

• 临床研究 •

血清 miRNA-21 与糖尿病肾病不同分期中医证型 及实验室指标的相关性研究 *

苏保林¹, 李 敬², 汤水福^{1△}, 陈刚毅¹

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 华南师范大学医院, 广东 广州 510631)

摘要: **目的** 观察血清 miRNA-21 与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)不同分期中医证型及实验室指标的相关性。**方法** 将符合纳入标准的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T₂DM)及 DN 患者 60 例分为 T₂DM、DN Ⅲ期、DN Ⅳ期、DN Ⅴ期共 4 组, 每组 15 人, 同时设立健康对照组 15 人, 收集各组四诊资料, 进行中医辨证分型; 并检测各组血清 miRNA-21 表达水平及血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)、血清白蛋白(Alb)、胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、肾小球滤过率估计值(eGFR)、尿蛋白定量、血液流变学等指标。**结果** DN Ⅴ期、DN Ⅳ期、DN Ⅲ期血清 miRNA-21 明显高于健康组($P<0.05$); DN Ⅳ期较 DN Ⅲ期增高($P<0.05$); T₂DM 组与健康组无显著性差异($P>0.05$), DN Ⅴ期较 DN Ⅳ期明显下降($P<0.05$)。中医辨证方面, 阴虚燥热证比例最低, 气阴两虚证次之($P<0.05$); 脾肾气虚证及阴阳两虚证比例最高 ($P<0.05$); 脾肾气虚证与阴阳两虚证无显著性差异 ($P>0.05$)。血清 miRNA-21 表达情况, 气阴两虚、脾肾气虚及阴阳两虚组均明显升高($P<0.05$); 其中脾肾气虚组与阴阳两虚组升高更明显($P<0.05$); 但脾肾气虚组与阴阳两虚组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。标证中, 湿证者为 16 例, 占 26.7%, 痰证 15 例, 占 25%, 瘀证为 29 例, 占 48.3%, 瘀证所占比例最高($P<0.05$); 瘀证组血清 miRNA-21 升高更明显($P<0.05$); 湿证组与痰证组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性研究结果显示, 血清 miRNA-21 表达与 DN Ⅲ期、DN Ⅳ期患者 BUN、Cr、Cysc 及血沉 K 值呈正直线相关, 与 eGFR 呈显著负直线相关; 对于 DN Ⅴ期, 血清 miRNA-21 仅与血沉 K 值呈显著正直线相关。**结论** 血清 miRNA-21 在 DN 不同分期中表达差异明显, 血清 miRNA-21 与 DN 患者某些实验室指标之间可能存在一定的相关性。

关键词: 血清 miRNA-21; 糖尿病肾病; 中医证型; 相关性

中图分类号: R259

文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2018)04-0035-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.04.008

Relationship between Serum miRNA-21 and TCM Syndrome Types and Laboratory Indexes in Different Stages of Diabetic Nephropathy

SU Baolin¹, LI Jing², TANG Shuifu¹, CHEN Gangyi¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. South China Normal University Hospital, Guangzhou 510631, China)

ABSTRACT: Objective To observe the correlation between serum miRNA-21 and diabetic nephropathy(DN) in different stages of TCM syndromes and laboratory indexes. **Methods** Sixty patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus, T₂DM) and DN were divided into 4 groups, 15 in each group, and 15 healthy people in control group. Collect the data of four diagnoses in each group, and carry out TCM syndrome differentiation and typing. Serum miRNA-21 expression and serum creatinine(Scr), urea nitrogen(BUN), cystatin C(CysC), serum albumin(Alb), cholesterol(CHOL), triglyceride(TG), glomerular filtration rate estimated value(eGFR), urinary protein quantification and blood rheology were checked in each

收稿日期: 2018-08-16

* 基金项目: 广东省省级科技计划项目(2017A020213033); 广东省中医药局项目(20172050)

