

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.008

糖尿病防治专题

糖尿病肾病患者血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 与白蛋白尿短期进展及预后的关系

王秀秀 杨颖 任通 许爱梅



基金项目: 青岛市卫生科技计划项目(2016-WJZD044)

作者单位: 266042 山东青岛 康复大学青岛中心医院/青岛市中心医院内分泌风湿免疫科

通信作者: 许爱梅, E-mail: wm7966@126.com

【摘要】 目的 分析糖尿病肾病(DN)患者血清长链非编码RNA KCNQ1 反向链/反义转录物1(LncRNA KCNQ1OT1)、微小核糖核酸-192-5p(miR-192-5p)与白蛋白尿短期进展及预后的关系。方法 选取2021年4月—2022年12月康复大学青岛中心医院/青岛市中心医院内分泌风湿免疫科收治的DN患者102例为观察组,根据2次检测(间隔6个月)24h尿蛋白及SCr水平分为未进展亚组($n=78$)和进展亚组($n=24$)。根据随访1年预后情况分为预后良好亚组($n=84$)和预后不良亚组($n=18$)。选择同期医院健康体检者58例为健康对照组。采用qRT-PCR检测血清LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p相对表达量;Pearson法分析LncRNA KCNQ1OT1与miR-192-5p的相关性;多因素Logistic回归分析患者白蛋白尿短期进展的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p对患者预后的预测价值。结果 与健康对照组比较,观察组血清LncRNA KCNQ1OT1水平升高,miR-192-5p水平降低($t/P=17.619/ <0.001$ 、 $16.120/ <0.001$);与未进展亚组比较,进展亚组血清LncRNA KCNQ1OT1水平升高,miR-192-5p水平降低($t/P=7.698/ <0.001$ 、 $9.485/ <0.001$);与未进展亚组比较,进展亚组患高血压比例降低及FPG、HbA_{1c}、BUN、SCr升高,差异均有统计学意义($\chi^2/P=9.835/0.002$ 、 $t/P=2.593/0.011$ 、 $2.356/0.020$ 、 $4.582/ <0.001$ 、 $3.139/0.002$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组血清LncRNA KCNQ1OT1水平升高,miR-192-5p水平降低($t/P=7.602/ <0.001$ 、 $9.380/ <0.001$);LncRNA KCNQ1OT1与miR-192-5p呈负相关($r/P=-0.452/ <0.001$);高血压、血清LncRNA KCNQ1OT1水平升高为患者白蛋白尿短期进展的危险因素[OR(95%CI)=1.532(1.058~2.219)、1.638(1.100~2.438)];miR-192-5p水平升高为患者白蛋白尿短期进展的保护因素[OR(95%CI)=0.671(0.517~0.871)];LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p以及二者联合预测患者预后的AUC分别为0.808、0.822、0.896,联合预测显著优于各自单独预测($Z/P=2.030/0.042$ 、 $2.116/0.034$)。结论 DN患者血清LncRNA KCNQ1OT1水平升高,miR-192-5p水平降低,两者均为DN患者发生白蛋白尿短期进展的影响因素,且对患者预后具有一定辅助预测价值。

【关键词】 糖尿病肾病;长链非编码RNA KCNQ1 反向链/反义转录物1;微小核糖核酸-192-5p;白蛋白尿短期进展;预后

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Relationship between serum LncRNA KCNQ1OT1, miR-192-5p and short-term progression of albuminuria and prognosis in patients with diabetic nephropathy Wang Xiuxiu, Yang Ying, Ren Tong, Xu Aimei. Department of Endocrine Rheumatology and Immunology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Hospital), Shandong Province, Qingdao 266042, China

Funding program: Qingdao Health Science and Technology Program(2016-WJZD044)

