

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.019

miR-152、CHIT1、SAA 在 2 型糖尿病微血管并发症患者中的表达及临床意义

程广杰,苑 平,吴 芬

山东省聊城市第三人民医院检验科,山东聊城 252000

摘 要:目的 探讨微小核糖核酸-152(miR-152)、几丁质酶 1(CHIT1)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)在 2 型糖尿病微血管并发症患者中的表达,分析其临床意义。方法 回顾性收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月该院收治的 168 例 2 型糖尿病患者的临床资料,按照是否存在微血管并发症分为两组,其中单纯糖尿病组共 88 例,糖尿病微血管并发症组共 80 例。比较 miR-152、CHIT1、SAA 在两组间的表达差异,分析发生糖尿病微血管并发症的影响因素,探讨其预测价值。结果 糖尿病微血管并发症组患者的病程、体质量指数(BMI)、合并高血压情况与单纯糖尿病组患者比较差异有统计学意义($P<0.05$);糖尿病微血管并发症组患者的 miR-152、CHIT1、SAA 水平明显高于单纯糖尿病组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-152、CHIT1、SAA 升高是糖尿病微血管病变发生的独立危险因素($P<0.05$);miR-152、CHIT1、SAA 联合预测糖尿病微血管病变的曲线下面积(AUC)为 0.856,灵敏度和特异度可达 85.1%、70.2%。结论 miR-152、CHIT1、SAA 在 2 型糖尿病微血管并发症患者中明显升高,是影响糖尿病微血管并发症患者的独立危险因素,联合检测有助于预后评估,值得临床推广应用。

关键词:2 型糖尿病; 微血管并发症; 微小核糖核酸-152; 几丁质酶 1; 淀粉样蛋白 A
中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)19-2664-04

Expression and clinical significance of miR-152, CHIT1 and SAA in type 2 diabetic patients with microvascular complications

CHENG Guangjie, YUAN Ping, WU Fen

Department of Clinical Laboratory, Liaocheng Third People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of microRNA-152 (miR-152), chitinase 1 (CHIT1) and serum amyloid A (SAA) in type 2 diabetic patients with microvascular complications, and to analyze their clinical significance. **Methods** The clinical data of 168 patients with type 2 diabetes admitted to our hospital from January 2020 to June 2021 were retrospectively collected. According to whether microvascular complications existed, they were divided into two groups: one group was the simple diabetes group (88 cases) and the other group was the diabetic microvascular complications group (80 cases). The expression differences of miR-152, CHIT1 and SAA between the two groups were compared, and the influencing factors and predictive value were analyzed. **Results** There were statistically significant differences in the course of disease, body mass index (BMI) and the rate of hypertension between diabetic microvascular complications group and simple diabetes group ($P<0.05$). The levels of miR-152, CHIT1 and SAA in patients in diabetic microvascular complications group were significantly higher than that of simple diabetes group ($P<0.05$). Increased levels of miR-152, CHIT1 and SAA were independent risk factors for diabetic microvascular complications ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of miR-152, CHIT1 and SAA combined prediction of diabetic microvascular complications was 0.856, with sensitivity and specificity were 85.1% and 70.2% respectively. **Conclusion** miR-152, CHIT1 and SAA are significantly increased in type 2 diabetic patients with microvascular complications, which are independent risk factors for diabetic microvascular complications. Combined detection is helpful for prognosis assessment and worthy of clinical application.

Key words: type 2 diabetes mellitus; microvascular complications; microRNA-152; chitinase 1; amyloid A

2 型糖尿病是临床上常见的代谢疾病,随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变,其发病率也逐年升高,预计到 2030 年中国糖尿病患者将达到 1.405 亿^[1]。糖尿病微血管病变是 2 型糖尿病特异性的并发症,病变进展难以逆转,主要表现为毛细血管细胞外基质蛋白的合成以及基底膜的增厚^[2]。早期识别微血管病变是 2 型糖尿病管理中的关键环节,但目前临床上仍然缺乏有效的预测指标。有研究显示,微小核糖核酸 152(miR-152)可通过调节葡萄糖而降低葡萄糖对胰岛素分泌的刺激,其异常表达与糖尿病发生、进展相关^[3];几丁质酶 1(CHIT1)具有调控自身免疫反应、炎症反应、调节内皮细胞功能的作用,参与糖尿病及其并发症的发生、发展^[4];血清淀粉样蛋白 A(SAA)在 2 型糖尿病患者中可异常表达,与血脂代谢紊乱及炎症因子异常分泌相关,可用于病情监测及评估^[5]。本研究通过检测 2 型糖尿病微血管并发症患者中的 miR-152、CHIT1、SAA 水平,探讨其临床价值,以为临床医师的诊疗工作提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2021 年 6 月本院收治的 168 例 2 型糖尿病患者为研究对象,均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[6]的诊断标准。再按照是否存在微血管并发症分为两组:一组为单纯糖尿病组共 88 例,年龄 30~70 岁;另一组为糖尿病微血管并发症组共 80 例,年龄 30~70 岁,均符合《基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021 年版)》^[7]的诊断标准。本研究经医院伦理委员会批准备案,所有入组的研究对象知情同意。

