

· 论 著 ·

# 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 与 IgA 肾病合并 T2DM 患者肾脏病理分级及不良肾结局的关系\*

张妙妙, 赵 静, 梁 维, 冯 玲, 何志婷<sup>△</sup>

西安市第九医院肾脏内科, 陕西西安 710054

**摘要:**目的 探究尿液外泌体微小核糖核酸(miRNA)-199a-3p 和 miR-205-5p 与免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者肾脏病理分级及不良肾结局的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 112 例 IgAN 合并 T2DM 患者作为 A 组,另选取同期 100 例未合并 T2DM 的 IgAN 患者作为 B 组,以及同期健康体检者 100 例作为 C 组。检测并比较 3 组尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 表达水平,以及不同肾脏病理分级患者实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平。采用 Spearman 法分析尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 与肾脏病理分级的相关性,Pearson 法分析尿液外泌体 miR-199a-3p 与 miR-205-5p 的相关性,以及尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 与实验室指标的相关性。对 IgAN 合并 T2DM 患者进行为期 24 个月的随访,统计不良肾结局发生情况,比较良好肾结局组与不良肾结局组基础资料、实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 单一和联合预测不良肾结局的价值。结果 A 组尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平明显低于 C 组、B 组( $P < 0.05$ ),B 组尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平显著低于 C 组( $P < 0.05$ )。I~II 级、III 级、IV~V 级患者 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)依次升高,尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 水平依次降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关性分析显示,尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 表达水平与肾脏病理分级呈负相关( $P < 0.05$ ),尿液外泌体 miR-199a-3p 与 miR-205-5p 之间呈正相关( $P < 0.05$ ),尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 表达水平与 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、HbA1c、CRP、PCT 呈负相关( $P < 0.05$ )。与良好肾结局组相比,不良肾结局组合并高血压比例、糖尿病病程、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、Lee 氏分级(IV~V 级)、HbA1c、CRP、PCT 明显升高,miR-199a-3p、miR-205-5p 明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,合并高血压、Lee 氏分级(IV~V 级)、糖尿病病程长、24 h 尿蛋白定量较高、血肌酐较高、HbA1c 较高、CRP 较高、PCT 较高是 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的危险因素,尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 较高表达水平是保护因素。ROC 曲线分析显示,尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 单一和联合预测不良肾结局的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.701(0.600~0.803)、0.723(0.626~0.821)、0.852(0.779~0.926)。结论 IgAN 合并 T2DM 患者尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 水平呈低表达,且与患者肾脏病理分级和不良肾结局有关,尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 水平联合检测对 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局具有一定的预测价值,二者有望成为 IgAN 合并 T2DM 患者的潜在靶向分子标志物。

**关键词:**尿液外泌体; miR-199a-3p; miR-205-5p; 免疫球蛋白 A 肾病; 2 型糖尿病; 肾脏病理分级; 不良肾结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.013

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2026)06-0710-08

文献标志码:A

## Relationship between urinary exosomes miR-199a-3p, miR-205-5p and renal pathological grading and adverse renal outcomes in IgAN combined with T2DM patients\*

ZHANG Miaomiao, ZHAO Jing, LIANG Wei, FENG Ling, HE Zhiting<sup>△</sup>

Department of Nephrology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China

**Abstract: Objective** To study the relationship between urinary microRNA (miRNA)-199a-3p and miR-205-5p in patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal pathological grading and adverse renal outcomes. **Methods** From January 2021 to December 2022, 112 patients with IgAN and T2DM admitted to this hospital were selected as group A, 100 IgAN pa-

\* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2021JQ-923)。

作者简介:张妙妙,女,主治医师,主要从事肾脏病与血液净化相关专业研究。△ 通信作者,E-mail:15319441672@163.com。

tients without T2DM were selected as group B, and 100 healthy individuals underwent physical examinations during the same period were selected as group C. The expression levels of urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p in the three groups were detected and compared, as well as the laboratory indicators and urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p expression levels in patients with different renal pathological grades. The Spearman method was used to analyze the correlation between urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p and renal pathological grades, the Pearson method was used to analyze the correlation between urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p, as well as the correlation between urinary exosomal miR-199a-3p, miR-205-5p and laboratory indicators. The patients with IgAN combined with T2DM were followed up for 24 months, and the occurrence of adverse renal outcomes was counted. The basic data, laboratory indicators and urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p expression levels of the good renal outcome group and the adverse renal outcome group were compared. A multivariate Logistic regression model was used to analyze the risk factors for adverse renal outcomes in patients with IgAN combined with T2DM. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of urinary exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p alone and in combination for predicting adverse renal outcomes.

