

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.011

尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 在早期糖尿病肾病 诊断及病情评估中的价值*

殷淑娟^{1,2}, 尹贵斌^{2,3}, 张 晶^{2,3}, 冯 琴^{2,3}, 张婷婷^{2,3△}

1. 黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院临床输血科, 湖北黄石 335000; 2. 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北黄石 335000; 3. 黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院医学检验科, 湖北黄石 335000

摘要:目的 探讨尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 在早期糖尿病肾病诊断及病情评估中的价值。**方法** 选取 2023 年 5 月至 2025 年 1 月黄石市中心医院收治的 160 例 DKD 患者作为 DKD 组, 根据尿微量清蛋白/尿肌酐比值将 DKD 组又分为早期 DKD 组(105 例)和临床 DKD 组(55 例); 选取同期黄石市中心医院收治的 160 例单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者作为 T2DM 组; 另选取同期在黄石市中心医院体检的 160 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测所有研究对象尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平。采用 Pearson 相关分析 DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平及肾小球滤过率(eGFR)的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生早期 DKD 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合对 T2DM 患者发生早期 DKD 的诊断价值。**结果** T2DM 组、早期 DKD 组、临床 DKD 组 FBG、HbA1c、TGF- β_1 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。早期 DKD 组、临床 DKD 组 SCr、BUN 水平均高于对照组、T2DM 组, eGFR 均低于对照组、T2DM 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 临床 DKD 组 SCr、BUN、TGF- β_1 水平均高于早期 DKD 组, eGFR 低于早期 DKD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。临床 DKD 组、早期 DKD 组、T2DM 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于对照组, 临床 DKD 组、早期 DKD 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于 T2DM 组, 临床 DKD 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于早期 DKD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与 SCr、BUN、TGF- β_1 水平均呈正相关($P < 0.05$), 与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$), 与 FBG、HbA1c 无关($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, SCr、BUN、TGF- β_1 、miR-150-5p、miR-155-5p 水平升高均为 T2DM 患者发生早期 DKD 的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.800、0.928, 二者联合诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的 AUC 大于尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独诊断的 AUC($Z = 4.975, 5.828, P < 0.05$)。**结论** 早期 DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均升高, 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平升高与 DKD 病情进展相关, 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 联合检测对 T2DM 患者发生早期 DKD 的诊断价值较高。**关键词:** 早期糖尿病肾病; 尿外泌体; miR-150-5p; miR-155-5p; 病情评估

中图法分类号: R587.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)07-0931-07

Value of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in the diagnosis and disease evaluation of early diabetic nephropathy*

YIN Shujuan^{1,2}, YIN Guibin^{2,3}, ZHANG Jing^{2,3}, FENG Qin^{2,3}, ZHANG Tingting^{2,3△}

1. Department of Clinical Blood Transfusion, Huangshi Central Hospital/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Huangshi, Hubei 335000, China; 2. Hubei Provincial Key Laboratory of Kidney Disease Occurrence and Intervention, Huangshi, Hubei 335000, China; 3. Department of Medical Laboratory, Huangshi Central Hospital/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Huangshi, Hubei 335000, China

Abstract: Objective To investigate the value of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in the diagnosis and evaluation of early diabetic nephropathy. **Methods** A total of 160 patients with DKD admitted to

* 基金项目: 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室开放课题基金项目(SB202115); 湖北省自然科学基金黄石创新发展联合基金项目(2025AFD012); 湖北省黄石市卫生健康科研项目(WJ2024020)。

作者简介: 殷淑娟, 女, 主治医师, 主要从事临床输血与输血安全方向的研究。△ 通信作者, E-mail: ekgcya@163.com。

引用格式: 殷淑娟, 尹贵斌, 张晶, 等. 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 在早期糖尿病肾病诊断及病情评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(7): 931-937.

