

曹丽慧, 孟宪杰, 李会. 外周血 miR-4465 和 miR-6089 在亚临床糖尿病性心肌病诊断中的价值[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 91-93, 105.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.021

· 临床医学 ·

外周血 miR-4465 和 miR-6089 在亚临床糖尿病性心肌病诊断中的价值

曹丽慧, 孟宪杰, 李会

唐山市人民医院, 河北唐山 063000

[摘要] **目的** 评估外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平诊断亚临床糖尿病性心肌病(DCM)的临床价值。**方法** 选择 266 例亚临床 II 型糖尿病受试者,通过超声心动图检查,49 例患者被选入 DCM 组,另选取 49 例非 DCM 患者纳入对照组。单因素和多因素 Logistic 回归分析 DCM 发生的危险因素。ROC 评价 miR-4465 和 miR-6089 对 DCM 的诊断价值。Pearson 相关性分析 miR-4465、miR-6089 与糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)的相关性。**结果** DCM 组糖尿病病程长于对照组, HbA1c 水平高于对照组,外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程、HbA1c、外周血 miR-4465 和 miR-6089 均为 DCM 的危险因素($P < 0.05$)。外周血 miR-4465 和 miR-6089 对 DCM 具有良好的诊断价值。Pearson 相关性分析显示糖尿病病程、HbA1c 均与外周血 miR-4465 和 miR-6089 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 外周血 miR-4465 和 miR-6089 为 DCM 的危险因素,且与糖尿病病程和 HbA1c 呈负相关,可以作为诊断 DCM 的生物学标志物。

[关键词] miR-4465; miR-6089; 糖尿病性心肌病; 诊断价值

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Analysis of value of peripheral blood miR-4465 and miR-609 detection in the diagnosis of sub-clinical disease progression

CAO Lihui, MENG Xianjie, LI Hui

Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the clinical value of peripheral blood miR-4465 and miR-6089 levels in the diagnosis of sub-clinical diabetes cardiomyopathy (DCM). **Methods** 266 subjects with type II diabetes were selected. According to echocardiography, 49 patients were selected as the DCM group, and 49 non-DCM patients were selected as the control group. Single factor and multiple factor logistic regression analysis were used to identify the risk factors affecting the occurrence of DCM. ROC was used to calculate the diagnostic value of miR-4465 and miR-6089 for DCM. Pearson correlation analysis was used to indicate the correlation between indicators. **Results** The duration of diabetes in DCM group was longer than that in control group, the level of HbA1c was higher than that in control group, and the levels of miR-4465 and miR-6089 in peripheral blood were lower than that in control group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the course of diabetes, HbA1c, peripheral blood miR-4465 and miR-6089 were all risk factors for the occurrence of DCM in diabetes (all $P < 0.05$). Peripheral blood miR-4465 and miR-6089 have good diagnostic value for DCM. Pearson correlation showed that the course of diabetes and HbA1c were significantly correlated with miR-4465 and miR-6089 in peripheral blood ($P < 0.05$). **Conclusion** Peripheral blood miR-4465 and miR-6089 are risk factors of diabetes DCM, and have significant correlation with the course of diabetes and HbA1c, which can be used as new biomarkers for the diagnosis of DCM.

[KEY WORDS] miR-4465; miR-6089; diabetic cardiomyopathy; diagnostic value

[收稿日期] 2022-08-26

[修回日期] 2023-02-15

[基金项目] 河北省卫生厅科研基金项目(20221812)

[作者简介] 曹丽慧,主治医师,研究方向为冠心病合并糖尿病,E-mail 为 zxyonly807@163.com。通信作者孟宪杰,副主任医师,研究方向为冠心病合并糖尿病,E-mail 为 412805412@qq.com。