**Results** The expression levels of miR-199a-3p and miR-205-5p in urine exosomes in group A were significantly lower than those in group C and group B ( $P < 0.05$ ). The expression levels of miR-199a-3p and miR-205-5p in urine exosomes in group B were significantly lower than those in group C ( $P < 0.05$ ). The 24-hour urine protein quantification, serum creatinine, glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) levels increased successively in patients with grades I – II, III, and IV – V renal lesion, while the levels of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p decreased successively, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the expression levels of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p were negatively correlated with renal pathological grades ( $P < 0.05$ ), and there was a positive correlation between urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p ( $P < 0.05$ ). The expression levels of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p were negatively correlated with 24-hour urine protein quantification, serum creatinine, HbA1c, CRP, and PCT ( $P < 0.05$ ). Compared with the good renal outcome group, the proportion of hypertension, diabetes duration, 24-hour urine protein quantification, serum creatinine, Lee's grade (IV – V), HbA1c, CRP, and PCT in the adverse renal outcome group was significantly increased, and miR-199a-3p and miR-205-5p were significantly decreased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypertension, Lee's grade (IV – V), long duration of diabetes, higher 24-hour urine protein quantification, higher serum creatinine, Lee's grade (IV – V), HbA1c, CRP, and PCT were risk factors for adverse renal outcome in patients with IgAN combined with T2DM, while the higher expression levels of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p were protective factors. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p alone and in combination for predicting adverse renal outcome in patients with IgAN combined with T2DM were 0.701 (0.600–0.803), 0.723 (0.626–0.821), and 0.852 (0.779–0.926), respectively.

**Conclusion** The expression levels of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p in patients with IgAN combined with T2DM are low and are related to renal pathological grades and adverse renal outcomes. The combined detection of urine exosomal miR-199a-3p and miR-205-5p has certain predictive value for adverse renal outcome in patients with IgAN combined with T2DM, and both are expected to be potential target molecular markers for IgAN combined with T2DM.

**Key words:** extracellular vesicles in urine; miR-199a-3p; miR-205-5p; immunoglobulin A nephropathy; type 2 diabetes; renal pathological grading; adverse renal outcomes

免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 病理表现为肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积, 可伴有其他免疫球蛋白的共沉积<sup>[1]</sup>。临床实践中 IgAN 合并 2 型糖尿病 (T2DM) 的病例日益增多, 肾脏不良结局风险显著增加<sup>[2]</sup>。有研究表明, 微小核糖核酸 (miRNA) 通过精细调控靶基因表达, 参与胰岛素分泌、胰岛素敏感性、胰岛  $\beta$  细胞功能维持等关键生理过程, 并在糖尿病并

发症及 IgAN 的发病机制中发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>。YOON 等<sup>[5]</sup>发现, IgAN 患者尿外泌体 miR-199a-3p 表达与健康人群存在明显差异, 具有作为非侵入性生物标志物的潜力。MIN 等<sup>[6]</sup>研究发现, IgA 肾病患者尿外泌体中 miR-205-5p 显著下调。然而, miR-199a-3p 和 miR-205-5p 是否参与 IgAN 合并 T2DM 的进展尚不明确。本研究探讨尿液外泌体 miR-199a-

3p、miR-205-5p 与 IgA 肾病合并 T2DM 患者肾病病理分级及结局的关系, 以期为 IgAN 合并 T2DM 的临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月西安市第九医院收治的 112 例 IgAN 合并 T2DM 患者作为 A 组, 纳入标准: (1) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[7]</sup> 中 T2DM 诊断标准, 并经肾活检确诊为 IgAN; (2) 近 3 个月内未使用过糖皮质激素或免疫抑制剂; (3) 无恶性肿瘤病史; (4) 临床资料较完整。排除标准: (1) 存在其他原发性肾小球疾病, 如系膜增生性肾炎、膜性肾病等; (2) 合并免疫缺陷疾病、器官移植、感染性疾病; (3) 妊娠及哺乳期女性; (4) 继发于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等的 IgAN; (5) 合并严重心血管疾病, 如心力衰竭、心肌梗死等; (6) 1 型糖尿病; (7) 接受腹膜透析、血液透析等肾脏替代疗法; (8) 合并认知功能障碍和凝血功能障碍; (9) 既往确诊的 T2DM 中血糖控制不佳。另选取同期 100 例单纯 IgAN(未合并 T2DM) 患者作为 B 组, 以及健康体检者 100 例作为 C 组。A 组年龄 18~80 岁, 平均(47.24±8.87)岁; 男 67 例, 女 45 例。B 组年龄 20~78 岁, 平均(36.82±7.61)岁; 男 65 例, 女 35 例。C 组年龄 22~75 岁, 平均(36.48±7.09)岁; 男 58 例, 女 42 例。3 组性别比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(批号: KY21067), 所有研究对象均知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集年龄、性别、合并高脂血症、合并高血压、Lee 氏分级、糖皮质激素用药史、体重指数、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)用药史、免疫抑制剂用药史等临床资料。Lee 氏分级标准: I 级, 肾小球基本正常, 仅少数出现轻微系膜增宽, 无细胞增生, 肾小管及肾间质未见异常; II 级, 肾小球呈局灶性系膜增生及硬化, 偶见少量新月体形成, 肾小管和肾间质未受明显影响; III 级, 肾小球弥漫性系膜增生及增宽, 偶见小新月体, 肾小管及肾间质可见局灶性水肿, 偶有炎症细胞浸润; IV 级, 肾小球广泛重度系膜增生及硬化, 部分或全部肾小球硬化, 伴随肾小管萎缩和间质炎症浸润; V 级, 肾小球病变进一步加重, 新月体比例超过 45%, 肾小管萎缩及间质损害更加显著。

