

## 2型糖尿病患者血清 miR-103a 和 miR-497 水平表达与微血管病变发生的相关性研究

杨晓玲, 安敏, 李玥, 孙伟, 马亮 (唐山职业技术学院附属医院内分泌科, 河北唐山 063006)

**摘要:** 目的 探究2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血清微小 RNA-103a (miR-103a), 微小 RNA-497 (miR-497) 水平表达与微血管病变 (micro vascular disease, MVD) 发生的相关性。方法 选取2022年5月~2023年4月在唐山市协和医院确诊的T2DM患者作为研究组 ( $n=113$ ), 根据是否并发MVD分为2型糖尿病微血管病变 (type 2 diabetes microangiopathy, DMAP) 组 ( $n=51$ ) 和T2DM ( $n=62$ ) 组, 选取同期体检健康人员作为对照组 ( $n=105$ )。收集患者临床资料, 实时荧光聚合酶链反应 (real-time fluorescence polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测血清 miR-103a 和 miR-497 水平, 采用 Logistic 回归分析 T2DM 并发 MVD 的影响因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-103a 和 miR-497 水平对 T2DM 并发 MVD 的诊断价值。结果 研究组血清 miR-103a ( $0.62 \pm 0.13$ ) 和 miR-497 ( $0.79 \pm 0.14$ ) 水平显著低于对照组 ( $0.96 \pm 0.16$ ,  $1.03 \pm 0.18$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=17.273$ ,  $11.031$ , 均  $P<0.05$ )。DMAP 组血清 miR-103a ( $0.53 \pm 0.08$ ) 和 miR-497 ( $0.69 \pm 0.10$ ) 水平显著低于 T2DM 组 ( $0.69 \pm 0.10$ ,  $0.87 \pm 0.13$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=9.247$ ,  $8.108$ , 均  $P<0.05$ )。DMAP 组病程  $\geq 8$  年、并发高血脂患者比例、空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、肌酐 (Scr) 和尿素氮 (BUN) 水平显著高于 T2DM 组, 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=8.294$ ,  $15.342$ ,  $-2.855$ ,  $-5.659$ ,  $-8.951$ ,  $-3.880$ , 均  $P<0.05$ )。血清 miR-103a, miR-497 及二者联合诊断 T2DM 并发 MVD 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为  $0.899$ ,  $0.897$  和  $0.970$ , 二者联合诊断效果优于各自单独诊断 ( $Z=2.268$ ,  $2.267$ , 均  $P<0.05$ )。Logistic 多因素回归分析结果显示 FBG (OR=1.879, 95%CI: 1.262~2.797), TC (OR=2.141, 95%CI: 1.348~3.400) 和 Scr (OR=3.417, 95%CI: 1.569~7.440) 是 T2DM 并发 MVD 的独立危险因素 (均  $P<0.05$ ), miR-103a (OR=0.784, 95%CI: 0.648 ~ 0.948) 和 miR-497 (OR=0.839, 95%CI: 0.750 ~ 0.938) 是 T2DM 并发 MVD 的保护因素 (均  $P<0.05$ )。结论 T2DM 并发 MVD 患者血清 miR-103a 和 miR-497 低表达, 其可能成为诊断 T2DM 并发 MVD 的潜在标志物。

**关键词:** 2型糖尿病; 微血管病变; 微小核糖核酸-103a; 微小核糖核酸-497

中图分类号: R587.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-042-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.007

### Study on Correlation between Serum miR-103a, miR-497 Expression and Micro Vascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Xiaoling, AN Min, LI Yue, SUN Wei, MA Liang (Department of Endocrinology,

