

• 短篇论著 •

胆管癌患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 的表达及临床意义*

郑欣¹, 王晓敏², 何静³, 李鑫³, 赵晓月³, 庄学伟^{1△}

1. 山东大学附属山东省立第三医院检验科, 山东济南 250031; 2. 德州市中医院检验科, 山东德州 253000;
3. 山东中医药大学第二临床医学院, 山东济南 250355

摘要:**目的** 探讨胆管癌(CCA)患者胆汁外泌体长链非编码核糖核酸(lncRNA) OGFRP1 的表达及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在山东大学附属山东省立第三医院就诊的 40 例 CCA 患者作为 CCA 组,另选取该院同期 40 例年龄和性别与之相匹配的胆管结石患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 表达对 CCA 的诊断价值。**结果** CCA 组胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平与淋巴结转移和肿瘤 T 分期有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 诊断 CCA 的曲线下面积(AUC)为 0.838(95%CI:0.750~0.927, $P<0.001$)。糖类抗原 199 诊断 CCA 的 AUC 为 0.837(95%CI:0.746~0.928, $P<0.001$),癌胚抗原诊断 CCA 的 AUC 为 0.730(95%CI:0.617~0.843, $P<0.001$),甲胎蛋白诊断 CCA 的 AUC 为 0.572(95%CI:0.446~0.699, $P=0.266$),传统肿瘤标志物的诊断效能均低于胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1。**结论** CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平较高,且其与淋巴结转移和肿瘤 T 分期有关,胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 对 CCA 患者具有良好的诊断价值。

关键词:胆管癌; 胆汁; 外泌体; 长链非编码核糖核酸 OGFRP1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.024 **中图法分类号:**R735.8

文章编号:1673-4130(2025)03-0376-05 **文献标志码:**A

胆管癌(CCA)是一种高度致死性的胆管上皮恶性肿瘤,可累及胆道的任何部分^[1]。由于 CCA 隐匿性较强,早期不易发现,大多数患者在诊断时已是晚期,5 年生存率仅 7%~20%,预后较差^[2-3]。仅少部分被诊断为 CCA 的患者有机会进行根治性切除手术,且术后具有较高的复发率和转移率^[4-6]。因此,探索用于早期诊断 CCA 的生物标志物将极大地改善其治疗现状。外泌体是一种直径为 40~160 nm 的细胞外囊泡,广泛分布于血液、尿液、脑脊液和胆汁等体液中,具有较高稳定性^[7-8]。近年来,肿瘤源性的外泌体作为一种新型肿瘤标志物正被广泛研究。越来越多的证据表明,它在肿瘤的发生、发展和转移过程中发挥重要作用^[9-11]。近年来长链非编码核糖核酸(lncRNA)作为生物过程中关键调控因子,在疾病中的发生、发展中具有重要价值^[12-14]。有研究表明,lncRNA OGFRP1 可通过调控通过蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路诱导自噬,影响人冠状动脉内皮细胞的增殖、迁移和侵袭^[15]。在肿瘤的研究中发现,lncRNA OGFRP1 在非小细胞肺癌中表达上调,敲低 lncRNA OGFRP1 的表达可抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[16]。然而,CCA 患者中 lncRNA OGFRP1 的表达情况及临床价值尚不明确。本研究主要分析 CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 表

达情况,旨在进一步探索 lncRNA OGFRP1 在 CCA 诊断中的潜在价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在山东大学附属山东省立第三医院(简称本院)就诊的 40 例 CCA 患者作为 CCA 组,另选取本院同期 40 例年龄和性别与之相匹配的胆管结石患者作为对照组。纳入标准:(1)首次诊断的病例;(2)先前并未接受过任何手术、放疗和化疗;(3)没有其他恶性肿瘤;(4)术后经病理证实为 CCA。本研究通过了本院伦理委员会的批准,所有参与本研究的对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 微量光度计(美国 DeNovix DS-11FX)、热循环仪(美国赛默飞 MiniAmp Plus Thermal Cycler)、实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)仪(Roche LightCycler 480 II)、电泳仪(BIO-RAD)。外泌体提取试剂盒购自上海贝博生物公司;RNA 提取 TRIeasy 试剂及逆转录、qPCR 试剂盒购自上海 Yeasen 公司;抗体 CD63、Clanexin、Alix 购自上海华安生物,抗体 CD81 购自美国 proteintech 公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 胆汁标本均由内镜下逆行胰胆管造影技术治疗时获得,手术经有资质的副主任医师操