**1.2.2 实验室指标测定** (1) 外周血收集处理及相关指标测定: IgAN 合并 T2DM 患者入院后 24 h 内且未接受治疗前采集空腹肘静脉血 5 mL, 取 3 mL 静脉血置于无抗凝剂的干燥采血管中, 离心分离血清(3 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 13.5 cm), 获得血清标本; 取 2 mL 静脉血置于含抗凝剂的采血管中, 轻轻颠倒充分混合, 获得抗凝全血标本。采用酶法测定血清肌酐水平, 高效液相色谱法测定全血标本中糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 免疫比浊法测定血清 C 反

应蛋白(CRP)水平, 免疫化学发光法测定血清降钙素原(PCT)水平。(2) 24 h 尿液收集处理及相关指标测定: 准备一个清洁干燥的容器用于收集尿液, 于检测前早晨 7:00 排空膀胱(此次尿液不收集), 收集受试者 24 h 内的所有尿液加入测量容器中, 测定 24 h 尿液总体积, 充分混匀尿液后, 取 5~10 mL 尿液样本采用免疫比浊法测定尿蛋白质量浓度并计算 24 h 尿蛋白定量(g/24 h)。24 h 尿蛋白定量=尿蛋白质量浓度×24 h 尿液总体积。

**1.2.3 尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平测定** (1) 尿液外泌体分离: 采集受试者空腹晨尿中段尿 30 mL, 使用 Thermo Scientific Sorvall WX+ 系列超速离心机(赛默飞世尔科技)进行外泌体分离。具体步骤包括: 以 300×g 的转速离心 10 min, 保留上清液, 再以 1 000×g 的转速离心 10 min, 保留上清液; 随后以 10 000×g 的转速离心 30 min, 保留上清液; 最后以 100 000×g 的转速离心 90 min, 弃上清液, 采用 100 μL 磷酸盐缓冲液(PBS)重悬沉淀, 存于-80 °C 条件备用。(2) miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平检测: 使用 miRcute miRNA 提取分离试剂盒(上海康朗生物科技有限公司), 按照说明书从外泌体中提取 miRNA。随后, 采用 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司), 将提取的 miRNA 逆转录为 cDNA。结合 Master Mix SYBR-Green PCR 试剂盒(北京达科为生物技术有限公司)进行实时荧光定量 PCR 分析。在 Gentier X3 实时荧光定量 PCR 仪(西安天隆科技有限公司)上进行 qPCR 反应, 参数设置: 95 °C 15 s 变性, 55 °C 30 s 退火, 72 °C 30 s 延伸, 共 40 个循环。miR-199a-3p 的引物序列: 正向 5'-CGTTTCAATAATTATGCCGTTTAC-3', 反向 5'-TCCAGCCACATCAAAT-AATCCTC-3'; miR-205-5p 的引物序列: 正向 5'-CAGGTCCTGCGCCAAGTTG-3', 反向 5'-GATGC-CATCCGTCACGGCTAAG-3'; 以 U6 作为内参基因<sup>[6]</sup>, 引物序列: 正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3', 反向 5'-ACGCTTCCAGTAATTTTCCGT-3'。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平。引物序列由上海信帆生物科技有限公司设计与合成。

**1.2.4 肾结局判定** 以肾脏活检当天为观察起点, 对 IgAN 合并 T2DM 患者进行为期 24 个月的追踪随访(每 3 个月采用门诊或电话随访 1 次)。随访期间, 若估算的肾小球滤过率(eGFR)较基线降低 50% 以上, 或血肌酐(Scr)水平较基线升高 25% 以上, 或发展为终末期肾脏疾病(ESRD), 则被认定为不良肾结局, 并纳入不良肾结局组, 反之纳入良好肾结局组<sup>[3]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。方差齐且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, 多组比较采用单因素方差分析及 LSD- $t$  检验; 方差不齐或不符合正态分布的计

量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 或 Spearman 法进行相关性分析, 采用多因素 Logistic 回归模型分析 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的危险因素, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 单一和联合预测不良肾结局的效能, 采用 DeLong 检验比较 miR-199a-3p、miR-205-5p 及联合预测的曲线下面积 (AUC)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组患者尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平比较** A 组尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平明显低于 B 组、C 组 ( $P < 0.05$ ), B 组尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平显著低于 C 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 比较不同肾脏病理分级患者实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平** 112

