



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.016

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.016

· 论著 ·

糖尿病足感染患者与血清长链非编码 RNA 肿瘤易感候选基因 2 表达的相关性

熊慧 郭靖

[摘要] 目的 探讨糖尿病足感染(DFI)患者与血清长链非编码 RNA(lncRNA)肿瘤易感候选基因 2(CASC2)表达的相关性。方法 根据是否合并 DFI 将 225 例糖尿病患者分为 DFI 组(106 例)与非 DFI 组(119 例),选择同期 120 例健康志愿者作为对照组。依照感染程度将 DFI 组患者再分为轻度组(35 例)、中度组(36 例)与重度组(35 例)。收集所有受试者的一般临床资料与实验室检查结果并进行组间比较。采用 qRT-PCR 法检测血清 lncRNA CASC2 水平,分析不同感染程度患者血清 lncRNA CASC2 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 lncRNA CASC2 水平对重度 DFI 的诊断价值;采用 Pearson 与 Spearman 相关分析评估 lncRNA CASC2 与代谢指标及感染程度的相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估 DFI 发生的影响因素。结果 与对照组相比,DFI 组和非 DFI 组患者 BMI、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、腰臀比(WHR)均显著升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 lncRNA CASC2 表达水平均显著降低;与非 DFI 组相比,DFI 组 BMI 及 hs-CRP 均显著升高,空腹血清胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及 lncRNA CASC2 水平均显著降低($P < 0.05$)。轻度组、中度组、重度组患者血清 lncRNA CASC2 水平依次降低($P < 0.05$)。血清 lncRNA CASC2 水平诊断重度 DFI 患者的曲线下面积为 0.868(95% CI 0.787 ~ 0.950)。Pearson 相关分析结果显示,血清 lncRNA CASC2 与 hs-CRP 呈显著负相关,与 FINS 及 HOMA-IR 均呈显著正相关($P < 0.05$);Spearman 相关分析结果显示,DFI 患者血清 lncRNA CASC2 与感染程度呈负相关($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,HbA1c、FPG 均是 DFI 发生的危险因素,lncRNA CASC2 相对表达水平是其保护因素($P < 0.05$)。结论 DFI 患者血清 lncRNA CASC2 水平降低,与患者感染程度呈负相关。

[关键词] 糖尿病足感染; 血清长链非编码 RNA 肿瘤易感候选基因 2; 感染程度; 相关性

[中图分类号] R720.597;R726.9

[文献标识码] A

糖尿病足感染(DFI)是一种足部感染、溃疡及深度组织破坏的疾病,是导致患者死亡或残疾的重要原因,不仅严重威胁患者的身心健康而且给患者家庭造成严重负担^[1-2]。病原学诊断是评估 DFI 感染的“金标准”,但其存在耗时时间长等缺陷^[3]。血清标志物具有操作简便,可重复性操作等优势,探讨与 DFI 相关的血清标志物有助于临床评估患者疾病,为患者的临床治疗提供参考。长链非编码 RNA(lncRNA)是原始 RNA 分子中的特殊类型,不编码任何蛋白质,最初是在子宫内膜癌(EC)研究中发现的^[4-5]。研究显示,lncRNA 肿瘤易感候选基因 2(CASC2)是糖尿病相关并

发症的调节因子,在糖尿病并发症中表达下调,可以通过炎症、氧化应激、细胞凋亡及血管生成途径参与糖尿病相关并发症的发生发展过程^[6-7]。相关研究显示,lncRNA CASC2 过表达能够通过糖尿病足溃疡(DFU)中微小 RNA(miR)-155/缺氧诱导因子 1- α 促进足部伤口愈合^[8]。但是,目前鲜有关于 lncRNA CASC2 在 DFI 患者中的研究报道,本研究对 DFI 患者血清中 lncRNA CASC2 水平进行检测,并分析其与患者感染程度的相关性,以期对 DFI 的临床病情评估提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 1 月~2022 年 12 月我院收治的 225 例糖尿病患者,其中男 120 例、女 105 例,年龄 57 ~ 78 岁,平均年龄(65.37 ± 6.79)岁。纳入标准:(1)均符合相关诊断标准^[9];(2)临床资料完整;

作者单位:430100 武汉,华中科技大学协和江北医院内分泌科

(熊慧),手足外科(郭靖)