1.2 观察指标 观察指标主要包括性别、年龄、病程、身高、体质量、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、是否合并高血压等。

1.3 检测方法 所有入组的研究对象均在次日早晨 8:00 左右空腹抽取静脉血 3 mL,注入红色干燥试管,3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液保存于-80℃统一检测。采用美国 ABI 公司 7500 型荧光定量 PCR 仪检测 miR-152 水平,检测方法为实时荧光定量聚合酶链反应法。采用 ELISA 的方法检测 CHIT1 水平,试剂盒由上海酶联免疫生物科技有限公司提供,酶标仪采用法国 Biomerieux 公司生产的 mini-VIDAS 型全自动酶标仪。采用日立 7600 全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测 SAA 水平,检测方法为散射比浊法。所有检测项目均由同一检验师在同一台仪器上完成,室内质控、阴阳对照均在控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件对所有检测数据进行统计分析。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。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析糖尿病微血管并发症发生的影响因素,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各指标的诊断效能。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的一般资料比较 两组研究对象的年龄、性别比例、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组病程、BMI、合并高血压情况比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组研究对象的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	饮酒史 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	合并高血压 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
单纯糖尿病组	88	53.43±5.66	61.36(54/34)	6.49±1.66	24.08±1.33	45.45(40/88)	42.05(37/88)	21.59(19/88)
糖尿病微血管并发症组	80	54.07±5.79	62.50(50/30)	8.87±2.14	26.68±1.37	50.00(40/80)	43.75(35/80)	70.00(56/80)
<i>t</i> / χ^2		3.445	4.338	13.544	14.332	7.88	6.224	17.439
<i>P</i>		0.085	0.569	0.006	0.008	0.235	0.349	0.005

2.2 两组研究对象的 miR-152、CHIT1、SAA 水平比较 糖尿病微血管并发症组患者的 miR-152、CHIT1、SAA 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 糖尿病微血管病变发生的影响因素分析 以糖尿病患者是否并发微血管病变为因变量,以病程、BMI、高血压、miR-152、CHIT1、SAA 为自变量进行二分类 Logistic 回归分析,结果显示,miR-152、CHIT1、SAA 是糖尿病微血管病变发生的独立危险因素(*P* < 0.05),见表 3。

表 2 两组研究对象的 miR-152、CHIT1、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-152	CHIT1 (ng/mL)	SAA (mg/mL)
单纯糖尿病组	88	1.07±0.31	0.85±0.22	16.34±4.12
糖尿病微血管并发症组	80	2.88±0.63	2.03±0.53	35.25±5.18
<i>t</i>		21.233	20.334	19.563
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 糖尿病微血管病变发生的影响因素分析						
指标	β	S.E.	χ^2	OR	95%CI	P
病程	0.622	0.244	3.233	1.786	0.738~1.918	0.116
BMI	0.800	0.277	3.116	2.452	0.654~2.087	0.210
高血压	0.737	0.405	3.775	2.146	0.529~1.796	0.155
miR-152	1.612	0.611	9.085	4.060	2.773~6.703	0.001
CHIT1	0.927	0.270	7.437	2.485	1.587~4.974	0.002
SAA	0.864	0.341	5.652	2.773	1.601~3.775	0.007

2.4 miR-152、CHIT1、SAA 对糖尿病微血管病变的预测价值 利用 Logistic 回归计算得出 miR-152、CHIT1、SAA 联合检测时的方程为 $Y=1.26\times\text{miR-152}+0.78\times\text{CHIT1}+0.066\times\text{SAA}-1.21$,由此得到预测概率绘制 miR-152、CHIT1、SAA 预测糖尿病微血管病变的 ROC 曲线,结果显示,三者联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.856,灵敏度和特异度可达 85.1%、70.2%,见表 4。

表 4 miR-152、CHIT1、SAA 对糖尿病微血管病变的预测价值分析				
检测项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-152	0.806	0.730~0.879	80.7	76.3
CHIT1	0.784	0.708~0.857	79.0	62.7
SAA	0.651	0.605~0.753	66.3	60.1
联合检测	0.856	0.806~0.903	85.1	70.2