* 基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH321)。
△ 通信作者,E-mail:zhuangxuewei@sdu.edu.cn。

作,找到十二指肠乳头,插管,经影像学检查证实进入胆道,用无菌注射器抽取 5 mL 胆汁,300 g 离心 10 min,收集上层液体,3 000 g 离心 15 min,将上清液收集至新的去除 RNA 酶的 EP 管,−80 ℃ 保存。

1.3.2 胆汁外泌体分离和鉴定 使用外泌体提取试剂盒贝博(bestbia)提取胆汁外泌体。取 1 mL 胆汁在 4 ℃ 条件下,10 000 g 离心 20 min,弃沉淀,收集上清。将上清转移到另一干净的离心管中。加入 250 mL 外泌体提取液,上下颠倒 1 min,4 ℃ 冰箱孵育过夜。次日将混合物取出,4 ℃ 条件下 1 000 g 离心 60 min,小心移除上清,取 100 mL 外泌体保存液重悬沉淀,−80 ℃ 保存。外泌体鉴定通过透射电子显微镜观察胆汁外泌体的形态,采用蛋白免疫印迹测定胆汁外泌体的标志蛋白 Alix、CD63 和 CD81。

1.3.3 胆汁外泌体总 RNA 的提取 向重悬的外泌体中加入 1 mL TRleasy 试剂,移液器反复吹打混匀,室温静置 5 min;加入 200 μ L 氯仿,剧烈震荡 15 s,室温静置 5 min;4 ℃、12 000 g 离心 15 min;小心吸取上层无色水相至新的 EP 管中,加入 1/2 体积异丙醇,4 ℃ 静置 30 min,每 10 min 颠倒轻轻颠倒混匀 1 次;4 ℃、12 000 g 离心 10 min,小心弃去上清,加入等体积 75% 乙醇后混匀;4 ℃、7 500 g 离心 5 min,弃去上清;室温放置干燥 5~10 min,加入 100 μ L 无 RNase 水溶解 RNA,保存于−80 ℃ 待用。

1.3.4 总 RNA 浓度及纯度测定 采用 NanoDrop 紫外可见光光度计检测 RNA 浓度及吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 值,对提取样品中的总 RNA 浓度及纯度进行评估。

1.3.5 RNA 逆转录为 cDNA 两组取相同量的 RNA,采用 Hifair® III 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR 试剂进行 RNA 逆转录,操作过程均在冰上。分两步进行:5 $\times$ g DNA digester Mix 3 μ L,总 RNA 和去 RNA 酶水加至 15 μ L,42 ℃ 孵育 2 min。第一步完成后在反应管中直接加入 4 $\times$ Hifair III SuperMix plus 5 μ L,上机 25 ℃ 5 min,55 ℃ 15 min,85 ℃ 5 min,合成 cDNA,放至−20 ℃ 冰箱待用。

1.3.6 qPCR 检测 lncRNA OGFRP1 表达 采用

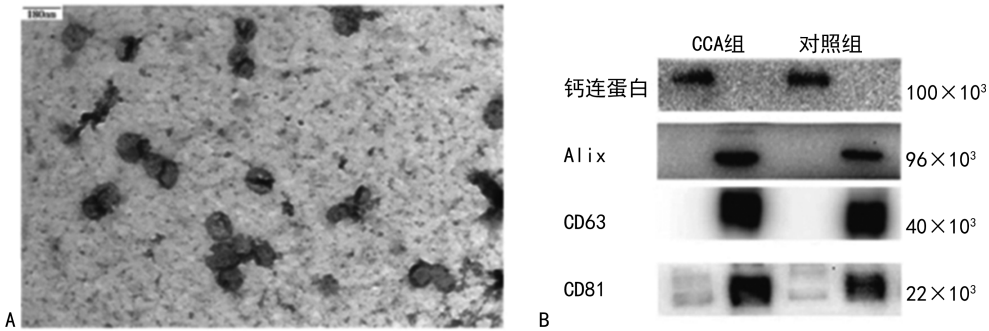
Hieff® UNICON Universal Blue qPCR SYBR Green Master Mix 试剂进行反应,操作过程均在冰上进行,每组实验重复 3 次。反应体系为 20.0 μ L:10.0 μ L Hieff® UNICON Universal Blue qPCR SYBR Green Master Mix,0.4 μ L 上游引物(10.0 μ m),0.4 μ L 下游引物(10.0 μ m),2.0 μ L cDNA,7.2 μ L 焦碳酸二乙酯水。反应条件:95 ℃ 预变性 2 min,40 个循环于 95 ℃ 变性 10 s,60 ℃ 退火延伸 30 s,添加熔解曲线,从 72 ℃ 逐渐增加至 95 ℃,以人甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参照。GAPDH 上游引物:5'-GCAC-CGTCAAGGCTGAGAAC-3',下游引物:5'-TGGT-GAAGACG CCAGTGGA-3',扩增片段长度为 138 bp。lncRNA OGFRP1 上游引物:5'-ATCCATCTC TCCCCCTGGAC-3',下游引物:5'-AATGGACATG-GTGCCCTACC -3',扩增片段长度为 101 bp。

