

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.021

糖尿病肾病患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平及临床意义

董 靖, 向 林[△]

中国人民解放军中部战区总医院内分泌科, 湖北武汉 430064

摘 要:**目的** 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清长链非编码 RNA(lncRNA)X 染色体失活特异转录本(XIST)、lncRNA 心肌梗死相关转录本(MIAT)水平及临床意义。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2023 年 4 月在该院就诊的单纯 T2DM 患者 100 例(T2DM 组)和 DN 患者 112 例(DN 组)作为研究对象,另外选取同期在该院体检中心体检的健康受试者 100 例作为对照组。比较 3 组血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平,收集 T2DM 组和 DN 组临床资料,采用 Pearson 相关分析 DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平与炎症因子[白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)]、肾纤维化指标[尿透明质酸(HA)、尿层黏蛋白(LN)、IV 胶原(CIV)]水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 DN 发生的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 及其他影响因素对 DN 的诊断价值。**结果** T2DM 组、DN 组血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、HA、LN、CIV 水平均高于对照组($P<0.05$);DN 组血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、HA、LN、CIV 水平均高于 T2DM 组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、HA、LN、CIV 水平均呈正相关($P<0.05$)。DN 组的 DM 病程、尿清蛋白/肌酐比值(ACR)及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)水平均高于 T2DM 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,HbA1c、hs-CRP、lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平升高均是 DN 发生的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 单项及 4 项联合诊断 DN 的 AUC 分别为 0.668、0.689、0.731、0.656、0.917,联合诊断的 AUC 高于血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 单项诊断的 AUC($Z=6.141、7.468、5.730、6.723,P<0.001$)。**结论** DN 患者血清中 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平升高,是 DN 发生的独立危险因素,血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 联合诊断 DN 的价值高。

关键词:糖尿病肾病; 长链非编码 RNA; X 染色体失活特异转录本; 心肌梗死相关转录本; 诊断
中图法分类号:R446.11;R587.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)10-1405-06

Levels and clinical significance of serum lncRNA XIST and lncRNA MIAT in patients with diabetic nephropathy

DONG Jing, XIANG Lin[△]

Department of Endocrinology, General Hospital of Chinese People's Liberation Army Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430064, China

Abstract: Objective To investigate the levels and clinical significance of serum long non-coding RNA (lncRNA) X-inactive specific transcript (XIST) and lncRNA myocardial infarction associated transcript (MIAT) in the patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 100 patients with simple T2DM (T2DM group) and 112 patients with DN (DN group) who visited the hospital from April 2020 to April 2023 were selected as the research objects, and 100 healthy subjects who underwent physical examination at the physical examination center of the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum lncRNA XIST and lncRNA MIAT in the three groups were compared. The clinical data of the T2DM group and the DN group were collected. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of serum lncRNA XIST and lncRNA MIAT and inflammatory factors [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α)], and renal fibrosis indicators [urinary hyaluronic acid (HA), urinary laminin (LN), type IV collagen (CIV)] in patients with DN; multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of DN; the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT and other influencing factors for DN. **Results** The serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT, IL-1 β , IL-6, TNF- α , HA, LN and CIV levels in the

T2DM group and the DN group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT, IL-1 β , IL-6, TNF- α , HA, LN and CIV in the DN group were higher than those in the T2DM group ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum lncRNA XIST and lncRNA MIAT levels in patients with DN were positively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , and HA, LN and CIV levels ($P < 0.05$). The course of DM, urine albumin/creatinine ratio (ACR), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), glycated hemoglobin (HbA1c), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), and cystatin C (Cys-C) levels in the DN group were higher than those in the T2DM group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of HbA1c, hs-CRP, lncRNA XIST and lncRNA MIAT were independent risk factors for the occurrence of DN ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the AUCs of single serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT, HbA1c, hs-CRP and the combined diagnosis of the four items for DN were 0.668, 0.689, 0.731, 0.656 and 0.917, respectively. The AUC of the combined diagnosis was higher than that of single diagnosis of serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT, HbA1c and hs-CRP ($Z = 6.141, 7.468, 5.730, 6.723, P < 0.001$). **Conclusion** The elevated levels of serum lncRNA XIST and lncRNA MIAT in DN patients are the independent risk factors for the occurrence of DN. The combined diagnosis of serum lncRNA XIST, lncRNA MIAT, HbA1c, and hs-CRP has a high value for DN.