Affiliated Hospital of Tangshan Vocational & Technical College, Heibei Tangshan 063006, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation between the expression of serum microRNA (miR) -103a and microRNA (miR) -497 and micro vascular disease (MVD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Patients diagnosed with T2DM in Tangshan Union Medical College Hospital from May 2022 to April 2023 were selected as the study group ( $n=113$ ), which were divided into type 2 diabetes microangiopathy (DMAP) group ( $n=51$ ) and T2DM group ( $n=62$ ) according to whether MVD was complicated. Healthy subjects in the same period were selected as control group ( $n=105$ ). Clinical data were collected, and real-time fluorescence polymerase chain reaction (qRT-PCR) was applied to detect serum levels of miR-103a and miR-497. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of T2DM complicated with MVD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of serum miR-103a and miR-497 levels in T2DM complicated with MVD. **Results** The serum levels of miR-103a ( $0.62 \pm 0.13$ ) and miR-497 ( $0.79 \pm 0.14$ ) in the study group were lower than those in the control group ( $0.96 \pm 0.16$ ,  $1.03 \pm 0.18$ ), with significant differences ( $t=17.273$ ,  $11.031$ , all

基金项目: 2022年度河北省医学科学研究课题计划 (NO.20220219): 糖尿病患者肠道菌群与微血管功能的改变及药物治疗。

作者简介: 杨晓玲 (1985-) 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 糖尿病、骨质疏松及其相关并发症诊治, 甲状腺、肾上腺相关疾病的机理研究, E-mail: r47mlh@163.com。

通讯作者: 马亮 (1980-) 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 糖尿病、骨质疏松及其相关并发症诊治、肾上腺相关疾病的机理研究, E-mail: d89qqg@163.com。

$P<0.05$ ). The serum levels of miR-103a ( $0.53 \pm 0.08$ ) and miR-497 ( $0.69 \pm 0.10$ ) in the DMAP group were lower than those in the T2DM group ( $0.69 \pm 0.10$ ,  $0.87 \pm 0.13$ ), with significant differences ( $t=9.247$ ,  $8.108$ , all  $P<0.05$ ). The proportions of patients with a disease course of  $\geq 8$  years and concomitant hyperlipidemia, and the levels of FBG, TC, Scr and BUN in the DMAP group were higher than in the T2DM group, with significant differences ( $t/\chi^2=8.294$ ,  $15.342$ ,  $-2.855$ ,  $-5.659$ ,  $-8.951$ ,  $-3.880$ , all  $P<0.05$ ). The area under curve (AUC) of serum miR-103a, miR-497 and their combination in the diagnosis of T2DM with MVD were 0.899, 0.897 and 0.970, respectively. The combined diagnosis effect was better than that of individual diagnosis ( $Z=2.268$ ,  $2.267$ , all  $P<0.05$ ). The results of logistic regression analysis showed that FBG (OR=1.879, 95%CI: 1.262~2.797), TC (OR=2.141, 95%CI: 1.348~3.400), and Scr (OR=3.417, 95%CI: 1.569~7.440) were independent risk factors for T2DM with MVD (all  $P<0.05$ ), while miR-103a (OR=0.784, 95%CI: 0.648 ~ 0.948) and miR-497 (OR=0.839, 95%CI: 0.750~0.938) were protective factors for T2DM with MVD (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum miR-103a and miR-497 were low in patients with T2DM complicated with MVD, which may be potential markers for the diagnosis of T2DM complicated with MVD.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; micro vascular disease; micro RNA-103a; micro RNA-497