例 IgAN 合并 T2DM 患者按肾脏病理分级 (Lee 氏分级) 分为轻 (I ~ II 级) 27 例、中 (III 级) 55 例、重 (IV ~ V 级) 30 例。单因素方差分析结果显示, I ~ II、III、IV ~ V 级患者 24 h 尿蛋白定量、Scr、HbA1c、CRP、PCT 依次升高, 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 水平依次降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 对照组与 IgAN 组尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-199a-3p	miR-205-5p
A 组	112	1.36 ± 0.24	0.95 ± 0.18
B 组	100	2.17 ± 0.48 <sup>a</sup>	1.58 ± 0.36 <sup>a</sup>
C 组	100	3.64 ± 0.72 <sup>ab</sup>	2.23 ± 0.50 <sup>ab</sup>
t		536.115	324.946
P		<0.001	<0.001

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 不同肾脏病理分级患者实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Lee 氏分级	n	24 h 尿蛋白定量 (g/24 h)	Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	HbA1c (%)	CRP (mg/L)	PCT ( $\mu\text{g/L}$ )	miR-199a-3p	miR-205-5p
I ~ II 级	27	0.72 ± 0.15	172.42 ± 32.55	7.95 ± 0.32	11.88 ± 1.89	1.54 ± 0.34	1.50 ± 0.19	1.06 ± 0.20
III 级	55	1.05 ± 0.22 <sup>a</sup>	185.26 ± 28.21 <sup>a</sup>	8.20 ± 0.41 <sup>a</sup>	14.60 ± 1.95 <sup>a</sup>	1.78 ± 0.39 <sup>a</sup>	1.37 ± 0.28 <sup>a</sup>	0.94 ± 0.15 <sup>a</sup>
IV ~ V 级	30	1.48 ± 0.30 <sup>ab</sup>	198.23 ± 36.73 <sup>ab</sup>	8.41 ± 0.52 <sup>ab</sup>	17.29 ± 2.15 <sup>ab</sup>	2.02 ± 0.38 <sup>ab</sup>	1.22 ± 0.26 <sup>ab</sup>	0.87 ± 0.10 <sup>ab</sup>
F		78.299	4.713	8.374	52.496	11.597	8.577	11.225
P		<0.001	0.011	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 I ~ II 级比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 III 级比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 相关性分析** Spearman 相关性分析结果显示, 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 表达水平与肾脏病理分级呈负相关 ( $r = -0.381, -0.392$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析结果显示, 尿液外泌体 miR-199a-3p 与 miR-205-5p 呈正相关 ( $r = 0.466, P < 0.001$ ), 尿液外泌体 miR-199a-3p ( $r = -0.586, -0.471, -0.439, -0.501, -0.458$ ) 和 miR-205-5p 表达水平 ( $r = -0.456, -0.513, -0.412, -0.538, -0.492$ ) 与 24 h 尿蛋白定量、Scr、HbA1c、CRP、PCT 呈负相关 (均  $P < 0.001$ )。

**2.4 良好肾结局组与不良肾结局组一般资料、实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平比较** 112 例 IgAN 合并 T2DM 患者随访 24 个月期间失访病例有 2 例, 最终纳入预后分析的有 110 例, 其中肾脏不良肾结局者 34 例, 发生率为 30.91% (34/110)。与良好肾结局组相比, 不良肾结局组合并高血压比例、糖尿病病程、24 h 尿蛋白定量、Scr、Lee 氏分级 (IV ~ V 级)、HbA1c、CRP、PCT 明显升高, miR-199a-3p、miR-205-5p 明显降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组年龄、糖皮质激素用药史、性别、ACEI/ARB 用药史、体重指数、免疫抑制剂

用药史、合并高脂血症比例比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.5 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局危险因素分析** 以不良肾结局是否出现 (是 = 1, 否 = 0) 为因变量, 以 Lee 氏分级 (I ~ II 级 = 0, III 级 = 1, IV ~ V 级 = 2)、合并高血压 (是 = 1, 否 = 0)、24 h 尿蛋白定量、Scr、糖尿病病程、HbA1c、CRP、PCT、miR-199a-3p、miR-205-5p (连续变量原值输入) 为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归模型。结果显示, 合并高血压、Lee 氏分级 (IV ~ V 级)、糖尿病病程较长、24 h 尿蛋白定量较高、Scr 较高、HbA1c 较高、CRP 较高、PCT 较高均是 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平较高是保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.6 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 预测不良肾结局的效能** ROC 曲线分析显示, 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 单一和联合预测不良肾结局的 AUC (95% CI) 分别为 0.701 (0.600 ~ 0.803)、0.723 (0.626 ~ 0.821)、0.852 (0.779 ~ 0.926), 二者联合预测效能最高, 显著优于单项指标检测 ( $Z =$