1.3.7 传统肿瘤标志物测定 糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)和甲胎蛋白(AFP)水平均应用罗氏 cobas e601 电化学发光全自动免疫分析系统和原装进口试剂测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件和 GraphPad Prism 软件(9.0 版本)进行数据分析和绘图。lncRNA OGFRP1 的相对表达水平经 Kolmogorov-Smirnov 检验为非正态分布连续变量,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。两组间比较采 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 表达对 CCA 的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

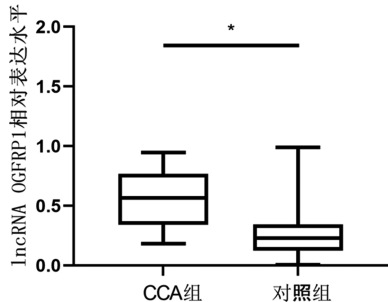
2.1 胆汁外泌体鉴定 透射电子显微镜下显示胆汁外泌体形态为类圆形的囊泡体,直径约 100 nm(图 1A),符合胆汁外泌体形态特征。蛋白免疫印迹检测胆汁外泌体标志蛋白,结果显示 CCA 组和对照组胆汁外泌体均表达 Alix、CD63 和 CD81。作为胆汁外泌体识别的阴性标记蛋白钙连蛋白在 CCA 组和对照组胆汁外泌体都不表达(图 1B)。



注:A 为透射电子显微镜观察胆汁外泌体形态(比例尺为 180 nm);B 为蛋白免疫印迹测定两组胆汁外泌体的标志蛋白 Alix、CD63 和 CD81。

图 1 胆汁外泌体的鉴定

2.2 胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 表达 CCA 组胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平[0.57(0.34,0.77)]高于对照组[0.23(0.12,0.35)],差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。



注:与 CCA 组比较, * $P<0.05$ 。

图 2 CCA 组及对照组胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平比较

2.3 胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 与 CCA 患者临床病理特征的关系 CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平与淋巴结转移和肿瘤 T 分期有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 与 CCA 患者临床病理特征的关系[M(P_{25} , P_{75})]

病理指标	<i>n</i>	lncRNA OGFRP1 相对表达水平	<i>P</i>
年龄(岁)			0.463
<65	9	0.514(0.366,0.698)	
≥65	31	0.578(0.333,0.790)	
性别			0.685
男	26	0.566(0.360,0.797)	
女	14	0.569(0.301,0.717)	
肿瘤最大径(cm)			0.254
<2.5	26	0.561(0.303,0.723)	
≥2.5	14	0.701(0.451,0.809)	
分化程度			0.523
低	11	0.568(0.333,0.737)	
中	24	0.579(0.405,0.787)	
高	5	0.430(0.303,0.637)	
淋巴结转移			0.022
N1+N2	18	0.701(0.526,0.819)	
N0	22	0.473(0.300,0.717)	
临床 T 分期			0.028
T1+T2 期	25	0.530(0.327,0.628)	
T3+T4 期	15	0.737(0.369,0.845)	
胆汁培养			0.390
阳性	19	0.677(0.391,0.780)	
阴性	21	0.530(0.303,0.757)	

2.4 胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 在 CCA 患者中的诊断效能 ROC 曲线结果显示,胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 诊断 CCA 的曲线下面积(AUC)为

