

·临床研究·

## 2型糖尿病不同尿白蛋白排泄率患者血清MicroRNA-217水平与Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 的相关性分析

周燕 张慧 金旭波

**[摘要]** 目的 分析2型糖尿病不同尿白蛋白排泄率患者血清MicroRNA-217水平与沉默信息调节因子1(Sirt1)及低氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的相关性。方法 纳入240例2型糖尿病患者和同期在门诊体检的240例健康者。按照2型糖尿病患者不同尿白蛋白排泄率(AER)的水平分为正常水平组、尿白蛋白微量组和尿白蛋白大量组,每组80例。分析2型糖尿病患者AER水平和血清MicroRNA-217水平的相关性, MicroRNA-217水平和Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平的相关性。结果 2型糖尿病患者的AER水平、MicroRNA-217均明显高于健康组( $t$ 分别=45.28、48.38,  $P$ 均 $<0.05$ ),且MicroRNA-217相对含量与AER水平呈正相关( $r=0.72, P<0.05$ )。2型糖尿病患者的Sirt1水平明显低于健康组, HIF-1 $\alpha$ 水平明显高于健康组( $t$ 分别=34.14、49.38,  $P$ 均 $<0.05$ ),且AER与Sirt1水平呈负相关,与HIF-1 $\alpha$ 水平呈正相关( $r$ 分别=-0.76、0.79,  $P$ 均 $<0.05$ )。2型糖尿病组患者体内Sirt1水平与MicroRNA-217水平呈负相关( $r=-0.73, P<0.05$ ), HIF-1 $\alpha$ 水平与MicroRNA-217水平呈正相关( $r=0.64, P<0.05$ )。结论 2型糖尿病患者尿AER越高,肾功能损伤越严重,体内MicroRNA-217水平也越高, MicroRNA-217和Sirt1水平呈负相关,和HIF-1 $\alpha$ 水平呈正相关, MicroRNA-217可能对糖尿病肾病患者的病情有促进发展作用。

**[关键词]** 2型糖尿病;尿白蛋白排泄率; MicroRNA-217; 沉默信息调节因子1; 低氧诱导因子1 $\alpha$

**Correlation analysis of serum MicroRNA-217 levels with Sirt1 and HIF-1 $\alpha$  in type 2 diabetes patients with different urinary albumin excretion rate** ZHOU Yan, ZHANG Hui, JIN Xubo. Department of Medicine, The Second People's Hospital of Yuyao, Yuyao 315400, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation of serum MicroRNA-217 levels with silent information regulator 1 (Sirt1) and hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in type 2 diabetes patients with different urinary albumin excretion rate. **Methods** A total of 240 patients with type 2 diabetes and 240 healthy people were included. 240 patients with type 2 diabetes were divided into normal group, low level group, and high level group with 80 cases in each according to different urinary albumin excretion rate. Correlation of the AER with the MicroRNA-217 level in patients with type 2 diabetes and the correlation with the MicroRNA-217 with Sirt1, HIF-1 $\alpha$  levels were analyzed. **Results** The AER and the MicroRNA-217 level of type 2 diabetes patients were significantly higher than those of health group ( $t=45.28, 48.38, P<0.05$ ). The MicroRNA-217 level was positively correlated with AER level ( $r=0.72, P<0.05$ ). The Sirt1 level of type 2 diabetes group was significantly lower than that of health group while the HIF-1 $\alpha$  level was significantly higher than that of health group ( $r=34.14, 49.38, P<0.05$ ). The AER was negatively correlated with Sirt1 levels and positively correlated with HIF-1 level ( $r=-0.76, 0.79, P<0.05$ ). The Sirt1 level of type 2 diabetic group was negatively correlated with MicroRNA-217 level ( $r=-0.73, P<0.05$ ). The HIF-1 $\alpha$  level of type 2 diabetic group was positively correlated with MicroRNA-217 level ( $r=0.64, P<0.05$ ). **Conclusion** The higher of urinary albumin excretion rate of type 2 diabetes patients, the more severe of renal impairment and higher MicroRNA-217 level. The MicroRNA-217 levels is negatively correlate to Sirt1 level and is positively relate to HIF-1 $\alpha$  level.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.012

作者单位: 315400 浙江余姚, 余姚市第二人民医院内科

(周燕、张慧); 宁波第一医院慈溪市龙山医院内科(金旭波)

通讯作者: 张慧, Email: zhanghuiytr@163.com

MicroRNA-217 levels may promote the development of diabetic nephropathy.