第一作者简介: 苏保林(1980-), 男, 同等学力申请博士学位人员, 主治医师, 从事慢性肾脏病的临床和科研工作。

△通信作者: 汤水福, E-mail: tsf08@126.com

group. **Results** The level of serum miRNA-21 in DN V stage, DN IV stage, DN III stage was significantly higher than that in normal group ($P<0.05$); DN IV stage was higher than DN III stage ($P<0.05$); There was no significant difference between T₂DM group and normal group ($P>0.05$), The level of serum miRNA-21 in DN V stage was significantly lower than that in DN IV stage ($P<0.05$). In TCM syndrome differentiation, the proportion of yin deficiency and heat dryness syndrome was the lowest, qi and yin deficiency syndrome was the second ($P<0.05$), spleen and kidney qi deficiency syndrome and yin and yang deficiency syndrome was the highest ($P<0.05$), and there was no significant difference between spleen and kidney qi deficiency syndrome and yin and yang deficiency syndrome ($P>0.05$). The expression of serum miRNA-21 was significantly increased in the deficiency of Qi and Yin, deficiency of spleen and Kidney Qi and deficiency of Yin and Yang ($P<0.05$), especially in the deficiency of spleen and Kidney Qi and Yin and Yang groups ($P<0.05$), but there was no significant difference between the deficiency of spleen and Kidney Qi group and that of Yin and Yang deficiency group ($P>0.05$). There were 16 cases of dampness syndrome (26.7%), 15 cases of phlegm syndrome (25%), 29 cases of blood stasis syndrome (48.3%). The proportion of blood stasis syndrome was the highest ($P<0.05$), the serum miRNA-21 of blood stasis syndrome group was the highest ($P<0.05$); There was no significant difference between dampness syndrome group and phlegm syndrome group ($P>0.05$). The results of correlation study showed that the expression of serum miRNA-21 was positively correlated with BUN, Cr, Cysc and K value of erythrocyte sedimentation rate in patients with DN III and DN IV, and negatively correlated with eGFR; while serum miRNA-21 was only positively correlated with K value of erythrocyte sedimentation rate in DN V stage. **Conclusion** The expression of serum miRNA-21 was significantly different in different stages of DN, and there might be some correlation between serum miRNA-21 and some laboratory indexes of DN patients.

KEY WORDS: serum miRNA-21; diabetic nephropathy; TCM syndrome type; relativity

糖尿病及其并发症是常见且复杂的多系统代谢紊乱性疾病,严重威胁着人类健康。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一,也是糖尿病患者的主要死亡原因之一^[1]。据国际糖尿病联盟发布的最新数据^[2],2015年全球约有4.15亿成年人患有糖尿病,2040年将达到6.42亿,已成为严重的公共卫生问题^[3]。

随着对 miRNAs 功能的深入研究,越来越多的证据表明,miRNAs 与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关^[4],可作为糖尿病及其并发症诊断与治疗的靶点。笔者通过检测 DN 不同分期中医证型血清 miRNA-21 及实验室指标的表达差异探讨其相关性,为 DN 患者中医辨证分型客观化提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 4 月 1 日-2018 年 3 月 31 日期间,我院肾病科与内分泌科符合纳入标准的门诊及住院病人 60 例,收集患者性别、年龄、血压、病程等一般资料,设计统一的表格,分为 2 型糖尿病(T₂DM)、DN III 期、DN IV 期、DN V 期共 4 组,各组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$);另募集同期健康人员 15 名,年龄、性别与各组差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择 纳入标准:①西医诊断符合 T₂DM^[5]、

DN^[6]标准,选取 Mogensen 分期^[7] III ~ V 期患者;②知情同意者;③年龄 18 ~ 80 岁。

排除标准:①不符合诊断标准;②合并有心肌梗塞、脑血管意外、糖尿病急性并发症等危急重症病史者;③合并感染性疾病者;④精神病患者;⑤妊娠及哺乳期、癌症等患者。

1.3 研究方法 采用横断面调查研究,以 T₂DM 及 DN 不同分期患者为研究对象,同时设立健康体检人群作为对照,由两名临床经验丰富的主任中医师参考 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[8]及 2007 年《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]辨证分型,同时收集各组患者性别、年龄等一般资料及实验室指标,统计分析 DN 不同分期中医证型血清 miRNA-21 及实验室指标的表达差异及其相关性。