Corresponding author: Xu Aimei, E-mail: wm7966@126.com

【Abstract】 Objective To study and analyze the relationship between serum long non-coding RNA KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1 (LncRNA KCNQ1OT1), microribonucleic acid-192-5p (miR-192-5p) and short-term progression of albuminuria and prognosis in patients with diabetic nephropathy. **Methods** A total of 102 patients with diabetic nephropathy admitted to Department of Endocrine Rheumatology and Immunology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Hospital) from April 2021 to December 2022 were regarded as the disease group. according to the 24 h urine albumin level at time, they were separated into a non-progressing subgroup ($n=78$)

and a progressing subgroup ($n = 24$). According to the prognosis, they were separated into a good prognosis group ($n = 84$) and a poor prognosis group ($n = 18$). 58 healthy volunteers who underwent physical examination were regarded as the control group. QRT-PCR was applied to detect the relative expression levels of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p. General clinical data of patients were collected and analyzed. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of short-term progression of albuminuria in patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of serum LncRNA KCNQ1OT1, miR-192-5p on prognosis. Pearson method was applied to analyze the correlation between LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p. **Results** Compared with the control group, the serum LncRNA KCNQ1OT1 level in the diseased group increased, while the miR-192-5p level decreased ($t/P = 17.619 / < 0.001, 16.120 / < 0.001$). Compared with the non-progression group, the serum LncRNA KCNQ1OT1 level in the progression group increased, while the miR-192-5p level decreased ($t/P = 7.698 / < 0.001, 9.485 / < 0.001$). There was a statistically obvious difference in blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), fasting blood glucose (FBG), and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) between the two groups ($\chi^2/P = 9.835 / 0.002, t/P = 4.582 / < 0.001, 3.139 / 0.002, 2.593 / 0.011, 2.356 / 0.020$). Compared with good prognosis group, poor prognosis group showed an increase in serum LncRNA KCNQ1OT1 level and a decrease in miR-192-5p level ($t/P = 7.602 / < 0.001, 9.380 / < 0.001$). LncRNA KCNQ1OT1 is negatively correlated with miR-192-5p ($r/P = -0.452 / < 0.001$). Hypertension and elevated serum LncRNA KCNQ1OT1 levels were risk factors for short-term progression of albuminuria in patients [$OR (95\% CI) = 1.532 (1.058 - 2.219); 1.638 (1.100 - 2.438)$], while elevated miR-192-5p level was a protective factor for short-term progression of albuminuria in patients [$OR (95\% CI) = 0.671 (0.517 - 0.871)$]. The AUC of LncRNA KCNQ1OT1, miR-192-5p, and their combined prediction for patient prognosis was 0.808, 0.822, and 0.896, respectively. The combined prediction was obviously better than individual diagnosis of LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p ($Z/P = 2.030 / 0.042, 2.116 / 0.034$). **Conclusion** The serum LncRNA KCNQ1OT1 level in patients with diabetic nephropathy is increased, and the miR-192-5p level is decreased. Both are factors influencing the short-term progression of albuminuria in patients with diabetic nephropathy, and have a certain auxiliary predictive value for the prognosis of patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; LncRNA KCNQ1OT1; Microribonucleic acid-192-5p; Short term progression of albuminuria; Prognosis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的一种微血管并发症,是全球晚期肾病的主要病因^[1],其特点是肾小球硬化和肾小管间质纤维化。许多病理生理过程都参与了DN疾病的发展,是终末期肾病、心血管事件和死亡的主要原因^[2-3]。蛋白尿被认为是DN的临床特征^[4]。目前, DN患者中终末期肾病的发病率依然很高。因此寻找安全高效的生物标志物对预测DN进展具有重大意义。LncRNA KCNQ1反向链/反义转录物1(KCNQ1OT1)在多种疾病中发挥调控作用^[5-6]。KCNQ1OT1可以调控细胞增殖、细胞外基质积累、炎症反应和氧化应激,可能是DN治疗的新靶点^[7]。微小核糖核酸-192-5p(miR-192-5p)是一种在肝脏中高表达的微小RNA^[8]。有研究表明miR-192也与DN的病理过程有关^[9]。但在DN中,LncRNA KCNQ1OT1与miR-192-5p临床研究较少,因此本研究检测LncRNA KCNQ1OT1与miR-192-5p在DN患者中相对表达量,并进一步分析两者与患者白蛋白尿短期进展以及预后的关系,以为临床研究提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年4月—2022年12月康