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 微血管病变 (micro vascular disease, MVD) 是糖尿病患者中一个典型而严重的问题, 包括糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) [1]。随着全球经济的发展和生活方式的改变, 糖尿病及 MVD 的发生率不断增加, 对患者的生活质量产生极大影响。因此寻找快速检测 MVD 的血清标志物对于诊断和预防 MVD 具有重要意义。在非编码 RNA 中, 微小 RNA (microRNA, miR) 由于控制各种生物过程而被广泛探索, 它们的失调与 MVD 等疾病有关 [2]。研究显示 miR-103 家族在 T2DM 的葡萄糖稳态调节中发挥着重要作用, 作为预测 T2DM 的生物标志物具有高诊断价值 [3]。与冠状动脉疾病组和健康对照组相比, 冠状动脉疾病伴 T2DM 组中 miR-130a 和 miR-130b 的表达降低 [4]。研究显示 T2DM 患者的血清 miR-130b 水平显著降低, 并与 DKD 的严重程度相关 [5], YAN 等 [6] 研究表明抑制 miR-130a-3p 表达能促进肾小管上皮氧化损伤。在妊娠糖尿病患者和高糖诱导的细胞模型中 miR-497-5p 表达降低, miR-497-5p 的低表达减弱细胞活力 [7]。据报道 miR-497-5p 还可能与肾病的保护作用有关 [8]。因此, 推测 miR-103a 和 miR-497 水平可能与 T2DM 患者 MVD 相关。miR-103a 和 miR-497 在糖尿病 MVD 中的临床价值尚不清楚, 本文主要探究 T2DM 患者血清 miR-103a, miR-497 水平表达与 MVD 发生的相关性, 为糖尿病 MVD 的预防和治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 5 月 ~ 2023 年 4 月在唐山市协和医院确诊的 T2DM 患者 113 例作为研究对象 (研究组), 男性 62 例, 女性 51 例, 平均年龄  $56.36 \pm 6.13$ 。其中并发 MVD 患者 51 例 (DMAP 组), 未并发 MVD 患者 62 例 (T2DM 组)。另选同期在本院体检的健康人员 105 例作为对照组,

男性 58 例, 女性 47 例, 平均年龄  $57.27 \pm 8.38$ 。研究组与对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。纳入标准: ①符合 T2DM 诊断标准 [9] 或 DMAP 标准 [10]; ②临床资料完整。排除标准: ①有其它肾功能相关疾病患者; ②并发其它心脑血管疾病患者; ③有其它重大器官功能障碍患者。本研究已得到研究对象知情同意, 并已经过唐山市协和医院伦理委员会批准同意。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂 (T9424, Sigma-Aldrich), 逆转录试剂盒 (HY-K0511A, MCE 公司), 荧光定量 PCR 试剂盒 (HMD4001-01, 武汉瀚海新酶生物科技有限公司), ABI 7500 实时荧光聚合酶链反应 (qRT-PCR) 仪 (美国 ABI)。

## 1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者年龄、性别、病程、饮酒史、吸烟史、高血压史、高血脂史、空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-L)、收缩压、舒张压和体重指数 (BMI) 等临床资料。

1.3.2 miR-103a, miR-497 水平检测: 对照组患者体检当日和研究组患者入院时清晨空腹静脉取血,  $3000\text{r/min}$  离心 10min, 取上清液于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存备用。使用 Trizol 试剂提取总 RNA。使用逆转录试剂盒进行 RNA 的逆转录。使用荧光定量 PCR 试剂盒进行 RT-qPCR 反应, 检测 miR-103a, miR-497 水平。20  $\mu\text{l}$  反应体系包括 5  $\mu\text{l}$  模板 cDNA, 10  $\mu\text{l}$  TaqMan 通用 PCR 主混合物和 1  $\mu\text{l}$  TaqMan miRNA (20 $\times$ )。这些反应在以下条件下进行:  $50^\circ\text{C}$  2min,  $95^\circ\text{C}$  10min, 然后 55 次循环  $95^\circ\text{C}$  15s 和  $60^\circ\text{C}$  1min。用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算靶基因的相对表达, U6 作为内参。引物序列见表 1。

1.4 统计学分析 实验数据使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 计



数资料用  $[n(\%)]$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 MVD 的影响因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-103a 和 miR-497 水平对 T2DM 患者并发 MVD 的诊断价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1		引物序列	
基 因		上游引物	下游引物
miR-497		5'-CAGCAGCACTGTGGTTTGT-3'	5'-CGACAGCAGCAGCACTGTGGTT-3'
miR-103a		5'-GAGCAGCATTGTACAG-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
U6		5'-CTCGCTTCGGCAGCATATACT-3'	5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTCT-3'