1.4 观察指标 采用实时荧光定量 PCR 技术检测血清中 miRNA-21 的表达水平,自动生化分析仪检测各组尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、胱抑素 C(CysC)、胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血清白蛋白(ALB)、血沉 K 值等指标,CKD-EPI 公式估算 eGFR。

1.5 Hsa-miR-21 引物的设计与合成 miRBASE 数据库(<http://www.Mirbase.org/>)提供有成熟的 Hsa-miR-21 序列(Accession number_MIMAT0000076), RT primer, Forward primer and Reverse primer 等引物

均由广州市锐博生物科技有限公司化学合成。hsa-miR-21-5p 编号 MIMAT0000076, 序列 uagcu-uaucaagacugauguaga。

1.6 统计学分析 利用 SPSS 13.0 统计软件对整个实验的数据进行统计学处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 利用单因素方差分析 (One-way ANOVA 检验) 进行统计分析, 多个变量间的两两比较采用 LSD-t 检验。选用 Pearson 和 Spearman 相关

分析研究血清中 miRNA-21 表达水平与其它临床指标的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 引物在各样品中检测结果 从图 1 可见, 引物测试的结果证明 hsa-miR-21-5p 引物是可用的, 进一步支持后续测试数据的可信性。从测试结果的数据来看, 复孔间的重复性均较好, 符合数据分析和处理的要求, 因此综上, 本次测试的数据及分析是可信的。

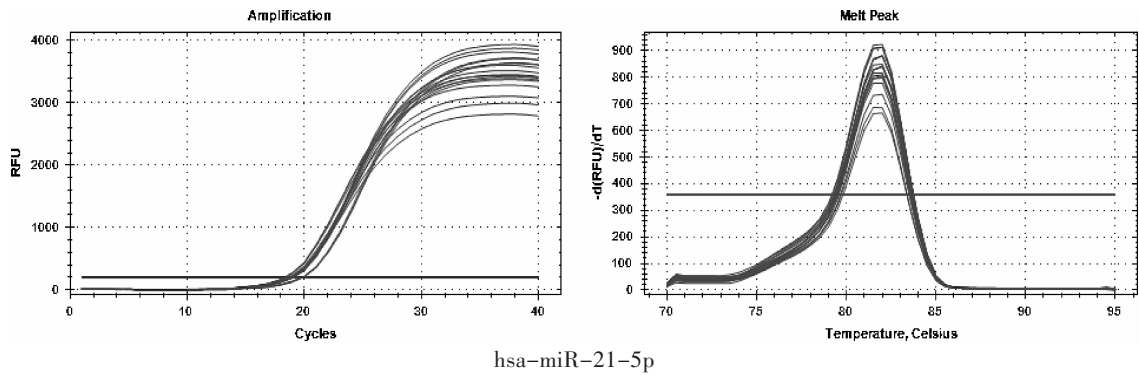


图 1 引物 hsa-miR-21-5p 在各样品中表达

2.2 血清 miRNA-21 在 DN 不同分期荧光定量 PCR 检测结果情况 图 2、表 1 提示, 血清 miRNA-21 在各组中表达差异明显。其中, DN V 期、DN IV 期、DN III 期与健康组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DN V 期血清 miRNA-21 表达较 DN IV 期、DN III 期降低, 较 T₂DM 增高, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05); DN IV 期血清 miRNA-21 表达较 DN III 期、T₂DM 组增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); DN III 期血清 miRNA-21 表达较 T₂DM 组增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 T₂DM 组血清 miRNA-21 表达较健康组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

