

糖尿病肾病患者血清 miR-488, miR-654 水平表达与疾病严重程度及预后的关系研究

马霞, 常晓东, 赵敏 (雅安市人民医院肾病内科, 四川雅安 625000)

摘要: 目的 探究糖尿病肾病 (DN) 患者血清 miR-488, miR-654 水平与疾病严重程度及预后的关系。方法 选取 92 例 2022 年 1 月~2024 年 1 月雅安市人民医院诊治的 DN 患者 (DN 组) 以及 60 例健康正常人 (健康组) 进行 miR-488, miR-654 水平检测, Pearson 分析血清 miR-488 与 miR-654 的相关性; 卡方检验分析血清 miR-488, miR-654 表达水平与临床病理特征和肾脏损伤程度的关系; ROC 预测 DN 患者预后情况。结果 DN 患者与健康组相比, 血清 miR-488 (1.71 ± 0.40 vs 1.08 ± 0.15) 表达水平明显升高, miR-654 (0.66 ± 0.19 vs 0.94 ± 0.22) 表达水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($t=11.666, 8.340$, 均 $P < 0.05$)。糖尿病年限 ≥ 10 年、24h 尿蛋白 ≥ 3 g/L、血肌酐 ≥ 150 μ mol/L、肾小球滤过率 < 60 ml/min/1.73m², 血尿素氮 ≥ 7.5 mmol/L 的 DN 患者血清 miR-488 高表达、miR-654 低表达占比显著高于血清 miR-488 低表达、miR-654 高表达患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.283 \sim 25.234; 4.356 \sim 8.587$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 分析 DN 组血清 miR-488 与 miR-654 呈负相关 ($r=-0.405, P < 0.05$); 血清 miR-488 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈正相关 ($r=0.376, 0.435, 0.406$, 均 $P < 0.05$), 与肾小球滤过率呈负相关 ($r=-0.382, P < 0.05$); 血清 miR-654 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈负相关 ($r=-0.418, -0.367, -0.425$, 均 $P < 0.05$), 与肾小球滤过率呈正相关 ($r=0.374, P < 0.05$)。肾小球分级 IV 级、间质炎症 2 分、间质纤维化和肾小管萎缩 (IFTA) 3 分 DN 患者 miR-488 高表达、miR-654 低表达占比显著高于 miR-488 低表达、miR-654 高表达, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.916 \sim 20.669, 8.432 \sim 13.258$, 均 $P < 0.05$)。与预后不良组相比, 预后良好组血清 miR-488 表达水平显著降低 (1.57 ± 0.29 vs 1.89 ± 0.17), miR-654 表达水平显著升高 (0.78 ± 0.21 vs 0.51 ± 0.19), 差异具有统计学意义 ($t=6.202, 6.369$, 均 $P < 0.05$)。血清 miR-488, miR-654 单独及二者联合对 DN 患者预后的敏感度分别为 87.50%, 80.00% 和 90.00%, 特异度分别为 84.62%, 86.54% 和 82.69%, AUC (95%CI) 分别为 0.838 (0.748 ~ 0.927), 0.824 (0.731 ~ 0.916) 和 0.906 (0.846 ~ 0.966), 二者联合预测优于各自单独预测 ($Z=2.225, 2.033, P=0.026, 0.042$)。结论 DN 患者肾脏损伤程度越低, 血清 miR-488 表达水平越低, 血清 miR-654 越高, 血清 miR-488, miR-654 可用于对 DN 患者病情及预后预测, 联合预测优于单独预测。

关键词: 糖尿病肾病; 微小 RNA-488; 微小 RNA-654; 病情严重程度

中图分类号: R587.2; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-129-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.024

Relationship between Serum miR-488, miR-654 Level Expression and Disease Severity and Prognosis in Patients with Diabetic Nephropathy

