

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.12.011

糖尿病肾病患者血清 SOCS2、ZNR3 水平及其与病情严重程度及预后的关系*

朱 丽¹, 卢一思¹, 于广杰²

黑龙江省大庆市龙南医院乘风院区; 1. 检验科; 2. 肾内科, 黑龙江大庆 163411

摘要:目的 探讨糖尿病(DM)肾病(DN)患者血清细胞因子信号转导抑制因子 2(SOCS2)、锌指环指蛋白 3(ZNR3)水平及其与病情严重程度及预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月该院乘风院区收治的 196 例 DM 患者作为研究对象,将其中 102 例 DN 患者作为 DN 组,94 例单纯 DM 患者作为 DM 组。另选取同期该院 100 例健康体检者作为对照组。比较 DN 组、DM 组和对照组血清 SOCS2、ZNR3 mRNA 水平。采用 Spearman 相关分析 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNR3 mRNA 水平与肾脏病理损伤程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素。结果 DM 组、DN 组血清 SOCS2 mRNA 水平均明显低于对照组,且 DN 组血清 SOCS2 mRNA 水平明显低于 DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);DM 组、DN 组血清 ZNR3 mRNA 水平均明显高于对照组,且 DN 组 ZNR3 mRNA 水平明显高于 DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,DN 患者 SOCS2 mRNA 水平与肾小球分级、间质炎症、肾小管萎缩(IFTA)评分均呈负相关($r_s = -0.676, -0.619, -0.589, P < 0.05$);ZNR3 mRNA 水平与肾小球分级、间质炎症、IFTA 评分均呈正相关($r_s = 0.637, 0.595, 0.674, P < 0.05$)。预后不良组肌酐(Scr)、ZNR3 mRNA 水平均高于预后良好组,肾小球滤过率(eGFR)、SOCS2 mRNA 水平均低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,Scr、ZNR3 mRNA 水平升高,eGFR、SOCS2 mRNA 水平降低均是 DN 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 DN 患者血清 SOCS2 mRNA 水平随病情进展降低,ZNR3 mRNA 水平随病情进展升高。ZNR3 mRNA 水平升高及 SOCS2 mRNA 水平降低均是 DN 患者预后不良的独立危险因素。

关键词:糖尿病; 糖尿病肾病; 细胞因子信号转导抑制因子 2; 锌指环指蛋白 3; 病情严重程度; 预后

中图分类号:R587.1;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)12-1638-07

Serum SOCS2 and ZNR3 levels in patients with diabetic nephropathy and their relationship with disease severity and prognosis*

ZHU Li¹, LU Yisi¹, YU Guangjie²

1. Department of Clinical laboratory; 2. Department of Nephrology, Chengfeng Campus of Longnan Hospital, Daqing City, Daqing, Heilongjiang 163411, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of suppressor of cytokine signaling 2(SOCS2) and zinc ring finger protein 3(ZNR3) in patients with diabetic nephropathy (DN) and their relationship with disease severity and prognosis. **Methods** A total of 196 patients with DM admitted to the Chengfeng campus of the hospital from January 2021 to June 2023 were selected as the research objects, including 102 patients with DN as the DN group and 94 patients with simple DM as the DM group. At the same time, 100 healthy people were selected as the control group. The levels of SOCS2 and ZNR3 mRNA in DN group, DM group and control group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum SOCS2 mRNA and ZNR3 mRNA levels and the degree of renal pathological injury in DN patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in DN patients. **Results** The serum level of SOCS2 mRNA in DM group and DN group was significantly lower than that in control group, and the serum level of SOCS2 mRNA in DN group was significantly lower than that in DM group ($P < 0.05$). The serum level of ZNR3 mRNA in DM group and DN group was significantly higher than that in control group, and the level of ZNR3 mRNA in DN group was significantly higher than that in

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研课题(20210909040376)。

作者简介:朱丽,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。

DM group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the level of SOCS2 mRNA in DN patients was negatively correlated with glomerular grade, interstitial inflammation and tubular atrophy (IFTA) score ($r_s = -0.676, -0.619, -0.589, P < 0.05$). The level of ZNRF3 mRNA was positively correlated with glomerular grade, interstitial inflammation and IFTA score ($r_s = 0.637, 0.595, 0.674, P < 0.05$). The levels of serum creatinine (SCr) and ZNRF3 mRNA in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the levels of glomerular filtration rate (eGFR) and SOCS2 mRNA were lower than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased SCr and ZNRF3 mRNA levels and decreased eGFR and SOCS2 mRNA levels were independent risk factors for poor prognosis in DN patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum SOCS2 mRNA decreased and ZNRF3 mRNA increased with the disease progression in DN patients. Increased ZNRF3 mRNA level and decreased SOCS2 mRNA level are independent risk factors for poor prognosis in DN patients.