Huangshi Central Hospital from May 2023 to January 2025 were selected as the DKD group. According to the urine microalbumin/urine creatinine ratio, the DKD group was divided into early DKD group (105 cases) and clinical DKD group (55 cases). A total of 160 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to Huangshi central hospital during the same period were selected as the T2DM group. Another 160 healthy people who underwent physical examination in Huangshi central hospital during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the levels of miR-150-5p and miR-155-5p in urinary exosomes of all subjects. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p levels with serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and glomerular filtration rate (eGFR) in DKD patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for early DKD in patients with T2DM. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of urinary exosomal miR-150-5p, miR-155-5p alone and their combination for early DKD in patients with T2DM. **Results** The levels of FBG, HbA1c and TGF- β_1 in T2DM group, early DKD group and clinical DKD group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SCr and BUN in the early DKD group and the clinical DKD group were higher than those in the control group and the T2DM group, and the eGFR was lower than that in the control group and the T2DM group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SCr, BUN and TGF- β_1 in the clinical DKD group were higher than those in the early DKD group, and the eGFR was lower than that in the early DKD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in the clinical DKD group, the early DKD group, and the T2DM group were all higher than those in the control group. The levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in the clinical DKD group and the early DKD group were both higher than those in the T2DM group. The levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in the clinical DKD group were both higher than those in the early DKD group. All the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p in DKD patients were positively correlated with SCr, BUN and TGF- β_1 levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$), but not with FBG and HbA1c ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased levels of SCr, BUN, TGF- β_1 , miR-150-5p, and miR-155-5p were risk factors for early DKD in patients with T2DM ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of urinary exosomal miR-150-5p, miR-155-5p alone and their combination in the diagnosis for early DKD in patients with T2DM were 0.798, 0.800 and 0.928, respectively. The AUC of the combination of miR-150-5p and miR-155-5p in the diagnosis of early DKD was greater than that of urinary exosomal miR-150-5p or miR-155-5p alone ($Z = 4.975, 5.828, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p were increased in patients with early DKD, and the increased levels of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p were related to the progression of DKD. The combined detection of urinary exosomal miR-150-5p and miR-155-5p has a high diagnostic value for early DKD in patients with T2DM.

Key words: early diabetic kidney disease; urinary exosomal; miR-150-5p; miR-155-5p; assessment of illness

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病常见且严重的微血管并发症之一,主要临床表现有肾小球高滤过、微量清蛋白尿、蛋白尿和估算肾小球滤过率(eGFR)下降,临床异质性较强,约40%的糖尿病患者会进展为DKD^[1]。DKD是导致慢性肾病和终末期肾病的主要原因之一,早期诊断和病情评估对于延缓DKD的进展、改善患者预后至关重要。然而,早期DKD缺乏典型症状,传统的诊断指标,如尿微量清蛋白、血肌酐(SCr)等存在一定局限性,非蛋白尿表型可能掩盖部分DKD的发病率,SCr易受肌肉量、饮食的影响,在

早期肾损伤中变化不明显^[2-3]。因此,寻找更为敏感和特异的生物标志物具有重要意义。外泌体是细胞分泌的一种纳米级囊泡,可携带微小核糖核酸(miRNA)等生物活性分子,在细胞间通讯中起重要作用^[4-5]。尿外泌体中的miRNA在肾脏疾病中表达异常,可能成为肾脏疾病诊断和病情评估的潜在生物标志物^[6]。有研究表明,DKD患者血清miR-150-5p、miR-155-5p水平均升高,与肾纤维化程度呈正相关, α 硫辛酸和奥美沙坦酯治疗在降低患者血糖、减少氧化应激和炎症反应的同时,可明显降低miR-150-5p、

miR-155-5p 水平^[7]。另外有研究表明,miR-150-5p、miR-155-5p 水平升高密切参与慢性肾病、DKD 的发病机制^[8-9]。然而,尿外泌体来源的 2 种 miRNA (miR-150-5p、miR-155-5p)在早期 DKD 中的诊断价值尚不明确。因此,本研究探讨尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 对早期 DKD 的诊断和病情评估价值,旨在尽早诊断早期 DKD,为延缓 DKD 的进展提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 5 月至 2025 年 1 月黄石市中心医院收治的 160 例 DKD 患者作为 DKD 组,根据尿微量清蛋白/尿肌酐比值(UACR)将 DKD 组又分为早期 DKD 组(UACR 为 30~300 mg/g,105 例)和临床 DKD 组(UACR>300 mg/g,55 例);选取同期黄石市中心医院收治的 160 例单纯 2 型糖尿病