复大学青岛中心医院/青岛市中心医院内分泌风湿免疫科收治的DN患者102例为观察组,男51例,女51例,年龄(55.68 ± 5.98)岁;选择同期医院健康体检者58例为健康对照组,男30例,女28例,年龄(54.26 ± 5.64)岁。2组人员性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2021-031430),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合2型糖尿病诊断标准^[10];②符合DN诊断标准^[11];③年龄 > 18 岁;④临床资料完整。(2)排除标准:①肾炎等其他肾病患者;②孕妇或哺乳期患者;③合并恶性肿瘤患者;④服用肾毒性药物患者;⑤免疫系统疾病或严重感染患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR检测LncRNA KCNQ1OT1与miR-192-5p相对表达量:患者入组后于次日/健康对照组于体检当日采集空腹肘静脉血5ml,离心留取上清液待测。采用XG-P3019总RNA提取试剂盒(上海西格生物科技有限公司)提取血清总RNA,采用NanoDrop超微量生物检测仪(北京赛百奥科技有限公司)测定

其浓度和纯度 采用 XG-P3416 逆转录试剂盒(上海西格生物科技有限公司) 逆转录合成 cDNA, 设 U6、GAPDH 为内参, 采用 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪(广州维基科技有限公司) 检测血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 相对表达水平, 引物序列见表 1。qRT-PCR 反应体系共 20 μ l: cDNA(50 ng/ μ l) 2 μ l, SYBR Green Master Mix(2 \times) 10 μ l(TargetMol 中国), 上下游引物(10 μ mol/L) (上海生工生物工程有限公司) 各 0.5 μ l 加 ddH₂O 至 20 μ l。PCR 条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火延伸 15 s, 共 40 个循环, 为减小实验误差重复 3 次, 使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 LncRNA KCNQ1OT1/miR-192-5p 的相对表达量。

表 1 LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 引物序列

Tab. 1 LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p primer sequences

引物	上游	下游
LncRNA KCNQ1OT1	5'-CCCAGAAATCCA-CACCTCGG-3'	5'-TCCTCAGTGAG-CAGATGAGA-3'
miR-192-5p	5'-GGACTTTCTTCAT-TCACACCG-3'	5'-GACCACTGAGGT-TAGAGCCA-3'
GAPDH	5'-TATGATGATAT-CAAAGGTAAGT-3'	5'-TGTATCCAAACT-CATGTCATAC-3'
U6	5'-ATTGGAACGATA-CAGAGAAGATT-3'	5'-GGAACGCT-TCACGAATTTG-3'

1.3.2 白蛋白尿短期进展评估: 检测患者 2 次(间隔 6 个月) 24 h 尿白蛋白及血清肌酐(SCr) 水平, 评判标准如下^[12]: 第一次检测时 24 h 尿白蛋白水平为 30 ~ 300 mg, 第二次检测时 24 h 尿白蛋白水平 > 300 mg。或第一次检测时 24 h 尿白蛋白水平 > 300 mg, 第二次检测时 SCr 水平翻倍, 满足以上 2 个标准之一即为发生进展。根据检测结果将患者分为进展亚组($n = 24$) 和未进展亚组($n = 78$)。

1.3.3 随访: 采用电话随访及门诊复查治疗的方式随访 1 年, 随访终点为 2023 年 12 月, 根据随访期间是否发展为终末期肾病分为预后良好亚组($n = 84$) 和预后不良亚组($n = 18$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; Pearson 法分析 LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者白蛋白尿短期进展的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 对患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 与健康对照组比较, 观察组的血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高, miR-192-5p 相对表达量降低($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p levels between the healthy control group and the observation group

