

血清骨生成诱导因子及 miR-22-3p 表达水平对 2 型糖尿病肾病早期诊断价值研究

贺 炜^a, 刘泓健^b, 易艳霞^a, 苏玉萍^a, 占志鹏^a

(重庆医科大学附属遂宁市中心医院 a. 肾内科; b. 泌尿外科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 分析血清骨生成诱导因子 (osteoinductive factor, OIF) 和微小核糖核酸 (microRNA, miR) -22-3p 在 2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetes nephropathy, T2DN) 早期诊断中的价值。方法 选取 2018 年 3 月~2020 年 3 月重庆医科大学附属遂宁市中心医院 2 型糖尿病患者 190 例为研究对象, 根据 24h 尿微量清蛋白排泄率 (24 hour urinary microalbumin excretion rate, 24h UAER) 分为糖尿病无肾病组 ($n=58$)、早期糖尿病肾病组 ($n=62$) 及临床糖尿病肾病组 ($n=70$)。并以同期体检的健康体检者 50 例为健康对照组。比较各组血清 OIF 和 miR-22-3p 水平, Pearson 法分析血清 OIF, miR-22-3p 表达与肾功能指标的相关性。采用受试者工作曲线分析血清 OIF 和 miR-22-3p 及联合检测对早期 2 型糖尿病肾病的诊断效能。**结果** 糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组及临床糖尿病肾病组血清 OIF (7.81 ± 1.31 pg/ml, 9.75 ± 1.45 pg/ml, 13.44 ± 1.61 pg/ml) 和 miR-22-3p (1.03 ± 0.18 , 5.43 ± 0.81 , 7.42 ± 0.95) 表达水平均高于健康对照组 (6.42 ± 1.22 pg/ml, 0.82 ± 0.12), 差异有统计学意义 ($t=5.675\sim48.790$, 均 $P<0.05$)。早期糖尿病肾病组血清 OIF, miR-22-3p 表达高于糖尿病无肾病组 ($t=7.673$, 40.436 , 均 $P<0.05$), 临床糖尿病肾病组血清 OIF, miR-22-3p 表达高于早期糖尿病肾病组 ($t=13.766$, 12.863 , 均 $P<0.05$), 差异具有统计学意义。糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组血清尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 表达水平依次升高 ($t=1.847\sim47.555$, 均 $P<0.05$), eGFR 表达水平依次降低 ($t=10.018$, 5.416 , $P<0.05$), 差异均有统计学意义。血清 OIF 和 miR-22-3p 表达水平与尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 呈正相关 ($r=0.510\sim0.604$, 均 $P<0.01$), 与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.476$, -0.408 , 均 $P<0.01$); 血清 OIF, miR-22-3p 及联合检测对早期 2 型糖尿病肾病诊断的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及 95% 置信区间 (95% confidence intervals, 95%CI) 分别为 0.815 (95%CI: 0.761 ~ 0.859), 0.726 (95%CI: 0.706 ~ 0.812) 及 0.893 (95%CI: 0.849 ~ 0.950)。联合检测血清 OIF, miR-22-3p 对早期糖尿病肾病的诊断效能高于单一指标 ($Z=2.305$, 2.616 , $P=0.018$, 0.010)。**结论** 2 型糖尿病肾病患者血清 OIF 和 miR-22-3p 表达升高, 两者与尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 及 eGFR 有关, 联合检测有助于 2 型糖尿病肾病的早期诊断。

关键词: 2 型糖尿病肾病; 骨生成诱导因子; 微小核糖核酸 -22-3p

中图分类号: R587.2; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-037-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.007

Value of Serum Osteoinductive Factor and miR-22-3p Expression in the Early Diagnosis of Type 2 Diabetic Nephropathy

HE Wei^a, LIU Hong-jian^b, YI Yan-xia^a, SU Yu-ping^a, ZHAN Zhi-peng^a

(a. Department of Nephrology; b. Department of Urology, Suining Central Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Sichuan Suining 629000, China)