2 结果

2.1 对照组与研究组血清 miR-103a 和 miR-497 水平比较 研究组血清 miR-103a ( $0.62 \pm 0.13$ ) 和 miR-497 ( $0.79 \pm 0.14$ ) 水平显著低于对照组 ( $0.96 \pm 0.16$ ,  $1.03 \pm 0.18$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=17.273$ ,  $11.031$ , 均  $P<0.05$ )。

2.2 T2DM 组和 DMAP 组血清 miR-103a 和 miR-497 水平比较 DMAP 组血清 miR-103a ( $0.53 \pm 0.08$ ) 和 miR-497 ( $0.69 \pm 0.10$ ) 水平显著低于 T2DM 组 ( $0.69 \pm 0.10$ ,  $0.87 \pm 0.13$ ), 差异具有统计学意义

( $t=9.247$ ,  $8.108$ , 均  $P<0.05$ )。

2.3 T2DM 组和 DMAP 组患者临床资料比较 见表 2。DMAP 组病程  $\geq 8$  年、并发高血脂患者比例、FBG, TC, Scr 和 BUN 水平显著高于 T2DM 组, 经  $\chi^2$  或独立样本  $t$  检验差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=-8.951 \sim 15.342$ , 均  $P<0.05$ ), 两组年龄、性别、饮酒、并发高血压患者比例、HbA1c, LDL-C, HDL-L, 收缩压、舒张压和 BMI 水平比较差异均无统计学意义 ( $t/\chi^2=-1.875 \sim 1.172$ , 均  $P>0.05$ )。

表 2 T2DM 组和 DMAP 组患者临床资料比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

类别		T2DM 组 ( $n=62$ )	DMAP 组 ( $n=51$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄 (岁)	$< 55$	25 (40.32)	23 (45.10)	0.261	0.609
	$\geq 55$	37 (59.68)	28 (54.90)		
性别	男	36 (58.06)	26 (50.98)	0.567	0.451
	女	26 (41.94)	25 (49.02)		
病程 (年)	$< 8$	35 (56.45)	15 (29.41)	8.294	0.004
	$\geq 8$	27 (43.55)	36 (70.59)		
饮酒史	无	23 (37.10)	22 (43.14)	0.426	0.514
	有	39 (62.90)	29 (56.86)		
并发高血压	无	33 (53.23)	30 (58.82)	0.355	0.551
	有	29 (46.77)	21 (41.18)		
并发高血脂	无	36 (58.06)	11 (21.57)	15.342	$<0.001$
	有	26 (41.94)	40 (78.43)		
FBG (mmol/L)		$8.92 \pm 0.94$	$9.46 \pm 1.07$	-2.855	0.005
TC (mmol/L)		$4.94 \pm 0.65$	$5.67 \pm 0.72$	-5.659	$<0.001$
HbA1c (%)		$9.49 \pm 1.26$	$9.63 \pm 2.25$	-0.417	0.677
LDL-C (mmol/L)		$2.64 \pm 0.71$	$2.75 \pm 0.82$	-0.764	0.446
HDL-L (mmol/L)		$1.21 \pm 0.19$	$1.27 \pm 0.14$	-1.875	0.063
Scr (mol/L)		$7.07 \pm 0.45$	$8.13 \pm 0.79$	-8.951	$<0.001$
BUN (mmol/L)		$5.87 \pm 1.03$	$7.05 \pm 2.11$	-3.880	$<0.001$
收缩压 (mmHg)		$119.57 \pm 11.06$	$120.14 \pm 10.43$	-0.280	0.780
舒张压 (mmHg)		$76.42 \pm 7.95$	$75.81 \pm 8.14$	0.402	0.689
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )		$25.38 \pm 2.42$	$24.87 \pm 2.15$	1.172	0.244