组别	例数	LncRNA KCNQ1OT1	miR-192-5p
健康对照组	58	1.00 \pm 0.11	1.01 \pm 0.12
观察组	102	1.48 \pm 0.19	0.74 \pm 0.09
t 值		17.619	16.120
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 进展亚组与未进展亚组血清中 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 与未进展亚组比较, 进展亚组血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高, miR-192-5p 相对表达量降低($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 进展亚组与未进展亚组 DN 患者血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p levels between progressive and non progressive subgroups

组别	例数	LncRNA KCNQ1OT1	miR-192-5p
未进展亚组	78	1.40 \pm 0.19	0.78 \pm 0.09
进展亚组	24	1.75 \pm 0.21	0.59 \pm 0.07
t 值		7.698	9.485
P 值		< 0.001	< 0.001

2.3 未进展亚组与进展亚组临床资料比较 2 亚组患者的性别、年龄、BMI、病程、是否患冠心病、高血脂、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、TC、TG 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 与未进展亚组比较, 进展亚组患高血压比例降低, FPG、HbA_{1c}、BUN、SCr 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 不同预后患者血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 与预后良好亚组比较, 预后不良亚组血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高, miR-192-5p 相对表达量降低($P < 0.01$), 见表 5。

2.5 血清 LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 的相关性 采用 Pearson 分析结果显示, LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 呈负相关($r = -0.452, P < 0.001$)。

2.6 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者白蛋白尿短期

进展的影响因素 以 DN 患者是否有白蛋白尿短期进展为因变量(否 = 0,是 = 1),以是否患高血压(否 = 0,是 = 1)、FPG、HbA_{1c}、BUN、SCr(均为实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析 结果显示:高血压、血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高均为影响 DN 患者白蛋白尿短期进展的危险因素($P < 0.05$),miR-192-5p 相对表达量升高为影响患者白蛋白尿短期进展的保护因素($P < 0.05$),见表 6。

表 4 未进展亚组与进展亚组 DN 患者临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between patients in the non progressing subgroup and the progressing subgroup

项目	未进展亚组 (n=78)	进展亚组 (n=24)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	37(47.44)	14(58.33)	0.872	0.350
年龄>55岁[例(%)]	35(44.87)	13(54.17)	0.636	0.425
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.22 ± 2.39	23.98 ± 2.41	1.360	0.177
病程>5年[例(%)]	36(46.15)	15(62.50)	1.962	0.161
高血压[例(%)]	28(35.90)	16(66.67)	7.084	0.008
冠心病[例(%)]	32(41.03)	15(62.50)	3.406	0.065
高血脂[例(%)]	35(44.87)	13(54.17)	0.636	0.425
吸烟史[例(%)]	46(58.97)	16(66.67)	0.456	0.500
饮酒史[例(%)]	45(57.69)	15(62.50)	0.175	0.676
家族遗传史[例(%)]	42(53.85)	14(58.33)	0.149	0.699
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.75 ± 0.83	8.27 ± 0.95	2.593	0.011
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.85 ± 0.51	5.02 ± 0.56	1.395	0.166
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.88 ± 0.20	1.97 ± 0.21	1.905	0.060
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	7.69 ± 0.81	8.15 ± 0.92	2.356	0.020
BUN($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.99 ± 0.75	7.81 ± 0.82	4.582	<0.001
SCr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	97.83 ± 9.91	105.32 ± 11.21	3.139	0.002

表 5 预后不良亚组与预后良好亚组 DN 患者血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p levels between patients with poor prognosis and those with good prognosis subgroups