Abstract: Objective To analyze the value of serum osteoinductive factor (OIF) and microRNA (miR) - 22-3p in the early diagnosis of type 2 diabetes nephropathy (T2DN). **Methods** 190 patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in Suining Central Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from March 2018 to March 2020 were selected as the study subjects, and according to 24 hour urinary microalbumin excretion rate (24h UAER), 58 cases were divided into diabetes without nephropathy group, 62 cases into early diabetes nephropathy group and 70 cases into clinical diabetes nephropathy group, and 50 healthy control who had physical examination at the same time were selected as healthy control group. The levels of serum OIF and miR-22-3p in each group were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between the expression of serum OIF, miR-22-3p and renal function related indicators. The diagnostic efficacy of serum OIF and miR-22-3p and their combined detection for early T2DN was analyzed by receiver operating curve. **Results** The expression levels of serum

基金项目: 四川省卫生健康科研课题普及项目 (19PJ281)。

作者简介: 贺炜 (1983-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病肾病, E-mail: heweikxkl@163.com。

OIF (6.81 ± 1.31 pg/ml, 9.75 ± 1.45 pg/ml, 13.44 ± 1.61 pg/ml) and miR-22-3p (1.03 ± 0.18 , 5.43 ± 0.81 , 7.42 ± 0.95) in the diabetes without nephropathy group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetes nephropathy group were higher than those in the healthy control group (6.42 ± 1.22 pg/ml, 0.82 ± 0.12), and the difference was statistically significant ($t=5.675\sim 48.790$, all $P<0.05$). The expression of serum OIF and miR-22-3p in early diabetes nephropathy group was higher than that in diabetes without nephropathy group ($t=7.673$, 40.436 , all $P<0.05$), and the expression of serum OIF and miR-22-3p in clinical diabetes nephropathy group was higher than that in early diabetes nephropathy group ($t=13.766$, 12.863 , all $P<0.05$), and the differences were statistically significant. The levels of serum uric acid, glycosylated hemoglobin and 24h UAER expression in diabetes non nephrotic group, early diabetes nephrotic group and clinical diabetes nephrotic group increased in turn ($t=1.847\sim 47.555$, all $P<0.05$), and the level of eGFR expression decreased in turn ($t=0.018$, 5.416 , $P<0.05$), and the differences were statistically significant, respectively. Serum OIF and miR-22-3p expression levels were positively correlated with uric acid, glycosylated hemoglobin and 24h UAER ($r=0.510\sim 0.604$, all $P<0.01$), and negatively correlated with eGFR ($r=-0.476$, -0.408 , all $P<0.01$). The area under the curve (AUC) and 95% confidence intervals (95% CI) of serum OIF, miR-22-3p and combined detection in the diagnosis of early diabetes nephropathy were 0.815 (95% CI: 0.761~0.859), 0.726 (95% CI: 0.706~0.812) and 0.893 (95% CI: 0.849~0.950), respectively. The diagnostic efficacy of combined detection of serum OIF and miR-22-3p for early diagnosis of T2DN was higher than that of single index ($Z=2.305$, 2.616 , $P=0.018$, 0.010). **Conclusion** The expression of serum OIF and miR-22-3p in patients with T2DN was elevated, which were related to uric acid, glycosylated hemoglobin, 24h UAER and eGFR. Combined detection is helpful for the early diagnosis of T2DN.

