



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.012

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.012>

· 论著 ·

长链非编码 RNA Blnc1 在糖尿病肾脏疾病患者血清中的表达及临床意义

彭佳欣 刘爽 左秀玲 王志宏

【摘要】 目的 探究长链非编码 RNA (LncRNA) Blnc1 在糖尿病肾脏疾病 (DKD) 患者血清中表达及其临床意义。**方法** 纳入我院 56 例 DKD 患者作为 DKD 组, 50 例单纯 2 型糖尿病 (T2DM) 患者作为 T2DM 组, 56 例同期体检健康者作为对照组。比较各组受试者一般临床资料、实验室检查结果及血清 LncRNA Blnc1 表达水平。采用 Pearson 相关分析探讨血清 LncRNA Blnc1 表达水平与临床指标的相关性。采用多因素 logistic 回归分析探讨 T2DM 患者发生 DKD 的危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LncRNA Blnc1 对 DKD 的诊断价值。**结果** T2DM 组和 DKD 组患者血肌酐 (Scr)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平及血清 LncRNA Blnc1 表达水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。DKD 组患者 Scr、HbA1c、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR)、24 h 尿蛋白水平、糖尿病病程及血清 LncRNA Blnc1 表达水平均明显高于 T2DM 组, 估算的肾小球滤过率 (eGFR) 低于 T2DM 组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归结果显示, 糖尿病病程、UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白及 LncRNA Blnc1 水平升高、eGFR 降低是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, DKD 患者血清 LncRNA Blnc1 表达水平与 eGFR 呈负相关, 与 UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白均呈正相关 ($P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 LncRNA Blnc1 在 DKD 组与 T2DM 组间诊断 DKD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.835, 在 DKD 组与对照组间诊断 DKD 的 AUC 为 0.944。**结论** LncRNA Blnc1 表达水平在 DKD 患者血清中上调, 且与 eGFR、UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白均明显相关, 是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素, 并可作为诊断 DKD 的辅助指标。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏疾病; 长链非编码 RNA Blnc1; 临床意义

【中图分类号】 R257.2 **【文献标识码】** A

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的慢性炎症性疾病, 近年来其患病率逐年升高, 预计至 2035 年因糖尿病死亡的患者人数达到 5.92 亿^[1]。有研究显示, 糖尿病肾脏疾病 (DKD) 是糖尿病最常见的微血管并发症, 早期针对性治疗能够延缓 DKD 的发生和发展, 若治疗不及时 DKD 将导致终末期肾脏疾病^[2-3]。因此, 早期评估筛查、尽早干预 DKD 对降低医疗费用、改善预后有重要意义。既往研究显示, DKD 病理过程与多种长链非编码 RNA (LncRNA) 异常表达有关^[4-6]。LncRNA Blnc1 作为 LncRNA 中的一员, 已有研究证实其在 DKD 中出现异常表达, 参与 DKD 发展中的炎症反应、肾纤维化及氧化应激反应^[7]。本研究通过探究 LncRNA Blnc1 与 DKD 的关系, 探讨其在评估 DKD 中的作用。

对象与方法

1. 对象: 选取 2019 年 4 月 ~ 2021 年 4 月我院内分泌科收治的 56 例 DKD 患者作为 DKD 组, 同期收治的 50 例单纯 2 型糖尿病 (T2DM) 患者作为 T2DM 组, 同期于本院体检的 56 例健康者作为对照组。诊断标准: 参考《中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)》, 在明确糖尿病作为肾损害的病因并排除其他原因引起 CKD 的情况下, 至少符合下列其中 1 项即可诊断为 DKD: (1) 排除干扰因素情况下, 在 3 ~ 6 个月内的 3 次检测中至少出现 2 次尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$; (2) 估算的肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; (3) 肾活检符合 DKD 病理改变^[8]。T2DM 患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》中 T2DM 诊断标准^[9]。排除标准: (1) 既往肾脏疾病史; (2) 肝功能异常; (3) 合并糖尿病非酮症高渗综合征、糖尿病酮症酸中毒等急性并发症;