组别	例数	LncRNA KCNQ1OT1	miR-192-5p
预后良好亚组	84	1.41 ± 0.18	0.78 ± 0.10
预后不良亚组	18	1.78 ± 0.22	0.55 ± 0.06
t 值		7.602	9.380
P 值		<0.001	<0.001

2.7 血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 对 DN 患者预后的预测价值分析 绘制血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 对 DN 患者预后的预测价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示:血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 以及二者联合预测 DN 患者预后的 AUC 分别为 0.808、0.822、0.896,二者联合预测的 AUC 显著优于各自单独预测($Z/P = 2.030/0.042$ 、 $2.116/0.034$),见表 7 图 1。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者白蛋白尿短期进展的影响因素

Tab.6 Multivariate logistic regression analysis of factors influencing short-term progression of albuminuria in DN patients

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高血压	0.426	0.189	5.094	0.024	1.532	1.058 ~ 2.219
LncRNA KCNQ1OT1 高	0.493	0.203	5.090	0.026	1.638	1.100 ~ 2.438
miR-192-5p 高	-0.399	0.133	9.000	0.003	0.671	0.517 ~ 0.871
FPG 高	0.617	0.425	2.110	0.146	1.854	0.806 ~ 4.265
HbA _{1c} 高	0.441	0.382	1.332	0.248	1.554	0.735 ~ 3.286
BUN 高	0.310	0.202	2.339	0.126	1.362	0.917 ~ 2.024
SCr 高	0.846	0.459	3.399	0.065	2.331	0.948 ~ 5.731

表 7 血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 预测 DN 患者预后的价值分析

Tab.7 Value analysis of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p in predicting the prognosis of DN patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA KCNQ1OT1	1.56	0.808	0.718 ~ 0.879	0.833	0.726	0.560
miR-192-5p	0.69	0.822	0.734 ~ 0.890	0.944	0.679	0.623
二者联合		0.896	0.819 ~ 0.947	0.778	0.881	0.659

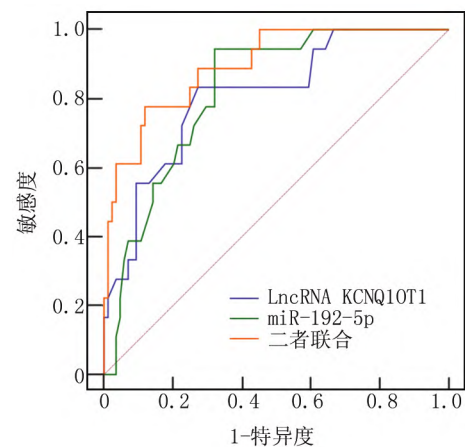


图 1 血清 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 预测 DN 患者预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum LncRNA KCNQ1OT1 and miR-192-5p predicting prognosis in DN patients

3 讨论

DN 是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一,是全球终末期肾病最主要的病因。大约 30% 的 1 型糖尿病患者和 40% 的 2 型糖尿病患者发展为 DN。DN 的发病诱因是多样的,包括内皮功能障碍、肾小球高滤过、血液动力学影响和炎症反应等。蛋白尿可致肾小管损伤、间质纤维化和肾小球硬化。糖尿病患者经常发生系统性高血压,并使肾小球内血压升高和肾微血

管损伤恶化^[13]。DN 通常与视网膜病变、心血管并发症及其他并发症相关^[14-15]。蛋白尿被认为是肾功能恶化的最佳预测指标,是心血管并发症的危险因素。延缓 DN 的进展可能会降低心血管病死率^[16-17]。研究认为 DN 患者在肾功能丧失之前就会出现蛋白尿^[18]。以蛋白尿为中心的 DN 进展模型表明,减轻糖尿病患者的蛋白尿会导致更好的肾脏结局。因此寻找与 DN 患者白蛋白尿短期进展的生物标志物至关重要。