MA Xia, CHANG Xiaodong, ZHAO Min (Department of Nephrology, Ya'an People's Hospital, Sichuan Ya'an 625000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of miR-488 and miR-654 in patients with diabetes nephropathy (DN) and their relationship with the severity and prognosis of the disease. **Methods** 92 DN patients who received treatment at Ya'an People's Hospital from January 2022 to January 2024 (DN group) and 60 healthy controls (healthy group) were selected. The correlation between serum miR-488 and miR-654 was analyzed with Pearson. The chi-square test was used to analyze the relationship between serum miR-488 and miR-654 expression levels, clinical pathological features, and degree of renal injury. ROC was used to predict the prognosis of DN patients. **Results** Compared with healthy individuals, the expression level of serum miR-488 (1.71 ± 0.40 vs 1.08 ± 0.15) was increased in DN patients, while the expression level of miR-654 (0.66 ± 0.19 vs 0.94 ± 0.22) was reduced, and the differences were statistically significant ($t=11.666, 8.340$, all $P < 0.05$). In DN patients with diabetes ≥ 10 years, 24h urinary protein ≥ 3 g/L, serum creatinine (Scr) ≥ 150 μ mol/L, glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73m², and blood urea nitrogen (BUN) ≥ 7.5 mmol/L, the proportions of high expression of serum miR-488 and low expression of miR-654 were higher than the proportions of low expression of serum miR-488 and high expression of miR-654, and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.283 \sim 25.234; 4.356 \sim 8.587$, all $P < 0.05$). Pearson analyze the

基金项目: 四川省卫生健康委员会科研课题 (19PJ095)。

作者简介: 马霞 (1987-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 肾脏内科相关疾病, E-mail: dzz973119@163.com。

correlation between serum miR-488 and miR-654 in the DN group were negatively correlated ($r=-0.405$), serum miR-488 was positively correlated with 24h urinary protein, Scr and BUN ($r=0.376, 0.435, 0.406$) and negatively correlated with glomerular filtration rate ($r=-0.382$). Serum miR-654 was negatively correlated with 24-hour urine protein, Scr and BUN ($r=-0.418, -0.367, -0.425$) and positively correlated with glomerular filtration rate ($r=0.374$). The proportions of high expression of miR-488 and low expression of miR-654 in DN patients with glomerular grade IV, 2 points of interstitial inflammation, and 3 points of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) were higher than proportions of low expression of miR-488 and high expression of miR-654, and the differences was statistically significant ($\chi^2=7.916 \sim 20.669, 8.432 \sim 13.258$, all $P<0.05$). Compared with the poor prognosis group, the serum miR-488 expression level in the good prognosis group was obviously reduced (1.57 ± 0.29 vs 1.89 ± 0.17), while the miR-654 expression level was obviously increased (0.78 ± 0.21 vs 0.51 ± 0.19), and the differences were statistically significant ($t=6.202, 6.369$, all $P<0.05$). The sensitivity of serum miR-488, miR-654 and their combination for prognosis of DN patients were 87.50%, 80.00% and 90.00%, respectively. The specificity were 84.62%, 86.54% and 82.69%, respectively. The AUC (95%CI) were 0.838(0.748 ~ 0.927), 0.824(0.731 ~ 0.916) and 0.906(0.846 ~ 0.966), respectively, the joint prediction of the two was better than their individual predictions ($Z=2.225, 2.033, P=0.026, 0.042$). **Conclusion** The lower the degree of renal injury in DN patients, the lower the serum miR-488, and the higher the serum miR-654, serum miR-488 and miR-654 can be used to predict the condition and prognosis of DN patients, and combined prediction is better than individual prediction.

Keywords: diabetes nephropathy; miR-488; miR-654; severity of the condition

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病患者常见并发症, 患者多出现蛋白尿、持续性高血糖、肾小球滤过率下降等症状, 是导致糖尿病患者死亡的严重并发症^[1]。其发病机制较为复杂, 遗传、肥胖、年龄等多种因素可能导致患者出现糖代谢障碍、肾功能异常、机体氧化应激反应、自身免疫系统异常等状况^[2]。目前多通过饮食调理、药物治疗、器官移植等手段对 DN 患者进行治疗, 通过抗氧化、抗炎改善肾功能, 控制血糖、血压^[3]。DN 严重患者可发生终末期肾衰竭, 需进行透析治疗, 并且预后效果差, 威胁患者生命安全, 对整个家庭带来经济负担^[4-5]。目前针对 DN 患者病情严重程度及预后情况评估的方法较少, 因此寻找与 DN 有关的标志物对于患者治疗有着重要作用。