3. 390、2. 610,  $P=0.001, 0.009$ )。见表 5。

表 3 良好肾结局组与不良肾结局组一般资料、实验室指标及尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达水平比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	良好肾结局组 ( $n=76$ )	不良肾结局组 ( $n=34$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别			0.708	0.400
女	31(40.79)	11(32.35)		
男	45(59.21)	23(67.65)		
Lee 氏分级			11.855	0.003
I ~ II 级	22(28.95)	2(5.88)		
III 级	39(51.32)	14(41.18)		
IV ~ V 级	15(19.73)	18(52.94)		
合并高血压			6.000	0.014
否	46(60.53)	12(35.29)		
是	30(39.47)	22(64.71)		
合并高脂血症			1.642	0.199
否	50(65.79)	18(52.94)		
是	26(34.21)	16(47.06)		
糖皮质激素用药史			0.406	0.523
无	58(76.32)	24(70.59)		
有	18(23.68)	10(29.41)		
ACEI/ARB 用药史			0.259	0.610
无	33(43.42)	13(38.24)		
有	43(56.58)	21(61.76)		
免疫抑制剂用药史			0.641	0.423
无	43(56.58)	22(64.71)		
有	33(43.42)	12(35.29)		
年龄(岁)	46.12±8.03	48.89±7.82	1.685	0.094
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.52±2.18	22.36±2.40	0.344	0.731
糖尿病病程(年)	6.52±1.42	8.64±1.98	6.375	<0.001
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	0.78±0.13	1.43±0.28	16.700	<0.001
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	178.53±29.30	202.60±32.52	3.847	<0.001
HbA1c(%)	6.97±1.43	8.32±1.26	4.740	<0.001
CRP(mg/L)	12.70±2.56	16.58±3.10	6.873	<0.001
PCT( $\mu\text{g/L}$ )	1.61±0.32	1.95±0.28	5.318	<0.001
miR-199a-3p	1.45±0.29	1.26±0.24	3.369	0.001
miR-205-5p	1.03±0.21	0.87±0.17	3.924	<0.001

表 4 IgAN 合并 T2DM 患者肾脏不良肾结局危险因素分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
Lee 氏分级(IV ~ V 级)	1.008	0.398	6.404	0.011	2.740	1.255~5.981
合并高血压	1.199	0.578	4.307	0.038	3.316	1.069~10.285
糖尿病病程较长	0.883	0.201	19.229	<0.001	2.418	1.629~3.587
24 h 尿蛋白定量较高	0.897	0.304	8.706	0.003	2.452	1.351~4.450
Scr 较高	0.079	0.030	6.769	0.009	1.082	1.020~1.148
HbA1c 较高	0.471	0.227	4.318	0.038	1.601	1.027~2.497
CRP 较高	0.464	0.103	20.376	<0.001	1.590	1.300~1.945
PCT 较高	0.232	0.082	8.005	0.005	1.261	1.074~1.481
miR-199a-3p 较高	-1.355	0.356	14.487	<0.001	0.258	0.128~0.518
miR-205-5p 较高	-1.091	0.338	10.419	0.001	0.336	0.173~0.651

表 5 尿液外泌体 miR-199a-3p、miR-205-5p 预测不良肾结局的价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	Youden 指数	cut-off 值	P
miR-199a-3p	60.48	76.52	0.701(0.600~0.803)	0.370	1.41	0.001
miR-205-5p	59.24	79.39	0.723(0.626~0.821)	0.386	1.00	<0.001
联合预测	72.43	88.21	0.852(0.779~0.926)	0.606	0.31	<0.001

### 3 讨 论

IgAN 是引发终末期肾脏疾病的重要因素之一,有研究显示,近 1/3 的 IgAN 患者在诊断后 20 年内会发展为终末期肾病,这严重危及患者的生命健康<sup>[8]</sup>。T2DM 的发生发展与多种因素相关,包括肥胖、运动不足、不良饮食习惯、遗传易感性及年龄增长等,现代生活方式的改变和城市化发展使得该疾病的患病风险持续上升<sup>[9]</sup>。虽然 IgAN 和 T2DM 属于不同的疾病类型,但当两者同时存在时,T2DM 会明显加速 IgAN 的恶化进程。T2DM 可通过多重病理生理机制加速肾脏损伤,包括慢性高血糖状态引发的代谢异常、胰岛素抵抗导致的信号通路紊乱、持续的低度炎症反应及氧化应激的累积效应等,这些因素共同加剧了 IgAN 的疾病进展<sup>[10]</sup>。因此,针对同时患有 IgAN 和 T2DM 的患者群体,及早评估肾脏病理变化并预测不良预后,对于延缓疾病进展和改善患者预后水平具有重要临床意义。目前临床上 IgAN 的病情和预后评估体系仍存在某些局限性,比如肾脏病理分级依赖具有创伤性的肾穿刺活检,这不仅增加患者痛苦和医疗风险,也难以实现动态监测;现有的肾脏预后评估主要基于 eGFR、Scr 等传统指标,这些指标在疾病早期敏感性不足,往往在肾功能已出现显著损害时才能检测到异常,这些局限性影响了 IgAN 的早期精准干预和个体化治疗。近年来,随着分子诊断技术的发展,新型生物标志物的临床应用为 IgAN 的早期病情监测和预后评估提供了新的突破口并展现出重要的临床价值。