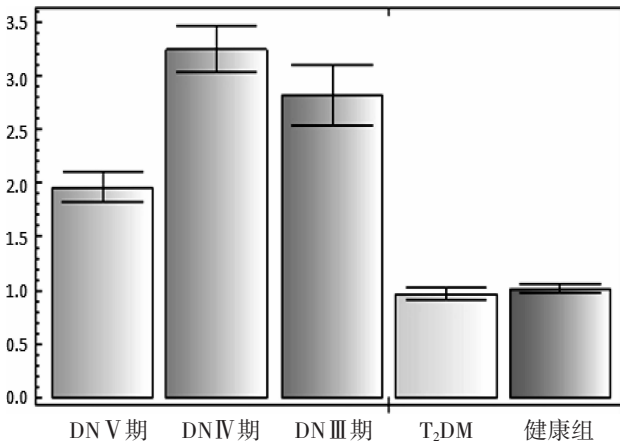


图 2 各组血清 miRNA-21 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 DN 各主证患者血清 miRNA-21 表达情况比较 由表 2 可见, 60 例观察病例中, 辨证阴虚燥热为 6 例, 占 10%, 气阴两虚 13 例, 占 21.6%, 脾肾气虚为 19 例, 占 31.7%, 阴阳两虚 22 例, 占 36.7%, 阴虚燥热证比例最低, 气阴两虚证次之, 与其他各组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 脾肾气虚证及阴阳两虚证比例最高, 与其他各组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 但脾肾气虚证与阴阳两虚证比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清 miRNA-21 表达情况方面, 气阴两虚组、脾肾气虚组及阴阳两虚组均明显升高, 与健康组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中脾肾气虚组与阴阳两虚组升高更明显, 与气阴两虚组比

表 1 各组血清 miRNA-21 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	DN V 期	DN IV 期	DN III 期	T2DM	健康组
血清 miRNA-21	15	1.96 $\pm$ 0.14 ^{*△}	3.24 $\pm$ 0.21 ^{*▲}	2.82 $\pm$ 0.28 ^{*※}	0.97 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.13

注: 与健康组比较, $^*P < 0.05$; 与 DN IV 期、DN III 期、T₂DM 比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与 DN III 期、T₂DM 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与 T₂DM 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

表 2 DN 各主证患者血清 miRNA-21 表达情况($\bar{x} \pm s$)

	阴虚燥热	气阴两虚	脾肾气虚	阴阳两虚	健康组
<i>n</i> (%)	6(10) [▲]	13(21.6) [△]	19(31.7)	22(36.7)	15
血清 miRNA-21	1.05±0.37	1.57±0.38 ^{*△}	2.95±0.19 [*]	3.04±0.30 [*]	1.00±0.13

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与脾肾气虚组、阴阳两虚组比较,[△] $P<0.05$;与气阴两虚组、脾肾气虚组、阴阳两虚组比较,[▲] $P<0.05$

较,差异有统计学意义($P<0.05$);但脾肾气虚组与阴阳两虚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 DN 各标证患者血清 miRNA-21 表达情况比较
表 3 结果显示,60 例观察病例中,辨证湿证者为 16 例,占 26.7%,痰证 15 例,占 25%,瘀证为 29 例,占 48.3%,瘀证所占比例最高,与湿证、痰证组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);但湿证与痰证组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 miRNA-21 表达情况方面,湿证、痰证、瘀证组均明显升高,与健康组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其中瘀证组升高更明显,与湿证、痰证组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);但湿证组与痰证组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 DN 各标证患者血清 miRNA-21 表达情况($\bar{x} \pm s$)

	湿证	痰证	瘀证	健康组
<i>n</i> (%)	16(26.7)	15(25)	29(48.3) [△]	15
血清 miRNA-21	2.28±0.23 [*]	2.14±0.12 [*]	3.30±0.19 ^{*△}	1.00±0.13

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与湿证组、痰证组比较,[△] $P<0.05$

表 4 血清 miRNA-21 水平与 DNⅢ期患者临床指标的关系

临床指标	($\bar{x} \pm s$)	miRNA-21	
		<i>r</i>	<i>P</i>
性别		-0.149 [*]	0.502
年龄	55.26±9.97	-0.317	0.162
BUN(mmol/L)	8.29±3.54	0.482	0.032
Cr(μmol/L)	100.20±20.63	0.531	0.039
CysC(mg/L)	1.22±0.46	0.603	0.021
eGFR(mL/min)	59.82±7.24	-0.520	0.006
CHOL(mmol/L)	6.73±1.02	0.103	0.341
TG(μmol/L)	1.68±1.39	0.137	0.078
血清 ALB(g/L)	30.90±4.31	0.175	0.105
尿蛋白(g/24h)	0.33±0.12	0.201	0.237
血沉 <i>K</i> 值	34.71±9.85	0.586	0.024