Key words: diabetes mellitus; diabetic nephropathy; suppressor of cytokine signaling 2; zinc finger ring finger protein 3; severity of disease; prognosis

糖尿病(DM)肾病(DN)作为DM常见且严重的微血管并发症之一,其发病率呈逐年上升趋势,DN会导致肾组织损伤和功能下降,加速肾脏的衰老过程,最终可能导致终末期肾病(ESRD),严重影响患者的健康和预后^[1-2]。目前,DN的发病机制尚未完全明确,临床诊治也面临诸多挑战。近年来,免疫学和分子生物学迅速发展,使越来越多的研究聚焦于细胞因子和信号通路在DN发生和发展中的作用。细胞因子信号转导抑制因子2(SOCS2)具有负调控作用,可以降低炎症因子水平,减轻肾小球肥大、炎症反应和纤维化,其主要通过酪氨酸蛋白激酶/信号转导与转录活化因子(JAK/STAT)途径起作用^[3-4]。锌指环指蛋白3(ZNRF3)编码E3泛素连接酶,抑制Wnt/ β -catenin途径,参与细胞代谢、应激反应和损伤修复等过程^[5-6]。然而,SOCS2和ZNRF3在DN中的水平及其与病情严重程度及预后的关系尚不清楚。因此,本研究探讨了血清SOCS2 mRNA、ZNRF3 mRNA水平与DN患者病情严重程度及预后的关系,以期为DN的早期诊断、病情评估及治疗策略的优化提供新的靶点和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年6月该院乘风院区收治的196例DM患者作为研究对象,将

其中102例DN患者作为DN组,平均DM病程(10.68 ± 2.09)年;94例单纯DM患者作为DM组,平均DM病程(11.25 ± 2.36)年。纳入标准:(1)DM组和DN组符合美国糖尿病协会的2型糖尿病诊断标准^[7];(2)DN组入院48h内经肾病理活检确诊为DN,肾病理活检时具备完善血常规数据;(3)年龄 > 18 岁;(4)病程 > 5 年;(5)临床资料完整;(6)DM组无糖尿病相关并发症。排除标准:(1)有DM急性并发症;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并急、慢性肾小球肾炎、肾小管疾病等其他肾脏疾病;(4)短期内出现大量蛋白尿、血尿;(5)伴有严重心、肝功能障碍;(6)有精神疾病或认知功能障碍。另选取同期本院100例健康体检者作为对照组。对照组各项肾脏有关检验和影像学检查指标均处于正常范围,无糖尿病病史,无心血管疾病、恶性肿瘤、肝功能异常及其他肾脏疾病。DN组、DM组和对照组性别、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20201037)。

表1 DN组、DM组和对照组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
		男	女				
对照组	100	56(56.00)	44(44.00)	55.72 \pm 9.38	23.23 \pm 1.36	120.67 \pm 11.82	79.89 \pm 5.06
DM组	94	53(56.38)	41(43.62)	56.25 \pm 9.66	23.34 \pm 1.42	120.49 \pm 11.76	80.21 \pm 5.03
DN组	102	59(57.84)	43(42.16)	56.87 \pm 10.01	23.61 \pm 1.39	121.02 \pm 12.03	80.33 \pm 5.11
χ^2/F		5.214		0.357	1.999	0.051	0.202
P		0.074		0.700	0.137	0.950	0.817

续表 1 DN 组、DM 组 and 对照组一般资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	100	3.00±0.86	1.22±0.34	4.49±1.17	2.00±0.71
DM 组	94	3.06±0.91	1.19±0.31	4.38±1.09	1.91±0.69
DN 组	102	3.04±0.88	1.16±0.32	4.27±1.15	1.84±0.67
χ^2/F		0.117	0.867	0.943	1.363
<i>P</i>		0.890	0.421	0.391	0.258