外泌体是由细胞分泌的纳米级囊泡结构,内含核酸、蛋白质及脂质等生物活性分子,能够通过体液循环进行细胞间通信。近年研究表明,尿液来源的外泌体 miRNA 参与糖尿病及其并发症、IgA 肾病等多种疾病的病理生理过程调控,其表达谱的变化为这些疾病的临床诊断和靶向干预提供了新的生物标志物和潜在治疗靶点<sup>[11-12]</sup>。miRNA 为一类长度约 22 个核苷酸的重要非编码 RNA 分子,在 T2DM 发生和发展中发挥着关键的调控作用,有研究表明,某些 miRNA 分子如 miR-205-5p 和 miR-199a-3p 可通过调控靶基因的表达,参与胰岛素抵抗、胰岛  $\beta$  细胞功能障碍、糖脂代谢紊乱等多种病理生理过程<sup>[13-14]</sup>。此外,这些 miRNA 还能通过调控补体系统、Fc 受体等分子的表达,影响 IgA 及免疫复合物的形成和沉积;在肾脏疾病领域,它们能参与调控肾小球滤过率、肾小管功能、肾脏纤维化和肾损伤等多个关键生理病理过程,对慢

性肾病的发生发展具有重要影响<sup>[15]</sup>。

AL-TALABANI 等<sup>[16]</sup>发现,糖尿病肾病和狼疮性肾炎患者在肾移植前尿液中 miR-199a-3p 表达显著下调,而移植后则明显上调。在急性心衰住院患者中,循环 miR-199a-3p 水平持续较低者更易出现肾功能恶化,其低表达与 Scr 水平升高显著相关,该分子被证实是预测急性心衰住院患者肾功能恶化的生物标志物之一<sup>[17]</sup>。YANG 等<sup>[18]</sup>报道,miR-199a-3p 可通过调控肾小管上皮细胞凋亡及局部炎症反应,参与肾间质纤维化的病理进程。这些研究揭示了 miR-199a-3p 在肾脏疾病中扮演重要角色。本次研究结论显示,IgAN 合并 T2DM 患者尿液外泌体中 miR-199a-3p 呈低表达,其表达水平与肾脏病理分级、24 h 尿蛋白定量、Scr、HbA1c、CRP、PCT 呈负相关,且 miR-199a-3p 低表达是 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的独立危险因素。分析原因可能为,miR-199a-3p 低表达可能通过多途径促进 IgAN 的肾脏局部炎症微环境、足细胞凋亡增加、肾纤维化等,从而造成更严重的病理进展和不良肾结局。ZHANG 等<sup>[19]</sup>的报道认为,高血糖环境诱导的肾小管上皮细胞损伤是糖尿病肾病的重要发病机制,而 miR-199a-3p 可通过调控 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制高糖诱导的细胞凋亡和炎症反应。ZHU 等<sup>[20]</sup>发现,外源性补充 miR-199a-3p 能够下调 Sema3A 表达,激活 AKT 和 ERK 信号通路,从而减轻肾脏缺血再灌注损伤。这些发现共同支持 miR-199a-3p 可能作为一种内源性保护因子,通过多途径调控机制防止肾脏炎症反应的过度激活。

ZHAO 等<sup>[21]</sup>发现,miR-205-5p 表达下调可能导致肾小管上皮细胞活力下降、细胞凋亡显著增加以及上皮间质转化进程加速,从而促进脓毒症相关急性肾损伤及其向慢性肾病的转变。ZHOU 等<sup>[22]</sup>报道,miR-205-5p 对脂多糖刺激诱导的肾小管上皮细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和细胞损伤具有显著抑制作用,miR-205-5p 低表达与脓毒症相关急性肾损伤进展有关。有学者通过高通量测序技术分析发现,系膜增生性肾小球肾炎患者尿液中 miR-205-5p 表达异常,且其表达水平与尿白蛋白/肌酐比值、24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白及尿酸等临床指标均存在显著相关性<sup>[23]</sup>。这些研究充分表明 miR-205-5p 在肾脏疾病的诊断、预后评估和治疗靶点筛选等方面具有潜在价值。本研究结果显示,IgAN 合并 T2DM 患者尿液外泌体中 miR-205-5p 呈低表达,且表达水平与肾脏病理分级、24 h 尿蛋白定量、Scr、HbA1c、CRP、PCT 呈