(T2DM)患者作为 T2DM 组;另选取同期在黄石市中心医院体检的 160 例健康体检者作为对照组。DKD、T2DM 患者纳入标准:(1)DKD 符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[10]中相关诊断标准,T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[11]中相关诊断标准;(2)未服用过肾毒性药物。DKD、T2DM 患者排除标准:(1)合并其他原发性、继发性肾小球疾病;(2)合并急性肾损伤;(3)合并肾结石,既往有肾移植史;(4)合并泌尿系统感染、脏器功能严重不全、恶性肿瘤等;(5)合并 1 型糖尿病。4 组年龄、性别、体质指数(BMI)、收缩压、舒张压比较,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。本研究经黄石市中心医院医学伦理委员会审核批准(2023-025)。

表 1 4 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
			男	女			
对照组	160	56.49±7.55	89(55.62)	71(44.38)	23.38±2.55	95.73±5.32	71.49±5.68
T2DM 组	160	56.08±7.34	81(50.62)	79(49.38)	23.52±2.59	96.15±5.61	73.05±5.97
早期 DKD 组	105	57.22±7.73	66(62.86)	39(37.14)	23.26±2.47	95.06±5.46	71.58±5.52
临床 DKD 组	55	57.85±7.96	31(56.36)	24(43.64)	22.95±2.43	94.88±5.19	72.33±5.83
F/χ^2		0.985	3.858		0.749	1.240	2.359
P		0.400	0.277		0.523	0.294	0.071

1.2 方法

1.2.1 尿外泌体提取、鉴定及 miR-150-5p、miR-155-5p 水平检测 收集 T2DM 组、早期 DKD 组、临床 DKD 组入组后第 2 天、对照组体检当天晨尿,以 1 500 r/min(离心半径 8 cm)离心 15 min 后去除细胞,转移上清液至新的离心管,以 5 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 15 min 后去除细胞碎片,再次转移上清液至新的离心管,以 12 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 30 min 后去除囊泡,转移上清液至新的离心管,以 25 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 80 min 后去除上清液保留沉淀,采用透射电子显微镜观察尿外泌体。检测 miR-150-5p、miR-155-5p 前加入磷酸盐缓冲液重悬,加入适量 TRIzol 试剂提取总 RNA,随后在反转录试剂盒的帮助下合成 cDNA,验证 cDNA 的纯度和浓度,之后采用实时荧光定量聚合酶链反应扩增 miR-150-5p、miR-155-5p 基因,以 U6 作为内参。反应条件:95 ℃ 5 min;95 ℃ 15 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 20 s,共 40 个循环。miR-150-5p 正向引物序列:5'-ACACTCCAGCTGGGTCTCCCAACCCTTGACCA-3',反向引物序列:5'-CTCAACTGGTGTTCGTGGA-3';miR-155-5p 正向引物序列:5'-AAGCGCCTTTAATGCTAATCGT-3',反向引物序列:5'-GCGC-CATAAAGTAGAAAGCA-3';U6 正向引物序列:5'-

GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',反向引物序列:5'-CGCTTACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。