0.838(95%CI:0.750~0.927, $P<0.001$),提示胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 对 CCA 患者具有良好的诊断价值。当约登指数在 ROC 曲线上达到最大值时,对应的 lncRNA OGFRP1 诊断 CCA 的灵敏度为 67.5%,特异度为 90.0%。为了进一步评估胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 在 CCA 中的诊断价值,对受试者收集到的传统血清肿瘤标志物 CA199、CEA 和 AFP 绘制 ROC 曲线,结果显示 CA199 诊断 CCA 的 AUC 为 0.837(95%CI:0.746~0.928, $P<0.001$),CEA 诊断 CCA 的 AUC 为 0.730(95%CI:0.617~0.843, $P<0.001$),AFP 诊断 CCA 的 AUC 为 0.572(95%CI:0.446~0.699, $P=0.266$),传统肿瘤标志物的诊断效能均低于胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1。此外,胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 联合 CA199 和 CEA 诊断的 AUC 为 0.841(95%CI:0.754~0.926, $P<0.001$),与胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 的诊断效能相比,并无明显优势。见图 3。

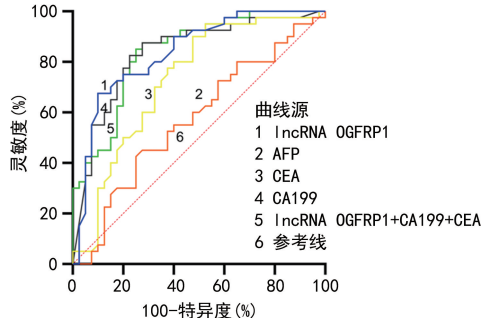


图 3 胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 的 ROC 曲线

3 讨论

CCA 是一种上皮细胞恶性肿瘤,尽管发病率相对较低,但其发病率和病死率不断上升^[17-18]。大多数 CCA 患者在最初确诊时已是晚期,无论是放疗还是化疗方案都无法显著提高生存率^[19]。因此对 CCA 的早期诊断对患者的生存率和预后显得尤为重要。然而临床传统的肿瘤标志物存在特异度和灵敏性不高等特点,因此探索用于早期诊断 CCA 的生物标志物具有重要的临床意义。

ZHANG 等^[20]研究发现,lncRNA OGFRP1 在胃癌组织中显著高表达,并进一步证实 lncRNA OGFRP1 是通过激活 AKT/mTOR 通路促进胃癌的进展。LV 等^[21]的研究表明,lncRNA OGFRP1 在子宫内膜癌中表达上调,并通过调控 miR-124-3p/SIRT1 轴和激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT/糖原合成激酶-3β 通路促进子宫内膜癌的发生。一项在宫颈癌中的研究结果表明,lncRNA OGFRP1 在肿瘤组织中表达显著上调,且通过沉默 lncRNA OGFRP1 的表达可显著抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移^[22]。LIU 等^[23]在非小细胞肺癌的研究中同样发现,lncRNA OGFRP1 肿瘤组织和细胞系中表达均显著上调,其可通过 miR-299-3p/SLC38A1 轴调控肺癌细胞的增殖。以上研究证

实了 lncRNA OGFRP1 与肿瘤的发生及进展有关。本研究结果发现,CCA 组胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平与淋巴结转移和肿瘤 T 分期有关,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 lncRNA OGFRP1 可能参与 CCA 的发生、发展。

外泌体含有肿瘤细胞特有的蛋白质、RNA 和 DNA,这些分子在肿瘤发展的早期阶段就出现异常,为早期诊断提供线索^[24]。有研究发现,外泌体 lncRNA OGFRP1 在非小细胞患者的血清中相对表达水平异常升高,且对于早期非小细胞肺癌的诊断灵敏性、特异度和准确性均高于 CEA^[25]。MIN 等^[26]研究发现,外泌体 lncRNA RP5-977B1 在非小细胞肺癌中相对表达水平更高,且其诊断效能均优于传统的生物标志物 CEA 和细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1。与传统的组织检测相比,胆汁中肿瘤标志物在 CCA 发展的早期阶段就显示出变化。因此,胆汁外泌体的分子标志物检测可能有助于 CCA 早期诊断。PAN 等^[27]对 CCA 患者血清和胆汁外泌体检测了一组特异性的非编码 RNA,包括 5 种 miRNA 和 2 种 lncRNA。这些非编码 RNA 对 CCA 具有较高的诊断效能,结果证实胆汁外泌体非编码 RNA 的诊断能力优于血液外泌体。此外,GE 等^[28]结果表明,源于 CCA 胆汁外泌体 lncRNAs ENST00000588480.1 和 ENST00000517758.1 可作为 CCA 病诊断标志物和治疗靶标。本研究 ROC 曲线分析结果显示,胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 诊断 CCA 的 AUC 为 0.838,且其诊断效能高于传统标志物 CA199 (AUC=0.837),CEA(AUC=0.730),AFP(AUC=0.572),提示胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 对 CCA 患者具有良好的诊断价值。

