

## 糖尿病肾病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 的表达及其临床意义

周仕群, 王 聪, 江 强, 陈岳尧, 符妹丽 (儋州市人民医院肾内科, 海南儋州 571179)

**摘要:** **目的** 探讨糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 患者血清微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -188-5p 及微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -379-5p 的表达及其临床意义。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月儋州市人民医院收治的 2 型糖尿病患者 162 例和健康体检正常者 50 例 (对照组)。根据尿清蛋白 / 尿肌酐 (urinary albumin / creatinine, UACR) 比值, 将 162 例 2 型糖尿病患者分为 54 例 2 型糖尿病组 (UACR < 30mg/g) 和 108 例 DN 组 (UACR ≥ 30mg/g)。108 例 DN 患者分为微量清蛋白尿组 50 例 (UACR 30 ~ 300mg/g) 和大量清蛋白尿组 58 例 (UACR > 300mg/g)。比较各组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平, 应用多因素 Logistic 回归分析影响 DN 发生的危险因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-188-5p, miR-379-5p 及尿微量清蛋白 (Microalbumin, mALB) 水平诊断 DN 的价值。**结果** DN 组血清 miR-188-5p ( $0.20 \pm 0.08$ ) 及 miR-379-5p ( $0.57 \pm 0.16$ ) 水平均明显低于 2 型糖尿病组 ( $0.71 \pm 0.20$ ,  $1.15 \pm 0.35$ ) 和对照组 ( $1.06 \pm 0.35$ ,  $1.84 \pm 0.71$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=10.316 \sim 16.218$ , 均  $P < 0.05$ )。大量清蛋白尿组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平均明显低于微量清蛋白尿组, 差异均有统计学意义 ( $t=10.926$ ,  $12.714$ , 均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 是影响 2 型糖尿病患者发生 DN 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 三项联合诊断 DN 的曲线下面积 (0.952, 95%CI: 0.890 ~ 0.997) 最大, 其敏感度和特异度分别为 97.4% 和 85.3%。**结论** DN 患者血清 miR-188-5p, miR-379-5p 水平明显降低, 是 DN 发生的独立危险因素, 联合 mALB 在 DN 诊断中具有较好的价值。

**关键词:** 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 微小核糖核酸 -188-5p; 微小核糖核酸 -379-5p

**中图分类号:** R587.2; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-091-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.019

### Expression and Clinical Significance of Serum miR-188-5p and miR-379-5p in Patients with Diabetic Nephropathy

ZHOU Shi-qun, WANG Cong, JIANG Qiang, CHEN Yue-yao, FU Mei-li

(Department of Nephrology, Danzhou People's Hospital, Hainan Danzhou 571799, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum miR-188-5p and miR-379-5p in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** From January 2018 to December 2020, 162 patients with type 2 diabetes and 50 healthy subjects (control group) in Danzhou People's Hospital were selected. According to the ratio of urinary albumin to urinary creatinine (UACR), 162 patients with type 2 diabetes were divided into 54 patients with type 2 diabetes mellitus (UACR < 30mg/g) and 108 patients with DN (UACR ≥ 30 mg/g). The 108 patients with DN were divided into 50 cases in the microalbuminuria group (UACR 30 ~ 300mg/g) and 58 cases in the massive albuminuria group (UACR > 300mg/g). The levels of serum miR-188-5p and miR-379-5p in each group were compared, and the risk factors affecting the occurrence of DN were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of miR-188-5p, miR-379-5p and mALB level in patients with DN. **Results** The serum miR-188-5p ( $0.20 \pm 0.08$ ) and miR-379-5p ( $0.57 \pm 0.16$ ) levels in DN group were significantly lower than those in type 2 diabetes group ( $0.71 \pm 0.20$ ,  $1.15 \pm 0.35$ ) and control group ( $1.06 \pm 0.35$ ,  $1.84 \pm 0.71$ ), the differences were statistically significant ( $t=10.316 \sim 16.218$ , all  $P < 0.05$ ). The levels of serum miR-188-5p and miR-379-5p in macroalbuminuria group were significantly lower than those in microalbuminuria group, and the differences were statistically significant ( $t=10.926$ ,  $12.714$ , all  $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that miR-188-5p, miR-379-5p and mAlb were independent risk factors for DN in patients with type 2 diabetes mellitus ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the area under the curve (0.938, 95%CI: 0.877 ~ 0.993) of miR-188-5p, miR-379-5p and mAlb in the joint diagnosis of DN was the largest, and their sensitivity and specificity were 97.4% and 85.3%, respectively. **Conclusion** The levels of serum miR-188-5p and miR-379-5p were significantly lower in patients with DN, which were independent risk factors for the occurrence of DN, and combined with mAlb has a good value in the diagnosis of DN.