LncRNAs 是一类转录长度大于 200 个核苷酸的新型非编码功能 RNA 分子,被认为是基因表达调节剂,参与多种生理和病理过程,与肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、肾病等疾病的发生和发展密切相关。LncRNAs 主要与 miRNAs、mRNAs、DNA 和蛋白质相互作用,从而参与表观遗传、转录、转录后、翻译和翻译后水平的调控^[5]。研究表明,在 DN 中,LncRNAs 会诱发肾纤维化^[19]。LncRNAs 还与胰岛 β 细胞紊乱、胰岛素抵抗及其并发症有关。近年来发现,MALAT134、PVT135、ANRIL36 和 Erbb4-IR37 等 LncRNA 可调控 DN 中促纤维化因子的表达^[20]。KCNQ1OT1 位于 KCNQ1 基因和参与调控印迹的人 11p15.5 区域,LncRNA KCNQ1OT1 在心血管疾病、神经疾病、癌症及糖尿病及其并发症等疾病中表达异常^[5]。LncRNA KCNQ1OT1 已被证明参与 DN 的进展,其表达在 DN 中上调^[21]。本研究结果显示,进展亚组 DN 患者血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高,且是影响患者白蛋白尿短期进展的危险因素,表明 KCNQ1OT1 与 DN 患者白蛋白尿短期进展具有密切联系,推测 KCNQ1OT1 可能影响高糖诱导的人间质细胞的活力、氧化能力和细胞外基质的积累^[5]。同时预后不良亚组血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量也升高,其预测 DN 患者预后的 AUC 为 0.808,表明 LncRNA KCNQ1OT1 影响患者预后,且对患者预后具有辅助预测价值,推测 KCNQ1OT1 表达失调,导致相关信号通路失调,可能引诱 DN 并发症发生,导致患者预后不良。

miRNAs 是一类短的非编码 RNA,由 19~25 个核苷酸组成,通过与靶 mRNAs 的选定序列结合来调节细胞活性和基因表达。以往研究表明 miRNAs 在肾纤维化和肾小球、肾小管功能障碍中起着关键作用。外泌体 miRNAs 被受体细胞吸收,导致胰腺 β 细胞损伤和胰岛素抵抗^[22],从而影响糖尿病相关并发症的进展,包括糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管并发症、DN、糖尿病足溃疡、糖尿病周围神经病变和糖尿病心肌病。临床研究表明,在大多数 DN 患者中都检测到了

miR-192 的异常表达^[23]。miR-192 在各种哺乳动物细胞类型中都有大量表达,它产生 2 种成熟的转录本,包括 miR-192 (miR-192-5p) 和 miR-192* (miR-192-3p)。研究发现,miR-192 参与调控不同的生理和病理过程^[24],并且与 DN 的发病有关,在实验性糖尿病的肾小球膜细胞、肾小管上皮细胞和肾组织中富集^[25]。本研究显示,进展亚组血清 miR-192-5p 相对表达量降低,其水平升高是影响患者白蛋白尿短期进展的保护因素,预后不良亚组血清 miR-192-5p 相对表达量降低,预测患者预后的 AUC 为 0.822,表明 miR-192-5p 可以抑制 DN 进展,且对患者预后具有辅助预测价值。LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 呈负相关,已知 miR-192 的生理功能与上皮-间质转化密切相关,推测 LncRNA KCNQ1OT1 与 miR-192-5p 可能具有靶向关系,LncRNA KCNQ1OT1 可能通过调控 miR-192-5p 调节上皮-间质转化及肾纤维化,参与 DN 的发生发展。

