

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.020

miRNA-21 水平变化在妊娠期糖尿病患者中的应用价值

左显波

河南省南阳市第一人民医院检验科,河南南阳 473000

摘要:**目的** 探讨微小核糖核酸(miRNA)-21 水平变化在妊娠期糖尿病患者中的应用价值。**方法** 选择 2018 年 2 月至 2020 年 1 月于该院接受治疗的 78 例妊娠期糖尿病患者纳入试验组,另选取同期于该院进行产检的年龄、孕周与试验组相近的健康孕妇 80 例作为对照组。检测两组受试者入组后第 1、3、5 天的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及 miRNA-21 水平。**结果** 试验组 FBG、HbA1c 及 miRNA-21 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,试验组的 miRNA-21 水平与 FBG、HbA1c 呈正相关性($r=0.782,0.618,P<0.05$)。**结论** 妊娠期糖尿病患者的 miRNA-21 水平相比健康孕妇明显升高,miRNA-21 水平与 FBG、HbA1c 呈正相关。孕期动态监测 miRNA-21 水平在一定程度上可预测妊娠期糖尿病是否发生。

关键词:微小核糖核酸-21; 妊娠期糖尿病; 孕妇; 临床价值

中图法分类号:R714.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)11-1522-03

Application value of miRNA-21 level change in patients with gestational diabetes mellitus

ZUO Xianbo

Department of Clinical Laboratory, Nanyang Municipal First People's Hospital,
Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To investigate the application value of microRNA-21 (miRNA-21) level change in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Seventy-eight patients with GDM receiving the treatment in this hospital from February 2018 to January 2020 were selected and included in the experimental group. Other 80 healthy pregnant women undergoing the antenatal care with the age and gestational weeks in accord with the experimental group were selected as the control group. FBG, HbA1c and miRNA-21 levels on 1, 3, 5 d after entering the group in the subjects of the two groups were detected. **Results** The levels of FBG, HbA1c and miRNA-21 in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis results showed that the level of miRNA-21 in the experimental group was positively correlated with the levels of FBG and HbA1c ($r=0.782, 0.618, P<0.05$). **Conclusion** The level of miRNA-21 in the patients with GDM is significantly increased compared with the healthy pregnant women, and the miRNA-21 level is positively correlated with the FBG and HbA1c levels. The dynamic monitoring of miRNA-21 level during pregnancy could predict the occurrence of GDM to a certain extent.

Key words: microRNA-21; gestational diabetes mellitus; pregnant woman; clinical value

妊娠期糖尿病是女性妊娠期常见的内科并发症之一,不仅会引起妊娠高血压、先兆子痫、胎膜早破等一系列疾病的发生,还会增加新生儿高胆红素血症、低钙血症的发病风险,对孕产妇、胎儿及新生儿造成不容忽视的健康风险^[1]。相关资料显示,妊娠期糖尿病是一种由饮食习惯、遗传因素、生活环境等共同导致的多因素疾病,具体发病机制尚未明确^[2]。微小核糖核酸(miRNA)是一种内源性的小分子 RNA,通过与信使 RNA(mRNA)结合、调节基因的转录来发挥作用。而且成熟的 miRNA 具有高度稳定性,不受时间、温度等外在因素的影响而使检查结果发生变

化^[3]。miRNA-21 作为 miRNA 中第 1 个由 RNA 聚合酶 II 转录的 miRNA,目前已有许多学者证实了其在胃癌、肺癌、宫颈癌及心血管疾病发生中的作用,因其所在组织细胞的类型和特异性不同,发挥着不同的生物学作用^[4-5]。也有研究表示,miRNA-21 在糖尿病患者中呈异常高表达状态^[6],但具体作用机制仍待进一步研究。基于此,本研究旨在探讨 miRNA-21 在妊娠期糖尿病患者中的水平及与血糖指标的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月至 2020 年 1 月于

本院接受治疗的 78 例妊娠期糖尿病患者纳入试验组。将同期来本院产检的年龄、孕周与试验组相近的健康孕妇 80 例作为对照组。试验组年龄 21~39 岁,平均(26.43±4.26)岁;孕周 7.6~21.3 周,平均(13.4±1.2)周;体质指数(BMI)21.14~23.72 kg/m²,平均(22.48±0.65) kg/m²。对照组年龄 23~37 岁,平均(26.52±4.31)岁;孕周 7.9~21.6 周,平均(13.1±1.4)周;BMI 21.23~23.68 kg/m²,平均(22.54±0.62) kg/m²。两组受试者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,两组受试者及家属均已知晓且签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所选受试者为单胎妊娠,试验组患者均符合第 13 版《实用内科学》中有关妊娠期糖尿病的诊断标准^[7];(2)所选受试者均能遵循医嘱完成相关检查或治疗。排除标准:(1)妊娠前合并甲状腺功能亢进等内分泌疾病者;(2)妊娠前合并冠心病、高血压等疾病者;(3)有视听障碍或意识障碍者;(4)近期服用降血压、血糖的药物或本次研究前已确诊妊娠期糖尿病者;(5)合并心、肝、肺、肾等器官功能严重异常或凝血功能障碍者;(6)临床资料不完整者或失访者。