**[Key words]** type 2 diabetes; albumin excretion rate; MicroRNA-217; Sirt1; HIF-1 $\alpha$

糖尿病肾病作为2型糖尿病的主要并发症之一,一直是临床研究的热点,了解其发病机制关系到糖尿病肾病的早发现、早诊断及有效预防。MicroRNA是细胞内一种抑制mRNA翻译的小分子RNA,其作用是调控某些蛋白的生物表达,近年研究发现MicroRNA-217具有调控氧化损伤、血管生成、炎症因子释放等诸多功能<sup>[1,2]</sup>。国外的相关研究显示MicroRNA-217可促进肾脏纤维细胞增生,导致肾脏纤维化加速,在糖尿病肾病的形成与发展中起重要促进作用<sup>[3]</sup>,但MicroRNA-217通过何种机制促进肾脏疾病进展研究尚少。研究发现沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,Sirt1)的降低可促进肾脏细胞的凋亡,而低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )可促进肝脏纤维化的发生<sup>[4]</sup>。MicroRNA-217在糖尿病肾病的发展中是否具有调控Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 的作用研究较少,本次研究探讨血清MicroRNA-217、Sirt1、HIF-1 $\alpha$ 在糖尿病肾病中的可能作用机制。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2012年1月至2014年12月期间在余姚市第二人民医院诊治为2型糖尿病患者240例,均符合《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》<sup>[5]</sup>诊断标准。排除:心、肝、肺等组织功能异常患者;妊娠期、哺乳期、患有感染、正在服用影响尿蛋白排泄率(albumin excretion rate,AER)的相关药物患者;符合《中国肾脏病学》<sup>[6]</sup>诊断标准的肾炎和原发性肾癌患者。同时,选择240例同期在门诊体检的健康者作为健康组,健康者经血液、心电图、CT等项目检查均未发现有异常。患者均签署知情同意书。两组基线资料见表1。两组性别、年龄、体重指数(body mass index,BMI)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/kg/m <sup>2</sup>
2型糖尿病组	240	141/99	51.28 $\pm$ 6.24	25.37 $\pm$ 3.58
健康组	240	132/108	51.81 $\pm$ 6.49	25.45 $\pm$ 3.72

1.2 方法 检测不同蛋白排泄水平的糖尿病肾病患者血清MicroRNA-217、Sirt1、HIF-1 $\alpha$ 水平,并对其之间相关性进行分析。Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平检测:取患者空腹静脉血离心取血清,采用ELISA法进行检测。AER检测:测定患者过夜8h的尿量,使

用酶促化学发光法进行检测。AER水平在20 $\mu$ g/min以下为正常,20~200 $\mu$ g/min为微量白蛋白尿,在200 $\mu$ g/min以上为大量白蛋白尿。MicroRNA-217相对含量检测:取患者空腹静脉血离心取上清液,采用聚合酶链式反应法检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,单因素分析中多组比较采用F检验,两组比较采用t检验,相关性分析使用Pearson相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 AER水平和MicroRNA-217相对含量的关系见表2

表2 不同AER水平的患者MicroRNA-217相对含量的比较

组别	n	AER/ $\mu$ g/min	MicroRNA-217
正常组	80	15.69 $\pm$ 0.46	1.29 $\pm$ 0.16
微量组	80	115.64 $\pm$ 21.83	1.58 $\pm$ 0.15
大量组	80	497.53 $\pm$ 57.26	2.10 $\pm$ 0.18
健康组	240	7.02 $\pm$ 0.42	0.78 $\pm$ 0.13

由表2可见,四组AER、MicroRNA-217水平比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=164.52、140.26, $P$ 均 $<0.05$ )。2型糖尿病患者的AER水平、MicroRNA-217均明显高于健康组( $t$ 分别=45.28、48.38, $P$ 均 $<0.05$ ),且随着AER水平的升高,MicroRNA-217相对含量随之升高,两者呈正相关( $r=0.72$ , $P<0.05$ )。

2.2 不同AER水平的患者Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平的关系见表3

表3 不同AER水平的患者Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平的比较

组别	n	Sirt1/ng/ml	HIF-1 $\alpha$ /pg/ml
正常组	80	8.52 $\pm$ 0.94	24.53 $\pm$ 2.55
微量组	80	6.55 $\pm$ 0.68	31.08 $\pm$ 2.83
大量组	80	5.17 $\pm$ 0.41	36.42 $\pm$ 3.04
健康组	240	10.28 $\pm$ 1.21	15.30 $\pm$ 2.19

由表3可见,四组Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=81.36、95.27, $P$ 均 $<0.05$ )。2型糖尿病患者的Sirt1水平明显低于健康组,HIF-1 $\alpha$ 水平明显高于健康组( $t$ 分别=34.14、49.38, $P$ 均 $<0.05$ ),且AER与Sirt1水平呈负相关,与HIF-1 $\alpha$ 水平呈正相关( $r$ 分别=-0.76、0.79, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.3 MicroRNA-217水平与Sirt1和HIF-1 $\alpha$ 水平的相关性 2型糖尿病组患者体内Sirt1水平随MicroRNA-217水平的升高而降低,两者呈负相关( $r=-0.73, P<0.05$ )。HIF-1 $\alpha$ 水平随MicroRNA-217水平的升高而升高,两者呈正相关( $r=0.64, P<0.05$ )。