综上所述,DN 患者血清 LncRNA KCNQ1OT1 相对表达量升高,miR-192-5p 相对表达量降低,两者均为 DN 患者发生白蛋白尿短期进展的影响因素,且对患者预后具有一定辅助预测价值,但本研究所选样本量较少,且 LncRNA KCNQ1OT1、miR-192-5p 具体作用机制尚不清晰,需进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王秀秀:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨颖:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;许爱梅、任通:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: A clinicopathological update [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17 (11): 740-750. DOI: 10. 1038/s41581-021-00462-y.
- [2] Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46 (2): 181-197. DOI: 10. 4093/dmj. 2021. 0329.
- [3] Kikuchi K, Saigusa D, Kanemitsu Y, et al. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 1835-1851. DOI: 10. 1038/s41467-019-09735-4.
- [4] Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (12): 4239-4254. DOI: 10. 3390/ijms21124239.
- [5] Xia F, Wang Y, Xue M, et al. LncRNA KCNQ1OT1: Molecular mechanisms and pathogenic roles in human diseases [J]. *Genes Dis*, 2021, 9 (6): 1556-1565. DOI: 10. 1016/j. genidis. 2021. 07. 003.
- [6] He SL, Chen YL, Chen QH, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes the metastasis of ovarian cancer by increasing the methylation of EIF2B5

- promoter[J]. *Mol Med* ,2022 ,28 (1) : 112-123. DOI: 10. 1186/s10020-022-00521-5.
- [7] Xu Y ,Zhan X. LncRNA KCNQ1OT1 regulated high glucose-induced proliferation ,oxidative stress ,extracellular matrix accumulation ,and inflammation by miR-147a/SOX6 in diabetic nephropathy (DN) [J]. *Endocr J* ,2022 ,69 (5) : 511-522. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ21-0514.
- [8] Ma L ,Song H ,Zhang CY ,et al. MiR-192-5p ameliorates hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease by targeting Yy1 [J]. *Biomolecules* 2023 ,14 (1) : 34-49. DOI: 10. 3390/biom14010034.
- [9] Wang LP ,Geng JN ,Sun B ,et al. MiR-92b-3p is induced by advanced glycation end products and involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* ,2020 : 6050874. DOI: 10. 1155/2020/6050874.
- [10] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会分级诊疗与基层管理糖尿病学组. 2 型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识[J/OL]. 中国医学前沿杂志: 电子版 ,2020 ,12(5) : 38-53. DOI: 10. 12037/YXQY. 2020. 05-07.
- [11] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志* ,2021 ,37 (3) : 255-304. DOI: 10. 3760/cma. j. cn441217-20201125-00041.
- [12] 李靖 ,叶卫丰 ,徐安健 ,等. 糖尿病肾脏病患者血清 Sirt1 与炎症及氧化应激反应、白蛋白尿短期进展的关系 [J]. *临床和实验医学杂志* 2022 ,21 (3) : 274-277. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2022. 03. 014.
- [13] Wu H ,Gonzalez Villalobos R ,Yao X ,et al. Mapping the single-cell transcriptomic response of murine diabetic kidney disease to therapies [J]. *Cell Metab* 2022 ,34 (7) : 1064-1078. e6. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2022. 05. 010.
- [14] Limonte CP ,Kretzler M ,Pennathur S ,et al. Present and future directions in diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Complications* 2022 ,36 (12) : 108357. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2022. 108357.
- [15] Watanabe K ,Sato E ,Mishima E ,et al. What's new in the molecular mechanisms of diabetic kidney disease: Recent advances [J]. *Int J Mol Sci* 2022 ,24 (1) : 570-587. DOI: 10. 3390/ijms24010570.
- [16] Chen Y ,Li Z ,Chen X ,et al. Long non-coding RNAs: From disease code to drug role [J]. *Acta Pharm Sin B* ,2021 ,11 (2) : 340-354. DOI: 10. 1016/j. apsb. 2020. 10. 001.
- [17] Zhu Y ,Dai L ,Yu X ,et al. Circulating expression and clinical significance of LncRNA ANRIL in diabetic kidney disease [J]. *Mol Biol Rep* ,2022 ,49 (11) : 10521-10529. DOI: 10. 1007/s11033-022-07843-x.
- [18] Yamanouchi M ,Furuichi K ,Hoshino J ,et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol* 2020 ,24 (7) : 573-581. DOI: 10. 1007/s10157-020-01881-0.
- [19] Ueki K ,Sasako T ,Okazaki Y ,et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int* ,2021 ,99 (1) : 256-266. DOI: 10. 1016/j. kint. 2020. 08. 012.
- [20] Ahmad AA ,Draves SO ,Rosca M. Mitochondria in diabetic kidney disease [J]. *Cells* ,2021 ,10 (11) : 2945-2975. DOI: 10. 3390/cells10112945.
- [21] Zhao L ,Chen H ,Wu L ,et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes the development of diabetic nephropathy by regulating miR-93-5p/ROCK2 axis [J]. *Diabetol Metab Syndr* ,2021 ,13 (1) : 108-120. DOI: 10. 1186/s13098-021-00726-4.
- [22] He X ,Kuang G ,Wu Y ,et al. Emerging roles of exosomal miRNAs in diabetes mellitus [J]. *Clin Transl Med* ,2021 ,11 (6) : e468. DOI: 10. 1002/ctm2. 468.
- [23] Wang Y ,Tan J ,Xu C ,et al. Identification and construction of LncRNA-associated ceRNA network in diabetic kidney disease [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2021 ,100 (22) : e26062. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000026062.
- [24] Wan X ,Liao J ,Lai H ,et al. Roles of microRNA-492 in diabetic nephropathy: The clinical applications and mechanisms of action [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* ,2023 ,14: 1179161. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1179161
- [25] Mao Q ,Chen C ,Liang H ,et al. Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- β 1/Smad/miR-192 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med* ,2019 ,18 (4) : 3053-3061. DOI: 10. 3892/etm. 2019. 7887.