**Keywords:** type 2 diabetes; diabetic nephropathy; miR-188-5p; miR-379-5p

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病患者常见的微血管并发症, 也是引起终末期肾病及糖尿病患者死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类新型的调控人体基因组学的小分子 RNA, 其异常表达与炎症反应、糖脂代谢紊乱等密切相关, 可能参与 DN 的发生发展<sup>[2-3]</sup>。有研究认为, miR-188-5p 及 miR-379-5p 在 DN 患者中存在异常表达, 其通过调控多种信号通路参与 DN 的发生发展, 可能为 DN 的早期诊断及靶向治疗提供新的视野<sup>[4-5]</sup>。本研究通过检测 2 型糖尿病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 表达水平, 分析其与 DN 发生的相关危险因素及其诊断 DN 的价值, 旨在为 DN 的诊疗提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月儋州市人民医院收治的 2 型糖尿病患者 162 例, 其中男性 95 例, 女性 67 例, 年龄 38 ~ 85 (56.37 ± 11.40) 岁。纳入标准: ①符合中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 中 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[6]</sup>; ②知情同意参与本次研究。排除标准: ①并发自身免疫性疾病、恶性肿瘤、泌尿系统感染及其他肾脏疾病者; ②服用影响尿清蛋白排泄及肾功能的药物。根据尿清蛋白/尿肌酐 (urinary albumin /creatinine, UACR) 比值, 将 162 例 2 型糖尿病患者分为单纯 2 型糖尿病组 (正常清蛋白尿) 54 例 (UACR < 30mg/g) 和 108 例 DN 组 (UACR ≥ 30mg/g); 108 例 DN 患者分为微量清蛋白尿组 50 例 (UACR 30 ~ 300mg/g) 和大量清蛋白尿组 58 例 (UACR > 300mg/g)。另选取健康体检正常者 50 例作为对照组, 其中男性 30 例, 女性 20 例, 年龄 40 ~ 83 (58.15 ± 8.72) 岁。

**1.2 仪器与试剂** 7500 型荧光定量 PCR 仪 (ABI 公司), PCR 试剂盒, RNeasy 试剂盒, miRNA Easy 试剂盒和 Trizol 试剂盒由上海生物工程有限公司

提供。日立 7600 型全自动生化仪及配套试剂。

## 1.3 方法

**1.3.1 miR-188-5p 及 miR-379-5p 检测:** 所有患者均于确诊当日采集静脉血 5 ml 并离心分离血清, 在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪上检测 miR-188-5p 及 miR-379-5p。逆转录反应体系 15 μl (5 μl RNA 模板, 3 μl U6 及 miRNA 特异性茎环引物, 0.15 μl 100mmol/L 脱氧核糖核苷酸, 1.00 μl 逆转录酶, 1.50 μl 110 × 反转录缓冲液, 0.19 μl RNase 抑制剂, 4.16 μl 双蒸水)。PCR 总反应体系为 20 μl: 1 μl 引物及探针 Mix (20 ×), 10 μl TaqMan 通用混合物溶液 (2 ×), 1.33 μl 反向转录脱氧核糖核酸, 7.67 μl 双蒸馏水。采用  $2^{-\Delta C_t}$  法计算 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平。

**1.3.2 生化指标检测:** 使用日立 7600 型全自动生化仪及配套试剂检测尿微量清蛋白 (mALB)、空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血肌酐 (sCr) 和尿素氮 (BUN)。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS20.0 统计软件分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 两组比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。应用多因素 Logistic 回归分析影响 DN 发生的危险因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 水平诊断 DN 的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组临床一般资料比较** 见表 1。DN 组和 2 型糖尿病组 HbA1c 及 FBG 水平与对照组比较, 差异均有统计学意义 (*t* = 6.815, 8.214; 6.217, 7.983, 均 P < 0.05)。DN 组病程、sCr, BUN, UACR 及 mALB 均明显高于 2 型糖尿病组, 差异有统计学意义 (*t* = 5.782, 5.260, 5.184, 13.548, 12.163, 均 P < 0.05)。