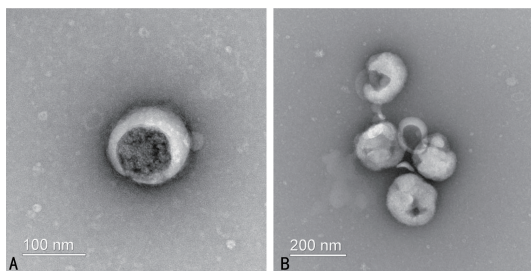
1.2.2 血液指标水平检测 采集 T2DM 组、早期 DKD 组、临床 DKD 组入组后第 2 天、对照组体检当天清晨空腹静脉血用促凝管采集 3 mL 血液,静置 30 min 后以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min 后分离血清,置于-80 ℃冰箱保存备用。采用全自动生化分析仪检测血清空腹血糖(FBG)、SCr、尿素氮(BUN)水平;采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,货号:JL10706)检测血清转化生长因子-β₁(TGF-β₁)水平。另外用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集 2 mL 全血,采用全自动糖化血红蛋白(HbA1c)检测仪检测全血 HbA1c 水平。采用 CKD-EPI 公式计算 eGFR^[11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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。采用 Pearson 相关分析 DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与 eGFR 及 FBG、HbA1c、SCr、BUN、TGF-β₁ 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析早期 DKD 发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析尿外泌

体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合对早期 DKD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿外泌体鉴定结果 透射电子显微镜观察提取物形态结果显示,尿标本中提取到的囊泡呈典型的圆形或“杯托”状结构,直径主要分布在 40~120 nm。此外,视野背景干净,囊泡边界清晰,提取纯度较高。见图 1。



注:A 为较低放大倍数下的全貌($\times 500$);B 为较高放大倍数下的细节($\times 1000$)。

图 1 尿外泌体透射电子显微镜结果

2.2 4 组 eGFR 及 FBG、HbA1c、SCr、BUN、TGF- β_1 水平比较 T2DM 组、早期 DKD 组、临床 DKD 组 FBG、HbA1c、TGF- β_1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。早期 DKD 组、临床 DKD 组 SCr、BUN 水平均高于对照组、T2DM 组,eGFR 均低于对照组、T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);临床 DKD 组 SCr、BUN 水平均高于早期 DKD 组,eGFR 低于早期 DKD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平比较 临床 DKD 组、早期 DKD 组、T2DM 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于对照组,早期 DKD 组、临床 DKD 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于 T2DM 组,临床 DKD 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均高于早期 DKD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 4 组 eGFR 及 FBG、HbA1c、SCr、BUN、TGF- β_1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	TGF- β_1 (pg/mL)	eGFR [mL/(min \cdot 1.73 m 2)]
对照组	160	4.76 \pm 1.02	4.49 \pm 0.88	64.15 \pm 8.46	5.88 \pm 0.72	1 013.62 \pm 187.08	108.52 \pm 14.36
T2DM 组	160	7.56 \pm 1.05*	8.22 \pm 0.92*	66.22 \pm 8.57	6.12 \pm 0.76	1 378.55 \pm 190.96*	105.38 \pm 13.84
早期 DKD 组	105	7.72 \pm 1.04*	8.40 \pm 0.94*	73.96 \pm 8.95* $\#$	7.43 \pm 0.94* $\#$	1 605.08 \pm 196.11* $\#$	89.65 \pm 13.27* $\#$
临床 DKD 组	55	7.85 \pm 1.08*	8.40 \pm 0.95*	86.27 \pm 9.14* $\#\Delta$	8.58 \pm 1.06* $\#\Delta$	1 937.49 \pm 205.07* $\#\Delta$	68.42 \pm 12.03* $\#\Delta$
F		277.403	626.565	105.443	197.940	394.542	144.861
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 T2DM 组比较, $\#P < 0.05$;与早期 DKD 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 4 组尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-150-5p	miR-155-5p
对照组	160	1.03 \pm 0.14	1.05 \pm 0.23
T2DM 组	160	1.59 \pm 0.14*	1.64 \pm 0.24*
早期 DKD 组	105	1.76 \pm 0.14* $\#$	2.05 \pm 0.24* $\#$
临床 DKD 组	55	2.02 \pm 0.15* $\#\Delta$	2.63 \pm 0.25* $\#\Delta$
F		979.477	749.491
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 T2DM 组比较, $\#P < 0.05$;与早期 DKD 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与 eGFR 及 FBG、HbA1c、SCr、BUN、TGF- β_1 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与 SCr、BUN、TGF- β_1 水平均呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$),与 FBG、HbA1c 无关($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 T2DM 患者发生早期 DKD 的影响因素 以 T2DM 患者早期 DKD 情况(发生=1,未发生=0)作为因变量,因为 eGFR 是 DKD 的诊断指标,故排除,