通讯作者:郭靖,E-mail:haisangerc5@163.com

(3) 年龄 > 18 岁。排除标准: (1) 恶性肿瘤; (2) 传染性疾病或恶性血液病; (3) 3 个月内服用过抗生素者或 1 个月内有手术史; (4) 肝肾功能不全; (5) 创伤史或感染病史。参考 DFI 相关诊断标准^[10]将所有患者分为 DFI 组 (106 例) 与非 DFI 组 (119 例)。纳入同期 120 例健康志愿者作为对照组。本研究经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与实验室检查结果, 包括性别、年龄、糖尿病病程 (对照组除外)、BMI、腰臀比 (WHR)、舒张压 (DBP)、收缩压 (SBP)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血清胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FPG) 水平。计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR): $HOMA-IR = (FINS \times FPG) / 22.5$ 。采用 qRT-PCR 法检测并采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析 lncRNA CASC2 的相对表达水平。感染程度诊断标准: 轻度感染, 患者出现疼痛、肿胀、热、红等炎症表现中的 2 种, 未出现中毒症状, 蜂窝织炎范围 < 2 cm, 仅感染表浅皮下组织; 中度感染, 感染累及身体其他部位, 蜂窝织炎范围 > 2 cm, 伴随淋巴管炎; 重度感染, 蜂窝织炎范围 > 2 cm, 感染累积身体部位, 患者出现感染中毒症状及代谢紊乱^[11]。依照感染程度将 DFI 患者分为轻度组 (35 例)、中度组 (36 例) 与重度组 (35 例)。

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, 两组比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验, 两两比较采用 *SNK-q* 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。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 lncRNA CASC2 相对表达水平对重度 DFI 的诊断价值。采用 *pearson* 与 *spearman* 相关分析分别评估 lncRNACASC2 与代谢指标及感染程度的相关性; 采用

多因素 *logistic* 回归分析 DFI 发生的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DFI 组、非 DFI 组及对照组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较: 与对照组相比, DFI 组和非 DFI 组患者 BMI、hs-CRP、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FPG、WHR 均显著升高, HDL-C 及 lncRNA CASC2 相对表达水平均显著降低; 与非 DFI 组相比, DFI 组患者 BMI 及 hs-CRP 升高, FINS、HOMA-IR 及 lncRNA CASC2 相对表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。其余指标 3 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同感染程度患者血清 lncRNA CASC2 相对表达水平比较: 轻度组、中度组、重度组患者血清 lncRNA CASC2 相对表达水平依次降低 [(0.95 ± 0.09) 比 (0.88 ± 0.08) 比 (0.81 ± 0.07)], $F = 26.523, P < 0.001$ 。

3. 血清 lncRNA CASC2 相对表达水平对重度 DFI 患者的诊断价值: 血清 lncRNA CASC2 相对表达水平诊断重度 DFI 患者的曲线下面积为 0.868 (95% CI 0.787 ~ 0.950), 取最佳截断值 0.84 时, 敏感度 81.13%、特异度 79.83%。

4. lncRNA CASC2 与代谢指标及感染程度的相关性: *Pearson* 相关分析结果显示, 血清 lncRNA CASC2 与 hs-CRP ($r = -0.620$) 呈显著负相关, 与 FINS ($r = 0.544$) 及 HOMA-IR ($r = 0.586$) 均呈显著正相关 ($P < 0.001$)。Spearman 相关分析结果显示, DFI 患者血清 lncRNA CASC2 相对表达水平与感染程度呈显著负相关 ($r = -0.572, P < 0.001$)。