表 1 各组临床一般资料比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , *n* (%) ]

项目	对照组 ( <i>n</i> =50)	2 型糖尿病组 ( <i>n</i> =54)	DN 组 ( <i>n</i> =108)	$\chi^2/F$ 值	<i>P</i> 值
男性	30 (60.0)	29 (53.7)	66 (61.1)	0.619	0.447
年龄 (岁)	58.15 ± 8.72	55.48 ± 10.96	57.10 ± 12.35	1.904	0.195
病程 (年)	-	7.80 ± 4.18	11.75 ± 6.30	7.151	0.000
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.82 ± 2.54	24.15 ± 2.73	24.53 ± 2.81	0.602	0.593
HbA1c (%)	4.58 ± 0.83	8.16 ± 1.65	8.75 ± 1.84	9.973	0.000
FBG (mmol/L)	5.06 ± 0.58	9.17 ± 2.72	10.05 ± 3.26	8.417	0.000
sCr (μmol/L)	69.20 ± 11.37	72.14 ± 12.90	145.81 ± 55.37	7.105	0.000
BUN (mmol/L)	5.24 ± 1.13	5.68 ± 1.25	9.22 ± 3.46	6.528	0.000
UACR (mg/g)	-	16.38 ± 5.92	483.25 ± 106.37	18.850	0.000
mALB (mg/L)	7.52 ± 2.46	8.63 ± 3.05	147.62 ± 51.30	16.712	0.000

2.2 DN组、2型糖尿病组和对照组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平比较 见表2。DN组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平均明显低于2型糖尿病组和对照组 ( $t=10.316, 14.517; 13.805, 16.218$ ,

均  $P < 0.05$ ), 且2型糖尿病组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=9.425, 10.738$ , 均  $P < 0.05$ )。

表2 DN组、2型糖尿病组和对照组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( $n=50$ )	2型糖尿病组 ( $n=54$ )	DN组 ( $n=108$ )	F值	P值
miR-188-5p	1.06 ± 0.35	0.71 ± 0.20	0.20 ± 0.08	16.813	0.000
miR-379-5p	1.84 ± 0.71	1.15 ± 0.35	0.57 ± 0.16	19.516	0.000

2.3 不同清蛋白尿组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平比较 大量清蛋白尿组血清 miR-188-5p ( $0.06 \pm 0.01$ ) 及 miR-379-5p ( $0.24 \pm 0.10$ ) 水平均明显低于微量清蛋白尿组 ( $0.47 \pm 0.13, 0.98 \pm 0.25$ ), 差异有统计学意义 ( $t=10.926, 12.714$ , 均  $P < 0.05$ )。

DN的危险因素 见表3。以2型糖尿病患者是否发生DN为因变量, 将差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示病程、sCr, BUN, UACR, mALB, miR-188-5p 及 miR-379-5p 是影响2型糖尿病患者发生DN的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生

表3 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DN 的危险因素

变量	$\beta$	SE	Wald 值	OR (95%CI)	P 值
病程	0.706	0.217	4.319	1.914 (1.283 ~ 3.997)	0.031
Scr	0.665	0.153	3.986	1.580 (1.102 ~ 2.484)	0.045
BUN	0.817	0.335	4.472	2.197 (1.446 ~ 4.685)	0.024
UACR	1.902	0.871	16.511	4.106 (2.820 ~ 9.773)	0.000
mALB	1.560	0.613	14.227	3.105 (2.178 ~ 7.792)	0.000
miR-188-5p	0.685	0.207	11.215	1.905 (1.294 ~ 3.817)	0.000
miR-379-5p	1.690	0.712	14.107	3.306 (2.358 ~ 8.273)	0.000

2.5 miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 水平 诊断 DN 的价值 见表4, 图1。miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 水平诊断 DN 的最佳截值分别为 0.46, 0.85, 82.40 mg/L, 三项联合诊