3 讨 论

糖尿病是一类由遗传和(或)环境因素引起的以血糖持续性升高为特征的代谢类疾病,以 2 型糖尿病居多。微血管病变是其特异性的并发症,主要表现为微血管基底膜增厚以及炎性血管的周围纤维化反应,可累及全身各个器官^[8]。这主要是由于高血糖水平代谢产生的糖毒性产物可能通过激活多元醇和己糖通路最终导致血管内皮生长因子表达增强而诱发微血管病变^[9]。一旦发生常常难以逆转,严重影响患者生活质量。监控糖尿病患者是否并发微血管病变对于改善患者生活质量,提高患者生存率显得尤为重要。但目前仍缺乏高价值的血清学标志物,因此临床诊断及病情监测比较困难。

随着生物分子学的飞速发展,微小核糖核酸(mi-croRNA)逐渐成为研究热点。microRNA 可通过结合靶基因而调控靶基因的表达,与多种肿瘤的发生、发展、转移及预后密切相关^[10]。miR-152 在胰岛 β 细胞和微血管内皮细胞生理病理功能中发挥重要作用,在糖尿病微血管并发症患者中显著升高,是糖尿病微血管病变的潜在生物学标志物^[11]。CHIT1 是来源于人体巨噬细胞的一种酶,是巨噬细胞活化的标志物,

在糖尿病患者发生血管病变的过程中,血糖水平持续升高将诱发炎症反应,尤其是巨噬细胞活化^[12]。SAA 是一种由肝细胞合成的急性时相反应蛋白,在免疫应答、炎症防御、脂质代谢等方面发挥作用,可作为诊断感染、糖尿病肾病、移植排斥反应以及恶性肿瘤等多种疾病的生物学标志物^[13]。本研究采用 miR-152、CHIT1、SAA 对糖尿病微血管病变患者进行诊断,结果发现,3 种指标在糖尿病微血管病变患者中的水平明显升高,这与李凌等^[11]、胡雅楠等^[12]、郝怡然等^[13]的结论一致,说明这些指标与疾病的发生、发展密切相关。推测其原因可能是由于糖尿病患者血糖水平持续性升高,引起血管内皮细胞损伤,巨噬细胞活化、炎症防御启动,造成微血管障碍甚至微血管病变。黄珂等^[14]的研究显示,糖尿病病程、糖化血红蛋白、三酰甘油、低密度脂蛋白为老年 2 型糖尿病微血管病变的独立危险因素,能预测疾病发生发展。本研究采用 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程不是糖尿病微血管病变的独立危险因素,这可能是由于入选研究对象存在差异造成的,有待日后扩大样本量进行佐证。此外,本研究还发现 miR-152、CHIT1、SAA 与疾病进展密切相关,是发生糖尿病微血管病变的独立危险因素。临床上应密切监测这些指标的变化,预防糖尿病患者发生严重的微血管病变,影响患者预后。本研究还利用 ROC 曲线分析 miR-152、CHIT1、SAA 的预测价值,结果显示,联合检测的灵敏度和特异度可达 85.1%、70.2%,优于各指标单独检测的预测价值。

综上所述,miR-152、CHIT1、SAA 水平在 2 型糖尿病微血管并发症患者中明显升高,是影响糖尿病微血管并发症患者的独立危险因素,联合检测有助于预后评估,值得临床推广应用。但本研究样本量较小且研究对象来自同一家医院,可能存在选择偏倚,待日后进行多中心、大样本量研究来验证结论的正确性。

参考文献

[1] 卢作维,刘涛,刘向阳,等. 2 型糖尿病患者发生微量白蛋白尿预测模型的建立与验证研究[J]. 中国全科医学, 2021,24(36):4653-4660.

[2] 杜莹璇,王慧. Nrf2 mRNA 表达水平与 2 型糖尿病患者微血管病变发生风险的相关性[J]. 四川医学, 2020, 41(4):370-375.

[3] 朱宗国,杨洪余,黄澜,等. 糖尿病患者血清 microRNA-152 表达水平与血脂代谢、胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(8):1-6.

[4] 丁红萍,季晓燕,黄江,等. 血清几丁质酶 1、鸢尾素表达与不同类型糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性[J]. 眼科新进展, 2021,41(7):664-667.