Keywords: type 2 diabetic nephropathy; osteoinductive factor; miR-22-3p

2型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 是糖尿病常见并发症, 主要表现为慢性毛细血管病变, 严重影响患者的生命健康^[1-2]。目前临床上根据尿清蛋白排泄率分为微量清蛋白尿和大量清蛋白尿, 对尿蛋白 >0.5 g/24h 判定为糖尿病肾病, 但此时已经有明显的肾病病理表现^[3]。虽然尿清蛋白排泄率被广泛用于诊断 T2DN, 但部分患者可能会恢复到正常尿蛋白水平^[4]。因此, 有必要寻找灵敏的血清标志物早期诊断 T2DN。微小核糖核酸 (microRNA, miR) -22-3p 是长度约 20 ~ 25 个核苷酸的单链 RNA 分子, 通过转录后调控下游靶基因的表达, 影响细胞的分化、发育及衰老等生物学过程。研究发现, miR-22-3p 通过抑制自噬、促进肾小管细胞的纤维化, 加重 T2DN 的肾损伤^[5]。骨生成诱导因子 (osteoinductive factor, OIF) 属于富含亮氨酸的小重复蛋白家族成员, 通过与 TGF β 样骨形态发生蛋白结合发挥促进成骨细胞发育的功能^[6]。研究表明, OIF 可能通过调节脂质代谢、糖代谢和能量代谢, 参与早期糖尿病肾病的疾病进展^[7-8]。鉴于此, 本研究通过检测血清 OIF 及 miR-22-3p 在 T2DN 中的表达, 探讨两者对 T2DN 早期诊断的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 3 月~2020 年 3 月在重庆医科大学附属遂宁市中心医院就诊的 2 型糖尿病患者 190 例为研究对象。纳入标准: ①均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[9] 中对 2 型糖尿病的诊断标准; ②患者病史、年龄及实验室检查资料完整; ③无肾病相关药物等治疗

史。排除标准: ①并发严重的心肺等脏器功能障碍; ②并发类风湿性关节炎等自身免疫系统疾病; ③并发 IgA 肾病、慢性肾炎等肾脏疾病。根据 24h 尿微量清蛋白排泄率 (24-hour urinary microalbumin excretion rate, 24h UAER) 分为糖尿病无肾病组 58 例 (UAER <30 mg/24h), 其中男性 30 例, 女性 28 例, 平均年龄 57.13 ± 11.45 岁, 体重指数 24.15 ± 5.13 kg/m², 收缩压 117.56 ± 15.53 mmHg, 舒张压 79.72 ± 7.10 mmHg, 并发高血压 13 例; 早期糖尿病肾病组 62 例 (30 mg/24h \leq UAER <300 mg/24h), 其中男性 35 例, 女性 27 例, 平均年龄 59.02 ± 12.31 岁, 体重指数 24.42 ± 5.02 kg/m², 收缩压 120.25 ± 18.80 mmHg, 舒张压 79.89 ± 7.45 mmHg, 并发高血压 14 例; 临床糖尿病肾病组 70 例 (UAER ≥ 300 mg/24h), 其中男性 40 例, 女性 30 例, 平均年龄 59.85 ± 10.44 岁, 体重指数 24.65 ± 4.56 kg/m², 收缩压 123.41 ± 18.35 mmHg, 舒张压 80.67 ± 7.54 mmHg, 并发高血压 14 例。另选取同期健康体检者 50 例为健康对照组, 其中男性 27 例, 女性 23 例, 平均年龄 55.42 ± 10.81 岁, 体重指数 23.02 ± 5.31 kg/m², 收缩压 118.41 ± 14.81 mmHg, 舒张压 79.05 ± 7.01 mmHg, 高血压 10 例。糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组及健康对照组在性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压、高血压方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。本研究经重庆医科大学附属遂宁市中心医院伦理委员会审核通过 (2018-016), 并获得患者和家属知情同意。

1.2 仪器与试剂 人 OIF 试剂盒 (上海沪震有限公司, 货号 HZ-OIF-Hu); 全自动生化分析仪

(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号 BS-460); Trizol 试剂(上海通蔚生物有限公司, 货号 20170325); 逆转录试剂盒(北京天根生化科技有限公司, 货号 ER107-01); 荧光定量 PCR 试剂盒(北京天根生化科技有限公司, 货号 FP209-01); PCR 引物由北京天一公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 血清骨生成诱导因子及肾功能指标检测: 取各组空腹静脉血约 5ml, 3 000r/min 离心 10min, 取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清 OIF 水平, 实验步骤按照试剂盒说明书进行。血清肾功能指标包括尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, sCr)、尿酸(uric acid, UA)采用全自动生化分析仪进行检测。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)采用全自动生化分析仪免疫比浊法测定。肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)利用简化的肾脏病膳食改良实验公式计算: $eGFR = 186 \times sCr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。采集 24h 尿液, 充分混匀取 10ml, 使用全自动生化分析仪, 采用免疫比浊法检测 24h UAER。