断 DN 的曲线下面积明显高于 miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 单项检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其敏感度和特异度分别为 97.4% 和 85.3%。

表5 miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 水平诊断 DN 的价值

项目	最佳截值	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
miR-188-5p	0.46	0.797 (0.738 ~ 0.860)	80.3	75.0	78.3	77.8
miR-379-5p	0.85	0.856 (0.794 ~ 0.917)	81.6	87.2	84.0	84.5
mALB	82.40 mg/L	0.824 (0.765 ~ 0.887)	82.5	79.4	81.7	80.4
三项联合	-	0.952 (0.890 ~ 0.997)	97.4	85.3	88.2	94.6

3 讨论

糖尿病肾病(DN)的发生发展与免疫炎症反应、氧化应激、代谢异常以及表观遗传学有关, 其中表观遗传学在DN中发病机制是当前研究的热点<sup>[7]</sup>。miRNA 作为一类非编码的小分子 RNA, 通过参与细胞基因表达的调节而影响生物体的各项生命活动, 在DN的发生发展中发挥重要的作用, 有望成

为DN诊断的潜在标志物以及药物治疗的新靶点<sup>[8]</sup>。既往研究表明, miRNA 通过影响多条信号通路中多种信号分子的表达参与DN的发病过程, 与DN患者的肾功能损伤、间质纤维化和足细胞凋亡有关, 可能为了解DN的发病机制提供新思路<sup>[9-10]</sup>。mALB 是评估肾功能损害的重要指标, 其与DN的发病关系密切<sup>[11]</sup>。



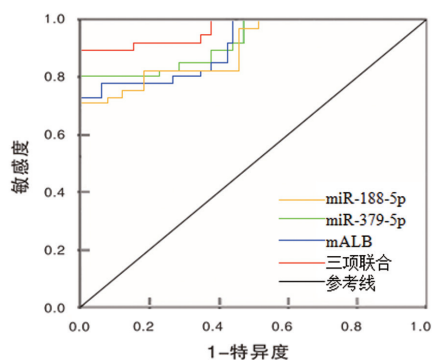


图1 miR-188-5p, miR-379-5p 水平诊断 DN 的 ROC 曲线

本研究显示, DN 组血清 miR-188-5p, miR-379-5p 水平明显低于 2 型糖尿病组和对照组, 且 2 型糖尿病组明显低于对照组, 提示 miR-188-5p 及 miR-379-5p 低表达可能参与 DN 的发生。本研究中大量清蛋白尿组血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平明显低于微量清蛋白尿组, 提示 miR-188-5p 及 miR-379-5p 低表达有利于促进 DN 患者的病情进展。MA 等<sup>[12]</sup>研究表明, miRNA 调节多种生物细胞功能, miRNA 的表达改变与 DN 发生密切相关, 可能是预测 DN 发生的独立因子。YU 等<sup>[13]</sup>研究认为, miRNA 可能通过促进肾脏纤维化、新生血管形成等途径参与 DN 的发生和发展, 可作为诊断 DN 的无创生物学指标。本研究多因素 Logistic 回归分析显示, miR-188-5p 及 miR-379-5p 是影响 2 型糖尿病患者发生 DN 的重要危险因素。提示 2 型糖尿病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平降低, 其发生 DN 的风险较高。mALB 是早期诊断肾小球微血管病变的有效指标, mALB 水平升高可促进 DN 的发生发展, 是预测 DN 发生的危险因素<sup>[14]</sup>。此外, 病程, sCr, BUN 及 UACR 也是影响 DN 发生的危险因素, 这可能使糖尿病病程延长导致 DN 的发病风险增加, 长期的高 sCr, BUN 及 UACR 不仅会造成肾小球硬化, 还会使肾小管上皮细胞转化成肌纤维细胞, 进而导致肾功能损伤。