[5] 付春娟,孙丽娟,顾颖. 2 型糖尿病患者(下转第 2671 页)

- method to evaluate the character of solitary pulmonary nodule-comparison of three mathematical prediction models and further stratification of risk factors[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78271.
- [5] HU W, TANG C H, CHEN H T, et al. Correlations between angiopoietin-2 gene polymorphisms and lung cancer progression in a Chinese Han population[J]. J Cancer, 2019, 10(13): 2935-2941.
 - [6] MALVI P, JANOSTIAK R, NAGARAJAN A, et al. Loss of thymidine kinase 1 inhibits lung cancer growth and metastatic attributes by reducing GDF15 expression[J]. PLoS Genet, 2019, 15(10): e1008439.
 - [7] QIAO X, GU Y, YU J, et al. The combination of CD147 and MMP-9 serum levels is identified as novel chemotherapy response markers of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Dis Markers, 2020, 2020: 8085053.
 - [8] ZHONG M, ZHANG Y, PAN Z, et al. Clinical Utility of Circulating Tumor Cells in the Early Detection of Lung Cancer in Patients with a Solitary Pulmonary Nodule[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 2091183943.
 - [9] 午翔, 向林, 李楠. 卵巢癌患者血清 CEA、SCCA 和 Cyfra21-1 含量的检测价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(2): 289-291.
 - [10] YANG M, LI J, GU P, et al. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment[J]. Bioact Mater, 2021, 6(7): 1973-1987.
 - [11] LEONG A, KIM M. The angiopoietin-2 and TIE pathway as a therapeutic target for enhancing antiangiogenic therapy and immunotherapy in patients with advanced cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8689.
 - [12] YUAN L, HUANG X, ZHOU K, et al. Sea cucumber extract TBL-12 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human prostate cancer cells through the p38 mitogen-activated protein kinase and intrinsic caspase apoptosis pathway[J]. Prostate, 2019, 79(8): 826-839.
 - [13] VIDAL O, SORIANO-IZQUIERDO A, PERA M, et al. Positive VEGF immunostaining independently predicts poor prognosis in curatively resected gastric cancer patients; results of a study assessing a panel of angiogenic markers[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(6): 1005-1014.
 - [14] HUANG H K, LEE S Y, HUANG S F, et al. Isoorientin decreases cell migration via decreasing functional activity and molecular expression of proton-linked monocarboxylate transporters in human lung cancer cells[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(1): 201-222.
 - [15] 乔晓娟, 邢智伟, 赵美娜, 等. 肺癌病人血清 CD147 表达及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 31-33.
 - [16] ZHANG X, TIAN T, ZHANG X, et al. Elevated CD147 expression is associated with shorter overall survival in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(23): 37673-37680.
 - [17] SAVARESE-BRENNER B, HEUGL M, RATH B, et al. MUC1 and CD147 are promising markers for the detection of circulating tumor cells in small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2022, 42(1): 429-439.
 - [18] JIANG Z F, WANG M, XU J L. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer[J]. Life Sci, 2018, 194: 1-6.
 - [19] WEI Y T, LUO Y Z, FENG Z Q, et al. TK1 overexpression is associated with the poor outcomes of lung cancer patients; a systematic review and meta-analysis[J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 403-413.
 - [20] 叶珩, 钱科卿, 黄薇. 肺癌患者血清 TK1 水平与临床病理学特点及预后关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(21): 1047-1049.

(收稿日期: 2021-12-22 修回日期: 2022-04-08)

(上接第 2666 页)

- 血清 SAA、25(OH)D3 表达变化及其与血脂代谢和炎症因子的关联性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(21): 2285-2289.
- [6] 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.
 - [7] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 16-38.
 - [8] 谭晓霞, 曾庆祥, 洪丽荣, 等. 糖尿病微血管病变程度与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(31): 15-19.
 - [9] 王嫒, 闫朝丽. RBP4、α2-MG、SAA 在 2 型糖尿病及其微血管病变中的表达意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(11): 1909-1914.
 - [10] 李阳波, 李健, 贾志刚, 等. miR-152 通过调控 FOXR2 表达抑制人前列腺癌细胞增殖的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1113-1116.
 - [11] 李凌, 王成, 王静, 等. 2 型糖尿病微血管并发症患者血清 miR-152、β₂-GPI/ox-LDL 和 β₂-GP I-Lp(a) 水平联合检测的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 61-65.
 - [12] 胡雅楠, 李宝新, 田茜, 等. 糖尿病肾脏疾病患者血清脑啡肽酶及几丁质酶 1 水平变化及影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 443-447.
 - [13] 郝怡然, 刘华. 血清淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾脏病发生、发展的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(6): 172-176.
 - [14] 黄珂, 石守森, 张艳芳. 老年 2 型糖尿病微血管病变相关危险因素分析[J]. 中国老年保健医学, 2020, 18(2): 14-16.

(收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-17)