1.2 仪器与试剂 离心机(德国艾本德股份公司)、罗氏 COBAS702 全自动生化分析仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司]、ABI7500 型实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(美国应用生物系统公司)、超微量紫外分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司)、光学显微镜(奥林巴斯公司)、Trizol 试剂(上海齐源生物科技有限公司)、酶联免疫吸附试验试剂盒(武汉艾迪抗生物科技有限公司)、SYBR[®] Prime-Script[™] qRT-PCR 试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集所有患者入院 24 h 内、体检者健康体检当天空腹静脉血 4 mL, 室温静置 30 min, 以 3 000 r/min 离心 10 min 得到血清, 置于 -80 °C 冰箱保存待检。另收集所有患者尿液用于 24 h 尿蛋白检测。

1.3.2 肾脏病理损伤程度评估 所有 DN 患者入院 48 h 内在超声或 CT 引导下确定穿刺位置后进行穿刺, 取出少量肾组织。肾组织取出后立刻用 10% 中性甲醛固定液固定, 之后进行包埋、切片。在光镜下对

肾组织标本进行观察, 评估所有患者肾小球分级、间质炎症、肾小管萎缩(IFTA)评分。肾小球分级: I 级为单纯肾小球基底膜增厚, II 级为系膜基质增宽, III 级为结节性硬化, IV 级为晚期 DM 肾小球硬化; 间质炎症: 0 分为无间质炎症, 1 分为有与 IFTA 相关的炎性浸润, 2 分为在 IFTA 区域以外存在炎性浸润; IFTA 评分: 0 分为无 IFTA, 1 分为病变程度 < 25%, 2 分为病变程度 25%~50%, 3 分为病变程度 > 50%。

1.3.3 临床资料收集 收集所有 DN 患者临床资料, 包括 DM 病程、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、24 h 尿蛋白、肾小球滤过率(eGFR)等。

1.3.4 血清 SOCS2 mRNA、ZNR3 mRNA 水平检测 采用 Trizol 试剂提取血清中总 RNA, 使用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 再进行 qRT-PCR。反应条件为 95 °C 5 min, 然后 40 个循环, 每个循环 95 °C 15 s, 60 °C 60 s。采用 2^{- $\Delta\Delta Ct$} 法计算 SOCS2 mRNA、ZNR3 mRNA 水平, 以 β -actin 为内参。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成, 引物序列见表 2。

表 2 引物序列

引物名称	正向	反向
SOCS2	5'-GGATAAGCGGACAGGTCCAGAAG-3'	5'-CAGAGATGGTGCTGACGTGTAGAG-3'
ZNR3	5'-CATCGTCAACAAGCAGAAAAGTG-3'	5'-GGAGACCACGACGAAGAAAG-3'
β -actin	5'-TTTTCGCCCTTAGCGTGAAGA-3'	5'-GAGGCAGTCAATTTGCG-3'

1.3.5 随访及观察终点 通过门诊复查或电话形式对 DN 患者进行随访, 记录患者生存情况及不良事件(如心血管事件、肾衰竭等)发生情况。随访截止日期为 2024 年 3 月。将随访期间出现死亡或发展为 ESRD 的 DN 患者纳入预后不良组, 存活且未发展为 ESRD 的 DN 患者纳入预后良好组。ESRD 为开始接受透析治疗或 eGFR \leq 15 mL/(min · 1.73 m²)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验。采用 Spearman 相关分析 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、

ZNR3 mRNA 水平与肾脏病理损伤程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、DM 组和 DN 组血清 SOCS2 mRNA、ZNR3 mRNA 水平比较 DM 组、DN 组血清 SOCS2 mRNA 水平明显低于对照组, 且 DN 组 SOCS2 mRNA 水平明显低于 DM 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DM 组、DN 组血清 ZNR3 mRNA 水平均明显高于对照组, 且 DN 组 ZNR3 mRNA 水平明显高于 DM 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 不同临床特征 DN 患者 SOCS2 mRNA、ZNR3

mRNA 水平比较 不同 SCr、eGFR 水平 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同 DM 病程、HbA1c、FBG、24 h 尿蛋白水平 DN 患者 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.3 不同肾脏病理损伤程度 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较 不同肾小球分级、间质炎症、IFTA 评分 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平与肾脏病理损伤程度的相关性 Spearman 相关分析结果显示, DN 患者 SOCS2 mRNA 水平与肾小