2.4 Logistic 多因素回归分析 T2DM 患者并发 MVD 的影响因素 见表 3。以高血脂、病程、FBG, TC, Scr, BUN, miR-103a 和 miR-497 为自变量, 以 T2DM 患者是否并发 MVD 为因变量 (是=1, 否=0), 进行 Logistic 多因素回归分析。

表 3 Logistic 多因素回归分析 T2DM 患者并发 MVD 的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
高血脂	0.502	0.337	2.219	0.136	1.652	0.853 ~ 3.198
病程	0.870	0.467	3.468	0.063	2.386	0.955 ~ 5.959
FBG	0.631	0.203	9.654	0.002	1.879	1.262 ~ 2.797
TC	0.761	0.236	10.405	0.001	2.141	1.348~3.400
Scr	1.229	0.397	9.580	0.002	3.417	1.569~7.440
BUN	0.957	0.634	2.281	0.131	2.605	0.752~9.026
miR-103a	-0.243	0.097	6.294	0.012	0.784	0.648~0.948
miR-497	-0.176	0.057	9.485	0.002	0.839	0.750~0.938

2.5 血清 miR-103a 和 miR-497 水平对 T2DM 患者并发 MVD 的诊断价值 见图 1 和表 4。血清 miR-103a 水平诊断 T2DM 患者并发 MVD 的曲线面积 (AUC) 为 0.899 (95% CI: 0.844~0.954), 截断值为 0.59, 敏感度、特异度分别为 76.47%, 87.10%; 血清 miR-497 水平诊断的 AUC 为 0.897 (95% CI: 0.839 ~ 0.954), 截断值为 0.77, 敏感度、特异度分别为 84.31%, 85.48%; 二者联合诊断的 AUC 为 0.970 (95% CI: 0.942~0.997), 敏感度、特异度分别为 92.16%, 91.94%。联合诊断效果均优于 miR-103a, miR-497 单独诊断效果 ( $Z=2.268$ ,  $2.267$ ,  $P=0.023$ ,  $0.023$ )。

表 4 血清 miR-103a 和 miR-497 水平对 T2DM 患者并发 MVD 的诊断价值

项目	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-103a	0.899	0.844 ~ 0.954	0.59	76.47	87.10	0.636
miR-497	0.897	0.839 ~ 0.954	0.77	84.31	85.48	0.698
联合诊断	0.970	0.942 ~ 0.997	-	92.16	91.94	0.841

3 讨论

随着糖尿病患病率的上升, 糖尿病并发症已成为最具挑战性的健康问题之一。微血管病变 (MVD) 是糖尿病最常见的并发症, 与炎症水平、氧化应激及血管生成等密切相关, 严重时可能导致糖尿病患者的残疾和高死亡率<sup>[11-12]</sup>。一直以来 MVD 都是一个严重的临床问题, 目前 MVD 治疗手段均会出现一定的损伤及副作用, 影响患者预后情况, 因此探究方便准确的检测手段能快速预测糖尿病患者发生 MVD 的风险, 对糖尿病 MVD 的诊断和预防至关重要。

miRNA 属于高度保守的短链非编码 RNA, miRNA 的异常表达参与 MVD 的血管生成、氧化

结果显示, FBG, TC 和 Scr 是 T2DM 患者并发 MVD 的独立风险因素, 差异均具有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), miR-103a 和 miR-497 是 T2DM 患者并发 MVD 的保护因素, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