最终以 SCr、BUN、TGF- β_1 、miR-150-5p、miR-155-5p 作为自变量(均原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,SCr、BUN、TGF- β_1 、miR-150-5p、miR-155-5p 水平升高均为 T2DM 患者发生早期 DKD 的危险因素($P < 0.05$)。校正 SCr、BUN、TGF- β_1 后,miR-150-5p、miR-155-5p 水平升高仍然是 T2DM 患者发生早期 DKD 的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平与 eGFR 及 FBG、HbA1c、SCr、BUN、TGF- β_1 水平的相关性

指标	miR-150-5p		miR-155-5p	
	r	P	r	P
FBG	0.143	0.062	0.069	0.384
HbA1c	0.150	0.058	0.131	0.098
SCr	0.339	<0.001	0.439	<0.001
BUN	0.431	<0.001	0.412	<0.001
TGF- β_1	0.332	<0.001	0.453	<0.001
eGFR	-0.352	<0.001	-0.441	<0.001

2.6 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合对 T2DM 患者发生早期 DKD 的诊断价值 以 T2DM 患者早期 DKD 情况(发生=1,未发生=0)作为状态变量,以尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。构建 miR-150-5p、miR-155-5p 联合诊断的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = -11.324 + 0.873X_{\text{miR-150-5p}} + 0.743X_{\text{miR-155-5p}}$ 。结果显示,尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5 单独及二者联合诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.800、0.928,二者联合诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的 AUC 大于尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独诊断的 AUC($Z=4.975, 5.828, P < 0.05$)。见表 6、图 2。

表 6 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合对 T2DM 患者发生早期 DKD 的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
miR-150-5p	1.685	0.798(0.745~0.851)	71.43	75.00	0.464	<0.001
miR-155-5p	1.844	0.800(0.747~0.853)	73.33	74.37	0.477	<0.001
二者联合	—	0.928(0.899~0.956)	91.43	73.75	0.652	<0.001

注:—表示无数据。

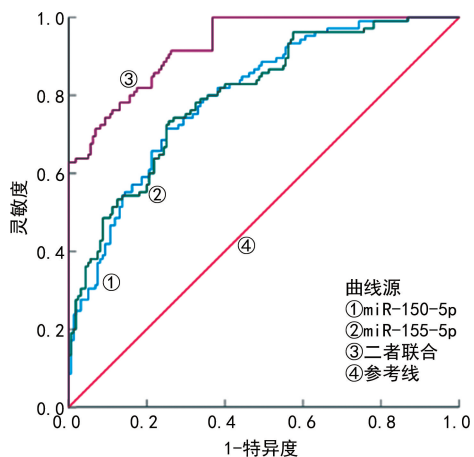


图 2 尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 单独及二者联合诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的 ROC 曲线

3 讨论

DKD 会增加心血管疾病、脑卒中等其他并发症发生风险,是糖尿病患者致残、致死的重要原因之一^[12]。DKD 发病机制复杂,由高血糖驱动,涉及多种病理生理途径,包括代谢异常、血流动力学紊乱、炎症、氧化应激,最终导致肾小球、肾小管间质病理性损伤和纤维化,产生蛋白尿^[13]。目前,尿微量清蛋白、BUN 是诊断 DKD 的常用指标,但尿微量清蛋白、BUN 存在滞后性及易受干扰的问题,部分患者在疾病早期可能并不会出现尿微量清蛋白、BUN 水平升高,存在一定的假阴性^[14]。在过去的几十年里,DKD 的发病率未能有效下降。为降低 DKD 的发病率,有必要对早期 DKD 的诊断做出改变,这对于减少 DKD 发生、延缓疾病进展及改善患者预后具有重要意义。

