肾小球分级评分判断肾病理损伤程度,分析两组及观察组不同肾病理损伤程度患者血清 TLR-3, miR-181b 及 URBP 水平,分析上述指标与肾病理损伤相关性以及对 DN 的诊断价值,同时随访 12 个月,分析上述指标与终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的关系。**结果** ① 观察组 URBP ( $4.12 \pm 1.24\text{mg/L}$ ), 血清 TLR-3 ( $0.86 \pm 0.27$ ) 和 miR-181b ( $2.55 \pm 0.76$ ) 水平高于对照组 ( $2.88 \pm 0.86\text{mg/L}$ ,  $0.59 \pm 0.18$  和  $1.79 \pm 0.54$ ), 差异有统计学意义 ( $t=8.367, 8.217, 8.275$ , 均  $P < 0.05$ )。② URBP, 血清 TLR-3, miR-181b 与 DN 患者间质炎症、IFTA 评分和肾小球分级呈正相关 ( $r=0.676, 0.654, 0.692$ , 均  $P < 0.05$ ;  $r=0.705, 0.682, 0.733$ , 均  $P < 0.05$ ;  $r=0.699, 0.713$  和  $0.745$ , 均  $P < 0.05$ )。③ URBP, 血清 TLR-3 和 miR-181b 及三者联合诊断 DN 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.751, 0.782, 0.796 和 0.880。④ URBP 和 miR-181b 高表达者随访 12 个月 ESRD 发生率 (40.74%, 41.03%) 高于低表达者 (9.52%, 12.50%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.210, 6.626$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** URBP, 血清 TLR-3, miR-181b 与 DN 患者肾脏病理损伤程度有关。三者联合可作为判定 DN 的生物标志物, 指导临床防治 ESRD。

**关键词:** Toll 样受体 3; 微 RNA-181b; 尿视黄醇结合蛋白; 糖尿病肾病; 终末期肾病

**中图分类号:** R587.2; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-037-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.008

## Value of Combined Detection of Serum TLR-3, miR-181b and URBP in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy

QI Ya-nan<sup>a</sup>, HU Jiang-wei<sup>b</sup>, WU Liang<sup>c</sup>, GAO Qian<sup>b</sup>, ZHOU Yu-cong<sup>c</sup>, ZHEN Hui-xiao<sup>a</sup>

(a. Physical Examination Center; b. Department of Endocrinology; c. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Hebei Xingtai 054000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the value of combined detection of Toll like receptor 3 (TLR-3), micro RNA (miR)-181b and urinary retinol binding protein (URBP) in the diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy (DN). **Methods** From December 2016 to December 2018, 115 patients with DN admitted to the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College were selected as the observation group, and the other 96 cases of type 2 diabetes mellitus were selected as the control group. The levels of TLR-3 and miR-181b were detected by ABI 7900 real-time quantitative PCR, and the levels of URBP were detected by BNP specific protein analyzer. The levels of serum TLR-3, miR-181b and URBP in the two groups and the observation group with different degrees of renal pathological damage glomerular grading, renal tubular atrophy and interstitial fibrosis (IFTA) score, interstitial inflammation were analyzed. The correlation between the above indexes and renal pathological injury and the diagnostic value of DN were analyzed. The patients were followed up for 12 months to analyze the relationship between the above indexes and end-stage renal disease (ESRD). **Results** ① The levels of URBP ( $4.12 \pm 1.24\text{mg/L}$ ) and serum TLR-3 ( $0.86 \pm 0.27$ ), miR-181b ( $2.55 \pm 0.76$ ) of the observation group were higher than those of the control group ( $2.88 \pm 0.86\text{mg/L}$ ,  $0.59 \pm 0.18$  and  $1.79 \pm 0.54$ ), the differences were statistically significant ( $t=8.367, 8.217, 8.275$ , all  $P < 0.05$ ). ② URBP