1.3.2 血清 miR-22-3p 检测: Trizol 法提取血清总 RNA, 反转录合成 cDNA, PCR 共进行 40 个循环, 每个样本检测三次, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-

22-3p 相对表达水平。miR-22-3p 正向引物序列: 5'-GGAAAGGACGGACTGGTGTA-3', 反向引物序列: 5'-CGCCTCTGACTGGGAATAGT-3'; 内参 U6 正向引物序列: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向引物序列: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.4 统计学分析 应用 SPSS23.0 统计软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验。计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 理论频数小于 5 时用 Fisher 法。Pearson 相关性分析指标间的相关性, 受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 OIF, miR-22-3p 单独及联合检测对 2 型糖尿病肾病早期诊断的价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 OIF, miR-22-3p 水平比较 见表 1。糖尿病无肾组、早期糖尿病肾组及临床糖尿病肾组血清 OIF, miR-22-3p 表达均高于健康对照组 ($t = 5.675 \sim 48.790$, 均 $P < 0.05$), 早期糖尿病肾组血清 OIF, miR-22-3p 表达高于糖尿病无肾组 ($t = 7.673$, 40.436, 均 $P < 0.05$), 临床糖尿病肾组血清 OIF, miR-22-3p 表达高于早期糖尿病肾组 ($t = 13.766$, 12.863, 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表 1 各组血清 OIF, miR-22-3p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组 ($n=50$)	糖尿病无肾组 ($n=58$)	早期糖尿病肾组 ($n=62$)	临床糖尿病肾组 ($n=70$)	F 值	P 值
OIF (pg/ml)	6.42 \pm 1.22	7.81 \pm 1.31	9.75 \pm 1.45	13.44 \pm 1.61	326.461	0.000
miR-22-3p	0.82 \pm 0.12	1.03 \pm 0.18	5.43 \pm 0.81	7.42 \pm 0.95	1472.630	0.000

2.2 各组肾功能指标比较 见表 2。健康对照组血清肌酐、尿素氮、尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 表达低于糖尿病无肾组、早期糖尿病肾组、临床糖尿病肾组 ($t = 2.431 \sim 72.986$, 均 $P < 0.05$), eGFR 表达高于糖尿病无肾组、早期糖尿病肾组和临床糖尿病肾组 ($t = 8.232$,

14.440, 17.918, 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。糖尿病无肾组、早期糖尿病肾组、临床糖尿病肾组血清尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 表达水平依次升高 ($t = 1.847 \sim 47.555$, 均 $P < 0.05$), eGFR 表达水平依次降低 ($t = 10.018$, 5.416, 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表 2 各组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组 ($n=50$)	糖尿病无肾组 ($n=58$)	早期糖尿病肾组 ($n=62$)	临床糖尿病肾组 ($n=70$)	F 值	P 值
尿素氮 (mmol/L)	4.70 \pm 1.01	7.15 \pm 1.50	7.30 \pm 1.33	7.39 \pm 1.36	50.730	0.000
肌酐 (μ mol/L)	67.50 \pm 11.56	85.38 \pm 13.14	87.51 \pm 14.12	88.75 \pm 14.63	28.891	0.000
尿酸 (μ mol/L)	300.71 \pm 50.31	332.70 \pm 80.43	361.58 \pm 90.17	407.79 \pm 99.23	17.632	0.000
糖化血红蛋白 (%)	4.21 \pm 1.01	8.48 \pm 2.03	9.90 \pm 2.21	12.02 \pm 3.26	110.670	0.000
24h UAER(mg/24h)	20.57 \pm 2.39	23.77 \pm 2.11	108.26 \pm 20.35	315.52 \pm 28.47	3553.760	0.000
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	101.40 \pm 19.26	78.09 \pm 9.03	62.59 \pm 7.91	54.74 \pm 8.65	177.372	0.000