(4)合并泌尿系统感染、结缔组织病等导致的肾脏损害。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有受试者的一般临床资料[BMI、性别、年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、糖尿病病程]、实验室检查结果[血肌酐(SCr)、eGFR、糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h 尿蛋白、UACR] 及血清 LncRNA Blnc1 表达水平。采用实时荧光定量 PCR 技术检测血清 LncRNA Blnc1 表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Pearson* 相关分析探讨血清 LncRNA Blnc1 表达水平与临床指标间的相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析探讨 T2DM 患者发生 DKD 的危险因素。采用受试者工作特征(*ROC*) 曲线分析血清 LncRNA Blnc1 对 DKD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组受试者一般临床资料、实验室检查结果及 LncRNA Blnc1 表达水平比较:T2DM 组和 DKD 组患者 SCr、HbA1c 水平及血清 LncRNA Blnc1 表达水平均高于对照组($P < 0.05$)。DKD 组患者 SCr、HbA1c、UACR、24 h 尿蛋白水平、糖尿病病程及血清 LncRNA Blnc1 表达水平均明显高于 T2DM 组, eGFR 低于 T2DM 组($P < 0.05$)。见表 1。

2. T2DM 患者发生 DKD 的危险因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程、UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白及血清 LncRNA Blnc1 表达水平升高、eGFR 降低是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 T2DM 患者发生 DKD 的危险因素

	β 值	<i>S. E.</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
糖尿病病程	0.356	0.149	5.695	0.017	1.427	1.066 ~ 1.911
24 h 尿蛋白	0.395	0.154	6.593	0.010	1.485	1.098 ~ 2.008
SCr	0.324	0.190	2.900	0.089	1.382	0.952 ~ 2.006
eGFR	-0.168	0.078	4.662	0.031	0.854	0.725 ~ 0.985
HbA1c	0.411	0.206	3.989	0.046	1.509	1.008 ~ 2.260
UACR	0.629	0.241	6.815	0.009	1.876	1.170 ~ 3.009
LncRNA Blnc1	0.646	0.235	7.558	0.006	1.908	1.204 ~ 3.024

3. DKD 患者血清 LncRNA Blnc1 表达水平与临床指标的相关分析:*Pearson* 相关分析结果显示,DKD 患者血清 LncRNA Blnc1 表达水平与 eGFR 呈负相关($r = -0.688, P < 0.001$),与 UACR($r = 0.651$)、HbA1c($r = 0.704$)、24 h 尿蛋白($r = 0.593$) 呈正相关($P < 0.001$);与 SBP($r = 0.274$)、DBP($r = 0.138$)、SCr($r = 0.217$) 不相关($P > 0.05$)。

4. 血清 LncRNA Blnc1 对 DKD 的诊断价值:血清 LncRNA Blnc1 在 DKD 组与 T2DM 组间诊断 DKD 的曲线下面积(*AUC*) 为 0.835(95% *CI* 0.750 ~ 0.919), 特异度为 96.00%,敏感度为 76.80%,最佳截断值为 1.50。血清 LncRNA Blnc1 在 DKD 组与对照组间诊断 DKD 的 *AUC* 为 0.944(95% *CI* 0.903 ~ 0.984), 特异度为 98.20%,敏感度为 83.90%,最佳截断值为 1.26。

讨 论

据统计,2021 年全球 20 ~ 79 岁人群糖尿病患病率约为 10.5%,而至 2045 年患病人数可能上升为 7.832 亿^[10],糖尿病导致的 DKD 发病率同样迅猛增加^[11]。早期诊断 DKD,并进行针对性治疗能有效延缓其进展为终末期肾病,降低死亡率^[12]。目前,临床需要更多方法积极有效进行早期预测 DKD 发生风险。研究结果显示,LncRNA 通过炎症反应、肾小管上

表 1 3 组受试者一般临床资料、实验室检查结果及 LncRNA Blnc1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	糖尿病病程(年)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	BMI(kg/m ²)
对照组	56	55.40 ± 12.54	26/30	—	122.18 ± 12.06	82.46 ± 10.75	24.63 ± 4.05
T2DM 组	50	54.92 ± 11.46	30/20	7.40 ± 2.02	122.40 ± 11.85	82.09 ± 11.12	25.26 ± 4.60
DKD 组	56	56.85 ± 12.62	31/25	9.28 ± 2.65 ^b	125.79 ± 12.32	83.34 ± 10.78	25.67 ± 5.16
$t/F/\chi^2$ 值		0.364	2.051	4.070	1.546	0.188	0.717
<i>P</i> 值		0.696	0.359	<0.001	0.216	0.829	0.490