外泌体是细胞分泌的一种纳米级囊泡,广泛存在

表 5 T2DM 患者发生早期 DKD 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
校正前					
SCr	0.883	0.241	13.422	<0.001	2.418(1.508~3.878)
BUN	0.917	0.226	16.481	<0.001	2.502(1.607~3.898)
TGF- β_1	11.137	0.285	15.912	<0.001	3.117(1.783~5.449)
miR-150-5p	1.134	0.263	18.601	<0.001	3.108(1.857~5.206)
miR-155-5p	1.135	0.275	17.042	<0.001	3.111(1.815~5.335)
常数项	-21.456	5.234	16.801	<0.001	—
校正后					
miR-150-5p	0.873	0.263	11.017	<0.001	2.394(1.430~4.009)
miR-155-5p	0.743	0.275	7.298	0.007	2.102(1.226~3.603)
常数项	-11.324	2.834	15.966	<0.001	—

注:—表示无数据。

于各种体液中,通过运输蛋白质、脂质、各种 RNA 等生物活性分子参与细胞间的通讯和调节,维持细胞稳态,清除细胞碎片等生物过程^[15]。miRNA 是一类非编码 RNA,参与多种生物学过程,在 DKD 的发生和发展过程中发挥重要作用^[16]。尿液指标是临床诊断和评估疾病的重要媒介,有研究发现,尿外泌体中的 miRNA 通过调控代谢、血管生成和细胞周期等生物学过程,参与肾脏疾病的发生和发展^[17-18]。因此,尿外泌体相关 miRNA 可作为早期 DKD 诊断和病情评估的潜在生物标志物。本研究结果显示,DKD 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均明显高于单纯 T2DM 患者和健康体检者,单纯 T2DM 患者尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平均明显高于健康体检者,提示尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 在 T2DM 和 DKD 患者中存在异常表达,可能参与 T2DM 和 DKD 的发生和发展。

肾纤维化是慢性肾脏病的共同病理结局,以细胞外基质过度沉积为特征,该过程主要由 TGF- β_1 等促纤维化因子通过促进肌成纤维细胞活化所介导^[19]。据报道,TGF- β_1 和 miR-150-5p 在肾病模型中表达均上调,TGF- β_1 处理肾脏细胞可明显增强 miR-150-5p 的表达,而 miR-150-5p 高表达则会促进纤维化相关标志物表达^[20]。因此,miR-150-5p 被作为潜在的肾纤维化标志物。本研究 ROC 曲线分析结果显示,尿外泌体 miR-150-5p 诊断 T2DM 患者发生早期 DKD 的最佳截断值为 1.685,尽管灵敏度和特异度均较低,但不能忽视其对 DKD 的潜在诊断价值。尿液和血清中存在的促纤维化 miRNA 被认为是评估肾脏疾病和肾纤维化的一种有前途且无创方法^[21-22]。有研究表

明,肾脏缺氧后外泌体分泌增加,外泌体中 miR-150-5p 的表达占据优势,miR-150-5p 水平升高激活成纤维细胞,从而促进肾纤维化,而抑制外泌体 miR-150-5p 表达能逆转肾纤维化^[23]。因此,miR-150-5p 或许能成为新的治疗靶点,防止肾纤维化。另外,足细胞过度凋亡也是 DKD 发生和发展的重要机制之一,有研究表明,miR-150-5p 表达上调会通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路降低足细胞的增殖能力,并促进其凋亡^[24]。不仅如此,沉默 miR-150-5p 还可以促进沉寂信息调节因子 1 表达,改善高糖诱导的足细胞损伤和 DKD^[8]。本研究 Pearson 相关分析结果显示,尿外泌体 miR-150-5p 水平与 SCr、BUN、TGF- β_1 水平均呈正相关,与 eGFR 呈负相关,表明 miR-150-5p 参与 DKD 的病情进展,其表达随肾纤维化程度和蛋白尿程度加重而增加,这可能与高糖环境下 TGF- β_1 介导的促纤维化信号增强有关,故 miR-150-5p 或许能作为 DKD 病情评估的潜在指标。