2.3 血清 OIF, miR-22-3p 与肾功能指标的相关性 相关性分析结果表明, 2 型糖尿病患者血清 OIF 与

尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 呈正相关 ($r = 0.585$, 0.604, 0.528, 均 $P < 0.01$), 与 eGFR 呈负相关

($r=-0.476$, $P<0.01$), 差异均有统计学意义。血清 miR-22-3p 与尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER 呈正相关 ($r=0.523$, 0.586 , 0.510 , 均 $P<0.01$), 与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.408$, $P<0.01$), 差异均有统计学意义。血清 OIF, miR-22-3p 与尿素氮、肌酐均无相关性 ($r=0.152$, 0.113 , 0.186 , 0.174 , 均 $P>0.05$)。

2.4 血清 OIF, miR-22-3p 及联合检测对 T2DN

表3 血清 OIF, miR-22-3p 及联合检测对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值

项目	最佳截断值	约登指数	灵敏度	特异度	AUC	95%CI	P 值
OIF	9.702	0.587	0.836	0.751	0.815	0.761 ~ 0.859	0.000
miR-22-3p	5.421	0.409	0.739	0.670	0.726	0.706 ~ 0.812	0.000
联合诊断	-	0.705	0.913	0.792	0.893	0.849 ~ 0.950	0.000

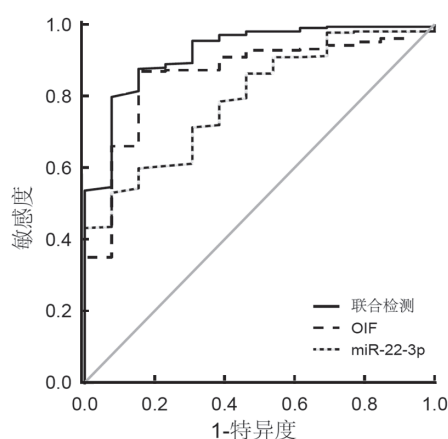


图1 血清 OIF, miR-22-3p 及联合检测的 ROC 曲线

3 讨论

T2DN 是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一^[10]。T2DN 主要表现为尿清蛋白增多, 肾功能降低, 疾病晚期导致肾功能衰竭, 患者预后较差^[11]。因此, 寻找有效的早期诊断标志物, 早期诊断并治疗 T2DN, 能够延缓疾病进展, 控制病情, 提高患者的生存质量^[12]。目前 T2DN 的发病机制尚不清楚, 王杰等^[13]研究表明, 高血糖能够引起肾小管肾小球上皮细胞代谢异常, 并同时由于肾脏血流动力学改变加重肾脏病理改变。临床上主要是将微量清蛋白尿、肌酐、尿素氮等作为诊断 T2DN 的标志物, 但在这些指标发生改变前已经发生肾功能损害, 因此这些指标检测具有滞后性, 需寻找新的早期诊断 T2DN 的标志物。

T2DN 肾脏的病理变化是由高血糖引起的血液动力学和糖代谢异常引起的, 其中血管内皮细胞功能障碍、生长因子和细胞因子的激活与 T2DN 的病理改变密切相关。OIF 又被称为骨甘氨酸, 作为一种分泌型蛋白, 参与骨骼发育和生长的调节、骨折修复过程和出生后异位骨诱导等过程^[6]。WEI 等^[8]研究发现, OIF 能通过调节脂质代谢、糖代谢和能

的早期诊断价值 见表3、图1。结果显示血清 OIF, miR-22-3p 及联合检测的曲线下面积 (area under curve, AUC) 及 95% 置信区间 (95% confidence intervals, 95%CI) 分别为 0.815 (95%CI: 0.761 ~ 0.859), 0.726 (95%CI: 0.706 ~ 0.812) 及 0.893 (95%CI: 0.849 ~ 0.950)。与单一指标检测相比, 联合检测对 T2DN 的早期诊断具有较高的价值 ($Z=2.305$, 2.616 , $P=0.018$, 0.010)。