球分级、间质炎症、IFTA 评分均呈负相关($P < 0.05$);ZNRf3 mRNA 水平与肾小球分级、间质炎症、IFTA 评分均呈正相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 3 对照组、DM 组和 DN 组血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOCS2 mRNA	ZNRf3 mRNA
对照组	100	1.10 ± 0.29	1.09 ± 0.28
DM 组	94	0.81 ± 0.24*	1.39 ± 0.32*
DN 组	102	0.72 ± 0.21*#	1.55 ± 0.39*#
F		63.886	49.267
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$ 。

表 4 不同临床特征 DN 患者 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	SOCS2 mRNA	t	P	ZNRf3 mRNA	t	P
DM 病程(年)			1.953	0.054		1.866	0.065
<10	54	0.82 ± 0.25			1.46 ± 0.42		
≥10	48	0.68 ± 0.19			1.63 ± 0.50		
HbA1c(%)			1.835	0.070		1.782	0.078
<9	44	0.79 ± 0.24			1.49 ± 0.43		
≥9	58	0.71 ± 0.20			1.66 ± 0.51		
FBG(mmol/L)			1.960	0.053		1.883	0.063
<8	42	0.76 ± 0.22			1.47 ± 0.42		
≥8	60	0.68 ± 0.19			1.65 ± 0.51		
SCr(μmol/L)			3.746	<0.001		3.396	<0.001
<150	47	0.80 ± 0.25			1.41 ± 0.39		
≥150	55	0.64 ± 0.18			1.74 ± 0.56		
24 h 尿蛋白(g/24 h)			1.910	0.059		1.727	0.087
<3	40	0.76 ± 0.23			1.51 ± 0.47		
≥3	62	0.68 ± 0.19			1.69 ± 0.54		
eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]			5.263	<0.001		3.884	<0.001
<60	37	0.81 ± 0.23			1.36 ± 0.35		
≥60	65	0.60 ± 0.17			1.75 ± 0.55		

表 5 不同肾脏病理损伤程度 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNRf3 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肾脏病理损伤程度	n	SOCS2 mRNA	F	P	ZNRf3 mRNA	F	P
肾小球分级(级)			6.703	0.004		4.634	0.005
I	29	0.81 ± 0.25			1.38 ± 0.37		
II	27	0.77 ± 0.22			1.42 ± 0.38		
III	22	0.63 ± 0.18*			1.68 ± 0.47		
IV	24	0.59 ± 0.14*#			1.76 ± 0.55*#		
间质炎症(分)			7.516	<0.001		5.871	0.004
0	32	0.80 ± 0.24			1.39 ± 0.37		
1	36	0.74 ± 0.20			1.52 ± 0.46		
2	34	0.61 ± 0.17*#			1.77 ± 0.53*		

续表 5 不同肾脏病理损伤程度 DN 患者血清 SOCS2 mRNA、ZNF3 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肾脏病理损伤程度	n	SOCS2 mRNA	F	P	ZNF3 mRNA	F	P
IFTA 评分(分)			6.294	<0.001		5.649	0.001
0	24	0.82±0.26			1.33±0.32		
1	29	0.76±0.22			1.41±0.36		
2	26	0.65±0.19*			1.67±0.48*		
3	23	0.58±0.16*#			1.76±0.53*#		

注:与肾小球分级 I 级比较,* $P < 0.05$,与肾小球分级 II 级比较,# $P < 0.05$,与肾小球分级 III 级比较, $\Delta P < 0.05$;与间质炎症 0 分比较,* $P < 0.05$,与间质炎症 1 分比较,# $P < 0.05$;与 IFTA 评分 0 分比较,* $P < 0.05$,与 IFTA 评分 1 分比较,# $P < 0.05$,与 IFTA 评分 2 分比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 6 血清 SOCS2 mRNA、ZNF3 mRNA 水平与 DN 患者肾脏病理损伤程度的相关性

肾脏病理损伤程度	SOCS2 mRNA		ZNF3 mRNA	
	r_s	P	r_s	P
肾小球分级	-0.676	<0.001	0.637	<0.001
间质炎症	-0.619	<0.001	0.595	<0.001
IFTA 评分	-0.589	<0.001	0.674	<0.001