5. 糖尿病患者发生 DFI 的影响因素分析: 多因素 *logistic* 回归分析结果显示, HbA1c、FPG 均是 DFI 发生的危险因素, lncRNA CASC2 相对表达水平是其保护因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 DFI 组、非 DFI 组及对照组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 性别(男/女) | 年龄(岁) | 糖尿病病程(年) | BMI(kg/m ²) | WHR | DBP(mmHg) | SBP(mmHg) | hs-CRP(mg/L) | HbA1c(%) | |
|--------------------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| DFI 组 | 106 | 56/50 | 65.34 ± 6.85 | 14.64 ± 4.56 | 24.81 ± 3.22 ^{ab} | 0.98 ± 0.11 ^a | 72.52 ± 7.43 | 125.78 ± 10.46 | 2.42 ± 0.32 ^{ab} | 8.56 ± 1.31 ^a | |
| 非 DFI 组 | 119 | 64/55 | 65.40 ± 6.74 | 13.72 ± 4.26 | 23.42 ± 2.46 ^a | 0.97 ± 0.10 ^a | 72.48 ± 6.63 | 125.88 ± 10.52 | 1.89 ± 0.24 ^a | 8.47 ± 1.22 ^a | |
| 对照组 | 120 | 62/58 | 64.38 ± 8.16 | - | 20.48 ± 2.12 | 0.88 ± 0.09 | 71.28 ± 7.11 | 123.34 ± 9.02 | 1.28 ± 0.17 | 5.31 ± 0.57 | |
| $\chi^2 / t / F$ 值 | | | 0.108 | 0.725 | 1.564 | 81.906 | 35.439 | 1.17 | 2.432 | 599.56 | 348.103 |
| <i>P</i> 值 | | | 0.948 | 0.485 | 0.119 | <0.001 | <0.001 | 0.311 | 0.089 | <0.001 | <0.001 |
| 组别 | 例数 | TC (mmol/L) | TG (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | FINS (μU/ml) | FPG (mmol/L) | HOMA-IR | lncRNACASC2 | | |
| DFI 组 | 106 | 4.67 ± 0.51 ^a | 1.18 ± 0.18 ^a | 1.21 ± 0.12 ^a | 2.53 ± 0.26 ^a | 9.48 ± 0.95 | 7.72 ± 0.78 ^a | 3.25 ± 0.03 | 0.88 ± 0.08 ^{ab} | | |
| 非 DFI 组 | 119 | 4.57 ± 0.48 ^a | 1.16 ± 0.14 ^a | 1.18 ± 0.17 ^a | 2.47 ± 0.25 ^a | 10.27 ± 1.31 | 7.58 ± 0.74 ^a | 3.46 ± 0.04 | 0.97 ± 0.07 ^a | | |
| 对照组 | 120 | 3.12 ± 0.34 | 0.91 ± 0.11 | 1.49 ± 0.15 | 2.23 ± 0.28 | - | 5.11 ± 0.43 | - | 1.01 ± 0.13 | | |
| $\chi^2 / t / F$ 值 | | 440.865 | 126.418 | 155.283 | 41.912 | 5.123 | 573.098 | 44.115 | 51.672 | | |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | | |

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

表 2 影响 DFI 发生的多因素 logistic 回归分析

| 因素 | β 值 | S. E. | Wald χ^2 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|-------------|-----------|-------|---------------|-------|-----------------|--------|
| BMI | 0.129 | 1.164 | 0.012 | 1.138 | 0.116 ~ 11.142 | 0.912 |
| hs-CRP | 0.305 | 3.125 | 0.010 | 1.357 | 0.003 ~ 620.345 | 0.922 |
| HbA1c | 1.059 | 0.388 | 7.452 | 2.884 | 1.348 ~ 6.170 | 0.006 |
| TC | 0.231 | 2.120 | 0.012 | 1.260 | 0.020 ~ 80.344 | 0.913 |
| TG | 0.722 | 2.544 | 0.080 | 2.058 | 0.014 ~ 301.260 | 0.777 |
| HDL-C | 1.463 | 1.345 | 1.183 | 4.319 | 0.309 ~ 60.293 | 0.277 |
| HDL-C | 0.551 | 2.113 | 0.068 | 1.735 | 0.028 ~ 109.124 | 0.794 |
| FINS | 0.128 | 3.214 | 0.002 | 1.136 | 0.002 ~ 618.287 | 0.968 |
| FPG | 1.429 | 0.457 | 9.782 | 4.176 | 1.705 ~ 10.227 | 0.002 |
| HOMA-IR | 0.509 | 1.647 | 0.095 | 1.663 | 0.066 ~ 41.961 | 0.757 |
| WHR | 0.611 | 2.339 | 0.068 | 1.842 | 0.019 ~ 180.421 | 0.794 |
| lncRNACASC2 | -0.901 | 0.258 | 12.207 | 0.406 | 0.245 ~ 0.673 | <0.001 |

讨 论

DFI 是糖尿病患者足部神经发生病变,引发的足部溃疡和坏疽^[12]。DFI 的发病因素涉及外伤或感染、皮肤或趾甲畸形等,临床表现包括感染、下肢溃疡形成、生物力学改变^[13]。DFI 增加了临床诊疗难度,所以,研究与 DFI 相关的因子对患者的病情评估及早期预防十分重要^[14]。国外研究发现,lncRNA CASC2 与糖尿病的并发症有关^[15],但关于 lncRNA CASC2 在 DFI 中的研究尚未见报道,本研究对 DFI 患者血清 lncRNA CASC2 的相对表达水平进行检测,并分析其与感染程度是否存在相关性,以期为 DFI 病情评估提供帮助。lncRNA 指的是在人类基因组中核苷酸长度 > 200 个且不具备编码蛋白质功能的一类 RNA,位于细胞核与细胞质中。lncRNA 可参与基因调控的不同水平,进一步影响细胞的增殖与分化^[16]。相关研究显示,lncRNA Blnc 水平在糖尿病肾脏疾病中上调,可作为诊断糖尿病肾脏疾病的辅助指标^[17]。lncRNA CASC2 在 DFU 小鼠及患者的溃疡组织中相对表达水平降低,lncRNA CASC2 的过表达促进成纤维细胞迁移、增殖并抑制细胞凋亡,有利于伤口的愈合^[8]。在糖尿病肾脏疾病患者中血清 lncRNA CASC2 相对表达水平显著低于正常人群,其水平与病程相关;此外,lncRNA CASC2 可以通过抑制 JNK 途径来改善糖尿病肾脏疾病^[18]。