非编码 RNA 中微小 RNA (miRNA) 约由 21 ~ 25 个核糖核苷酸组成, 可促进或抑制机体炎症细胞从而控制疾病发生发展^[6]。研究发现, miR-488-3p 上调可促进足细胞凋亡, 从而造成肾小球损伤, 导致肾功能受损^[7]。miR-488 与肾小球足细胞、胰岛 β 细胞、肝细胞等多种细胞活动有关, 与细胞增殖、迁移、凋亡等过程相关, 可参与到内分泌代谢疾病、肾脏疾病、癌症等^[8]。miR-654 可参与调控肾小管上皮细胞的增殖、凋亡过程从而控制肾脏相关疾病的发展, 同时也与癌症等多种疾病相关^[9-10]。miR-488, miR-654 参与调控肾脏细胞的生长过程, 因此本研究探究血清 miR-488, miR-654 表达水平与 DN 的关系, 为 DN 病情判断及患者预后提供一定参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取雅安市人民医院 2022 年 1 月 ~ 2024 年 1 月诊治的 DN 患者 92 例为 DN 组, 男性 47 例, 女性 45 例, 年龄 54.77 ± 7.16 岁。诊

断标准参考 DN 相关标准^[11-12]。纳入标准: ①年龄 18 ~ 75 岁; ②近 2 个月未服用影响肾功能药物及激素治疗; ③相关临床资料完整; ④本人及家属均同意参与研究。排除标准: ①患精神疾病; ②患自身免疫系统疾病; ③患恶性肿瘤疾病; ④伴急性感染; ⑤伴其它器官功能障碍。选取同期于本院进行体检的健康者 60 例为健康组, 男性 26 例, 女性 34 例, 年龄 53.61 ± 8.79 岁; 无糖尿病史、肾脏等器官疾病史, 无心血管等疾病史。DN 患者与健康者年龄、性别差异无统计学意义 ($t/\chi^2=0.891, 0.875$, 均 $P > 0.05$)。本研究已通过伦理委员会审批 (批准文号: LL-2021005)。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪及配套试剂 (AU5800, 贝克曼库尔特); TRIzol 试剂 (Life Technologies)。

1.3 方法

1.3.1 信息收集: 对参与此次研究的所有研究者年龄、性别等一般资料进行收集, 对 DN 患者的糖尿病年限、24h 尿蛋白 (24h PRO)、血肌酐 (Scr)、血清钙 (Ca^{2+})、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肾小球滤过率 (GFR)、血尿素氮 (BUIV)、空腹血糖 (FBG) 等临床信息进行测定收集。肾脏损伤程度通过肾小球分级、间质炎症、间质纤维化和肾小管萎缩 (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA) 进行评估。

1.3.2 血清采集与检测: 分别采集健康者、DN 患者空腹静脉血各 5 ml, 离心 (4000 r/min, 8 min) 得到的上清液置于容器中保存于 -50°C 冰箱备用。采用 TRIzol 试剂提取总 RNA, 之后按照试剂盒 (Takara, PrimeScript™ RT reagent Kit) 进行逆转录得

到逆转录产物，以其为模板进行实时荧光定量 PCR 扩增（上下游引物各 1 μl，TB Green Premix Ex Taq II FAST qPCR 10 μl，cDNA 1 μl，用 ddH₂O 补齐至 20 μl），预变性条件为 85 °C 35s，变性条件 95 °C 6s，60 °C 45s，进行 35 个循环，表达量通过 RT-PCR 仪测定，U6 为内参，2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-488，miR-654 表达水平。引物序列见表 1。

基 因	引物序列
miR-488	F: 5'-TGGTGTCTGGAGTCG-3'
	R: 5'-ACACTCCAGCTGGGTTGAAAGGCTATTTT-3'
miR-654	F: 5'-GGGATGTCTGCTGACCA-3'
	R: 5'-CAGTGCCTGCTGCTGGA-3'
U6	F: 5'-GCTTCGCGACACATATACTAAAAT-3'
	R: 5'-CGCTCACGAATTTGCGTGTGCAT-3'

1.3.3 随访：进行为期 12 个月的随访，随访终止时根据随访结果，按照相关标准^[13]将 DN 组分为预后良好组（n=52）与预后不良组（n=40）。

1.4 统计学分析 数据通过 SPSS22.0 软件处理分析，计量资料经 K-S 检验符合正态分布比较采用 t 检验，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计数资料比较采用卡方检验，以 n (%) 表示，采用 Pearson 分析血清 miR-488，miR-654 的相关性，采用 ROC 预测