Key words: diabetic nephropathy; long non-coding RNA; X chromosome inactivation specific transcript; myocardial infarction associated transcript; diagnosis

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)最主要的慢性微血管并发症之一,是导致终末期肾病的首要因素,也是 T2DM 患者死亡的主要原因,对中老年人的生命健康造成较大的威胁^[1]。近几十年来,我国 T2DM 的发病率迅猛增加,DN 发生率亦随之增长,若未及时诊断和有效干预最终不可避免会发展至终末期,终末期肾病需要持续透析或肾移植,并增加心血管疾病的患病风险,还给患者带来沉重的经济及心理负担。因此,早期诊断和及时干预是 DN 防治的关键。DN 的病因复杂,病理机制尚未完全阐明,随着新一代高敏感、高通量分子生物学技术的发展,长链非编码 RNA(lncRNA)与 DN 相关的研究成为临床热点。研究显示,lncRNA 可参与肾组织纤维化和细胞外基质沉积,还调控炎症、细胞凋亡、自噬等参与 DN 的发展^[2-3]。lncRNA-X 染色体失活特异转录本(lncRNA XIST)属内源性非编码 RNA,能够影响 X 染色体多种基因的激活,与多种疾病的发生、发展有关。CHENG 等^[4]研究表明,lncRNA XIST 与人源微小 RNA-212-3p(has-miR-212-3p)相互作用,调节肾移植后急性肾损伤的炎症反应和肾足细胞凋亡,诱导急性肾损伤的发生、发展。另有研究发现,lncRNA 心肌梗死相关转录本(lncRNA MIAT)作为竞争性内源性 RNA,可与其他微小 RNA(miRNA)形成反馈调节网络参与糖尿病性微血管病变的调控,如 DN 和糖尿病视网膜病变等^[5]。由既往研究可推测 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 可能在 DN 的发病机制中起到重要作用,故本研究通过检测 DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平,分析其在 DN 中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。选取 2020

年 4 月至 2023 年 4 月在本院就诊的单纯 T2DM 患者 100 例(T2DM 组)和 DN 患者 112 例(DN 组)作为研究对象。纳入标准: T2DM、DN 的诊断均符合相应的诊断标准^[6-7],且均为首次确诊。排除标准:(1)存在泌尿系统疾病或肾病综合征、原发性肾炎、尿路结石等影响尿蛋白水平的疾病;(2)伴冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病;(3)合并子宫肌瘤、卵巢囊肿;(4)合并恶性肿瘤;(5)存在 DM 急性并发症或除肾病外的其他慢性疾病;(6)合并自身免疫性疾病;(7)24 h 尿清蛋白定量 > 300 mg 或终末期肾病。T2DM 组中男 67 例、女 33 例,年龄 50~84 岁、平均 (62.35 ± 11.02) 岁;DN 组中男 73 例、女 39 例,年龄 49~83 岁、平均 (64.21 ± 10.56) 岁。另外选取同期在本院体检中心体检的健康受试者 100 例作为对照组,排除糖尿病、肝肾功能异常及其他内科疾病,其中男 69 例、女 31 例,年龄 52~83 岁、平均 (63.02 ± 10.83) 岁。3 组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准(20220001)。所有患者及家属对本研究均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集 于所有患者入院次日、健康受试者体检时采集空腹静脉血 6 mL,3 500 r/min 离心 10min 后取上层血清,置于 -20 °C 冰箱中保存待检。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平 以血清总 RNA 提取试剂盒(上海信裕生物科技有限公司,货号:ZP406-1)提取总 RNA,通过反转录试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司,货号:TR102-01/02)将