注:*Spearman 相关性分析,其他指标采用 Pearson 相关分析

2.5 Pearson 及 Spearman 相关分析结果 利用 Pearson 相关分析得出,血清 miRNA-21 表达水平与 DNⅢ期患者年龄、CHOL、TG、血清 ALB、尿蛋白定量无直线相关性,但与 BUN、Cr、Cysc 及血沉 *K* 值呈正直线相关($P=0.032, P=0.039, P=0.021, P=0.024$,见表 4),与 eGFR 呈显著负直线相关($P=0.006$)。采用 Spearman 相关性分析得出,性别与血清 miRNA-21 表达水平无相关性。

分析血清 miRNA-21 表达水平与 DNⅣ期患者各指标的相关性,发现与 DNⅢ期相似的结果(见表 5):血清 miRNA-21 与年龄、CHOL、TG、血清 ALB、尿蛋白定量无直线相关性,与 BUN、Cr、Cysc 及血沉 *K* 值呈正直线相关($P=0.029, P=0.038, P=0.017, P=0.030$,见表 5),与 eGFR 呈负直线相关($P=0.013$)。采用 Spearman 相关性分析得出,性别与血清 miRNA-21 表达水平无相关性。

分析血清 miRNA-21 表达水平与 DNⅤ期患者各指标的相关性,发现血清 miRNA-21 与年龄、BUN、Cr、Cysc、eGFR、CHOL、TG、血清 ALB、尿蛋白定量均无直线相关性,与血沉 *K* 值呈显著正直线相

表 5 血清 miRNA-21 水平与 DNⅣ期患者临床指标的关系

临床指标		miRNA-21	
		<i>r</i>	<i>P</i>
性别		-0.235 [*]	0.361
年龄	53.47±10.26	-0.259	0.204
BUN(mmol/L)	15.27±5.19	0.470	0.029
Cr(μmol/L)	343.54±87.60	0.563	0.038
CysC(mg/L)	2.18±1.63	0.597	0.017
eGFR(mL/min)	32.71±9.62	-0.608	0.013
CHOL(mmol/L)	7.03±0.95	0.210	0.421
TG(μmol/L)	1.94±1.08	0.202	0.134
ALB(g/L)	28.35±6.24	0.186	0.148
尿蛋白(g/24h)	2.96±2.07	0.327	0.192
血沉 <i>K</i> 值	45.63±8.66	0.612	0.030

注:*Spearman 相关性分析,其他指标采用 Pearson 相关分析

关($P=0.008$,见表 6)。采用 Spearman 相关性分析得出,性别与血清 miRNA-21 表达水平无相关性。

表 6 血清 miRNA-21 水平与 DN V 期患者临床指标的关系

临床指标		miR-21	
		r	P
性别		-0.311*	0.403
年龄	54.21±9.04	-0.302	0.317
BUN (mmol/L)	26.02±8.46	0.297	0.052
Cr(μmol/L)	827.69±57.30	0.184	0.061
CysC(mg/L)	3.65±0.83	0.273	0.106
eGFR(ml/min)	10.52±4.37	-0.198	0.075
CHOL (mmol/L)	6.98±0.88	0.300	0.382
TG(μmol/L)	2.67±1.23	0.326	0.264
血清 ALB(g/L)	26.45±5.70	0.203	0.416
尿蛋白(g/24h)	3.21±1.84	0.192	0.263
血沉 K 值	60.81±8.74	0.730	0.008