**基金项目:** 邢台市科技支撑计划项目 (2018ZC177)。

**作者简介:** 祁桢楠 (1983-), 女, 本科, 学士, 主治医师, 主要从事全科医学工作, 研究方向: 肾脏病诊治, E-mail: qiyanan319@sina.com。

**通讯作者:** 郑慧霄 (1966-), 女, 本科, 学士, 主任医师, 研究方向: 肾脏病诊治。

( $r=0.676, 0.654, 0.692$ , all  $P<0.05$ ) and serum TLR-3 ( $r=0.705, 0.682, 0.733$ , all  $P<0.05$ ), miR-181b ( $r=0.699, 0.713, 0.745$ , all  $P<0.05$ ) was positively correlated with interstitial inflammation, IFTA score, and glomerular grading in DN patients. ③ The area under the curve (AUC) of URBP, serum TLR-3 and miR-181b in alone and combined diagnosis of DN were 0.753, 0.782 and 0.880, respectively. ④ The incidence of ESRD (40.74%, 41.03%) of high-expressing URBP and miR-181b was higher than that of low-expressing people during the 12-month follow-up (9.52%, 12.50%), the differences were statistically significant ( $\chi^2=7.210, 6.626$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** URBP, serum TLR-3 and miR-181b were related to the degree of renal pathological injury in patients with DN. The combination of the three can be used as a biomarker to determine DN and guide the clinical prevention and treatment of ESRD.

**Keywords:** toll like receptor 3; microRNA-181b; urine retinol binding protein; diabetic nephropathy; end-stage renal disease

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病常见慢性并发症之一, 发生率约占 2 型糖尿病总人数的 30%~35%<sup>[1]</sup>, 亦是导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的首要原因<sup>[2-4]</sup>。因此, 早期诊断 DN 具有重要临床价值。尿视黄醇结合蛋白 (urinary retinol binding-protein, URBP) 是反映肾近曲小管及肾功能早期损伤的较为理想指标。miR-181b 属微 RNA (microRNA, miR) 的一种, 前期研究已证实<sup>[5]</sup>, 可靶向调控基质金属蛋白酶抑制因子 3, 在功能上参与 DN 的发病机理。另有研究发现, DN 发生可能与 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 异常表达存在一定关联性<sup>[6]</sup>, 但关于 TLR-3, miR-181b, URBP 表达与 DN 病情程度的关系及联合诊断价值仍有待进一步验证。基于此, 本研究检测 TLR-3, miR-181b, URBP 表达, 分析其对 DN 患者的诊断价值及与预后的关联性, 旨在为临床诊治、预后评估提供科学指导。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 12 月~2018 年 12 月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的 115 例 DN 患者作为观察组, 另选取同期 96 例 2 型糖尿病作为对照组。其中观察组: 男性 68 例, 女性 47 例, 年龄 42~69 岁, 平均  $50.97 \pm 3.62$  岁; 体质量  $52 \sim 76 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $62.85 \pm 4.56 \text{ kg/m}^2$ ; 糖尿病病程 5.5~12.2 年, 平均  $9.26 \pm 1.28$  年。对照组: 男性 56 例, 女性 40 例, 年龄 53~75 岁, 平均  $63.11 \pm 4.92$  岁; 体质量  $52 \sim 76 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $62.85 \pm 4.56 \text{ kg/m}^2$ ; 糖尿病病程 5.0~12.4 年, 平均  $8.99 \pm 1.35$  年。两组基本资料 (性别、年龄、体质量、糖尿病病程) 均衡可比 ( $P>0.05$ )。本研究经我院医学伦理委员会审批同意。

纳入标准: 1. 观察组均符合 DN 诊断标准<sup>[7]</sup>, 并符合以下标准: ① 6 个月内连续尿液检查有 2 次尿清蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER) 为  $20 \sim 200 \mu\text{g/min}$ , 或  $30 \sim 300 \text{ mg/24 h}$ ; ② 尿沉渣异常; ③ 肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $\leq 60 \text{ ml/(min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。2. 对照组均符合 2 型糖尿病相关标准<sup>[8]</sup>, 且空腹血糖 (fasting plasma glucos, FPG)  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  或

口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 2 h 血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。3. 患者及家属均签署知情同意书。排除标准: ① 并发糖尿病酮症酸中毒、糖尿病足溃疡等严重并发症者; ② 原发性肾病患者; ③ 并发风湿性疾病、高血压疾病或心血管疾病者; ④ 既往有肾脏外伤或手术史者; ⑤ 近期有免疫抑制剂或其他肾脏毒性药物服用史者; ⑥ 精神行为异常者。