RNA 转化为 cDNA,采用 qRT-PCR 仪(美国 Bio-rad 公司,型号:CFX96 型)及配套试剂盒(批间/批内变异系数 $<5\%$)配制反应体系 $15\ \mu\text{L}$ 。PCR 反应条件如下: $94\ ^\circ\text{C}$ 预变性 $2\ \text{min}$; $94\ ^\circ\text{C}$ 变性 $30\ \text{s}$, $60\ ^\circ\text{C}$ 退火 $30\ \text{s}$, $74\ ^\circ\text{C}$ 延伸 $35\ \text{s}$, 循环 40 次;循环结束后 $72\ ^\circ\text{C}$ 再延伸 $5\ \text{min}$, 确保完全扩增。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 的相对表达量,重复 3 次取平均值,作为 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 的水平。lncRNA XIST:正向引物序列 $5'\text{-CGGGTCTCTTCAAGGACATTTAGCC-}3'$, 反向引物序列 $5'\text{-GCACCAATACAGGAATG-GAGGG-}3'$; lncRNA MIAT:正向引物序列 $5'\text{-GG-ACGTTTACAACCACACTG-}3'$, 反向引物序列 $5'\text{-TCCCACCTTTGGCATTCTAGG-}3'$; GADPH:正向引物序列 $5'\text{-CATGAGAAGTATGACAACAGCCT-}3'$, 反向引物序列 $5'\text{-AGTCCTTCCACGCTAACCA AAGT-}3'$ 。

1.2.3 临床资料收集 收集 T2DM 和 DN 患者的临床资料,包括体质指数(BMI)、DM 病程、收缩压、舒张压、吸烟史、治疗方案[采用二甲双胍、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、胰岛素促泌剂等药物治疗或胰岛素注射]。全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-5380)及配套试剂检测白细胞计数(WBC),便携式全自动多功能检测仪(POCT)(三诺生物传感股份有限公司,型号:iCARE-2000/2100 型)及配套试剂测定血清空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA);以酶联免疫吸附试验检测白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。采用全自动生化分析仪(罗氏 Cobas 8000c702)检测尿液中的透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV 胶原(C-IV)水平。入院后治疗前留尿测定尿清蛋白和尿肌酐,并计算尿清蛋白/肌酐比值(ACR)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 分析数据资料。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 法;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平与炎症因子、肾纤维化指标水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 DN 发生的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 及其他影响因素对 DN 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水

平比较 与对照组相比,T2DM 组、DN 组血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平均升高($P<0.05$);与 T2DM 组相比,DN 组血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平均升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	lncRNA XIST	lncRNA MIAT
对照组	100	0.62 ± 0.28	1.00 ± 0.12
T2DM 组	100	$1.55\pm 0.41^*$	$2.15\pm 0.64^*$
DN 组	112	$2.59\pm 0.98^{* \#}$	$3.51\pm 1.46^{* \#}$
<i>F</i>		242.777	185.755
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与 T2DM 组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

2.2 各组血清相关炎症因子水平比较 与对照组相比,T2DM 组、DN 组血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 水平均升高($P<0.05$);与 T2DM 组相比,DN 组血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 水平均升高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清相关炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL- 1β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/L)
对照组	100	9.35 ± 1.59	4.26 ± 1.37	1.00 ± 0.12
T2DM 组	100	$15.83\pm 2.47^*$	$4.84\pm 2.16^*$	$1.77\pm 0.47^*$
DN 组	112	$31.18\pm 4.26^{* \#}$	$7.13\pm 2.85^{* \#}$	$2.30\pm 0.60^{* \#}$
<i>F</i>		1449.371	49.334	219.233
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与 T2DM 组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

2.3 各组肾纤维化指标水平比较 与对照组相比,T2DM 组、DN 组尿液中 HA、LN、CIV 水平均升高($P<0.05$);与 T2DM 组相比,DN 组尿液中 HA、LN、CIV 水平均升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组肾纤维化指标水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
组别	<i>n</i>	HA	LN	CIV
对照组	100	45.73 ± 6.92	115.29 ± 11.58	57.86 ± 6.95
T2DM 组	100	$70.15\pm 9.51^*$	$122.03\pm 12.11^*$	$61.00\pm 9.43^*$
DN 组	112	$109.06\pm 10.72^{* \#}$	$176.92\pm 16.49^{* \#}$	$89.99\pm 10.15^{* \#}$
<i>F</i>		1270.071	655.443	417.066
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与 T2DM 组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