量代谢, 参与糖尿病肾病的疾病进展。miRNAs 是一大类短的单链 RNA, 结合靶基因信使 RNA 的非编码区来调节基因表达, 在自噬、糖尿病、肾脏纤维化的各种病理过程中发挥重要作用^[14]。有研究表明, T2DN 中 miR-22-3p 的表达上调能够导致磷酸酶和张力蛋白同源物的表达降低, 诱导 IV 型胶原纤维和 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 促进 T2DN 的肾脏纤维化^[5]。因此, OIF 及 miR-22-3p 可能是 T2DN 的诊断、治疗及预后评估的新靶点。

本研究结果发现, 糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组的血清 OIF 及 miR-22-3p 水平较对照组明显升高, 并且各组随着肾病严重程度加重, 血清 OIF 及 miR-22-3p 水平呈逐渐上升趋势, 提示 OIF 及 miR-22-3p 可能在 T2DN 的发生、发展过程中发挥重要的作用。OIF 是构成毛细血管的基本成分之一, 在毛细血管的调节中起重要作用。高血糖和高血脂引起的肾微血管病理改变是糖尿病肾病发生的重要病因。研究发现, 高血糖及高三酰甘油能够诱导肾小球内皮细胞 OIF 的表达, OIF 进一步促进毛细血管结构重塑, 肾血管平滑肌增生, 血管壁泡沫细胞沉积, 导致肾动脉粥样硬化发生, 促进 T2DN 的病理变化^[8]。此外, OIF 还能够通过促进机体释放抗炎性细胞因子如白介素 1β 及转化生长因子 β 等, 进而诱导肾小球硬化及肾小管间质纤维化的发生, 促进糖尿病肾病的发生发展^[15]。T2DN 中 miR-22-3p 表达升高与一氧化氮途径激活有关。有研究报道, 在糖尿病肾病中, 肾小球环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水解酶产生减少, 导致 cGMP-一氧化氮途径过度激活, 引起 miR-22-3p 的表达上调^[16]。T2DN 中 miR-22-3p 的表达升高能够结合并降低骨形态蛋白 7 mRNA 的稳定性, 抑制骨形态蛋白 7 蛋白表达, 破坏肾脏稳态, 肾小球内压升高, 导致肾

小球硬化的发生^[17]。本研究发现,健康对照组、糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组尿酸、糖化血红蛋白随着肾病程度的加重逐渐升高,提示尿酸和糖化血红蛋白也参与T2DN的疾病进展。糖尿病患者可出现胰岛素抵抗,能够促进肾近曲小管 Na^+/H^+ 交换,增加尿酸重吸收;另外,蛋白质代谢紊乱,内源性嘌呤增多,也可使尿酸生成增加^[17]。eGFR是反映肾功能的有效指标,其水平下降预示着肾功能损伤^[18]。糖化血红蛋白是红细胞血红蛋白与血清中的糖(主要是葡萄糖)通过非酶反应结合的产物,糖化血红蛋白的增加会降低红细胞的携氧功能,导致肾组织供氧不足,继而使血管内皮损伤及血管活性物质产生^[19]。同时,糖化血红蛋白在肾小球基底膜的沉积也会影响eGFR。本研究中,血清OIF,miR-22-3p表达与尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER的水平呈正相关,与eGFR呈负相关。表明OIF,miR-22-3p与肾功能指标的良好相关性,随着血清OIF,miR-22-3p指标的升高,提示机体肾损伤程度加重。WEI等^[8]研究发现,OIF与24h UAER,尿素氮及肌酐呈显著正相关,是反映T2DM患者肾功能的良好指标,与本研究结果一致。临床医师可根据T2DM患者血清OIF,miR-22-3p水平对患者肾功能损伤情况进行评估,以采取相应治疗方案,延缓T2DN的疾病进展,保护患者肾功能。ROC曲线分析结果,OIF,miR-22-3p联合检测相对于单一指标,对早期诊断T2DN具有更好的诊断敏感度和特异度。提示了OIF,miR-22-3p联合检测可用作评估2型糖尿病患者早期肾功能损伤的指标,联合检测对T2DN具有较高的早期诊断价值。因此,临床上可以通过联合检测上述两项指标,早期发现2型糖尿病患者的肾功能损伤,并作为早期筛查T2DN的重要血清标志物。