1.2 仪器与试剂 ABI7900 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); BNP 特定蛋白分析仪 (德国 SIEMENS 公司); 速率免疫散射比浊法试剂盒 (北京九强生物技术股份有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 URBP 水平检测: 采集新鲜晨尿 5 ml, 采用 BNP 特定蛋白分析仪以速率免疫散射比浊法检测 URBP 水平。

1.3.2 血清 TLR-3, miR-181b 水平检测: 清晨空腹抽取肘静脉血 10 ml,  $4\ 500 \text{ r/min}$ , 离心 10 min, 分离取血清, 检测 TLR-3, miR-181b 浓度, 根据 GenBank 数据库, 获取 2 个基因多态性位点序列, 设计待测基因位点的聚合酶链反应 (PCR) 扩增引物及单碱基延伸引物, 其中 TLR-3 上游引物为 5'-AGCCTTCAACGACTGATGCT-3', 下游引物为 5'-TTTCCAGAGCCCTGCTAAGT-3'; miR-181b 上游引物为 5'-GCGGATCATTTCATTGCTGTCTG-3', 下游引物为 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3。根据  $20 \mu\text{l}$  模板、 $50 \mu\text{l}$  反应液构成 PCR 反应体系, 扩增条件:  $95^\circ\text{C}$  5 min,  $93^\circ\text{C}$  10 s,  $61^\circ\text{C}$  30 s, 反复循环 40 次,  $61^\circ\text{C}$  时采集荧光, 以实时荧光定量 PCR 仪检测 TLR-3, miR-181b, 并以  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 TLR-3, miR-181b 相对表达量。

1.3.3 肾脏病理损伤程度: 采用肾小管萎缩与间质纤维化 (IFTA)、间质炎症、肾小球分级评分进行评估, 其中 IFTA 评分 0 分为无 IFTA; 1 分为轻度, 即病变程度  $< 25.0\%$ ; 2 分为中度, 即病变程度  $25.0\% \sim 50.0\%$ ; 3 分为重度, 即病变程度  $> 50.0\%$ ; 间质炎症评分 0 分为无, 1 分为与 IFTA 相关的炎性浸润, 2 分为无 IFTA 区域也存在炎性浸润; 肾

小球分级Ⅰ级为单纯肾小球基底膜增厚,Ⅱ级为系膜基质增宽,Ⅲ级为结节性硬化,Ⅳ级为晚期糖尿病肾小球硬化。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计学软件分析数据,正态分布资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,两两样本比较采用LSD-*t*检验;相关性采用Spearman相关分析法;URBP及血清TLR-3,miR-181b诊断价值评价采用敏感度、特异度表示,并以Med Calc绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析单独检测和联合检测的诊断价值,以Hanley-McNeil方法比较ROC曲线下面积(area

under curve, AUC)。以 $\alpha=0.05$ 为校验水准。

## 2 结果

2.1 两组TLR-3,miR-181b,URBP检测水平比较 观察组URBP( $4.12\pm 1.24\text{mg/L}$  vs  $2.88\pm 0.86\text{mg/L}$ )及血清TLR-3( $0.86\pm 0.27$  vs  $0.59\pm 0.18$ ),miR-181b( $2.55\pm 0.76$  vs  $1.79\pm 0.54$ )水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=8.275, 8.367, 8.217$ ,均 $P<0.001$ )。

2.2 观察组不同肾脏病理损伤程度TLR-3,miR-181b,URBP检测水平 见表1。观察组不同肾脏病理损伤程度患者URBP及血清TLR-3,miR-181b水平比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

表1 观察组不同肾脏病理损伤程度TLR-3,miR-181b,URBP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