本研究应用 ROC 曲线分析显示, miR-188-5p 及 miR-379-5p 联合 mALB 诊断 DN 的曲线下面积 (0.952, 95%CI: 0.890 ~ 0.997) 最大, 其敏感度和特异度分别为 97.4% 和 85.3%。说明 miR-188-5p, miR-379-5p 及 mALB 三项联合检测对 DN 诊断的效能较好, miR-188-5p 及 miR-379-5p 有望成为 DN 诊断的新型生物标志物。陈燕等<sup>[15]</sup>研究显示, DN 患者尿 mALB 水平明显升高, 尿 mALB 是早期 DN 发病的独立危险因素, 可协助早期 DN 的诊断, 具有一定的临床价值。GHOLAMINEJAD 等<sup>[16]</sup>研究发现, 与对照组相比, DN 患者中 miRNA 表达

失调, 且其低表达参与 DN 的病情进展, 在 DN 发生发展中起着重要作用, 可能是 DN 患者的一个非侵入性的潜在生物标志物。

综上所述, DN 患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 水平明显降低, 是影响 2 型糖尿病患者发生 DN 的独立危险因素, 联合 mALB 在 DN 诊断中具有较好的价值。

#### 参考文献:

- [1] TAMRU K, AGA F, BERHANIE E, et al. Incidence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary healthcare setting in Ethiopia[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2020, 14(5): 1077-1083.
- [2] SANKRITYAYAN H, KULKARNI Y A, GAIKWAD A B. Diabetic nephropathy: The regulatory interplay between epigenetics and microRNAs[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 141(5): 574-585.
- [3] LI Mo, GUO Qiushi, CAI Hanqing, et al. MiR-218 regulates diabetic nephropathy via targeting IKK- $\beta$  and modulating NK- $\kappa$ B-mediated inflammation[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(4): 3362-3371.
- [4] LEE W C, LI L C, NG H Y, et al. Urinary exosomal microRNA signatures in nephrotic, Biopsy-Proven diabetic nephropathy[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(4): 1220.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 10 (1): 4-67. Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2018, 10 (1): 4-67.
- [7] 田莎莎, 杨晓鹏, 郭琤. 微小 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(27): 58-61. TIAN Shasha, YANG Xiaopeng, GUO Hui. Advancements of microRNA in diabetic nephropathy [J]. *China Medical Herald*, 2020, 17 (27): 58-61.
- [8] KIM H, BAE Y U, JEON J S, et al. The circulating exosomal microRNAs related to albuminuria in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 236.
- [9] YANG Fengying, CUI Zhenhai, DENG Hongjun, et al. Identification of miRNAs-genes regulatory network in diabetic nephropathy based on bioinformatics analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(27): e16225.
- [10] PETERS L J F, FLOEGE J, BIESSEN E A L, et al. MicroRNAs in chronic kidney disease: four candidates for clinical application[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(18): 6547.
- [11] 惠朝晖, 石琼梅, 马芳, 等. 尿微量清蛋白和尿  $\beta$ 2-微球蛋白联合检测在健康体检中对于早期肾病诊断的应用价值 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(4): 593-596.

- HUI Chaohui, SHI Qiongmei, MA Fang, et al. The value of combined detection of urine microalbumin and urinary  $\beta 2$  microglobulin in the diagnosis of early nephrosis in healthy physical examination [J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2019, 39 (4): 593-596.
- [12] MA J, WANG Y, XU H T, et al. MicroRNA: a novel biomarker and therapeutic target to combat autophagy in diabetic nephropathy[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(14): 6257-6263.
- [13] YU Jianwen, YU Chaolun, FENG Boya, et al. Intrarenal microRNA signature related to the fibrosis process in chronic kidney disease: identification and functional validation of key miRNAs[J]. BMC Nephrology, 2019, 20(1): 336.
- [14] 王坤伟, 吴跃跃, 黄新梅, 等. 老年2型糖尿病患者纤维蛋白原与尿微量清蛋白的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(4): 309-314.
- WANG Kunwei, WU Yueyue, HUANG Xinmei, et al. Relationship between fibrinogen and microalbuminuria in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2020, 36 (4): 309-314.
- [15] 陈燕, 钟静, 董加宝. 尿微量清蛋白联合血清碱性磷酸酶、胱抑素C水平与早期2型糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中国医刊, 2020, 55(7): 740-743.
- CHEN Yan, ZHONG Jing, DONG Jiabao. Correlation between urine mALB, serum ALP and Cys C levels and early type 2 diabetic nephropathy [J]. Chinese Journal of Medicine, 2020, 55 (7): 740-743.
- [16] GHOLAMINEJAD A, ABDUL TEHRANI H, GHOLAMI FESHARAKI M G. Identification of candidate microRNA biomarkers in diabetic nephropathy: a meta-analysis of profiling studies[J]. Journal of Nephrology, 2018, 31(6): 813-831.
- 收稿日期: 2020-12-30  
修回日期: 2021-11-15