注:*Spearman 相关性分析,其他指标采用 Pearson 相关分析

3 讨论

DN 是糖尿病中最常见的微血管并发症之一,已成为终末期肾病的主要原因。据统计,从 2011 年到 2015 年,我国住院病人中糖尿病超过了慢性肾炎成为导致慢性肾脏病的主要原因,并呈上升趋势^[10]。辨证论治是中医最基本原则,证候研究是中医基础理论研究的一个至关重要的科学问题,但是由于长期缺乏对中医“证”本质的深入研究和科学解释,使得中医辨证始终无法摆脱主观性、经验性的限制,大大制约了中医临床经验的推广及应用。所以,借助符合中医整体观、发展观等特点的新指标开展中医证型客观化研究,提高中医临床辨证水平,显得尤为必要。

microRNA (miRNA) 是一类真核生物高度保守的、长度约 21-24 个核苷酸的一种内源性非编码的单链小分子 RNA, 目前发现 miRNAs 广泛参与到器官发育、细胞增殖、分化、迁移和凋亡、胰岛素分泌、肿瘤发生及新陈代谢等各种生理病理过程。miRNA 在不同组织、器官、细胞的生长发育过程中存在很大差异,揭示了 miRNA 具有组织特异性及时空动态变化的特性。miRNA 调控的整体性、多层次性及个体差异性等特点与中医学相似,为中医证候客观化研究提供了平台和机会。目前,许多研究^[11-15]已经证实不同 miRNA 在不同疾病的不同中医证型中的表达差异,因此,借

助 miRNA 的研究手段进一步揭示中医证候的本质、提高中医临床辨证水平及发现潜在的生物标志物,势必成为研究热点。miRNA-21 普遍存在并调节细胞分化、增生、凋亡,现已证实 miRNA-21 与 DN 存在密切关系^[16-21]。本研究通过荧光定量 PCR 技术对血清 miRNA-21 的表达量进行检测,对比不同证型下 DN 患者 miRNA-21 的表达差异,探讨 miRNA-21 与 DN 患者中医证型及实验室指标之间的相关性,从分子生物学角度为 DN 患者中医辨证分型客观化提供依据。

DN 属于中医“下消”“水肿”“尿浊”“关格”等病证范畴,多缘于消渴病日久不愈所致。中医认为,病因多为禀赋不足,情志失调,饮食失节,劳欲过度,精气俱亏,导致阴虚内热,肾虚水泛。阴津亏损,燥热偏盛是消渴的主要病机,DN 的病性为本虚标实,本虚者气阴两虚、精气亏耗,标实者燥热内生、水湿不化、湿浊内蕴。疾病早期以气阴两虚、脾肾不足为主,随疾病发展,可出现瘀血、水湿、痰浊等病理产物。消渴病日久,湿邪稽留、痰浊内蕴、瘀血阻络,病情虚实夹杂,缠绵难愈。历代医家普遍重视肾虚,消渴病日久,伤阴耗气,阴损及阳是其基本发展趋势,禀赋不足或劳倦太过均可导致肾元亏虚。其病机转归为:气阴两虚-阴损及阳-阴阳两虚-脏腑衰败。

本研究结果显示,血清 miRNA-21 在 DN 不同分期中表达差异明显。其中,DN V 期、DN IV 期、DN III 期与健康组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且随着病情进展,DN IV 期血清 miRNA-21 表达较 DN III 期增高,差异有统计学意义($P<0.05$);T₂DM 组血清 miRNA-21 表达较健康组差异无统计学意义($P>0.05$),但 DN V 期 miRNA-21 表达较 DN IV 期明显下降,具体原因尚不明确。中医辨证方面,60 例观察病例中,阴虚燥热证比例最低,气阴两虚证次之,与其他各组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);脾肾气虚证及阴阳两虚证比例最高($P<0.05$);但脾肾气虚证与阴阳两虚证比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示 DN 随着疾病进展,病机表现为阴虚燥热—气阴两虚—脾肾气虚—阴阳两虚的演变规律。血清 miRNA-21 表达情况方面,DN 各主证中气阴两虚、脾肾气虚及阴阳两虚组均明显升高($P<0.05$);其中脾肾气虚组与阴阳两虚组升高更明显($P<0.05$);但脾肾气虚组与阴阳两虚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示随着中医病机