综上所述,T2DN患者血清OIF,miR-22-3p表达升高,且与尿酸、糖化血红蛋白、24h UAER及eGFR相关,联合检测血清OIF,miR-22-3p表达有助于T2DN患者的早期诊断。因此,血清OIF,miR-22-3p有助于临床医师早期诊断T2DN并予以治疗,改善2型糖尿病患者的预后。本研究尚存在不足,研究样本量少,血清OIF,miR-22-3p表达与肾功能指标之间的具体作用机制还有待今后加大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2018,71(6):884-895.
- [2] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 2型糖尿病肾病患者外周血miRNA-155水平与肾小球滤过率的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1):12-16,37.
- [3] SHEN Weixing, TANG Jiajin, FU Peng. Correlation between microRNA-155 level in peripheral blood and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1):12-16,37.
- [4] 吴艳英, 马郡, 刘飞, 等. 糖尿病 560 例肾脏病理类型分析 [J]. 武警医学, 2021, 32(7):625-627.
- [5] WU Yanying, MA Jun, LIU Fei, et al. Analysis of renal pathological types in 560 cases of diabetes [J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Force, 2021, 32 (7): 625-627.
- [6] 龚伟, 俞一飞, 何敏, 等. 2型糖尿病合并慢性肾脏病且尿白蛋白正常者脉搏波传导速度变化及其危险因素分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(10): 772-777.
- [7] GONG Wei, YU Yifei, HE Min, et al. Change of pulse wave velocity and its risk factors in type 2 diabetes mellitus with normoalbuminuric chronic kidney disease [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2020, 12(10):772-777.
- [8] ZHANG Yingying, ZHAO Siqi, WU Depei, et al. MicroRNA-22 promotes renal tubulointerstitial fibrosis by targeting PTEN and suppressing autophagy in diabetic nephropathy [J]. Journal of Diabetes Research, 2018, 2018(Pt2):4728645.
- [9] STARUP-LINDE J, VIGGERS R, HANDBERG A. Osteoglycin and bone-a systematic review [J]. Current Osteoporosis Reports, 2019, 17(27):250-255.
- [10] WANG Zanzin, ZHUANG Xianian, CHEN Bailang, et al. Osteoglycin knockdown promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration in aortic dissection via the VEGF/VEGFR2 axis [J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 23(1):65.
- [11] WEI Wen, TU Mei, HUANG Rong, et al. Serum osteoinductive factor is associated with microalbuminuria and diabetic nephropathy in type 2 diabetes [J]. Medicine, 2018, 97(31):e11759.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [13] Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2018, 10 (1): 4-67.
- [14] HTAY T, SOE K, LOPEZ-PEREZ A, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(6):45.
- [15] PALYGIN O, SPIRES D, LEVCHENKO V, et al. Progression of diabetic kidney disease in T2DN rats [J]. American Journal of Physiology. Renal Physiology, 2019, 317(6Pt2):F1450-F1461.
- [16] 高倩, 宋燕, 王兵, 等. 血清Hcy及尿TRF, IgG, α 1MG, NAG对2型糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):343-347.
- [17] GAO Qian, SONG Yan, WANG Bing, et al. Early diagnostic value of serum Hcy and urine TRF, IgG, α 1MG, NAG in type 2 diabetic nephropathy [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(3):343-347.