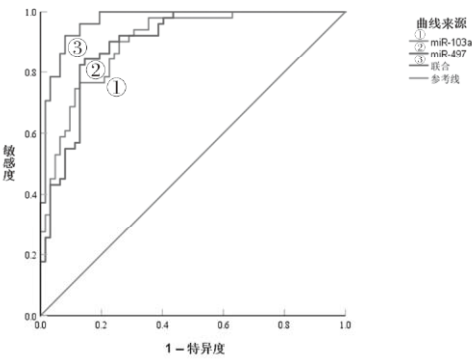


图 1 ROC 曲线分析血清 miR-103a 和 miR-497 水平对 T2DM 患者并发 MVD 的诊断价值

应激及炎症反应过程<sup>[13]</sup>。据报道 miRNA 与血管病变密切相关, 通过控制关键分子, 特别是血管内皮生长因子, 调节 MVD 过程中的不同病理变化, 包括细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应、微循环损伤和氧化应激<sup>[14]</sup>。研究证实内皮祖细胞对血管生成及炎症等过程至关重要, 其数目减少及功能损伤与 MVD 发生机制密切相关<sup>[15-16]</sup>。卢翔等<sup>[17]</sup>研究表明 miR-130a 过表达能增加内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 细胞数目, 增强其黏附和迁移能力, 改善糖尿病患者 EPCs 功能, 促进血管生成, 在抑制 MVD 中发挥保护作用。本研究中 T2DM 患者血清 miR-130a 水平降低, 进一步研究显示 2 型糖尿病微血管病变 (DMAP) 患者血清

miR-130a 水平低于 T2DM 患者, 推测 miR-130a 可能与 T2DM 患者 MVD 的进展密切相关, 通过促进血管再生及损伤修复, 改善 EPCs 细胞功能, 减缓糖尿病患者 MVD。miR-130a-3p 在高糖诱导的内皮细胞中低表达, miR-130a-3p 高表达能增加内皮细胞活力, 减轻高糖诱导的细胞凋亡及氧化损伤<sup>[18]</sup>。高表达 miR-103a-3p 能抑制高糖诱导的肾小管内皮细胞炎症因子的分泌及凋亡从而减轻肾小管上皮细胞损伤<sup>[19]</sup>。本研究中 DMAP 患者血清 miR-130a 降低, 且是 T2DM 患者并发 MVD 的保护因素。推测 miR-130a 低表达可能通过抑制细胞增殖活力, 促进凋亡及细胞炎症因子产生, 造成细胞损伤, 推进 DMAP 的发生发展。

研究显示 miR-497 是新发现的一种参与糖尿病病变的 miRNA 之一。miR-497 在糖尿病肾病 (DKD) 患者肾组织和高糖处理的 HK-2 细胞中 miR-497 水平降低, 促进细胞焦下垂及炎症水平的增加<sup>[20]</sup>, 同样 miR-497 在糖尿病视网膜病变 (DR) 患者中低表达, miR-497 参与 T2DM 及并发症的发生发展<sup>[21]</sup>。本研究中 DMAP 患者血清 miR-497 水平低于 T2DM 患者, 推测 miR-497 可能参与 DMAP 的发生发展。研究证实 miR-497-5p 在 DKD 患者的肾组织和高糖培养的 HK-2 细胞中减弱, 通过上调 miR-497-5p 能抑制高糖诱导的 HK-2 细胞损伤、氧化应激、炎症和纤维化作用<sup>[22-23]</sup>。高瑞超等<sup>[24]</sup>研究表明过表达 miR-497-3p 能促进高糖诱导肾小球微血管内皮细胞的增殖, 抑制细胞凋亡。本研究中 DMAP 患者血清 miR-497 水平降低, Logistic 多因素回归分析显示 miR-497 水平是 T2DM 患者并发 MVD 的保护因素。推测 miR-497 在糖尿病及其血管病变中具有重要作用, 其低表达可能通过促进内皮细胞的内皮-间质转化, 抑制细胞增殖, 增强氧化应激及炎症反应, 参与 DMAP 的发展。进一步研究显示血清 miR-103a 和 miR-497 二者联合诊断 T2DM 患者并发 MVD 的诊断效果优于其各自单独诊断, 提示血清 miR-103a 和 miR-497 二者联合检测对诊断 T2DM 患者并发 MVD 具有一定的临床价值。

综上所述, DMAP 患者血清中 miR-130a 和 miR-497 水平降低, 且是 T2DM 患者并发 MVD 的独立保护因素, 二者联合诊断效果优于其各自单独诊断, 对诊断 T2DM 患者并发 MVD 具有一定的临床价值。但其具体作用机制仍需进一步研究。

#### 参考文献:

[1] 马林通, 徐晓, 王佳, 等. 2 型糖尿病微血管病变与血管内皮功能及血压的关系 [J]. 山东医药, 2023, 63(4): 67-69.