(收稿日期: 2024 - 03 - 15)

(上接 792 页)

- [15] Li D ,Wang Y ,Dong C ,et al. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1 [J]. *Oncogene* 2023 ,42 (2) : 83-98. DOI: 10. 1038/s41388-022-02537-x.
- [16] Luo FF ,Wang J ,Zhang ZF ,et al. SPI1-mediated upregulation of the CST1 gene as an independent poor prognostic factor accelerates metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by interacting with MMP2 [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)* ,2023 ,28 (9) : 212. DOI: 10. 31083/j. fbl2809212.
- [17] Schottlaender LV ,Abeti R ,Jaunmuktane Z ,et al. Bi-allelic JAM2 variants lead to early-onset recessive primary familial brain calcification [J]. *Am J Hum Genet* 2020 ,106 (3) : 412-421. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2020. 02. 007.
- [18] Dong Y ,Zhang J ,Xie S ,et al. JAM2 is a prognostic biomarker and inhibits proliferation ,metastasis and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma [J]. *J Gene Med* 2024 ,26 (2) : e3679. DOI: 10. 1002/jgm. 3679. PMID: 38404047.
- [19] Wang Y ,Yu L ,Wang T. MicroRNA-374b inhibits the tumor growth and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer tissue through the p38/ERK signaling pathway by targeting JAM-2 [J]. *J Thorac Dis* 2018 ,10 (9) : 5489-5498. DOI: 10. 21037/jtd. 2018. 09. 93.
- [20] Brownlie RJ ,Kennedy R ,Wilson EB ,et al. Cytokine receptor IL27RA is an NF- κ B responsive gene involved in CD38 upregulation in multiple myeloma [J]. *Blood Adv* 2023 ,7 (15) : 3874-3890. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2022009044.
- [21] Lai Y ,Wang Y ,Wu Y ,et al. Identification and validation of serum CST1 as a diagnostic marker for differentiating early-stage non-small cell lung cancer from pulmonary benign nodules [J]. *Cancer Control* ,2022 ,29 (6) : 1389-1398. DOI: 10. 1177/10732748221104661.

(收稿日期: 2024 - 04 - 12)