2.4 DN 患者血清炎症因子、肾纤维化指标水平与 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平之间的相关性 Pearson 相关分析结果显示,DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平与炎症因子(IL- 1β 、IL-6、TNF- α)、肾纤维化指标(HA、LN、CIV)水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 DN 组与 T2DM 组一般资料比较 DN 组与 T2DM 组年龄、性别、BMI、舒张压、有吸烟史、治疗方案、WBC 及 TC、TG、LDLC、HDL-C、UA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。DN 组的 DM 病程、收缩压、hs-CRP 水平、ACR 值及 HbA1c、BUN、Scr、Cys-C 水平均高于 T2DM 组($P<0.05$)。见表 5。

表 4 DN 患者血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平与炎症因子、肾纤维化指标水平之间的相关性

指标	lncRNA XIST		lncRNA MIAT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
炎症因子				
IL-1β	0.503	<0.05	0.497	<0.05
IL-6	0.524	<0.05	0.538	<0.05
TNF-α	0.672	<0.05	0.629	<0.05
肾纤维化指标				
HA	0.516	<0.05	0.622	<0.05
LN	0.529	<0.05	0.701	<0.05
CIV	0.600	<0.05	0.635	<0.05

2.6 多因素 Logistic 回归分析 DN 发生的影响因素 将患者是否发生 DN 作为因变量(是=1,否=0),以 DN 组和 T2DM 组中 $P<0.05$ 的指标作为自变量,采用逐步后退法进行多因素 Logistic 回归分析。由于 ACR 是 DN 的诊断指标,故不再作为自变量。结果显示,HbA1c、hs-CRP、lncRNA XIST、lncRNA MIAT 水平升高均是 DN 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

2.7 血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 对 DN 的诊断价值 以患者是否发生 DN 作为状态变量(是=1,否=0),以 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 为检验变量,绘制 ROC 曲线。基于 Logistic 回归分析结果建立 4 项联合诊断模型: $\text{Logit}(P)=-0.062+0.912X_{\text{HbA1c}}+0.562X_{\text{hs-CRP}}+1.305X_{\text{lncRNA XIST}}+1.022X_{\text{lncRNA MIAT}}$ 。结果显示:血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 单项及 4 项联合诊断 DN 的 AUC 分别为 0.668、0.689、0.731、0.656、0.917,联合诊断的 AUC 大

于血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 单项诊断的 AUC($Z=6.141、7.468、5.730、6.723,P<0.001$)。见表 7。

表 5 DN 组与 T2DM 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	DN 组 (<i>n</i> =112)	T2DM 组 (<i>n</i> =100)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	64.21±10.56	62.35±11.02	1.254	0.211
性别			0.078	0.780
男	73(65.18)	67(67.00)		
女	39(34.82)	33(33.00)		
BMI(kg/m ²)	23.55±2.52	23.29±2.60	0.739	0.461
DM 病程(年)	6.73±2.40	5.74±1.55	3.521	0.001
收缩压(mmHg)	132.17±11.16	127.44±11.49	3.038	0.003
舒张压(mmHg)	82.84±9.36	80.88±8.27	1.607	0.109
有吸烟史	50(44.64)	38(38.00)	0.960	0.327
治疗方案			1.602	0.206
药物治疗	69(61.61)	53(53.00)		
胰岛素注射	53(38.39)	47(47.00)		
WBC($\times 10^9$ /L)	10.48±3.26	9.77±3.14	1.611	0.109
TC(mmol/L)	4.72±1.34	4.43±0.89	1.833	0.068
TG(mmol/L)	2.25±0.75	2.08±0.63	1.775	0.077
LDL-C(mmol/L)	2.47±0.73	2.36±0.77	1.067	0.287
HDL-C(mmol/L)	1.17±0.31	1.24±0.20	1.928	0.055
hs-CRP(mg/L)	9.10±2.05	6.24±1.51	11.450	<0.001
UA(μ mol/L)	306.51±92.45	285.76±57.63	1.934	0.054
FPG(mmol/L)	7.51±1.72	7.11±1.50	1.795	0.074
HbA1c(%)	8.16±2.09	7.08±1.23	4.516	<0.001
Scr(μ mol/L)	110.42±38.46	94.39±26.27	3.052	0.001
BUN(mmol/L)	5.59±1.27	5.24±1.12	2.117	0.035
Cys-C(μ g/L)	2.00±0.64	1.10±0.35	12.491	<0.001
ACR	117.49±31.50	56.52±14.29	18.469	<0.001