1.3 方法 所选受试者均于入组后第 1、3、5 天清晨空腹抽取静脉血 3 mL,置于真空干燥管中,转入 EDTA 采血管中,经离心处理后取上清液进行检测。

1.3.1 血糖指标检测 采用免疫比浊法检测受试者

入组后第 1、3、5 天糖化血红蛋白(HbA1c)水平,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG)水平,检测仪器为美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5800 全自动生化仪,试剂盒均由上海东仁化学有限公司提供。

1.3.2 miRNA-21 检测 取受试者入组后第 1、3、5 天的血液标本,采用 miRcute miRNA 提取分离试剂盒抽提和纯化总 RNA,总 RNA 分装标记并置于-80℃环境下保存。以总 RNA 为模板,按照反转录试剂盒说明书进行反转录,miRNA 反转录采用 miRcute Plus miRNA First-Strand cDNA 试剂盒,获取 cDNA。应用 miRcute Plus miRNA qPCR 试剂盒进行荧光定量 PCR 扩增。miRNA-21 引物序列以 U6 为内参基因对目标基因进行归一化处理。正向引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAC-3',反向引物序列为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应参数设置:95℃预变性 10 min,95℃变性 15 s,60℃退火 30 s,共 40 个循环。

1.4 统计学处理 选用 SPSS23.0 统计软件进行统计处理和分析。计数资料以百分率或例数表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者检验指标的比较 试验组第 1、3、5 天的 FBG、HbA1c 及 miRNA-21 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者 FBG、HbA1c 及 miRNA-21 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)			HbA1c(%)			miRNA-21		
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
试验组	78	8.97±0.91	8.34±0.88	7.42±0.86	9.19±0.52	8.93±0.44	8.63±0.37	4.51±0.62	4.59±0.65	4.64±0.68
对照组	80	4.58±0.51	4.48±0.62	4.61±0.52	5.17±0.26	5.22±0.25	5.24±0.21	0.82±0.25	0.76±0.31	0.79±0.22
<i>t</i>		37.527	31.937	24.924	44.103	64.716	71.051	49.285	49.111	48.126
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 试验组患者 miRNA-21 水平与血糖指标的相关性分析 试验组患者的 miRNA-21 水平与 FBG、HbA1c 呈明显正相关($r=0.782,0.618,P<0.05$)。

3 讨 论

妊娠期糖尿病指既往无糖尿病史,妊娠期间发生或首次被发现的糖尿病,是妊娠期最常见的并发症之一^[8]。目前全球范围内妊娠期糖尿病的患病率为 1%~20%,占糖尿病孕妇的 80%~90%,并呈逐年上升趋势,严重影响母婴健康^[9]。由于妊娠期多种激素的相互作用及代谢的改变,使孕产妇易于发生糖尿病^[10]。大部分妊娠期糖尿病患者的临床症状会在妊娠结束后消失,但其产后转为 2 型糖尿病的概率是其他孕产妇的数倍,特别是高龄、肥胖的孕产妇,这也是

导致妊娠期糖尿病不良妊娠结局的高危因素^[11]。关于糖尿病的临床诊断方法,目前主要通过检测 FBG、葡萄糖耐量试验(OGTT)和 HbA1c 水平作为临床诊断依据^[12]。其中 FBG 是最常用的糖尿病筛查和诊断指标,从 1997 年作为共识一直沿用至今,但该指标只能反映患者检测即刻的血糖状态,灵敏度较低,具有一定局限性,易造成漏诊^[13]。OGTT 是我国临床用于研究糖代谢状况和评价糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的常用检测方法,有着灵敏度高、特异度高、干扰因素较少的优点,但该方法也存在着检测手段复杂,检测结果等待时间长等缺点,有少部分患者依从性差,并不利于临床的广泛开展^[14]。HbA1c 是血红蛋白和血糖的最终结合物,因其结合反应不可逆,HbA1c 水

平可随着血糖水平的升高而升高,也可随着红细胞的死亡而降低,可反映患者过去 2~3 个月的血糖变化情况,不易受进餐等因素的干扰,准确度较高。但 HbA1c 也有缺点,易受孕产妇中晚期血容量变化、血红蛋白代谢速度及红细胞寿命的影响,并不完全适用于高龄孕产妇作为糖尿病的诊断标准^[15]。因此,寻求一种有效且安全的生物标志物来筛查和诊断妊娠期糖尿病,对改善妊娠期糖尿病患者的生活质量有重要价值。