### 3 讨论

糖尿病肾病的发生机制至今尚未完全阐明,目前的研究显示微炎症状态,肾脏纤维组织增生等因素与糖尿病肾病的发生关系密切<sup>[7]</sup>。AER是临床评价糖尿病肾病严重程度的主要指标之一,但在蛋白排泄量增加以前患者肾功能损伤已经存在,但尚缺乏敏感指标加以量化评价。MicroRNA是细胞内调节MRNA的功能因子,既往的研究显示某些MicroRNA具有调节炎症介质合成的作用<sup>[8]</sup>,另有研究显示MicroRNA-217可以调节血管紧张素含量,参与糖尿病肾病的发生与发展<sup>[9]</sup>。动物实验研究显示糖尿病小鼠模型的肾脏间质细胞MicroRNA-217表达显著升高,提示高血糖可导致MicroRNA-217表达升高,而后者可能通过促进肾脏纤维化、血管形成等参与糖尿病肾病的进展<sup>[10]</sup>。Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 均为与炎症反应、纤维增生关系密切的因子<sup>[11]</sup>。邵滢等<sup>[12]</sup>在临床研究中发现糖尿病肾病患者血清Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 含量较健康组人群差异具有显著性,其中血清Sirt1含量明显下降,而HIF-1 $\alpha$ 含量则明显上升。

既往研究对MicroRNA含量与血清Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 的相关性研究较少,本次研究就三者之间的相关性进行了研究,结果显示型糖尿病组患者尿蛋白水平明显高于健康组( $P<0.05$ ),且随着尿蛋白水平的升高,MicroRNA-217相对含量随之升高( $P<0.05$ ),说明MicroRNA-217与糖尿病肾病患者尿蛋白排泄具有一定相关性,MicroRNA-217可能促进了尿蛋白的发生,分析其原因可能与MicroRNA通过调节肾素-血管紧张素系统参与糖尿病肾病的氧化应激反应有关。本次研究对Sirt1的分析结果显示,2型糖尿病组患者Sirt1水平明显低于健康组( $P<0.05$ ),且随着MicroRNA-217水平的升高,Sirt1水平随之降低( $P<0.05$ ),说明糖尿病肾病的发生可与Sirt1的表达下调有一定关系,此结果与邵滢等<sup>[13]</sup>的研究结果相符合,但其具体机制尚不明确。有研究指出Sirt1因子具有促进肾小球基底膜稳定、抗细胞氧化应激损伤等肾脏保护作用<sup>[14]</sup>。动物实验发

现MicroRNA-217可通过抑制Sirt1的合成来下调Sirt1水平<sup>[15]</sup>。目前的基础研究已经证实异常血管生成在糖尿病肾病的发生发展中占有重要地位,而HIF-1 $\alpha$ 可通过调节血管生成参与糖尿病肾病发生<sup>[16]</sup>。本次研究结果亦显示MicroRNA-217与HIF-1 $\alpha$ 呈正相关( $P<0.05$ ),说明MicroRNA-217可能具有上调HIF-1 $\alpha$ 的作用,分析其机制与MicroRNA-217与HIF-1 $\alpha$ 结合,使其发生乙酰化作用而激活有关。

综上所述,2型糖尿病肾病患者血清MicroRNA-217水平高于正常人群且与患者尿蛋白具有显著相关性。2型糖尿病肾病患者血清MicroRNA-217水平升高的同时存在着血清Sirt1下降而HIF-1 $\alpha$ 表达升高现象,提示血清MicroRNA-217、Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 均参与了糖尿病肾病的发生发展。

### 参考文献

- 1 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA[J]. N Engl J Med, 2013, 368(18):1685-1694.
- 2 Azam AT, Bahador R, Hesarikia H, et al. Downregulation of microRNA -217 and microRNA -646 acts as potential predictor biomarkers in progression, metastasis, and unfavorable prognosis of human osteosarcoma[J]. Tumour Biol, 2015, 14(12):1-5.
- 3 Kato M, Natarajan R. MicroRNA circuits in transforming growth factor- $\beta$  actions and diabetic nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(3):253-260.
- 4 Csak T, Bala S, Lippai D, et al. microRNA-122 regulates hypoxia-inducible factor-1 and vimentin in hepatocytes and correlates with fibrosis in diet-induced steatohepatitis[J]. Liver Int, 2015, 35(2):532-541.
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[S]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):1227-1245.
- 6 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008. 1490-1491.
- 7 操轩, 胡亚琳, 陈健. 早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(1): 28-30.
- 8 Pirola CJ, Fernández GT, Castano GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis[J]. Gut, 2015, 64(5):800-801.
- 9 胡华, 肖力, 刘伏友. 糖尿病肾病与MicroRNA[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2):176-178.
- 10 王涛, 穆长征, 王小梅, 等. miR-217靶向调控胰岛素分泌 (下转第285页)