表 6 多因素 Logistic 回归分析 DN 发生的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
常数项	-0.062	0.047	1.740	—	—	—
DM 病程	0.119	0.138	0.744	0.161	1.126	0.831~1.758
收缩压	0.255	0.206	1.532	0.062	1.290	0.624~1.599
HbA1c	0.912	0.374	5.946	<0.001	2.489	1.196~5.181
hs-CRP	0.562	0.427	1.732	0.004	1.754	1.242~2.462
Scr	0.355	0.293	1.468	0.076	1.426	0.803~2.533
lncRNA XIST	1.305	0.371	12.373	<0.001	3.688	2.887~5.489
lncRNA MIAT	1.022	0.316	10.460	<0.001	2.779	2.168~4.137

注:—表示无数据。

表 7 血清 lncRNA XIST、lncRNA MIAT、HbA1c、hs-CRP 对 DN 的诊断价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
HbA1c	7.61%	57.14	77.00	0.341	0.731	0.666~0.789	<0.05
hs-CRP	7.38 mg/L	61.61	64.00	0.256	0.656	0.588~0.719	<0.05
lncRNA XIST	1.02	81.25	52.00	0.333	0.668	0.600~0.731	<0.05
lncRNA MIAT	1.95	66.96	67.00	0.340	0.689	0.622~0.751	<0.05
4 项联合	1.3*	78.57	94.00	0.726	0.917	0.871~0.950	<0.05

注:4 项联合是基于 Logistic 回归分析结果建立,* 采用 $\text{Logit}(P)$ 模式进行拟合模型生成的虚拟指标。

3 讨 论

T2DM 是一种常见的慢性终身性疾病,可导致肾脏、视网膜、神经系统等多器官病变^[8]。我国约 20%~40% 的 DM 患者合并有 DN, DN 已成为终末期肾病的主要原因。DN 的具体分子机制十分复杂,常规肾功能指标受个体差异影响较大或存在滞后性,灵敏度不足,仍需寻找高效的诊断标志物以提高诊断准确性。

近年来研究发现, lncRNA 水平与 DN 发展有一定关系^[9-10]。 lncRNA 与 miRNA、 mRNA 等主要元素组成 ceRNA 调节网络, lncRNA 的异常表达可能破坏了彼此之间的平衡, 诱导疾病的产生。 LV 等^[11] 研究发现, lncRNA XIST 通过与 miR-223-3p 和 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1/ IL-1 β 相互作用参与肾结石的形成和进展, IL-1 β 介导炎症反应和活性氧产生。 YANG 等^[12] 研究发现, 血清 lncRNA XIST 可通过 miR-93-5p 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A 从而预防 DN 的肾间质纤维化。 WANG 等^[13] 研究表明, 血清 lncRNA MIAT 作为 miR-4b-130p 的海绵基因, 增强了 DN 中的足细胞损伤和有丝分裂灾难。 上述学者论点证实血清 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT 可以作为“核酸海绵”, 通过吸附靶 miRNA 来影响基因表达及调控炎症反应和肾纤维化等病理过程的下游信号通路而参与疾病的病理机制。 本研究成果中, DN 组、 T2DM 组、 对照组的血清 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平依次下降, 且 Pearson 相关分析显示, DN 患者血清 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT 水平与炎症因子、 肾纤维化指标水平均呈正相关, 进一步说明 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT 可能是通过调控 ceRNA 网络参与 DN 的发生、 发展, 但其具体机制仍需进一步设计试验研究。 本研究多因素 Logistic 回归分析还发现, 血清 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT 水平升高是导致 DN 发生的独立危险因素, 应该是 lncRNA XIST 或 lncRNA MIAT 与 miRNA 竞争性结合靶标基因, 调控肾损伤靶基因及相关下游通路, 参与肾小管上皮细胞损伤或肾小球系膜细胞增殖和纤维化的相关过程, 进而推动 DN 的发生进程。 XU 等^[14] 研究也发现, 血清 lncRNA XIST 竞争性结合 miR-106a-5p 结合促进 RUNX 家族转录因子 1(RUNX1) 的转录, 可进一步加重 DN 小鼠的肾功能不全; ZHANG 等^[15] 研究亦表明, 血清 lncRNA MIAT 作为 miR-4a-130p 的竞争性内源海绵基因, 可调控足细胞中高糖诱发的炎症反应。 上述结果进一步证实本研究论点。