肾脏病理损伤程度	<i>n</i>	TLR-3	<i>F</i>	<i>P</i>	miR-181b	<i>F</i>	<i>P</i>	URBP (mg/L)	<i>F</i>	<i>P</i>
间质炎症(分)	2	32	1.10 $\pm$ 0.33		3.36 $\pm$ 1.01			5.45 $\pm$ 1.64		
	1	50	0.85 $\pm$ 0.26	24.213 <0.001	2.47 $\pm$ 0.74	29.028 <0.001		4.05 $\pm$ 1.22	31.789 <0.001	
	0	33	0.64 $\pm$ 0.20		1.89 $\pm$ 0.57			2.94 $\pm$ 0.88		
IFTA评分(分)	3	29	1.09 $\pm$ 0.32		3.53 $\pm$ 1.06			5.69 $\pm$ 1.71		
	2	40	0.88 $\pm$ 0.26	15.375 <0.001	2.52 $\pm$ 0.75	24.236 <0.001		4.06 $\pm$ 1.22	23.905 <0.001	
	1	30	0.76 $\pm$ 0.23		2.07 $\pm$ 0.62			3.42 $\pm$ 1.03		
	0	16	0.58 $\pm$ 0.17		1.75 $\pm$ 0.53			2.74 $\pm$ 0.82		
肾小球分级	Ⅳ	24	1.05 $\pm$ 0.31		3.52 $\pm$ 1.06			5.98 $\pm$ 1.80		
	Ⅲ	45	0.93 $\pm$ 0.28	13.906 <0.001	2.64 $\pm$ 0.80	21.372 <0.001		4.18 $\pm$ 1.25	27.603 <0.001	
	Ⅱ	21	0.80 $\pm$ 0.24		2.11 $\pm$ 0.63			3.39 $\pm$ 1.02		
	Ⅰ	25	0.60 $\pm$ 0.18		1.83 $\pm$ 0.55			2.84 $\pm$ 0.85		

2.3 肾脏病理损伤程度与TLR-3,miR-181b,URBP相关性 见表2。Spearman相关性分析结果显示,DN患者间质炎症、IFTA评分、肾小球分级与URBP及血清TLR-3,miR-181b水平呈正相关关系(均 $P<0.05$ )。

2.4 TLR-3,miR-181b,URBP单独及联合诊断DN的ROC曲线分析 见图1。经URBP及血清TLR-3,miR-181b及三者联合诊断DN的AUC分别为0.751,0.782,0.796和0.880,三者联合诊断AUC大于单独诊断( $P<0.05$ )。

表2 肾脏病理损伤程度与TLR-3,miR-181b,URBP相关性

指标	TLR-3		miR-181b		URBP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
间质炎症	0.676	<0.05	0.705	<0.001	0.699	<0.05
IFTA评分	0.654	<0.05	0.682	<0.05	0.713	<0.001
肾小球分级	0.692	<0.05	0.733	<0.001	0.745	<0.001

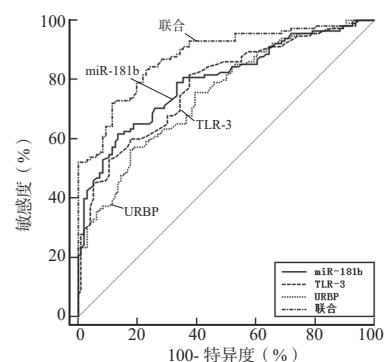


图1 URBP及血清TLR-3,miR-181b单一及联合诊断DN的ROC曲线

2.5 TLR-3,miR-181b,URBP与远期预后关系 见表3。随访12个月,13例DN患者失访,其中4例电话号码错误,4例电话停机,5例更换住址,剩余102例共有35例发展为ESRD,占比34.31%。根据ROC分析TLR-3,miR-181b,URBP临界值分组,当其 $>0.64\text{mg/L}$ , $>2.40\text{mg/L}$ , $>3.7\text{mg/L}$ 为高表达,反之为低表达。URBP,miR-181b高表达者ESRD



发生率高于低表达者,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

表3 URBP及血清TLR-3, miR-181b与远期

预后关系 [n (%)]

指标		<i>n</i>	ESRD 发生率	$\chi^2$	<i>P</i>
TLR-3	高表达	72	28 ( 38.89 )	2.273	0.132
	低表达	30	7 ( 23.33 )		
miR-181b	高表达	81	33 ( 40.74 )	7.210	0.007
	低表达	21	2 ( 9.52 )		
URBP	高表达	78	32 ( 41.03 )	6.626	0.010
	低表达	24	3 ( 12.50 )		