MA Lintong, XU Xiao, WANG Jia, et al. The relationship between microangiopathy, vascular endothelial function and blood pressure in type 2 diabetes mellitus[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(4): 67-69.

[2] KAUR P, KOTRU S, SINGH S, et al. MiRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms[J]. Journal of Physiology and Biochemistry, 2022, 78(1): 19-37.

[3] LUO Mao, XU Chunrong, LUO Yulin, et al. Circulating miR-103 family as potential biomarkers for type 2 diabetes through targeting CAV-1 and SFRP4[J]. Acta Diabetologica, 2020, 57(3): 309-322.

[4] YUAN Yonggang, PENG Wanzhong, LIU Yongxing, et al. Circulating miR-130 and its target PPAR- $\gamma$  may be potential biomarkers in patients of coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus[J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019, 7(9): e909.

[5] LÜ Chuan, ZHOU Yuehong, WU Can, et al. The changes in miR-130b levels in human serum and the correlation with the severity of diabetic nephropathy[J]. Diabetes/Metabolism: Research and Reviews, 2015, 31(7): 717-724.

[6] YAN Qunsheng, HU Qingqing, LI Guoxiang, et al. NEAT1 regulates calcium oxalate crystal-induced renal tubular oxidative injury via miR-130/IRF1[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2023, 38(10/11/12): 731-746.

[7] LI Yanchuan, YUAN Xiaohua, SHI Ziyun, et al. LncRNA XIST serves as a diagnostic biomarker in gestational diabetes mellitus and its regulatory effect on trophoblast cell via miR-497-5p/FOXO1 axis[J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2021, 11(3): 716-725.

[8] WANG Xiulan, CHANG Chun, JIN Wenjie, et al. Identifying key microRNAs targeted by narenmandula in a rodent nephropathy model[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 9196379.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.  
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.

[10] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学部, 江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟. 基层糖尿病微血管病筛查与防治专家共识 (2021 年版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2021, 13(6): 16-38.  
Chinese Association of Diabetes and Microcirculation, Department of Primary Diabetes Care, Primary