需要联合CT诊断结果来分析心肌的轮廓以及肿瘤形态从而有效区别<sup>[4]</sup>。本次研究的结果显示,18F-FDG PET CT和CT诊断腹部淋巴结转移的灵敏度、特异度以及准确度无明显区别( $P>0.05$ ),18F-FDG PET CT和CT诊断腹部脏器转移的灵敏度、特异度以及准确度有明显区别( $P<0.05$ ),表明18F-FDG PET CT在良恶性心脏肿瘤的鉴别方面效果理想,不过在鉴别原发或者是转移性的肿瘤无法提供可靠的信息,需要应用增强CT来观察造影剂的变化特征<sup>[15]</sup>。

综上所述,心脏肿瘤诊断过程当中,18F-FDG PET CT诊断的临床价值较高,可以为临床治疗提供可靠指导。

#### 参考文献

- 高平,王茜.(18)F-FDGPET/CT对心脏肿瘤的鉴别诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2016,24(10):771-774.
- 孙晓昕,何作祥,张晓丽,等.18F-FDGPET/CT在心脏占位性病变良恶性鉴别诊断中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2015,35(2):85-87.
- Kassop D,Donovan MS,Cheezum MK,et al.Cardiac masses on cardiac CT:a review[J].Curr Cardiovasc. Imaging Rep,2014,7(8):9281.
- 柴文艺,贾书杰,毛定飏,等.心脏转移癌的CT影像学特征[J].中国医师杂志,2015,17(7):1058-1059.
- 谭延召,徐红卫,权红军.冠状动脉CT成像对心肌及心腔病变的诊断价值[J].山东医药,2016,56(33):42-44.
- Rahbar K,Seifarth H,Schäfers M,et al.Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT[J]. J Nucl Med,2015,53(6):856-863
- 刘勇,朱水波,殷桂林,等.原发性心脏肿瘤的诊断与外科治疗[J].肿瘤预防与治疗,2015,28(3):148-151.
- 李剑,石磊,王栋,等.运动负荷心脏双能量CT成像评估冠状动脉血流量的初步分析研究[J].中国医疗设备,2016,31(3):50-52.
- 王祎,龙书敬,王军.放射性心脏损伤研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(13):1068-1072.
- Ito K,Minamimoto R.Evaluation of Wegener's granulomatosis using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography[J].Ann Nucl Med,2016,27(3):209-216.
- De Geeter FJ,Gykiere P.18F-FDG PET imaging of granulomatosis with polyangiitis-Wegener's syndrome hell[J].J Nucl Med,2016,19(1):53-56.
- 张振.CT低剂量技术的发展与临床应用[J].中国医疗设备,2016,31(9):87-89.
- 许志锋,韩振,李敬来,等.心脏原发性脂肪瘤1例[J].临床心血管病杂志,2015,31(2):229-230.
- 王葵,王铜,于丽娟,等.慢型克山病心脏正电子发射断层显像/X线计算机体层成像仪检查评分与慢性心力衰竭的关系[J].中华地方病学杂志,2015,34(4):303-305.
- 卫云峰,丁倩,张海峰,等.经胸超声心动图诊断右心房肿瘤的临床价值[J].西部医学,2015,27(12):1867-1869.

(收稿日期 2017-02-20)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第281页)

细胞诱导分化NeuroD1基因表达[J].解放军医学院学报,2013,8(10):1063-1066.

- Laemmle A,Lechleiter A,Roh V,et al. Inhibition of SIRT1 impairs the accumulation and transcriptional activity of HIF-1 $\alpha$  protein under hypoxic conditions[J]. Plos One,2012,7(3):e33433-e33435.
- 邵滢,任慧雯,吕川,等.2型糖尿病不同尿蛋白排泄率患者血清Mir-217水平与Sirt1及HIF-1 $\alpha$ 的相关性[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(7):546-551.
- 邵滢,王秋月. Mir-217/Sirt1 通路与糖尿病肾病[J]. 国际

内分泌代谢杂志,2015,35(2):234-236.

- 侯碧玉,李莉,张莉,等. SIRT1 在糖尿病肾病防治中的作用[J]. 药理学学报,2014,11(12):1625-1630.
- 邵滢,吕川,吴灿,等. Mir-217 通过 Sirt1/HIF-1 $\alpha$  信号通路介导高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞炎症反应及纤维化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(7):556-563.
- Makino Y,Isoe T,Haneda M. HIF-1 in diabetic nephropathy[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi,2011,53(7):1006-1009.

(收稿日期 2016-09-21)

(本文编辑 蔡华波)