- [13] 王杰, 李冰. 2型糖尿病肾病病理改变与肾脏预后的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1):85-87.
WANG Jie, LI Bing. Study on the correlation between pathological changes of type 2 diabetes nephropathy and renal prognosis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2021, 22 (1): 85-87.
- [14] 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.
- [15] ISHII H, KANEKO S, YANAI K, et al. MicroRNAs in podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11:993.
- [16] EPPLER C, HAUMER A, ISMAIL T, et al. Prefabrication of a large pedicled bone graft by engineering the germ for de novo vascularization and osteoinduction[J]. Biomaterials, 2018, 192:118-127.
- [17] FASOLINO I, RAUCCI M G, SORIENTE A, et al. Osteoinductive and anti-inflammatory properties of chitosan-based scaffolds for bone regeneration [J]. Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications, 2019, 105:110046.
- [18] POFI R, FIORE D, DE GAETANO R, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition preserves renal hemodynamics and function in mice with diabetic kidney disease by modulating miR-22 and BMP7[J]. Scientific Reports, 2017, 7:44584.
- [19] GALINDO R J, BECK R W, SCIOSCIA M F, et al. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease[J]. Endocrine Reviews, 2020, 41(5):756-774.

收稿日期: 2022-06-08

修回日期: 2022-11-02

(上接第6页)

- [21] JIANG Na, AN Jinyang, YANG Kuan, et al. NLRP3 inflammasome: a new target for prevention and control of osteoporosis?[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12 752546.
- [22] ZAHIDA, LI Bofeng, KOMBE A J K, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome[J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 2538.
- [23] JIAO Jian-hang, ZHAO Guanjie, WANG Yang, et al. MCC950, a selective inhibitor of NLRP3 inflammasome, reduces the inflammatory response and improves neurological outcomes in mice model of spinal cord injury[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2020, 7: 37.
- [24] 苏啸尘, 王国强, 李江波, 等. 姜黄素通过调控 NLRP3 炎症小体抑制急性脊髓损伤后的炎症反应[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(6): 719-723.
SU Xiaochen, WANG Guoqiang, LI Jiangbo, et al. Curcumin suppresses the inflammatory response after acute spinal cord injury by modulating NLRP3 inflammasomes[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2022, 53(6): 719-723.
- [25] 刘艳辉, 范永会, 王建文. 重症肺炎患者外周血 NLRP3 炎症小体表达水平的变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 970-974.
LIU Yanhui, FAN Yonghui, WANG Jianwen. Changes and clinical significance of peripheral blood NLRP3 inflammasome expression in patients with severe pneumonia[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2022, 14(6): 970-974.
- [26] 徐林, 周剑宇. 芍药内酯苷通过抑制脊髓 NLRP3 炎症小体活化缓解神经病理性疼痛[J]. 承德医学院学报, 2022, 39(5): 361-365.
XU Lin, ZHOU Jianyu. Albiflorin relieves neuropathic pain by inhibiting the activation of the spinal cord NLRP3 inflammasome[J]. Journal of Chengde Medical College, 2022, 39(5): 361-365.
- [27] 顾慧玲, 王海峰, 倪红燕, 等. 呼吸机相关肺损伤患者血清及诱导痰液 NLRP3 炎症小体的表达及与其它炎症因子的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 97-100.
GU Huiling, WANG Haifeng, NI Hongyan, et al. Correlation of serum and phlegm NLRP3 inflammasome in patients with ventilator-induced lung injury with other inflammatory cytokines[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 97-100.
- [28] 姜福富, 覃纲, 李嘉燕, 等. 特发性肺纤维化急性加重期患者 NLRP3 炎症小体、炎症因子、蛋白酶表达水平及其临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4974-4977.
JIANG Fufu, QIN Gang, LI Jiayan, et al. Expression levels and clinical value of NLRP3 inflammasome, inflammatory factor and protease in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(20): 4974-4977.
- [29] 杨永涛, 陈伟, 孙国静. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 HMGB1, NF- κ B 表达水平及其作为预后情况预测因素的临床意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(9): 938-940.
YANG Yongtao, CHEN Wei, SUN Guojing. Serum HMGB1 and NF- κ B expression levels in patients with spinal fracture complicated with spinal cord injury and their clinical significance as prognostic factors[J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2021, 36(9): 938-940.

收稿日期: 2022-10-25

修回日期: 2022-12-08