本研究中,与非 DFI 组比较,DFI 组患者 BMI 及 hs-CRP 指标均升高,FINS 及 HOMA-IR 指标均降低,提示关注 BMI、hs-CRP、FINS 及 HOMA-IR 等指标的水平,可能会对 DFI 感染的诊断提供帮助。与对照组比较,DFI 组及非 DFI 组患者血清 lncRNA CASC2 水平均降低;与非 DFI 组比较,DFI 组患者血清 lncRNA CASC2 水平进一步均降低;表明 lncRNA CASC2 可能与 DFI 的发展相关。随着患者病情加重,血清 lncRNA CASC2 水平逐渐降低,表明 lncRNA CASC2 可能与 DFI 患者病情严重程度相关。ROC 曲线分析结果显示,血

清 lncRNA CASC2 水平对重度 DFI 患者的诊断价值较高,可能用于辅助临床评估患者病情。血清 lncRNA CASC2 与 hs-CRP 及感染程度均呈负相关,与 FINS 及 HOMA-IR 均呈显著正相关。多因素 logistic 回归分析结果显示,HbA1c、FPG 及 lncRNA CASC2 水平均是 DFI 发生的影响因素,增加了 lncRNA CASC2 参与 DFI 发展过程的可能性,值得进行后续分析。

综上所述,DFI 患者血清 lncRNA CASC2 水平降低,与患者感染程度呈负相关。本文存在选取的样本量不够多、范围不够大的不足之处,且未对血清 lncRNACASC2 与患者病程的关系进行研究,后期将扩大样本量进一步分析 DFI 感染中 lncRNA CASC2 发生发展的作用机制。

参 考 文 献

- [1] 程梅,方朝晖,程若东,等. 超声清创术联合中药足浴对糖尿病足 Wagner 2、3 级溃疡的治疗效果[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(17):116-119.
- [2] Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):26-37.
- [3] Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023)[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(3):1-23.
- [4] Kong X, Duan Y, Sang Y, et al. LncRNA-CDC6 promotes breast cancer progression and function as ceRNA to target CDC6 by sponging microRNA-215[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6):9105-9117.
- [5] Wu ZH, Zhou J, Hu GH, et al. LncRNA CASC2 inhibits lung adenocarcinoma progression through forming feedback loop with miR-21/p53 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(8):675-685.
- [6] Hussein RM. Long non-coding RNAs: The hidden players in diabetes mellitus-related complications[J]. Diabetes Metab Syndr, 2023, 17(10):102872-102876.
- [7] Li F, Dai B, Ni X. Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2 (CASC2) alleviates the high glucose-induced injury of CIHP-1 cells via regulating miR-9-5p/PPAR γ axis in diabetes nephropathy[J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12(17):68-72.
- [8] He M, Tu L, Shu R, et al. Long noncoding RNA CASC2 facilitated wound healing through miRNA-155/HIF-1 α in diabetic foot ulcers[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022:6291497.
- [9] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(1):13-28.
- [10] Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(1):3280-3288.
- [11] Infectious Diseases Society of America, American Society for Microbiology. A Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases; 2018 update by the infectious diseases society of america and the american society for microbiology[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(6):1-94.
- [12] Du F, Ma J, Gong H, et al. Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(2):881659-881664.
- [13] Wukich DK, Johnson MJ, Rasovic KM. Limb salvage in severe diabetic foot infection[J]. Foot Ankle Clin, 2022, 27(3):655-670.
- [14] 郝青,秦世杰,曲艺,等. 糖尿病足感染患者病原菌及血清 APN、IL-17 表达与感染程度的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1):19-23.
- [15] Taheri M, Eghtedarian R, Ghafouri-fard S, et al. Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(2):526-535.
- [16] Xing C, Sun SG, Yue ZQ, et al. Role of lncRNA LUCAT1 in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134(1):111158-111159.
- [17] 彭佳欣,刘爽,左秀玲,等. 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[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(7):475-477.
- [18] Yang H, Kan QE, Su Y, et al. Long non-coding RNA CASC2 Improves diabetic nephropathy by inhibiting JNK pathway[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(8):533-537.

(收稿日期:2024-06-13)

(本文编辑:李昊阳)