肾小管上皮细胞结构和功能的完整性是肾小球滤过功能的重要保障,有研究表明,miR-155-5p 似乎是肾小管间质损伤的重要组成部分,在慢性肾病患者血清中其水平升高^[25]。有研究表明,miR-155-5p 在高糖诱导的肾小管上皮细胞和肾组织中表达上调,积极响应和参与高糖诱导的炎症和氧化损伤,具体表现为促进白细胞介素相关因子和活性氧产生,不仅如此,miR-155-5p 对肾小管上皮细胞凋亡进程也有重要的调节作用^[26-27]。在肾癌病理条件下,miR-155-5p 过表达可增加钙黏蛋白表达,促进肾癌细胞上皮-间充质转化过程,从而促进肿瘤生长^[28]。因此,miR-155-5p 具有促进细胞外基质沉积的作用。本研究 Pearson 相关分析结果显示,尿外泌体 miR-155-5p 水平与 SCr、BUN、TGF- β_1 水平均呈正相关,与 eGFR 呈负相关,提示 miR-155-5p 水平与 DKD 病情有关。这可能与纤维化调节因子靶向 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)p65 通路调节 miR-155-5p 表达,从而调节 DKD 炎症和纤维化有关^[8,29]。另外,临床中治疗 T2DM 的常用药物二甲双胍、达格列净可通过降低纤维化调节因子、NF- κ B 水平来缓解 DKD 炎症、氧化应激和纤维化过程^[9,30]。故 miR-155-5p/TLR4/NF- κ B 或许可能作为 DKD 治疗的潜在靶点。本研究 ROC 曲线分析结果显示,尿外泌体 miR-155-5p 单独检测对早期 DKD 也有一定的诊断价值,且 miR-150-5p、miR-155-5p 联合诊断的 AUC 大于二者单独诊断的 AUC,提示二者联合检测可提高对早期 DKD 的诊断价值,可为早期 DKD 的诊断提供更准确的依据,这可能与 miR-150-5p、miR-155-5p 分别通过不同信号通路参与炎症反应、氧化应激、细胞纤维化和凋亡等病理过程有关,进而从多角度影响 DKD 的发生和发展。

综上所述,尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 在早期 DKD 患者中均表达异常,且与 DKD 患者病情相关,二者联合检测对早期 DKD 的诊断具有较高的应

用价值,有望成为早期 DKD 诊断和病情评估的新型生物标志物。本研究也存在一定的局限性,样本量相对较小,且仅检测了尿外泌体 miR-150-5p、miR-155-5p 水平,对于其具体的作用机制尚未探讨,故未来需扩大样本量、进行多中心研究进一步验证其临床价值,并且深入探讨其作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 殷淑娟:检索文献、研究设计、数据统计与分析、文章撰写;尹贵斌、张晶:参与样本收集、实验操作、数据整理;冯琴:参与实验设计、分析实验数据,资料搜集整理;张婷婷:文章总体构思与设计、研究指导、论文审阅、论文修改与最终定稿。

参考文献

- [1] DAI Z C, CHEN J X, ZOU R, et al. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213473.
- [2] SCILLETTA S, DI MARCO M, MIANO N, et al. Update on diabetic kidney disease (DKD): focus on non-albuminuric DKD and cardiovascular risk[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 752.
- [3] HUANG J, LI H, YANG X, et al. The relationship between dietary inflammatory index (DII) and early renal injury in population with/without hypertension: analysis of the National health and nutrition examination survey 2001—2002[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2294155.
- [4] KRYLOVA S V, FENG D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1337.
- [5] 罗艳, 胡桂英. 2 型糖尿病肾病患者尿液外泌体中 miRNA 的表达谱分析研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(9): 1271-1274.
- [6] HAN L, CAI X, ZHOU H. Exosomal microRNAs: potential nanotherapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, 18(23): 1669-1680.
- [7] 何晓玮, 钟涛. α 硫辛酸辅助奥美沙坦酯对糖尿病肾病患者血清 miR-150-5p 及 miR-155-5p 表达的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(5): 624-629.
- [8] DONG W, ZHANG H, ZHAO C, et al. Silencing of miR-150-5p ameliorates diabetic nephropathy by targeting SIRT1/p53/AMPK pathway[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 624989.
- [9] ZHOU Y, MA X Y, HAN J Y, et al. Metformin regulates inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease through TNC/TLR4/NF- κ B/miR-155-5p inflammatory loop[J]. *World J Di-*