2.5 预后不良组和预后良好组临床资料及实验室指标水平比较 预后不良组 45 例,预后良好组 57 例。预后不良组 SCr、ZNF3 mRNA 水平均高于预后良好组,eGFR、SOCS2 mRNA 水平均低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组和预后良好组性别、年龄等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 预后不良组和预后良好组临床资料及实验室指标水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	DM 病程(年)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
		男	女						
预后不良组	45	30(66.67)	15(33.33)	57.65±9.62	11.12±2.13	121.22±12.06	80.62±5.05	3.12±1.03	1.13±0.29
预后良好组	57	29(50.88)	28(49.12)	55.28±9.16	9.98±2.08	120.31±11.89	79.13±4.98	2.92±0.83	1.17±0.33
$\chi^2/t/Z$			2.571	1.269	1.837	0.381	1.491	1.086	-0.641
P			0.109	0.207	0.069	0.704	0.139	0.280	0.523

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	24 h 尿蛋白(g/24h)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]
预后不良组	45	4.56±1.23	1.90±0.71	9.26±1.04	8.43±1.01	168.56±32.16	3.11±0.96	26.73±7.81
预后良好组	57	4.19±1.19	1.78±0.62	8.96±0.98	8.06±0.92	143.56±28.01	2.78±0.88	65.56±14.18
$\chi^2/t/Z$		1.536	0.910	1.494	1.931	4.192	1.806	-14.785
P		0.128	0.365	0.138	0.056	<0.001	0.074	<0.001

组别	n	肾小球分级(级)				间质炎症(分)		
		I	II	III	IV	0	1	2
预后不良组	45	9(20.00)	12(26.67)	13(28.89)	11(24.44)	11(24.44)	15(33.33)	19(42.22)
预后良好组	57	20(35.09)	15(26.32)	9(15.79)	13(22.81)	21(36.84)	21(36.84)	15(26.32)
$\chi^2/t/Z$			-1.439				-1.759	
P			0.150				0.079	

组别	n	IFTA 评分(分)				SOCS2 mRNA	ZNF3 mRNA
		0	1	2	3		
预后不良组	45	8(17.78)	12(26.67)	13(28.89)	12(26.67)	0.62±0.18	1.73±0.51
预后良好组	57	16(28.07)	17(29.82)	13(22.81)	11(19.30)	0.81±0.27	1.41±0.38
$\chi^2/t/Z$				-1.442		-4.06	3.631
P				0.149		<0.001	<0.001

2.6 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素 以 DN 患者预后情况(预后良好=0,预后

不良=1)作为因变量,SCr、eGFR、SOCS2 mRNA、ZNF3 mRNA(均原值输入)作为自变量进行多因素

Logistic 回归分析,结果显示,SCr、ZNR3 mRNA 水平升高,eGFR、SOCS2 mRNA 水平降低均是 DN 患

者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 8。

表 8 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
SCr	0.782	0.338	5.353	2.186(1.346~3.021)	<0.001
eGFR	-0.697	0.234	8.872	0.498(0.125~0.893)	<0.001
SOCS2 mRNA	-0.869	0.242	12.895	0.419(0.131~0.865)	<0.001
ZNR3 mRNA	0.853	0.267	10.206	2.347(1.468~3.293)	<0.001

3 讨 论

长期高血糖会导致肾脏氧化应激增加、炎症反应激活、细胞因子分泌异常等一系列病理生理变化,进而损伤肾脏的结构和功能^[8]。DN 主要病理特征包括肾小球肥大、肾小球硬化、肾小管间质纤维化等^[9]。SOCS2 作为一种细胞因子信号转导抑制因子,能够通过抑制细胞因子信号通路的激活发挥抗炎、抗纤维化等功效^[10]。ZNR3 属于一种 E3 泛素连接酶,能够通过推动靶蛋白的泛素化降解参与细胞的多种生理过程^[11]。本研究探讨了血清 SOCS2 mRNA、ZNR3 mRNA 水平与 DN 患者病情严重程度及预后的关系,以期对 DN 的诊断和预后评估提供新依据。