妊娠期糖尿病是多因素、多机制共同作用的结果,多个具有重要功能基因的表达式会影响该病的发生、发展,故妊娠期糖尿病的分子调控机制研究对该病的早期筛查及诊断有重要意义^[16]。有学者指出,miRNA 是基因表达的主要监管者和生物病理学的关键控制器,它的重要性已在癌症、病毒性疾病、心血管疾病中被证实,而且其在胰岛 β 细胞对胰岛素的调节过程中也发挥着关键作用^[17]。目前研究最多的 miRNA 包括 miRNA-1、miRNA-21、miRNA-133、miRNA-181 等,其中 miRNA-21 已被证实参与了脂肪细胞分化、糖酵解、胰岛素分泌等生物学调控过程^[18]。本研究结果显示,妊娠期糖尿病患者 miRNA-21、FBG 和 HbA1c 水平明显高于健康孕妇($P<0.05$),且经 Spearman 相关分析发现,miRNA-21 水平与 FBG、HbA1c 呈正相关($P<0.05$),说明妊娠期糖尿病患者的 miRNA-21 呈高表达,其水平会随着血糖水平的上升而升高。分析其中原因:miRNA-21 作为人类基因组中最早发现和命名的 miRNA,其可直接作用于多种靶基因,表达水平也受多种因子的调控,当其直接靶向作用于胰岛素受体、胰岛素受体底物等因子时,可下调 AMPK 基因表达进而参与调控胰岛 β 细胞的生长、存活和有丝分裂,导致机体糖代谢异常,诱发妊娠期糖尿病。

综上所述,妊娠期糖尿病患者的 miRNA-21 水平相比健康孕妇明显升高,其水平与 FBG、HbA1c 呈正相关,孕期动态监测 miRNA-21 水平在一定程度上可预测妊娠期糖尿病是否发生。

参考文献

[1] 李艳,李新宇. 妊娠糖尿病患者外周血 miRNA-21 检测的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(2):35-38.

[2] 刘芳. 血清 25-羟维生素 D 和血脂水平检测在妊娠期糖尿病患者中的应用[J]. 基层医学论坛,2020,24(11):76-77.

[3] 周丽华,杨威,吉中蛟. 老年慢性心力衰竭患者血清 MR-ProADM、miRNA-21 水平变化与预后的关系研究[J]. 中

国免疫学杂志,2019,35(23):2904-2907.

[4] 鲁琳琳,谢斌,张继东,等. 尿 m-ALB、 α 1-MG、NAG 及血清 CysC 联合应用在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健,2019,34(2):432-434.

[5] LIU Y, QIN S, FENG Y, et al. Perturbations of gut microbiota in gestational diabetes mellitus patients induce hyperglycemia in germ-free mice[J]. J Develop Origins Health Dis, 2020, 36(3):1-9.

[6] 鲁冰,任东升,王松. 三种微小 RNA 在糖尿病肾脏疾病肾纤维化患者中的水平变化及临床应用研究[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(3):189-193.

[7] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009:2152-2153.

[8] 张艳,解颖. 血清血小板衍生生长因子-AA、半乳糖凝集素 3、同型半胱氨酸在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J]. 海军医学杂志,2020,16(4):126-128.

[9] FRANCK M, THON C, SCHÜTTE K, et al. Circulating miR-21-5p level has limited prognostic value in patients with hepatocellular carcinoma and is influenced by renal function[J]. World J Hepatol, 2020, 12(11):39-41.

[10] 许震,马利娟,吴思沂,等. 孕中期血清纤维连接蛋白水平对妊娠糖尿病患者并发子痫前期的预测价值[J]. 检验医学,2020,26(6):561-565.

[11] 李恩萍,史天云,王博,等. 血浆 miRNA-200b 及 miRNA-21 在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 癌症进展,2020,18(3):48-51.

[12] 朱广伟,王丹,高虎方,等. miRNA-21 在多发性骨髓瘤患者骨髓中的表达及与预后的相关性[J]. 实用癌症杂志,2020,35(12):22-25.

[13] 李刚. 宫颈癌前病变患者 HPV-DNA 和 RNA 状态与病情变化的相关性及其检验 HPV-DNA 对疾病治疗的指导效果分析[J]. 中国妇幼保健,2020,35(3):556-559.

[14] 顾江宁,刘一平,谭广,等. 基于生物信息学构建胰腺癌患者预后相关 miRNA 预测模型及其应用价值[J]. 中华消化外科杂志,2020,19(4):421-430.

[15] 单莉,唐蕊,张红. 微小 RNA-216a-5p 在妊娠期糖尿病患者胎盘中的表达及其对滋养层细胞转移的影响[J]. 中华内分泌外科杂志,2020,14(6):502-506.

[16] 马亚军,褚福第,程鹏. 尿蛋白 3 项联合尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖酶检测在妊娠期糖尿病患者肾损伤中的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健,2020,35(2):153-155.

[17] 李鹏,高杰清,吕秋影,等. 基于动态血糖监测系统探讨短期持续胰岛素皮下输注在老年 2 型糖尿病患者中的应用价值[J]. 实用药物与临床,2020,23(3):242-246.

[18] 杨霞虹,刘涛. 血清 miRNA-21 在炎症性疾病中的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(1):71-75.