综上所述,CCA 患者胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 相对表达水平较高,且其与淋巴结转移和肿瘤 T 分期有关。但本研究尚有不足之处:样本量较少,且未对胆汁外泌体 lncRNA OGFRP1 如何参与调控 CCA 发生、发展的分子机制进行探讨,后续将扩大样本量并进一步深入研究。

参考文献

- [1] SARCOGNATO S, SACCHI D, FASSAN M, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Pathologica*, 2021, 113(3): 158-169.
- [2] SATO K, GLASER S, ALVARO D, et al. Cholangiocarcinoma: novel therapeutic targets[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(4): 345-357.
- [3] ASHAI N, PRASAD P, RAJDEV L. Multimodality management of localized biliary cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(7): 58.
- [4] ÖZTIIRK N B, JAMIL L H. An assessment of risk factors for recurrence and survival for patients undergoing

- liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(6): 766-774.
- [5] LOILOME W, DOKDUANG H, SUKSAWAT M, et al. Therapeutic challenges at the preclinical level for targeted drug development for opisthorchis viverrini-associated cholangiocarcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(9): 985-1006.
- [6] FABRIS L, SATO K, ALPINI G, et al. The tumor micro-environment in cholangiocarcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2021, 73 (Suppl 1): 75-85.
- [7] MÜLLER BARK J, KULASINGHE A, AMENÁBAR J M, et al. Exosomes in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 101(1): 1-40.
- [8] 彭文瑾, 吴格格, 李莉. 外泌体与疾病检测诊断的研究进展[J]. *科学咨询(科技·管理)*, 2023(6): 142-147.
- [9] 唐晋元, 杨陈凤麟, 梁冬乐, 等. 外泌体在肝内胆管癌中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 181-186.
- [10] MARIMA R, BASER A, MIYA T, et al. Exosomal long non-coding RNAs in cancer: interplay, modulation, and therapeutic avenues[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(3): 887-900.
- [11] SHU L, LI X, LIU Z, et al. Bile exosomal miR-182/183-5p increases cholangiocarcinoma stemness and progression by targeting HPGD and increasing PGE2 generation[J]. *Hepatology*, 2024, 79(2): 307-322.
- [12] 张跃, 王倩倩, 吕蓓, 等. 上皮性卵巢癌患者血清 lncRNA KCNQ1OT1、miR-506-3p 水平变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(8): 940-945.
- [13] 张晓科, 褚艳荣, 崔发财. lncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(9): 1521-1526.
- [14] 张文娟, 戴婷丽, 李沛. lncRNA SNHG15 通过调控 miR-942-5p 表达减轻 A β ₍₂₅₋₃₅₎诱导的 PC12 细胞氧化应激和细胞凋亡的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(23): 2880-2885.
- [16] ZHANG X, LIU J, GU Y, et al. Down-regulation of lncRNA OGFRP1 induces autophagy and growth inhibition by AKT/mTOR signaling pathway in HCAECs[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(2): 158-166.
- [16] LIU X, NIU N, LI P, et al. lncRNA OGFRP1 acts as an oncogene in NSCLC via miR-4640-5p/eIF5A axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 425.
- [17] LI Y, YU J, ZHANG Y, et al. Advances in targeted therapy of cholangiocarcinoma[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2310196.
- [18] BANALES J M, MARIN J J G, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 557-588.
- [19] VERMA S, GRINDROD N, BREADNER D, et al. The current role of radiation in the management of cholangiocarcinoma-a narrative review[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(9): 1776.
- [20] ZHANG J, XU X, YIN J, et al. lncRNA OGFRP1 promotes tumor progression by activating the AKT/mTOR

pathway in human gastric cancer [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(7): 9766-9779.