组别	例数	24 h 尿蛋白 (g/24h)	SCr (μmol/L)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	HbA1c (%)	UACR (mg/g)	LncRNA Blnc1
对照组	56	—	60.20 ± 14.75	—	4.20 ± 0.67	—	1.00 ± 0.14
T2DM 组	50	1.06 ± 0.30	79.05 ± 15.58 ^a	92.53 ± 11.12	8.27 ± 1.08 ^a	7.48 ± 1.27	1.28 ± 0.20 ^a
DKD 组	56	1.68 ± 0.45 ^b	115.64 ± 21.08 ^{ab}	71.60 ± 12.75 ^b	8.89 ± 1.86 ^{ab}	406.59 ± 63.60 ^b	1.95 ± 0.42 ^{ab}
$t/F/\chi^2$ 值		274.651	146.129	8.957	209.983	44.342	165.892
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$

皮细胞凋亡、氧化应激、肾组织纤维化等过程参与 DKD 发生和发展^[13-14]。其中, LncRNA Blnc1 被鉴定为一种保守的富含棕色脂肪组织的 LncRNA, 可促进棕色和米色脂肪细胞分化。2019 年, Feng 等^[7]有关 DKD 的研究结果显示, LncRNA Blnc1 在患者血清、高浓度葡萄糖诱导的人肾 (HK-2) 细胞和链霉素诱导的 DKD 小鼠中均上调表达。但 LncRNA Blnc1 在 DKD 中作用及其临床意义尚未阐明。本研究结果显示, DKD 组患者血清 LncRNA Blnc1 表达水平升高, 表明 LncRNA Blnc1 参与糖尿病肾损伤的发生发展, 对 DKD 进展起着积极推动作用。干扰 LncRNA Blnc1 后, 高糖诱导的 HK-2 细胞中炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平减少、抑制氧化应激、阻止肾纤维化, LncRNA Blnc1 可能通过核因子相关因子 (NRF) 2/ 血红素加氧酶 (HO)-1 和核因子 (NF)- κ B 通路调节 DKD 进展^[7]。另有研究证实, LncRNA Blnc1 的沉默通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)- γ / 沉默信息调节因子 (SIRT) 6/ 人类叉头框 O3 (FOXO3) 通路减轻脑出血引起的神经损伤、炎症反应和血肿^[15]。本研究 logistic 回归分析结果显示, LncRNA Blnc1 水平升高是影响 T2DM 患者进展为 DKD 的独立危险因素, 说明血清 LncRNA Blnc1 异常表达与 DKD 形成密切相关, 其具有作为临床诊断 DKD 标志物的潜能。根据以上研究内容, 推测 LncRNA Blnc1 在 DKD 血清中水平增加可能是通过调控炎症反应及氧化应激, 诱导肾小球及肾小管凋亡增加, 促进肾间质纤维化, 从而参与 DKD 发病过程。目前已发现 C 反应蛋白、TNF、胱抑素-C 等均可用于评估 DKD, 但其对肾脏损伤严重程度的判定特异度低, 诊断价值有限^[16]。本研究进一步采用 ROC 曲线分析发现, LncRNA Blnc1 在 DKD 组与 T2DM 组间诊断 DKD 的 AUC 为 0.835, 在 DKD 组与对照组中诊断 DKD 的 AUC 为 0.944, 说明血清 LncRNA Blnc1 作为无创指标, 对于诊断 DKD 有较好应用价值。

eGFR、UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白均为临床反应糖尿病及肾功能的一般性指标^[17-18]。多因素 logistic 回归分析结果发现, UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白水平升高、eGFR 降低是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素, 说明及时监控以上指标变化有助于诊断 DKD。糖尿病病程增加, T2DM 患者合并肾脏病的风险增高, 主要是由于长期的高血糖导致肾脏血流动力学异常, 造成肾功能损伤, 因而糖尿病病程延长也是 DKD 的危险因素^[19]。进一步采用 Pearson 相关分析探讨临床指标与 LncRNA Blnc1 的相关性, 发现血清 LncRNA Blnc1 表达水平与 eGFR 呈负相关, 与 UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白均呈正相关, 因而我们有理由推测 LncRNA Blnc1