DN 患者预后情况，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DN 患者与健康者血清 miR-488，miR-654 表达水平比较 与健康者比较，DN 患者血清 miR-488 (1.71 ± 0.40 vs 1.08 ± 0.15) 表达水平升高，miR-654 (0.66 ± 0.19 vs 0.94 ± 0.22) 表达水平降低，差异具有统计学意义(t=11.666, 8.340, 均 P < 0.05)。

2.2 血清 miR-488，miR-654 表达水平与 DN 患者临床信息关系分析 按照 miR-488 中位数 1.74 将 DN 组患者分为 miR-488 高表达(n=46)和低表达(n=46)，按照 miR-654 中位数 0.64 将 DN 组患者分为 miR-488 高表达(n=46)和低表达(n=46)。通过表 2 结果可知，年龄、性别、BMI，血清钙、糖化血红蛋白、空腹血糖、高血压、饮酒、糖尿病类型不同的 DN 患者血清 miR-488，miR-654 表达水平差异无统计学意义(均 P>0.05)，糖尿病年限 ≥ 10 年、24 h 尿蛋白 ≥ 3 g/L、血肌酐 ≥ 150 μmol/L、肾小球滤过率 < 60 ml/min/1.73m²，血尿素氮 ≥ 7.5 mmol/L 的 DN 患者血清 miR-488 高表达、miR-654 低表达占比显著高于血清 miR-488 低表达、miR-654 高表达患者，差异具有统计学意义(均 P<0.05)。

表 2 血清 miR488，miR654 表达水平与 DN 患者临床信息关系 [n (%)]

项 目	n	miR-488		χ ²	P	miR-654		χ ²	P	
		高表达	低表达			高表达	低表达			
年龄 (岁)	< 55	49	22 (44.90)	27 (55.10)	1.092	0.296	20 (40.82)	29 (59.18)	3.537	0.060
	≥ 55	43	24 (55.81)	19 (44.19)			26 (60.47)	17 (39.53)		
性别	男	47	26 (55.32)	21 (44.68)	1.087	0.297	23 (48.94)	24 (51.06)	0.043	0.835
	女	45	20 (44.44)	25 (55.56)			23 (51.11)	22 (48.89)		
BMI (kg/m ²)	< 24	41	20 (48.78)	21 (51.22)	0.044	0.834	24 (58.54)	17 (41.46)	2.156	0.142
	≥ 24	51	26 (50.98)	25 (49.02)			22 (43.14)	29 (56.86)		
糖尿病年限 (年)	< 10	43	16 (37.21)	27 (62.79)	5.283	0.022	28 (65.12)	15 (34.88)	7.379	0.007
	≥ 10	49	30 (61.22)	19 (38.78)			18 (36.73)	31 (63.27)		
24h 尿蛋白 (g/L)	< 3	50	13 (26.00)	37 (74.00)	25.234	< 0.001	32 (64.00)	18 (36.00)	8.587	0.003
	≥ 3	42	33 (78.57)	9 (21.43)			14 (33.33)	28 (66.67)		
血肌酐 (μmol/L)	< 150	33	10 (30.30)	23 (69.70)	7.986	0.005	22 (66.67)	11 (33.33)	5.718	0.017
	≥ 150	59	36 (61.02)	23 (38.98)			24 (40.48)	35 (59.32)		
血清钙 (mmol/L)	< 2	51	23 (45.10)	28 (54.90)	1.100	0.294	29 (56.86)	22 (43.14)	2.156	0.142
	≥ 2	41	23 (56.10)	18 (43.90)			17 (41.46)	24 (58.54)		
糖化血红蛋白 (%)	< 9	36	14 (38.89)	22 (61.11)	2.921	0.087	19 (52.78)	17 (47.22)	0.183	0.669
	≥ 9	56	32 (57.14)	24 (42.86)			27 (48.21)	29 (51.79)		
肾小球滤过率 (ml/min/1.73m ²)	< 60	37	27 (72.97)	10 (27.03)	13.065	< 0.001	13 (35.14)	24 (64.86)	5.470	0.019
	≥ 60	55	19 (34.55)	36 (65.45)			33 (60.00)	22 (40.00)		
血尿素氮 (mmol/L)	< 7.5	48	18 (37.50)	30 (62.50)	6.273	0.012	29 (60.42)	19 (39.58)	4.356	0.037
	≥ 7.5	44	28 (63.64)	16 (36.36)			17 (38.64)	27 (61.36)		
空腹血糖 (mmol/L)	< 8	40	18 (45.00)	22 (55.00)	0.708	0.400	24 (60.00)	16 (40.00)	2.831	0.092
	≥ 8	52	28 (53.85)	24 (46.15)			22 (42.31)	30 (57.69)		
高血压	有	31	14 (45.16)	17 (54.84)	0.438	0.508	16 (51.61)	15 (48.39)	0.049	0.825
	无	61	32 (52.46)	29 (47.54)			30 (49.18)	31 (50.82)		
饮酒	有	40	19 (47.50)	21 (52.50)	0.177	0.674	18 (45.00)	22 (55.00)	0.708	0.400
	无	52	27 (51.92)	25 (48.08)			28 (53.85)	24 (46.15)		
糖尿病类型	1 型	14	8 (57.14)	6 (42.86)	0.337	0.562	5 (35.71)	9 (64.29)	1.348	0.246
	2 型	78	38 (48.72)	40 (51.28)			41 (52.56)	37 (47.44)		