此外, 本研究还发现 HbA1c 和 hs-CRP 水平升高也是 DN 发生的危险因素。 T2DM 患者血糖控制不佳, HbA1c 水平升高加重机体炎症情况, 且血糖波动还可刺激肾系膜细胞增殖、 系膜外基质沉积增多, 故高血糖可加剧炎症反应, 促使肾脏疾病的发生^[16-17]。 杨志宏等^[18] 发现, 早期 DN 患者 hs-CRP 水平显著高于单纯 T2DM 患者, 说明 hs-CRP 水平与 DN 患者的

病情关系密切。 hs-CRP 可通过促进炎症因子释放和激活补体系统加剧炎症反应及肾组织损伤, 还能加重胰岛素抵抗, 形成“高血糖—炎症—更严重胰岛素抵抗”的恶性循环, 促进肾组织纤维化进程, 进而导致 DN 的发生、 发展^[19-21]。 本研究通过 ROC 曲线分析显示, 血清 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT、 HbA1c、 hs-CRP 单独诊断患者发生 DN 的 AUC 分别为 0. 668、 0. 689、 0. 731、 0. 656, 进一步基于 Logistic 回归分析结果建立 4 项联合模型, 其诊断 AUC 为 0. 917, 4 项指标联合的诊断效能更高, 说明 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT 辅助临床常规指标能进一步提高其诊断价值。

综上所述, DN 患者血清中 lncRNA XIST 和 lncRNA MIAT 水平升高, 是 DN 发生的独立危险因素, 血清 lncRNA XIST、 lncRNA MIAT、 HbA1c、 hs-CRP 联合诊断 DN 的价值高。 本研究不足之处在于, 本研究是单中心研究、 样本量较小, 限制了研究结果的普适性, 需扩大样本量做进一步的研究。

参考文献

- [1] 石杰, 高艳均, 王倩. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 228-231.
- [2] REN H, WANG Q. Non-Coding RNA and diabetic kidney disease[J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(4): 553-567.
- [3] LV J R, WU Y, MAI Y F, et al. Noncoding RNAs in diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers, and therapy[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3960857.
- [4] CHENG Q, WANG L. LncRNA XIST serves as a ceRNA to regulate the expression of ASF1A, BRWD1M, and PFKFB2 in kidney transplant acute kidney injury via sponging hsa-miR-212-3p and hsa-miR-122-5p[J]. Cell Cycle, 2020, 19(3): 290-299.
- [5] WANG L, WANG H, LUO Y, et al. Role of LncRNA MIAT in Diabetic Complications[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(13): 1716-1725.
- [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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 3-7.
- [8] FASELIS C, KATSIMARDOU A, IMPRIALOS K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(2): 117-124.
- [9] LI X, LU L H, HOU W T, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(2): 163-172.
- [10] GU Y Y, LU F H, HUANG X R, et al. Non-Coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 583528.
- [11] LV P, LIU H R, YE T, et al. XIST inhibition attenuates Calcium oxalate Nephrocalcinosis-Induced renal inflammation and oxidative injury via the miR-223/NLRP3 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1676152.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.022

G-菌血流感染患者循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸与 PCT、CRP、内毒素的相关性及对脓毒症的预测价值*