在 DKD 的发生发展中有着重要作用, 其高表达可反映肾脏受损程度, 再次证明血清 LncRNA Blnc1 有作为 DKD 检测标志物的潜能。

综上所述, LncRNA Blnc1 在 DKD 患者血清中高表达, DKD 患者血清 LncRNA Blnc1 表达水平与 eGFR、UACR、HbA1c、24 h 尿蛋白相关, 其中 LncRNA Blnc1 诊断 DKD 的价值较高, 有望成为临床早期诊断 DKD 的无创性生物标志物。但本研究为单中心、小样本研究, 可能导致结果偏倚, 今后需扩大样本量, 选取更多检测指标, 排除可能混杂因素, 以进一步阐明 LncRNA Blnc1 与 DKD 的关系。

参 考 文 献

- [1] Lei M, Liu Z, Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020 (1): 1-8.
- [2] Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, et al. The new biology of diabetic kidney disease—mechanisms and therapeutic implications [J]. Endocrine reviews, 2020, 41 (2): 202-231.
- [3] Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, et al. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia [J]. Clin Kidney J, 2020, 13 (5): 728-733.
- [4] Gu YY, Lu FH, Huang XR, et al. Non-Coding RNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease [J]. Front Pharmacol, 2021, 11 (1): 1-15.
- [5] Shi S, Yang J, Fan W, et al. Effects of LncRNA MALAT1 on microangiopathy and diabetic kidney disease in diabetic rats by regulating ERK/MAPK signaling pathway [J]. Minerva Med, 2020, 111 (2): 184-186.
- [6] 马宁, 徐宁, 尹冬, 等. 血小板反应蛋白-1 mRNA 和微小 RNA-194 与 2 型糖尿病肾病的关系 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (5): 314-317.
- [7] Feng X, Zhao J, Ding J, et al. LncRNA Blnc1 expression and its effect on renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Am J Transl Res, 2019, 11 (9): 5664-5672.
- [8] 中华医学会糖尿病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): 762-784.
- [9] 中华医学会糖尿病分会. 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.
- [10] Li H, Shen Y, Yu Z, et al. Potential Role of the Renal Arterial Resistance Index in the Differential Diagnosis of Diabetic Kidney Disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12 (1): 1-10.
- [11] Yang JF, Xiong XF, Xiao Y, et al. The single nucleotide polymorphism rs11643718 in SLC12A3 is associated with the development of diabetic kidney disease in Chinese people with type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2020, 37 (11): 1879-1889.
- [12] Barutta F, Bellini S, Canepa S, et al. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application [J]. Acta Diabetol, 2021, 58 (7): 819-830.
- [13] Srivastava SP, Goodwin JE, Tripathi P, et al. Interactions among Long Non-Coding RNAs and microRNAs Influence Disease Phenotype in Diabetes and Diabetic Kidney Disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (11): 6027-6044.
- [14] Yu Q, Lin J, Ma Q, et al. Long Noncoding RNA ENSG00000254693 Promotes Diabetic Kidney Disease via Interacting with HuR [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022 (1): 1-13.
- [15] Xie L, Wang Y, Chen Z. LncRNA Blnc1 mediates the permeability and inflammatory response of cerebral hemorrhage by regulating the PPAR- γ /SIRT6/FoxO3 pathway [J]. Life Sci, 2021, 267 (1): 1-10.
- [16] 曹润泽, 李雪锋. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37 (7): 508-510.
- [17] 阮毅, 李菁, 黄肖容. 早期糖尿病肾病患者血清肾小球滤过率、尿蛋白肌酐比、尿微量白蛋白、糖化血红蛋白水平变化及其临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18 (4): 113-116.
- [18] 崇显瑾, 余青原, 杨历新. 2 型糖尿病肾病患者血清中 miR-126 和 sVCAM-1 的表达关系及意义 [J]. 河北医药, 2019, 41 (3): 334-337, 342.
- [19] 郭嘉鸿, 魏华, 梁照志, 等. 2 型糖尿病患者并发早期糖尿病肾病的影响因素 [J]. 中国卫生工程学, 2022, 21 (1): 99-100, 103.

(收稿日期: 2022-06-10)

(本文编辑: 李昊阳)