2.3 DN组血清 miR-488 与 miR-654 的相关性及血清 miR-488, miR-654 与临床指标的相关性 Pearson 分析 DN 组血清 miR-488 与 miR-654 呈负相关 ($r=-0.405, P<0.05$); 血清 miR-488 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈正相关 ($r=0.376, 0.435, 0.406$, 均 $P<0.05$), 与肾小球滤过率呈负相关 ($r=-0.382, P<0.05$); 血清 miR-654 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈负相关 ($r=-0.418, -0.367, -0.425$,

均 $P<0.05$), 与肾小球滤过率呈正相关 ($r=0.374, P<0.05$)。

2.4 DN 组血清 miR-488, miR-654 表达水平与肾脏损伤程度关系 见表 3。肾小球分级 IV 级、间质炎症 2 分、IFTA 3 分 DN 患者 miR-488 高表达、miR-654 低表达占比显著高于 miR-488 低表达、miR-654 高表达, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 3 DN 组血清 miR-488, miR-654 表达水平与肾脏损伤程度关系 [n (%)]

类别	n	miR-488		χ^2	P	miR-654		χ^2	P	
		高表达	低表达			高表达	低表达			
肾小球分级	I	25	9 (36.00)	16 (64.00)	7.916	0.048	17 (68.00)	8 (32.00)	11.558	0.009
	II	22	8 (36.36)	14 (63.64)			13 (59.09)	9 (40.91)		
	III	19	11 (57.89)	8 (42.11)			10 (52.63)	9 (47.37)		
	IV	26	18 (69.23)	8 (30.77)			6 (23.08)	20 (76.92)		
间质炎症 (分)	0	39	14 (35.90)	25 (64.10)	7.946	0.019	26 (66.67)	13 (33.33)	13.258	0.001
	1	23	11 (47.83)	12 (52.17)			7 (23.33)	23 (76.67)		
	2	30	21 (70.00)	9 (30.00)			19 (73.08)	7 (26.92)		
IFTA (分)	0	26	6 (23.08)	20 (76.92)	20.669	< 0.001	19 (73.08)	7 (26.92)	8.431	0.038
	1	23	8 (34.78)	15 (65.22)			11 (47.83)	12 (52.17)		
	2	18	12 (66.67)	6 (33.33)			7 (38.89)	11 (61.11)		
	3	25	20 (80.00)	5 (20.00)			9 (36.00)	16 (64.00)		

2.5 预后不良组与预后良好组血清 miR-488, miR-654 表达水平比较 预后良好的 DN 患者血清 miR-488 表达水平 (1.57 ± 0.29) 与预后不良 DN 患者 (1.89 ± 0.17) 相比显著降低, 而预后良好的 DN 患者 miR-654 表达水平 (0.78 ± 0.21) 显著高于预后不良 DN 患者 (0.51 ± 0.19), 差异具有统计学意义 ($t=6.202, 6.369$, 均 $P<0.05$)。