### 3 讨论

肾脏活检是既往临床诊断DN的金标准,但其属有创操作,临床应用受到一定限制<sup>[9]</sup>。因此,探寻一种理想的DN诊断标志物具有重要临床价值。

miR-181b参与机体生理、病理过程的调控过程<sup>[10-11]</sup>。本研究中,血清miR-181b在DN患者中过度表达,与王琳琳等<sup>[12]</sup>研究结果基本一致,并随间质炎症加重、肾小球分级及IFTA评分增加而升高,这可能归因于长期高糖状态下,miR-181b表达显著升高,可诱导体内蛋白质与血糖非酶结合,形成糖基化终末产物,产生过量自由基,进而加重肾小球血管内皮细胞损伤,破坏肾小球滤过屏障,导致持续性蛋白尿,从而造成细胞外基质大量堆积,加剧肾脏损伤程度,最终形成恶性循环。以上分析与结果说明miR-181b参与DN的发生发展,可作为潜在分子生物学标志物。另外,本研究还发现,miR-181b高表达可能增加DN患者ESRD发生风险,与王家芷等<sup>[13]</sup>观点相似,说明高水平miR-181b会影响DN患者预后改善,早期检测miR-181b水平有助于指导临床评估预后。

TLR信号是机体抵抗微生物感染的第一道防线,过度活化会导致炎性细胞浸润,细胞及化学因子大量释放,自身抗体产生<sup>[14]</sup>。本研究数据表明,TLR-3高表达可能参与DN病理进展。分析机制可能为TLR-3水平升高,可活化核转录因子信号通路,刺激CD80分子高表达,提高肾脏炎症反应,加重巨噬细胞浸润,促进足突细胞融合,释放大蛋白尿水平,从而进一步提高DN发生危险性。本研究还发现,血清TLR-3水平与DN患者肾脏病理损伤程度有关。DN发生可激活TLR3信号通路,诱导肾小管上皮细胞释放致炎因子,激活肾间质固有细胞,导致肾间质炎性细胞浸润,细胞外基质大量堆积,介导肾脏病理损伤。提示以TLR-3为靶点,抑制TLR-3表达,可能为预防DN患者肾脏病理损伤提供新的策略。但TLR-3高表达对DN患者发生

ESRD的影响小,可能与临床尚未完全明确TLR-3在介导肾脏纤维化中的具体机制有关。

视黄醇结合蛋白(RBP)是血液中转运视黄醇类物质的载体蛋白,在尿液中较为稳定<sup>[15]</sup>。曾福英等<sup>[16]</sup>报道指出,随着DN分期进展,RBP水平呈升高趋势,可作为DN早期诊断的标志,支持本研究观点。DN发生时,肾小管上皮细胞分化,可引起细胞功能紊乱,加重肾小管炎症损伤,破坏肾小球滤过功能,主要表现为URBP水平异常升高<sup>[17]</sup>。经Spearman相关性分析还显示,URBP与DN患者间质炎症、IFTA评分、肾小球分级均存在正相关关系。充分说明URBP有望成为评估DN患者肾损伤的重要指标。机制在于,URBP水平升高会进一步破坏肾近曲小管重吸收功能,加重水盐代谢紊乱,主要表现为尿液增多或水钠潴留,从而加重肾脏病理损伤程度。另外,URBP高表达会增加DN患者ESRD发生率,可能与肾小管细胞功能紊乱加重、脂联素合成量减少有关。然而URBP诊断DN的敏感度仅为56.52%,故本研究选择联合诊断,结果显示,URBP及血清TLR-3, miR-181b联合诊断DN的AUC为0.880,敏感度为72.17%,特异度为88.54%,提示三者联合可能成为DN诊断的潜在理想内源性标志物,为临床提供治疗新靶点。

综上所述,URBP及血清TLR-3, miR-181b与DN患者肾脏病理损伤程度有关,三者联合可作为判定DN的生物标志物,指导临床防治ESRD。但本研究未研究URBP及血清TLR-3, miR-181b之间相互调控关系及可能作用机制,今后需扩大样本量进一步研究,以期为DN联合靶向治疗提供科学支持。

### 参考文献:

- [1] HOCHER B, TSUPRYKOV O. Diabetic nephropathy: Renoprotective effects of GLP1R agonists and SGLT2 inhibitors[J]. Nature Reviews Nephrology, 2017, 13(12): 728-730.
- [2] 张曙晴, 张骆军, 李洪彬, 等. 血液小而密低密度脂蛋白胆固醇、抗凝血酶Ⅲ水平及血小板参数检测在2型糖尿病肾病中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 70-74, 97.
- [3] ZHANG Shuqing, ZHANG Luojun, LI Hongbin, et al. Study on the application value of detecting small dense low-density lipoprotein cholesterol, antithrombin-Ⅲ levels and platelet parameter in the patients with type-2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 70-74, 97.
- [3] 宋凯云, 刘必成, 汤日宁. 内皮-足细胞对话在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(3): 231-235.