- Health Branch of China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Jiangsu Incubation Federation for Specialized Endocrinology Department of Communitie Hospital. Expert consensus statement of screening, prevention and treatment of diabetic microvascular complications in community(2021 edition)[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version), 2021, 13(6): 16-38.
- [11] 李礼, 胡娟玉, 于正清. IL-19 在 2 型糖尿病患者中的表达及与血管病变的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 92-94.
- LI Li, HU Juanyu, YU Zhengqing. Expression of interleukin-19 and its relationship with angiopathy in 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 92-94.
- [12] 廖勇, 郭一云, 周红宇, 等. 血清 subfatin 与 2 型糖尿病患者微血管病变的相关性分析 [J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(10): 712-715, 736.
- LIAO Yong, GUO Yiyun, ZHOU Hongyu, et al. Correlation between serum subfatin and microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Military Medical Journal of South China, 2021, 35(10): 712-715, 736.
- [13] 陆川, 孙元蓉, 杨丽红, 等. 血清 lncRNA DLX6-AS1 和 miR-335-3p 与糖尿病视网膜病患者微血管损伤的关系 [J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(12): 1965-1970.
- LU Chuan, SUN Yuanrui, YANG Lihong, et al. Relationship between serum lncRNA DLX6-AS1 and miR-335-3p and microvascular damage in patients with diabetic retinopathy[J]. International Eye Science, 2022, 22(12): 1965-1970.
- [14] NIU Siru, HU Jianmin, LIN Shu, et al. Research progress on exosomes/microRNAs in the treatment of diabetic retinopathy[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 935244.
- [15] 高雪. 血管内皮祖细胞促进糖尿病小鼠皮肤创面血管化及愈合的研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 328-331, 352.
- GAO Xue. The experimental study of vascular endothelial progenitor cells on promoting the wound vascularization and healing in diabetic rats[J]. Journal of Critical Care in Internal Medicine, 2018, 24(4): 328-331, 352.
- [16] 李开元, 艾明. 血清 ICAM-1, VEGF 水平与老年糖尿病视网膜病患者微血管损伤的相关性研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 39-41.
- LI Kaiyuan, AI Ming. Study on the correlation between serum ICAM-1 and vascular endothelial growth factor levels and microvascular injury in elderly patients with diabetic retinopathy[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2019, 21(1): 39-41.
- [17] 卢翔, 郑乐群, 郑益雪. miR-130a 对 2 型糖尿病患者外周血 EPCs 黏附、迁移及 IL-18,TGF- $\beta$ 1 表达的影
- 响 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(10): 1656-1659.
- LU Xiang, ZHENG Lequn, ZHENG Yixue. Effects of miR-130a on EPCs adhesion, migration, and expressions of IL-18 and TGF- $\beta$ 1 in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of General Practice, 2020, 18(10): 1656-1659.
- [18] 班维固, 齐辉, 卿鹏, 等. miR-103a-3p 通过 p38MAPK 信号通路抑制高糖诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2554-2558.
- BAN Weigu, QI Hui, QING Peng, et al. MiR-103a-3p inhibits high glucose-induced vascular endothelial cell injury through p38 MAPK signaling pathway[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(21): 2554-2558.
- [19] 何传梅, 徐同道, 王智, 等. circMAT2B 靶向 miR-103a-3p 对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(11): 929-934.
- HE Chuanmei, XU Tongdao, WANG Zhi, et al. Effect of circMAT2B on renal tubular epithelial cell damage induced by high glucose through targetting miR-103a-3p[J]. Journal of Clinical Nephrology, 2021, 21(11): 929-934.
- [20] WANG Jia, ZHAO Sumei. LncRNA-antisense non-coding RNA in the INK4 locus promotes pyroptosis via miR-497/thioredoxin-interacting protein axis in diabetic nephropathy[J]. Life Sciences, 2021, 264: 118728.
- [21] 王飞. 血清 micro RNA-497 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- WANG Fei. Correlation between serum micro RNA 497 and type 2 diabetes retinopathy[D] Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2021.
- [22] ZHANG Danping, CHEN Xiaoxiao, ZHENG Dan. A novel MIR503HG/miR-497-5p/CCL19 axis regulates high glucose-induced cell apoptosis, inflammation, and fibrosis in human HK-2 cells[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2022, 194(5): 2061-2076.
- [23] FENG Tao, LI Weifang, LI Tianyi, et al. Circular RNA\_0037128 aggravates high glucose-induced damage in HK-2 cells via regulation of microRNA-497-5p/nuclear factor of activated T cells 5 axis[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10959-10970.
- [24] 高瑞超, 李敏, 金朋然, 等. 恩格列净通过 miR-497-3p/GPLD1 通路调控高糖诱导肾小球微血管内皮细胞增殖凋亡的机制研究 [J]. 河北医学, 2022, 28(2): 194-201.
- GAO Ruichao, LI Min, JIN Pengran, et al. Mechanism of empagliflozin regulating proliferation and apoptosis of human glomerular microvascular endothelial cells induced by high glucose through miR-497-3p/GPLD1 pathway[J]. Hebei Medicine, 2022, 28(2): 194-201.

收稿日期: 2023-09-21

修回日期: 2023-11-24