的逐渐转化,病情进一步进展,miRNA-21 亦伴随升高,两者或许存在某种关联,但尚需进一步研究验证。标证方面,60 例观察病例中湿证者为 16 例,占 26.7%,痰证 15 例,占 25%,瘀证为 29 例,占 48.3%,瘀证所占比例最高($P<0.05$);同时瘀证组血清 miRNA-21 升高更明显($P<0.05$);湿证组与痰证组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。提示瘀证为 DN 主要标证,或许与血清 miRNA-21 存在关联,有待进一步研究证实。相关性研究结果显示,血清 miRNA-21 表达水平与 DNⅢ期、DNⅣ期患者 BUN、Cr、Cysc 及血沉 K 值呈正直线相关,与 eGFR 呈显著负直线相关;对于 DNⅤ期,血清 miRNA-21 仅与血沉 K 值呈显著正直线相关。DNⅢ期、DNⅣ期结果与 DNⅤ期不同的原因可能为随着 DN 疾病进展,机体失代偿加剧,内环境紊乱,进一步激发体内多种变化所致。

本研究由于样本量偏少及患者地域分布较为单一等原因,所得结果难免具有偏差,甚至与国内学者报道^[16]结果不一致,因此,尚需进行多地区、多中心、大样本的临床观察以进一步明确血清 miRNA-21 与 DN 不同分期中医证型及实验室指标的相关性。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10): 893-942.
- [2] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas:Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Research and Clinical Practice,2017,128:40-50.
- [3] LIU Z H. Nephrology in China [J]. Nature Reviews Nephrology,2013,9(9):523-528.
- [4] VAN ROOIJ E. The art of microRNA research [J]. CircRes,2011,108:219-234.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of glycated hemoglobin(HbA1c)in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation [S]. Geneva, WHO,2011:1-25.
- [6] 董雪娥,李会芳. Gas6 与 2 型糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2018(3):119-124.
- [7] MOGENSEN C E, SCHMITZ O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to endstage renal failure[J]. Medical Clinics of North America,1988,72(6):1465-1492.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:156-162.
- [9] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [10] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. NEJM,2016,375(9):905-906.
- [11] 冯知涛,李娟,任洁. 类风湿关节炎患者外周血 miR-146a、miR-16 的表达水平及临床指标与中医证型的关系探讨[J]. 热带医学杂志,2011,11(11):1226-1129.
- [12] WANG J, GAO Y, MA M, et al. Effect of miR-21 on renal fibrosis by regulating MMP-9 and TIMP1 in KK - ay diabetic nephropathy mice[J]. Cell Biochem Biophys, 2013,67(2):537-546.
- [13] 秦玉花. II 型糖尿病肾虚证分布及基因表达谱研究[D]. 成都:成都中医药大学,2012.
- [14] 熊益群,姚小萍,周大桥,等. 慢性乙型肝炎湿热中阻证与它证生物信息学差异研究 [J]. 新中医,2012,44(4): 32-34.
- [15] 杨婵娟,刘宏伟,王丽春,等. 慢性乙型肝炎肝郁脾虚证和脾胃湿热证患者的差异表达基因研究初探[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(8):1032-1037.
- [16] ZHANG Z, PENG H, CHEN J, et al. MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/db mice[J]. FEBS Lett,2009,583(12):2009-2014.
- [17] WANG J, GAO J, MA M, et al. Effect of miR-21 on renal fibrosis by regulating MMP-9 and TIMP1 in kk-ay diabetic nephropathy mice [J]. Cell Biochem Biophys, 2013,67(2):537-546.
- [18] DEY N, DAS F, MARIAPPAN M M, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1,resulting in renal cell pathology in diabetes[J]. J Biol Chem,2011,286(29):25586-25603.
- [19] ZHONG X, CHUNG A C, CHEN H Y, et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis [J]. J Am Soc Nephrol,2011,22(9):1668-1681.
- [20] ZHONG X, CHUNG A C, CHEN H Y, et al. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Diabetologia,2013,56(3):663-674.
- [21] ZARJOU A, YANG S, ABRAHAM E, et al. Identification of a miRNA signature in renal fibrosis:role of miR-21[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2011,301(4):F793-F801.