2.6 ROC 曲线分析血清 miR-488, miR-654 对 DN 患者预后预测价值 见表 4, 图 1。血清 miR-488 与 miR-654 对 DN 预后预测的 AUC 低于二者联合的 AUC, 并且二者联合对 DN 预后预测的敏感度高于血清 miR-488, miR-654 单独预测, 但二者联合对 DN 预后预测的特异度低于血清 miR-488, miR-654 单独预测, 二者联合预测 DN 后优于各自单独预测 ($Z=2.225, 2.033, P=0.026, 0.042$)。

表 4 血清 miR488, miR654 二者联合对 DN 患者预后的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
miR-488	0.838	1.787	0.748 ~ 0.927	87.50	84.62	0.721
miR-654	0.824	0.603	0.731 ~ 0.916	80.00	86.54	0.665
二者联合	0.906	-	0.846 ~ 0.966	90.00	82.69	0.727

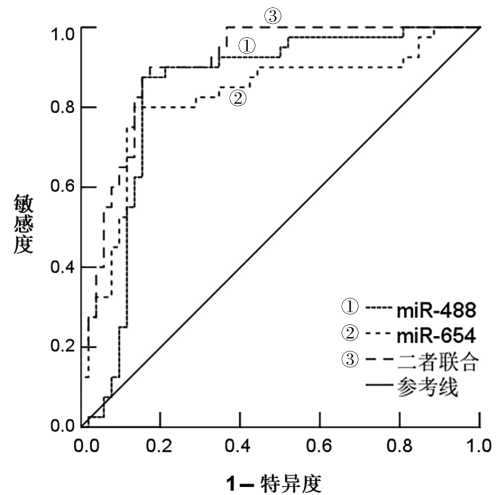


图 1 血清 miR488, miR654 及二者联合对 DN 患者预后预测的 ROC 曲线

3 结论

糖尿病患者体内处于持续性高血糖状态, 导致微血管发生病变, 引起肾功能异常, 引发并发症 DN, 随着经济的发展与生活方式的改变, 其发病率呈现升高趋势, 已发展为世界性公共卫生问题, 是导致患者发生终末期肾病的主要原因^[14]。研究发现, DN 与细胞活动、机体氧化应激反应等因素有关, 可通过调节炎症反应控制 DN 的发生与发展^[15]。由

于其发病机制较为复杂, DN 患者病情发展较为严重时治疗更为困难, 目前常通过肾功能指标对 DN 患者病情发展状况进行评估预测, 但易受其它因素影响, 较难准确预测患者病情^[16]。探寻可用于 DN 病情以及预后情况预测的标志物有利于及时对病情进行干预, 改善患者预后状况, 因此本研究探究血清 miR-488, miR-654 水平与 DN 患者病情严重程度及预后的关系。

miRNA 参与众多疾病的发展, 可以参与调控炎症因子、细胞生长、氧化应激等, 吴琪瑞等^[17]对比子痫前期患者胎盘与健康孕妇胎盘发现, miR-488-3p 在子痫前期患者体内表达水平显著升高, 并且患者收缩压、舒张压皆与 miR-488-3p 表达水平呈显著正相关, miR-488-3p 表达水平与子痫前期患者病情程度呈正相关关系。研究发现 miR-448 能够与 SIRT1 mRNA 3'-UTR 结合抑制 SIRT1 表达从而诱导机体发生炎症反应^[18]。研究发现肝细胞自噬有关的蛋白 LC3 表达情况与 miR-488-3p 呈显著正相关, miR-488-3p 能够靶向 Ras 相关蛋白 1A (RAP1A), 后者水平上调促进肝细胞自噬的作用, 导致肝损伤^[7]。揭育祯等^[8]探究了 miR-488-3p 与肾小球足细胞凋亡过程的关系, 发现当抑制 miR-488-3p 的表达时, 可以降低肾小球足细胞的凋亡, 总凋亡率降低, 当肾小球足细胞凋亡时, 导致肾功能受损, 从而引发相关疾病, 与本研究结果一致。本研究发现 DN 患者血清 miR-488 表达水平与健康者相比显著升高, 肾脏受损严重的患者血清 miR-488 高表达占比显著高于低表达, 预后较好 DN 患者血清 miR-488 表达水平显著低于预后不良患者, 血清 miR-488 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关, 表明 miR-488 表达对 DN 患者肾功能造成影响, 不利于患者预后, 可能是由于 miR-488 促进了肾脏细胞凋亡, 加重肾损伤, miR-488 对 DN 患者预后评估有一定意义。