- SONG Kaiyun, LIU Bingcheng, TANG Rining. Advances in research of endothelial-podocyte crosstalk in diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2019, 35 (3): 231-235.
- [4] 李鑫, 范秋灵, 汪旭, 等. 2型糖尿病和糖尿病肾病患者血清微小RNA-148b-3p的水平变化及意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(5): 348-354.
- LI Xin, FAN Qiuling, WANG Xu, et al. Change and clinical significance of microRNA-148b-3p level in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2018, 34 (5): 348-354.
- [5] ZHU Fuxiang, WU Henglan, CHEN Jianxiang, et al. Dysregulation of microRNA-181b and TIMP3 is functionally involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(10): 18963-18969.
- [6] GONG Lina, YANG Pu, HU Ling, et al. MiR-181b suppresses the progression of epilepsy by regulation of lncRNA ZNF883[J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12(6): 2769-2780.
- [7] 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 of 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.
- [8] SIU A L, U S Preventive Services Task Force. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [J]. Annals of Internal Medicine, 2015, 163(11): 861-868.
- [9] 韩晨鹏, 徐清芳, 张美华, 等. 2型糖尿病患者血清抵抗素、VEGF、糖化白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11 (2): 128-131, 151.
- HAN Chenpeng, XU Qingfang, ZHANG Meihua, et al. The evaluation of combined detection of serum resistin, VEGF and glycated albumin in early diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2019, 11 (2): 128-131, 151.
- [10] 刘虹, 毛敏, 王晓敏, 等. microRNA-181b在慢性淋巴细胞白血病患者中的表达及其预后意义[J]. 中华全科医学, 2018, 16 (11): 1779-1783.
- LIU Hong, MAO Min, WANG Xiaomin, et al. Expression level and prognosis significance of microRNA-181b in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. Chinese Journal of General Practice, 2018, 16 (11): 1779-1783.
- [11] 贺白, 朱丹霞, 晁红颖. miR-181b在弥漫大B细胞淋巴瘤中表达及功能研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26 (4): 1111-1115.
- HE Bai, ZHU Danxia, CHAO Hongying. Expression and function of miR-181b in diffuse large B cell lymphoma [J]. Journal of Experimental Hematology, 2018, 26 (4): 1111-1115.
- [12] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 2型糖尿病和糖尿病肾病患者血清miR-181b水平及意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (18): 2853-2856.
- WANG Linlin, FENG Jianli, LIU Junfen, et al. Serum miR-181b level and significance in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35 (18): 2853-2856.
- [13] 王家芷, 王成, 寿岚. 血清miR-130b与糖尿病肾病患者肾脏损伤及远期预后的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 316-318.
- WANG Jiazhi, WANG Cheng, SHOU Lan. Correlation of serum miR-130b with renal injury and long-term prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2019, 20(4): 316-318.
- [14] WANG Hanqing, WANG Shasha, CHIUFAN K, et al. Umbelliferone ameliorates renal function in diabetic nephropathy rats through regulating inflammation and TLR/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2019, 17(5): 346-354.
- [15] TSAI Y L, LIU C W, HUANG S F, et al. Urinary fatty acid and retinol binding protein-4 predict CKD progression in severe NAFLD patients with hypertension: 4-year study with clinical and experimental approaches[J]. Medicine, 2020, 99(2): e18626.
- [16] 曾福英, 蒋伟勇, 张秋梅. RBP, Cys C, sICAM-1, u-MALB联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2019, 19 (1): 35-38.
- ZENG Fuying, JIANG Weiyong, ZHANG Qiumei. Diagnostic value of combined detection of RBP, Cys C, sICAM-1 and u-MALB in early diabetic nephropathy[J]. Journal of Tropical Medicine, 2019, 19 (1): 35-38.
- [18] 杨宏秀, 刘丽, 张会芬, 等. 血清抗中性粒细胞胞浆抗体及相关炎症因子检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (5): 95-97, 101.
- YANG Hongxiu, LIU Li, ZHANG Huifen, et al. Diagnostic value of detection anti-cardiolipin antibodies and related inflammatory factors in diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (5): 95-97, 101.

收稿日期: 2021-04-10

修回日期: 2021-06-27