负相关, miR-205-5p 表达水平越低者肾脏病理分级越高, 不良肾结局风险越大。分析原因可能为, miR-205-5p 能够抑制炎症因子的表达, 减轻肾脏炎症反应, 其表达下降会导致炎症因子释放增加, 加重肾脏炎症损伤, 导致肾脏病理改变的不断累积, 此外炎症因子会破坏足细胞骨架, 增加肾小球滤过膜的通透性, 引发持续性蛋白尿, 导致不良结局。有研究表明, miR-205-5p 在糖尿病肾病中发挥重要的肾脏保护作用<sup>[24-25]</sup>; 首先, 该分子能够显著改善高糖环境诱导的足细胞凋亡、纤维化、氧化应激及炎症反应; 其次, 它可以抑制肾小球系膜细胞的异常增殖、炎症因子释放及细胞外基质过度沉积。这些发现共同提示, miR-205-5p 可能通过调控炎症相关信号通路发挥其肾脏保护效应, 但其具体作用机制, 包括下游靶基因及信号通路的精确调控网络, 仍需通过更深入的分子生物学实验加以阐明。

本研究相关性分析显示, 尿液外泌体 miR-199a-3p 与 miR-205-5p 呈正相关, 提示这两种 miRNA 分子在 IgAN 合并 T2DM 进展中可能发挥协同作用, 二者低表达可能通过协同放大炎症信号通路激活、共同削弱肾脏保护机制、形成正反馈循环加速肾功能恶化而促进疾病进展。ROC 曲线分析发现, 尿液外泌体 miR-199a-3p 与 miR-205-5p 联合检测对 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局具有显著的预测价值, 联合检测的预测效能较单一指标明显提高, 显示出良好的诊断准确性。这一结果提示, 这两种 miRNA 分子可作为临床预测 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局的有效组合生物标志物。

综上所述, IgAN 合并 T2DM 患者尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 呈低表达, 二者低表达与肾脏病理分级及不良肾结局有关, 提示 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达可能共同参与 IgAN 合并 T2DM 的发生发展, 上调 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 表达可能有助于阻止 IgAN 合并 T2DM 的发生发展; 同时, 联合检测尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 水平对 IgAN 合并 T2DM 患者不良肾结局具有一定的预测价值。因此, 尿液外泌体 miR-199a-3p 和 miR-205-5p 有望作为评估 IgAN 合并 T2DM 患者的疾病严重程度和预后风险的新型无创生物标志物。但本研究样本量相对较少, 随访时间较短, 因此仍需大规模临床验证以实现转化应用, 以及延长时间范围进行多中心验证。另外, 本研究尚未将两种 miRNA 与现有临床指标(如 Scr、24 h 尿蛋白定量)进行联合分析, 其相较于常规指标的增量诊断价值有待在后续研究中加以验证。

## 参考文献

[1] ALDHOUSE N V J, KITCHEN H, AL-ZUBEIDI T, et al. Development of a conceptual model for the patient experience of immunoglobulin a nephropathy (IgAN): a qualitative liter-

ature review[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(4):1325-1337.

[2] SINGH S, PATEL P S, ARCHANA A. Heterogeneity in kidney histology and its clinical indicators in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5):1778.

[3] KRACZKOWSKA W, STACHOWIAK L, PŁAWSKI A, et al. Circulating miRNA as potential biomarkers for diabetes mellitus type 2: should we focus on searching for sex differences? [J]. *J Appl Genet*, 2022, 63(2):293-303.

[4] MISHRA D D, MAURYA P K, TIWARI S. Reference gene panel for urinary exosome-based molecular diagnostics in patients with kidney disease[J]. *World J Nephrol*, 2024, 13(3):99105.

[5] YOON S Y, KIM J S, JUNG S W, et al. Clinical significance of urinary exosomal microRNAs in patients with IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):17201.

[6] MIN Q H, CHEN X M, ZOU Y Q, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy[J]. *Clin Lab Anal*, 2018, 32(2):e22226.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8):668-695.

[8] KAMELI KHOUZANI M, KHOSRAVIAN M, GOLESTANI HOTKANI Z, et al. Impact of gut microbiota in immunoglobulin A nephropathy: a letter to the editor to the recent findings[J]. *J Nephrothol*, 2024, 13(1):e21439.

[9] ASMAT K, SIVARAJAN FROELICHER E, DHAMANI K A, et al. Effect of patient-centered self-management intervention on glycemic control, self-efficacy, and self-care behaviors in South Asian adults with type 2 diabetes mellitus: a multicenter randomized controlled trial[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(9):e13611.

[10] HAN Q, ZHANG Y, JIAO T, et al. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy[J]. *Nutr Diabetes*, 2021, 11(1):24.

[11] SHANKAR M, SHETTY A, MADHURA N S, et al. Urinary exosomal miRNA signature of IgA nephropathy: a case-control study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):21400.