miR-654 与炎症细胞以及多种疾病的发展过程相关, 戚畅等^[19]研究发现人参皂苷能够减轻 LPS 引起的肾小管上皮细胞损伤, 同时 miR-654 表达水平显著升高, miR-654 水平上调能够抑制肾小管上皮细胞的凋亡并且具有促进肾小管上皮细胞生长增殖的作用, 减轻机体氧化应激, miR-654 可以作为治疗靶点, 减轻肾小管上皮细胞损伤程度。YAO 等^[20]研究发现 miR-654-3p 可以调节炎症细胞因子的释放, 从而控制糖尿病肾病的发展过程, DN 患者体内 miR-654-3p 表达水平低, 当 miR-654-3p 表达水平下调时, 能够诱导足细胞凋亡。TU 等^[21]研究发现, 系统性红斑狼疮研究组中 miR-654 表达水平与巨噬细胞移动抑制因子及病情呈负相关关系, miR-

654 能够抑制巨噬细胞移动抑制因子表达, 并减少 IL-1 β , IL-6 炎症因子的产生, 上调 miR-654 表达水平能够改善狼疮性肾炎。研究发现 ZFAS1 可以调节 miR-654-3p, miR-654-3p 可以调节 ADAM10 和 RAB22A 的表达调控机体炎症反应^[22]。本研究发现 DN 患者与健康者相比血清 miR-654 水平显著降低, 预后较好患者血清 miR-654 表达水平显著升高, 血清 miR-654 与 24h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮呈负相关, 与肾小球滤过率呈正相关, 表明血清 miR-654 使 DN 患者肾功能改善, 其水平升高有利于患者预后, 这可能是 miR-654 升高能够减轻机体炎症及肾脏细胞凋亡程度, 减轻肾脏损伤, 血清 miR-654 对 DN 病情预测和预后评估有参考意义。

miR-488, miR-654 与 DN 患者病情及预后有关, miR-488 升高、miR-654 降低不利于 DN 患者病情及预后, 血清 miR-488, miR-654 二者联合对 DN 患者预后的敏感度和 AUC 高于单独预测, 并且血清 miR-488, miR-654 表达水平与机体炎症因子和氧化应激有关, 未来可通过调节 miR-488, miR-654 表达水平对 DN 患者病情进行干预, 然而本研究样本量相对不足, 后续仍需扩大样本量并研究相关机制对结果进行完善。

参考文献:

- [1] 崔雯霞, 张铭瑞, 高蕾, 等. 老年 2 型糖尿病患者正常白蛋白尿糖尿病肾病与高尿酸血症的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(10): 854-858. CUI Wenxia, ZHANG Mingrui, GAO Lei, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease and hyperuricaemia in elderly type 2 diabetic patients [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2022, 38(10): 854-858.
- [2] 李佳佳, 黄皓, 陶立坚, 等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展 [J]. 生命科学, 2023, 35(3): 396-404. LI Jiajia, HUANG Hao, TAO Lijian, et al. Research progress on main pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2023, 35(3): 396-404.
- [3] 胡纯, 吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(5): 618-624. HU Chun, WU Xiaoyan. Study progress on pathogenesis and treatments of inflammation in diabetic kidney disease [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2021, 46(5): 618-624.
- [4] 李京阳, 张晓丽, 姜敏, 等. 老年 2 型糖尿病患者 25-(OH)D₃, NLR, PLR 与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3478-3482. LI Jingyang, ZHANG Xiaoli, JIANG Min, et al. Correlation study of 25-(OH)D₃, NLR and PLR with diabetic nephropathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 38(7): 3478-3482.
- [5] 陈晓洁, 王文健. 糖尿病肾病患者贫血的管理 [J]. 中