SOCS2 通过 Janus 激酶/信号转导和转录激活途径可调节葡萄糖输出和肝脏糖异生^[12-13]。有研究表明,SOCS2 过表达减弱了 DN 和高糖刺激的足细胞凋亡,抑制了炎症细胞因子表达,并且使 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路失活^[14]。另有研究显示,SOCS2 在 DN 肾组织的肾小管上皮细胞间质转分化过程中发挥重要作用^[15]。本研究结果显示, DN 组血清 SOCS2 mRNA 水平明显低于对照组,并且血清 SOCS2 mRNA 水平与 DN 患者病情严重程度呈负相关,提示血清 SOCS2 mRNA 水平与 DN 的发生和发展密切相关。DN 患者血清 SOCS2 mRNA 水平降低或许会导致细胞因子信号通路过度激活,推动炎症反应和纤维化进程,进而加重肾脏损伤。据文献报道,SOCS2 过表达增强了癌症易感性候选物 2 对细胞凋亡、炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β]释放和纤维化的抑制,缓解了 DN 的病情进展^[4]。本研究中 DN 患者 SOCS2 mRNA 水平与肾小球分级、间质炎症、IFTA 评分均呈负相关,说明 SOCS2 mRNA 水平越低, DN 患者病情越严重。DN 患者肾脏局部存在慢性炎症反应,SOCS2 mRNA 水平降低可能导致炎症反应加剧。SOCS2 可能参与了调节巨噬细胞极化,当 SOCS2 mRNA 水平降低时,巨噬细胞可能更多地向 M1 型极化,释放大量炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 β 等,加重肾脏间质炎症反应,进而促进肾脏损伤进展^[16]。此外,本研究结果显示,血清 SOCS2 mRNA 水平较低的 DN 患者预后不良发生率明

显高于血清 SOCS2 mRNA 水平较高的患者,说明血清 SOCS2 mRNA 水平较低的 DN 患者预后较差,提示 SOCS2 mRNA 可能是 DN 患者预后的一项潜在预测指标。因此,对于血清 SOCS2 mRNA 水平稍低的 DN 患者应加强随访和调整治疗方案,密切关注其病情变化,以改善其预后。

DN 中 ZNR3 的作用机制尚未完全明确,但有研究表明,ZNR3 可能调节肾小管上皮细胞的代谢和功能,还可能参与调节肾脏的炎症反应和免疫应答^[17]。本研究结果显示, DM 组和 DN 组 ZNR3 mRNA 水平均高于对照组,且 DN 组 ZNR3 mRNA 水平明显高于 DM 组。DN 组血清 ZNR3 mRNA 水平与肾小球分级、间质炎症、IFTA 评分均呈正相关,表明 ZNR3 mRNA 水平越高, DN 患者病情越严重。ZNR3 mRNA 水平升高可能会扰乱细胞内的氧化还原状态,导致肾脏细胞内活性氧(ROS)生成增加。过量的 ROS 可引起细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤,从而损害肾脏细胞的结构和功能^[18]。氧化应激还可激活一系列炎症信号通路,与炎症反应相互作用,加重肾脏损伤。另外,ZNR3 mRNA 水平升高还可能导致 Wnt 信号通路异常激活,使肾脏细胞的增殖、分化异常^[19]。本研究结果显示,血清 ZNR3 mRNA 水平升高还与 DN 患者的预后不良有关,说明血清 ZNR3 mRNA 水平不但能够反映 DN 患者的病情严重程度,对预后评估也具有一定价值。

综上所述,血清 SOCS2 mRNA 水平降低、ZNR3 mRNA 水平升高与 DN 患者病情严重程度及预后不良均密切相关,可作为评估 DN 患者病情严重程度和预后的潜在生物学标志物。然而,本研究样本量较小,未来需要开展更大规模、更长期的前瞻性研究进一步验证,并深入探讨血清 SOCS2、ZNR3 在 DN 发生和发展中的作用机制,有助于为 DN 的防治提供新的靶点和依据。

参 考 文 献

[1] LIU L X, CHEN Y M, LI X, et al. Therapeutic potential: the role of mesenchymal stem cells from diverse sources and their derived exosomes in diabetic nephropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 175: 116672.