- abetes, 2021, 12(1):19-46.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] KAZE A D, ZHUO M, KIM S C, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a Meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):47.
- [13] JUNG C Y, YOO T H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2):181-197.
- [14] 赵金娟, 王宾, 许新华. 糖尿病肾病患者尿液 Nectrin-1、HO-1 水平变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2022, 62(13):82-84.
- [15] KUMAR M A, BABA S K, SADIDA H Q, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):27.
- [16] LIU F, CHEN J, LUO C, et al. Pathogenic role of microRNA dysregulation in podocytopathies [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:948094.
- [17] ZAPAŁA B, KAMINSKA A, PIWOWAR M, et al. miRNA signature of urine extracellular vesicles shows the involvement of inflammatory and apoptotic processes in diabetic chronic kidney disease[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(4):817-832.
- [18] 刘俊汝, 李萌, 徐阳, 等. 尿外泌体 miR-27a、miR-27b、miR-29c、miR-200c 在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *检验医学*, 2024, 39(11):1053-1059.
- [19] LIVINGSTON M J, SHU S, FAN Y, et al. Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(1):256-277.
- [20] MIGUEL V, RAMOS R, GARCÍA-BERMEJO L, et al. The program of renal fibrogenesis is controlled by microRNAs regulating oxidative metabolism[J]. *Redox Biol*, 2021, 40:101851.
- [21] WAN X, LIAO J, LAI H, et al. Roles of microRNA-192 in diabetic nephropathy: the clinical applications and mechanisms of action[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1179161.
- [22] GUO X, LI H, MENG C, et al. MicroRNA-204 may predict the renal function in patients with chronic kidney disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(1):e41202.
- [23] ZHOU X, ZHAO S, LI W, et al. Tubular cell-derived exosomal miR-150-5p contributes to renal fibrosis following unilateral ischemia-reperfusion injury by activating fibroblast in vitro and in vivo[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14):4021-4033.
- [24] 江帆, 李伟, 陈娟, 等. 下调 miR-150-5p 调控 PI3K/AKT 信号通路抑制体外糖尿病肾病足细胞模型凋亡的机制研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(3):205-209.
- [25] DONDESKI R, SZCZEPANEK J, NARUSZEWICZ N, et al. Analysis of profibrogenic miRNAs (miRNAs) expression in urine and serum of chronic kidney disease (CKD) stage 1-4 patients and their relationship with proteinuria and kidney function[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(4):937-947.
- [26] CHEN H, JIN G. Downregulation of Salusin- β protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):6155-6165.
- [27] ZHAO J, ZHAO J, HE Z, et al. KLF4 affects acute renal allograft injury via binding to microRNA-155-5p promoter to regulate ERFF1 [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:5845627.
- [28] LEI Q Q, HUANG Y, LI B, et al. MiR-155-5p promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma by targeting apoptosis-inducing factor [J]. *Int J Biol Markers*, 2021, 36(1):20-27.
- [29] 郭丽婷, 高志红, 葛焕琦. 2 型糖尿病患者外周血 microRNA-155、细胞核因子- κ B 和可溶性细胞间黏附分子-1 的表达及其与血管并发症的关系研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(3):213-217.
- [30] YANG H, MEI Z, CHEN W, et al. Therapeutic efficacy of dapagliflozin on diabetic kidney disease in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A):109272.