- 国实用内科杂志,2023,43(8):649-654.
CHEN Xiaojie, WANG Wenjian. Management of anemia in patients with diabetic kidney disease[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2023, 43(8): 649-654.
- [6] TREIBER T, TREIBER N, MEISTER G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(1): 5-20.
- [7] 高源, 揭育祯, 马天龙, 等. miR-488-3p 靶向调控 RAP1A 在同型半胱氨酸介导肝细胞自噬的作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 1-9.
GAO Yuan, JIE Yuzhen, MA Tianlong, et al. Role of miR-488-3p targeting regulation of RAP1A in homocysteine-mediated hepatocyte autophagy[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2022, 32(9): 1-9.
- [8] 揭育祯, 丁宁, 谢琳, 等. 同型半胱氨酸上调 miR-488-3p 表达诱导 MPC-5 小鼠肾小球足细胞凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(9): 801-806.
JIE Yuzhen, DING Ning, XIE Lin, et al. Homocysteine induces glomerular podocyte apoptosis via up-regulation of miR-488-3p expression in MPC-5 mice[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2022, 38(9): 801-806.
- [9] 陈颖, 徐爽, 王烜. circ_0010729 靶向 miR-654-3p 介导高糖诱导的肾小球系膜细胞凋亡及炎症反应 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2335-2341.
CHEN Ying, XU Shuang, WANG Da. circ_0010729 targeting miR-654-3p mediates glomerular mesangial cell apoptosis and inflammation induced by high glucose [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(10): 2335-2341.
- [10] ZHOU Weidong, LI Peifei, JIN Peihua. MiR-654-5p promotes gastric cancer progression via the GPRIN1/NF- κ B pathway [J]. Open Medicine (Wars), 2021, 16(1): 1683-1695.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
the Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Association. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2019, 11(1): 15-28.
- [12] 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, Chinese Medical Association. 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.
- [13] 黄莉, 吴玮, 郑彬. 糖尿病肾病患者血清 miR-148b-3p, miR-21, miR-135b 水平与其病情严重程度及预后的关系 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 829-832.
HUANG Li, WU Wei, ZHENG Bin. Relationship between serum miR-148b-3p, miR-21, miR-135b levels and severity of disease and prognosis in patients with diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2022, 23(9): 829-832.
- [14] 胡煜琳, 杜晓刚. 血脂水平及血脂异常不同临床分类与糖尿病肾病的相关性及预测价值研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2023, 54(5): 1013-1018.
HU Yulin, DU Xiaogang. Blood lipid indicators and different clinical classifications of dyslipidemia and diabetic kidney disease: correlation and predictive value [J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2023, 54(5): 1013-1018.
- [15] 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.
- [16] 赵金娟, 王宾, 许新华. 糖尿病肾病患者尿液 Netrin-1, HO-1 水平变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2022, 62(13): 82-84.
ZHAO Jinjuan, WANG Bin, XU Xinhua. Changes of urinary Netrin-1, HO-1 levels in patients with diabetic nephropathy and their clinical significance[J]. Shandong Medical Journal, 2022, 62(13): 82-84.
- [17] 吴琪瑞, 王艳华, 刘林英, 等. miR-488-3p 在子痫前期胎盘滋养层细胞侵袭和迁移中的作用研究 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(5): 601-605.
WU Qirui, WANG Yanhua, LIU Linying, et al. Role of miR-488-3p in invasion and migration of trophoblast cells in preeclampsia placenta[J]. the Journal of Practical Medicine, 2021, 37(5): 601-605.
- [18] WANG Pu, DAI Jiao, LI Dibing. Peripheral blood levels of miR-448 and SIRT1 in patients with deep venous thrombosis and their relationship[J]. Clinical Laboratory, 2022, 68(5): 1-15.
- [19] 戚畅, 祝高红, 丁娟娟. 人参皂苷通过调控 miR-654 对脂多糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(14): 1612-1617.
QI Chang, ZHU Gaohong, DING Juanjuan. Effects of ginsenosides on lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cells injury by regulating miR-654[J]. the Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(14): 1612-1617.
- [20] YAO Tao, ZHA Dongqing, HU Chun, et al. Circ_0000285 promotes podocyte injury through sponging miR-654-3p and activating MAPK6 in diabetic nephropathy [J]. Gene, 2020, 747: 144661.
- [21] TU Yang, GUO Ruru, LI Jia, et al. MiRNA regulation of MIF in SLE and attenuation of murine lupus nephritis with miR-654 [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2229.
- [22] TANG Xiaoqiang, YIN Ruohan, SHI Haifeng, et al. LncRNA ZFAS1 confers inflammatory responses and reduces cholesterol efflux in atherosclerosis through regulating miR-654-3p-ADAM10/RAB22A axis [J]. International Journal of Cardiology, 2020, 315: 72-80.