(上接第55页) 曲线下面积均较高, 其敏感度和特异度均较好。因此, circRNA-102002可作为PTMC诊断及预测淋巴结转移的参考指标, 应用于临床有助于早期发现PTMC。

#### 参考文献:

- [1] RUIZ J, RÍOS A, RODRÍGUEZ J M, et al. Incidental versus clinical diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. Long-term prognosis[J]. Endocrinologia Diabetes Nutricion, 2020, 67(5): 317-325.
- [2] GOODALL G J, WICKRAMASINGHE V O. RNA in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2021, 21(1): 22-36.
- [3] LIU Jie, ZHENG Xiong, LIU Hui. Hsa-circ-0102272 serves as a prognostic biomarker and regulates proliferation, migration and apoptosis in thyroid cancer[J]. The Journal of Gene Medicine, 2020, 22(9): e3209.
- [4] ZHANG Wei, LIU Ting, LI Tianshu, et al. Hsa-circRNA-102002 facilitates metastasis of papillary thyroid cancer through regulating miR-488-3p/HAS2 axis[J]. Cancer Gene Therapy, 2021, 28(3/4): 279-293.
- [5] SAMÀ M T, GROSSO E, MELE C, et al. Molecular characterisation and clinical correlation of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Endocrine, 2021, 71(1): 149-157.
- [6] DING Huajie, WANG Xiaojie, LIU Huiling, et al. Higher circular RNA-0015278 correlates with absence of extrathyroidal invasion, lower pathological tumor stages, and prolonged disease-free survival in papillary thyroid carcinoma patients[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021, 35(7): e23819.
- [7] ZHANG Yu, JIA Dongdong, ZHANG Yifei, et al. The emerging function and clinical significance of circRNAs in thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases[J]. International Journal of Biological Sciences, 2021, 17(7): 1731-1741.
- [8] QI Ying, HE Jingni, ZHANG Ying, et al. Circular RNA hsa-circ-0001666 sponges miR-330-5p, miR-193a-5p and miR-326, and promotes papillary thyroid carcinoma progression via upregulation of ETV4[J]. Oncology Reports, 2021, 45(4): 50.
- [9] WANG Yujuan, ZONG Huafeng, ZHOU Haicheng. Circular RNA circ-0062389 modulates papillary thyroid carcinoma progression via the miR-1179/high mobility group box 1 axis[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 1484-1494.
- [10] GUO Min, SUN Yushuang, DING Junzhu, et al. Circular RNA profiling reveals a potential role of hsa-circ-IPCEF1 in papillary thyroid carcinoma[J]. Mol Med Rep 2021, 24(2): 603.
- [11] GUO Dan, LI Fangyuan, ZHAO Xiaoxiao, et al. Circular RNA expression and association with the clinicopathological characteristics in papillary thyroid carcinoma[J]. Oncology Reports, 2020, 44(2): 519-532.
- [12] PAN Yanhui, XU Tingting, LIU Yuanzhi, et al. Upregulated circular RNA circ-0025033 promotes papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion via sponging miR-1231 and miR-1304[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 510(2): 334-338.
- [13] YANG Wenwen, BAI Chao, ZHANG Li, et al. Correlation between serum circRNA and thyroid micropapillary carcinoma with cervical lymph node metastasis[J]. Medicine, 2020, 99(47): e23255.
- [14] SUN J W, QIU S, YANG J Y, et al. Hsa-circ-0124055 and hsa-circ-0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(8): 4348-4360.
- [15] MA Jingjing, KAN Zhenghua. Circular RNA circ-0008274 enhances the malignant progression of papillary thyroid carcinoma via modulating solute carrier family 7 member 11 by sponging miR-154-3p[J]. Endocrine Journal, 2021, 68(5): 543-552.
- 收稿日期: 2021-03-06  
修回日期: 2021-11-18