[12] WANG Y, LI M, CHEN L, et al. Natural killer cell-derived exosomal miR-1249-3p attenuates insulin resistance and inflammation in mouse models of type 2 diabetes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):409.

[13] 张玮琼, 王建伟, 王晶莹, 等. T2DM 患者血清 miR-199a-3p 水平与 DR 的相关性研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2024, 34(8):723-729.

[14] 夏章晖, 付小红, 马威, 等. 慢性牙周炎患者血清 miR-205-5p、miR-28-5p 的表达与诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(20):3851-3855.

[15] JANOSEVIC D, DE LUCA T, MELO FERREIRA R, et al. miRNA and mRNA signatures in human acute kidney injury tissue[J]. *Am J Pathol*, 2025, 195(1):102-114.

[16] AL-TALABANI N S, GHORAISHIZADEH P, RACHID S. Mastering noninvasive predictive biomarkers to follow up renal transplant patients[J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(8):27-33.

• 论 著 •

## 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 对糖尿病心肌病的相关性分析\*

王丹<sup>1</sup>, 侯瑜<sup>2△</sup>, 李志恒<sup>1</sup>

1. 宝鸡第三医院检验科, 陕西宝鸡 721300; 2. 铜川市人民医院内分泌科, 陕西铜川 727031

**摘要:**目的 探讨外周血单个核细胞沉默信息调节因子 2 相关酶 3(Sirt3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)对糖尿病心肌病(DCM)的评估作用及与心肌纤维化、左心功能的相关性。方法 选取 2020 年 5 月至 2024 年 8 月宝鸡第三医院收治的 116 例 DCM 患者作为 DCM 组, 116 例单纯 2 型糖尿病非心肌病患者作为对照组, 所有患者均接受超声心动图检查, 检测外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达及心肌纤维化指标、左心功能指标。采用 Logistic 回归分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的影响, 受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的诊断价值, DeLong Z 检验曲线下面积(AUC)的差异。采用 Pearson 相关分析 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化指标、左心功能指标的相关性。结果 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达水平低于对照组( $P < 0.05$ ), Caspase-1 表达水平高于对照组( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示, Sirt3 低表达、Caspase-1 高表达是 2 型糖尿病患者发生 DCM 的危险因素( $P < 0.05$ )。联合 Sirt3、Caspase-1 诊断 2 型糖尿病患者发生 DCM 的 AUC 为 0.879, 高于单独指标诊断的 0.815、0.807( $P < 0.05$ )。DCM 组血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白水平, 左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)高于对照组( $P < 0.05$ ), 左心室射血分数(LVEF)、舒张早期/舒张末期心室充盈速率(E/A)低于对照组( $P < 0.05$ )。DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达与血清 sST2、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、LVEDD、LVESD 呈负相关( $P < 0.05$ ), 与 LVEF、E/A 呈正相关( $P < 0.05$ ), Caspase-1 则相反。结论 DCM 患者外周血单个核细胞中 Sirt3 表达水平降低, Caspase-1 的表达水平增高, Sirt3 低表达及 Caspase-1 高表达与 2 型糖尿病患者罹患 DCM, 左心功能低下及心肌纤维化有关。Sirt3 和 Caspase-1 联合检测能更有效地评估 2 型糖尿病患者发生 DCM 的风险。

**关键词:**糖尿病心肌病; 心肌纤维化; 左心功能; 沉默信息调节因子 2 相关酶 3; 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.014

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2026)06-0717-06

文献标志码:A

## Correlation analysis of Sirt3, Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells and myocardial fibrosis, left ventricular function in diabetic cardiomyopathy\*

WANG Dan<sup>1</sup>, HOU Yu<sup>2△</sup>, LI Zhiheng<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Baoji Third Hospital, Baoji, Shaanxi 721300, China;

2. Department Endocrine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727031, China

**Abstract: Objective** To explore the evaluation effect of silent information regulator 2-related enzyme 3 (Sirt3) and cysteine aspartate specific protease-1 (Caspase-1) in peripheral blood mononuclear cells on diabetic cardiomyopathy (DCM) and their correlation with myocardial fibrosis and left ventricular function. **Methods** From May 2020 to August 2024, 116 patients with DCM admitted to the Baoji Third Hospital were selected as the DCM group, and 116 patients with type 2 diabetes without cardiomyopathy were selected as the control group. All patients underwent echocardiography to detect the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells, as well as myocardial fibrosis indicators and left ventricular function indicators. Logistic regression analysis was used to investigate the impact of the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells on the occurrence of DCM in type 2 diabetic patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells for the occurrence of DCM in type 2 diabetic patients. The DeLong Z test was used to compare the differences in the area under the curve (AUC). Pearson correlation anal-

\* 基金项目:陕西省卫生健康委员会 2022 年度卫生健康科研项目(2022B027)。

作者简介:王丹,女,主管技师,主要从事免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail:616617687@qq.com。