- [2] YU S, LI Y, LU X, et al. The regulatory role of miRNA and lncRNA on autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Cell Signal*, 2024, 118: 111144.
- [3] LEAR T B, MCKELVEY A C, EVANKOVICH J W, et al. KIAA0317 regulates pulmonary inflammation through SOCS2 degradation[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(19): 129110.
- [4] MIN X Q, XIE Y. LncRNA CASC2 alleviates the progression of diabetic nephropathy by regulating the miR-144/SOCS2 signalling axis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(6): 837-849.
- [5] LIU M, ZHAO H, PENG S, et al. Comprehensive analysis of zinc and ring finger 3 in prognostic value and pan-cancer immunity[J]. *FASEB J*, 2024, 38(5): e23523.
- [6] BRONDANI V B, LACOMBE A M F, MARIANI B M D P, et al. Low protein expression of both ATRX and ZNRF3 as novel negative prognostic markers of adult adrenocortical carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1238.
- [7] DOYLE D K, CHAMBERLAIN J J, SHUBROOK J H, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: synopsis of the 2020 American diabetes association's standards of medical care in diabetes clinical guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(10): 813-821.
- [8] WILKENING A, KRAPPE J, MÜHE A M, et al. C-C chemokine receptor type 2 mediates glomerular injury and interstitial fibrosis in focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(2): 227-239.
- [9] 程海荣, 葛少莉, 颜妍. 血清 SDC4、sOX40L 水平与糖尿病肾病患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(4): 480-483.
- [10] LI S, HAN S, JIN K, et al. SOCS2 suppresses inflammation and apoptosis during NASH progression through limiting NF- κ B activation in macrophages[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4165-4175.
- [11] KIM M, REINHARD C, NIEHRS C. A MET-PTPRK kinase-phosphatase rheostat controls ZNRF3 and Wnt signaling[J]. *Elife*, 2021, 10: e70885.
- [12] ZHANG X, ZHUANG Y, QIN T, et al. Suppressor of cytokine signalling-2 controls hepatic gluconeogenesis and hyperglycemia by modulating JAK2/STAT5 signalling pathway[J]. *Metabolism*, 2021, 122: 154823.
- [13] PAN J, TONG R, DENG Q, et al. The effect of SOCS2 Polymorphisms on type 2 diabetes mellitus susceptibility and diabetic complications in the chinese han population [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2022, 15: 65-79.
- [14] YANG S X, ZHANG J W, WANG S Y, et al. SOCS2 overexpression alleviates diabetic nephropathy in rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91185-91198.
- [15] 孙翼, 高永棣, 董蓉, 等. SOCS2 在 1 型糖尿病肾病肾小管上皮细胞间质转分化中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(19): 2391-2395.
- [16] XIAN X, CAI L L, LI Y, et al. Neuron secrete exosomes containing miR-9-5p to promote polarization of M1 microglia in depression[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 122.
- [17] JIANG M, MO R, LIU C, et al. Expression of circ_0000190 sponges miR-382-5p to suppress cell proliferation and motility and promote cell death by targeting ZNRF3 in gastric cancer [J]. *J Biochem*, 2022, 20: mvac062.
- [18] IRAZABAL M V, TORRES V E. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1342.
- [19] KSCHONSAK Y T, GAO X, MILLER S E, et al. Potent and selective binders of the E3 ubiquitin ligase ZNRF3 stimulate Wnt signaling and intestinal organoid growth [J]. *Cell Chem Biol*, 2024, 31(6): 1176-1187.

(收稿日期: 2024-10-11 修回日期: 2025-03-06)

(上接第 1637 页)

- [14] JING J, WANG W T, CHANG Y, et al. Comparison of efficacy between thrombelastography and conventional coagulation tests and analysis of their correlation for patients with abnormal coagulation function[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 28(2): 629-635.
- [15] RYU J C, BAE J H, HA S H, et al. Hypercoagulability on thrombelastography can predict the functional outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(12): 1180-1186.
- [16] SHI Z, ZHENG W C, FU X L, et al. Hypercoagulation on thrombelastography predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(3/4): 125-131.
- [17] SINGH T, HASAN M, GAULE T G, et al. Exploiting the molecular properties of fibrinogen to control bleeding following vascular injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1336.
- [18] ZHAO F, YU P, LV X, et al. Value of thrombelastography combined with anticoagulant detection in patients over 60 years of age with cardiovascular or cerebrovascular disease[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5): 5407-5416.
- [19] MEIER K, SAENZ D M, TORRES G L, et al. Thrombelastography suggests hypercoagulability in patients with renal dysfunction and intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1350-1356.
- [20] WISNIEWSKI A, KARZMARSKA-WODZKA A, SIKORA J, et al. Hypercoagulability as measured by thrombelastography may be associated with the size of acute ischemic infarct-a pilot study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 712.

(收稿日期: 2024-10-15 修回日期: 2025-03-06)