[21] LV Y, CHEN S, WU J, et al. Upregulation of long non-coding RNA OGFRP1 facilitates endometrial cancer by regulating miR-124-3p/SIRT1 axis and by activating PI3K/AKT/GSK-3 β pathway[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2083-2090.

[22] ZOU K, YUH, CHEN X, et al. Silencing long noncoding RNA OGFRP1 inhibits the proliferation and migration of cervical carcinoma cells[J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(8): 591-597.

[23] LIU L, SU S, YE D, et al. Long non-coding RNA OGFRP1 regulates cell proliferation and ferroptosis by miR-299-3p/SLC38A1 axis in lung cancer [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(9): 826-839.

[24] 慈鸿飞, 贾户亮. 外泌体在胆管细胞癌中的研究进展[J]. 复旦学报医学版, 2022, 49(6): 997-1002.

[25] 刘小璟, 夏西燕, 肖珂, 等. 外泌体 lncRNA OGFRP1 在 84 例非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(11): 71-75.

[26] MIN L, ZHU T, LV B, et al. Exosomal LncRNA RP5-977B1 as a novel minimally invasive biomarker for diagnosis and prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(6): 1013-1024.

[27] PAN Y, SHAO S, SUN H, et al. Bile-derived exosome noncoding RNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers for cholangiocarcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 985089.

[28] GE X, WANG Y, NIE J, et al. The diagnostic/prognostic potential and molecular functions of long non-coding RNAs in the exosomes derived from the bile of human cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8 (41): 69995-70005.

(收稿日期: 2024-07-22 修回日期: 2024-10-20)

• 短篇论著 •

血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 表达与糖尿病肾病 患者病情严重程度及肾功能的关系

曲淑艳¹, 王 琳¹, 肖莉萍²

大庆油田总医院: 1. 内分泌科; 2. 急诊医学科, 黑龙江大庆 163001

摘要:目的 探讨血清微小核糖核酸(miR)-770-5p 和 miR-32-5p 表达与糖尿病肾病患者病情严重程度及肾功能的关系。方法 选取 2022 年 10 月至 2023 年 12 月该院收治的糖尿病肾病患者 120 例为患病组, 根据 Mogenson 分期标准分为轻度组(I~II 期)78 例与中重度组(III~V 期)42 例。另选取同期该院收治的 96 例单纯糖尿病患者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应仪检测血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 相对表达水平, 并收集分析两组患者临床资料, 采用多因素 Logistic 回归分析患者病情严重程度的影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 对患者病情严重程度的诊断价值, 采用 Pearson 相关性分析血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 与肾功能指标的相关性。结果 与对照组比较, 患病组血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 表达显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组比较, 中重度组血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 表达显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组与中重度组糖化血红蛋白、空腹血糖、肌酐、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)及 24 h 尿蛋白定量水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, BUN、24 h 尿蛋白定量及血清 miR-770-5p、miR-32-5p 均为影响患者病情严重程度的危险因素, eGFR 为影响患者病情严重程度的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-770-5p、miR-32-5p 及联合诊断患者病情严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.821、0.837、0.913, 两者联合诊断 AUC 显著优于 miR-770-5p($Z = 3.010, P = 0.003$)、miR-32-5p($Z = 2.709, P = 0.008$)单独诊断 AUC。结论 血清 miR-770-5p 和 miR-32-5p 对糖尿病肾病具有辅助诊断价值, 二者与肾功能指标水平有关, 其有望成为糖尿病肾病病情严重程度的生化参考指标。

关键词:微小核糖核酸-770-5p; 微小核糖核酸-32-5p; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.025

文章编号:1673-4130(2025)03-0380-05

中图法分类号:R587.2

文献标志码:A

糖尿病是一种代谢疾病, 其特征是与胰岛素产生不足有关的慢性高血糖症。不受控制的糖尿病会导致许多器官严重受损, 尤其是神经和血管。世界卫生组织认为糖尿病是肾衰竭的主要原因之一^[1]。糖尿病肾病是由糖尿病引起的肾脏损伤, 是糖尿病最常见

的并发症之一^[2]。流行病学研究表明, 约有 40% 糖尿病患者会发展成糖尿病肾病, 甚至发展为终末期肾病^[3]。糖尿病肾病与糖尿病患者的发病率和病死率增加密切相关, 及时进行诊断和治疗可以有效延缓疾病的进展^[4]。因此寻找有效的生物标志物对糖尿病