李攀¹, 段红茹¹, 陈芳¹, 姚伟莉², 王威^{1△}
1. 河北省保定市第一中心医院医学检验科, 河北保定 071000; 2. 河北省保定市
第二中心医院检验科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨 G-菌血流感染患者循环可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)、乳酸与降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、内毒素的相关性及对脓毒症的预测价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月河北省保定市第一中心医院 ICU 收治的 115 例 G-菌血流感染患者作为研究对象, 根据是否发生脓毒症分为脓毒症组、非脓毒症组。比较 2 组治疗前循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸水平与血清 PCT、CRP、内毒素水平, 采用 Pearson 相关分析 G-菌血流感染脓毒症患者血清循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸、PCT、CRP、内毒素水平相关性, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸、PCT、CRP、内毒素、sCD14-ST+G6PD+乳酸、PCT+CRP+内毒素预测脓毒症的价值。结果 脓毒症组纳入 52 例, 非脓毒症组纳入 63 例。脓毒症组循环 sCD14-ST、乳酸、PCT、CRP、内毒素水平均高于非脓毒症组, G6PD 水平低于非脓毒症组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, G-菌血流感染脓毒症患者血清循环 sCD14-ST 水平与 PCT、CRP、内毒素水平均呈正相关($r=0.780, 0.721, 0.737, P<0.001$), 乳酸水平与 PCT、CRP、内毒素水平均呈正相关($r=0.790, 0.811, 0.818, P<0.001$), 循环 G6PD 水平与 PCT、CRP、内毒素水平呈负相关($r=-0.789, -0.831, -0.778, P<0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸与 PCT、CRP、内毒素单独预测脓毒症曲线下面积(AUC)均 >0.7 , 有一定的预测价值, 其中 sCD14-ST 的 AUC 最大, G6PD、乳酸的 AUC 与传统指标 PCT、CRP、内毒素的 AUC 相近。sCD14-ST+G6PD+乳酸联合预测脓毒症的 AUC 为 0.950; PCT+CRP+内毒素联合预测脓毒症的 AUC 为 0.874。sCD14-ST+G6PD+乳酸联合预测脓毒症的 AUC 高于 sCD14-ST、G6PD、乳酸单独预测的 AUC($Z=2.305, 3.264, 3.264, P=0.035, 0.018, 0.018$); PCT+CRP+内毒素联合预测脓毒症的 AUC 大于 PCT、CRP、内毒素单独预测的 AUC($Z=1.975, 2.005, 2.004, P=0.046, 0.038, 0.039$); sCD14-ST+G6PD+乳酸联合预测脓毒症的 AUC 大于 PCT+CRP+内毒素联合预测的 AUC($Z=1.966, P=0.049$)。结论 循环 sCD14-ST、G6PD、乳酸与 G-菌血流感染患者 PCT、CRP、内毒素相关, sCD14-ST+G6PD+乳酸对并发脓毒症的预警能力高于传统指标联合, 在缺乏有效的预测手段时, 有望为早期预测脓毒症的高风险人群提供重要的参考信息。

关键词: 溶性白细胞分化抗原 14 亚型; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 乳酸; G-菌血流感染; 降钙素原; C 反应蛋白; 内毒素; 相关性; 脓毒症

中图法分类号: R459.7; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2025)10-1410-06

Correlation of circulating sCD14-ST, G6PD and lactate with PCT, CRP and endotoxin in patients with G-bacterial bloodstream infection and their predictive value for sepsis*

LI Pan¹, DUAN Hongru¹, CHEN Fang¹, YAO Weili², WANG Wei^{1△}

1. Department of Medical Laboratory, the First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of circulating soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype (sCD14-ST), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and lactate with procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and endotoxin in patients with G-bacteria bloodstream infection and their predictive value for sepsis. **Methods** A total of 115 patients with G-bacteria bloodstream infection admitted to ICU of Baoding First Central Hospital of Hebei Province from January 2022 to March 2024 were selected as the re-

* 基金项目: 河北省重点研发计划项目(20210302218D); 河北省保定市科技计划项目(2141ZF258)。

作者简介: 李攀, 男, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 540624913@qq.com。