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)发生于无症状的糖尿病人群中为 DCM,其发病率占 DCM 50%~70%^[1]。迄今为止,DCM 仍然没有特异性的诊断方法,其诊断主要依靠超声心动图和灵敏度、特异度不足的血清生物学标志物^[2]。研究表明,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)升高是糖尿病患者一系列并发症的主要风险因素,但其特异度不足^[3-7]。因此,寻找灵敏度及特异度较强的生物学标志物,以辅助 DCM 诊断有重要意义。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性非编码单链 RNA 分子,与许多疾病病理生理过程有关^[8]。miR-4465 和 miR-6089 可预防 DCM 诱导的心室舒张功能障碍^[9]。本研究评估外周血 miR-4465 和 miR-6089 在 DCM 中的诊断价值,旨在为临床诊疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例选择

本研究共选择 2021 年 6 月—2022 年 1 月在本院内分泌科门诊就诊的 266 例亚临床 II 型糖尿病受试者。纳入标准:①年龄>18 岁;②确诊为亚临床糖尿病^[10];③自愿参与本研究并出具了知情同意书。排除标准:①患者存在冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜疾病、心房颤动、高血压或任何其他心脏疾病或相关心衰;②患者存在糖尿病性大血管或微血管并发症,包括视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病性周围神经病变、糖尿病性周围血管疾病和脑卒中等;③妊娠期哺乳期女性;④其他重要的合并症,包括肿瘤、甲状腺功能障碍、肝肾功能障碍、免疫和风湿性疾病,或严重的精神疾病。所有受试者均签署书面知情同意书。本研究得到了本院医学伦理委员会的审查和批准。

1.2 病例资料收集及分组

糖尿病患者在入组时均采集了完整的病史,从中收集基本信息,如性别、年龄、体质指数和糖尿病病程等。所有患者均接受了全面的体格检查和辅助检查,包括心电图、超声心动图和门控心肌灌注成像等。入组第 2 天清晨禁食至少 8 h 后采集外周静脉血。患者有左心室舒张功能障碍的证据但射血分数保持不变,并且没有明显的隐匿性冠状动脉疾病确诊为 DCM^[11]。266 例患者中确诊 DCM 患者 49 例(DCM 组),余下的随机选取 49 例非 DCM 患者为对照组。

1.3 外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平检测

采用 mirVana PARIS 提取试剂盒(Ambion, Austin, TX, 美国)从 200 μ L 血浆中提取总 RNA。采用 50 pmol/L *Caenorhabditis elegans* miR-39 (cel-miR-39)作为参照校正血浆 miRNA 水平。使用 ABI 7900HT 实时 PCR 检测系统(Applied Biosystems, CA, 美国)检测 miR-4465 和 miR-6089 水平。

1.4 统计学分析

采用 IBM SPSS 17.0 统计学软件进行分析。计量资料采用组间 *t* 检验分析;计数资料采用 χ^2 检验;以多因素 Logistic 回归分析 DCM 的危险因素;ROC 判断 miR-4465 和 miR-6089 对 DCM 的诊断价值;采用 Pearson 相关性分析 miR-4465、miR-6089 的相关性。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和实验室检查结果的比较

DCM 组的糖尿病病程和 HbA1c 高于对照组($P<0.05$),外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平低于对照组($P<0.05$;表 1)。

表 1 两组患者一般资料和实验室检查结果的比较

指标	对照组($n=49$)	DCM 组($n=49$)
男性/[例/(%)]	22(44.90)	27(55.10)
年龄/岁	53.35 $\pm$ 8.39	56.33 $\pm$ 8.19
糖尿病病程/年	6.57 $\pm$ 3.01	8.65 $\pm$ 2.26 ^a
体质指数/(kg/m ²)	23.90 $\pm$ 3.50	24.64 $\pm$ 2.99
脑钠肽/(ng/L)	40.89 $\pm$ 25.99	41.09 $\pm$ 31.65
肌酐/(mmol/L)	64.76 $\pm$ 11.29	63.65 $\pm$ 12.51
HbA1c/(%)	9.51 $\pm$ 1.88	10.97 $\pm$ 1.71 ^a
miR-4465	1.07 $\pm$ 0.33	0.60 $\pm$ 0.21 ^a
miR-6089	1.12 $\pm$ 0.34	0.66 $\pm$ 0.56 ^a

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 多因素 Logistic 回归分析影响 DCM 发生的危险因素

以发生 DCM 为因变量(发生=1,未发生=0),以上指标中将有差异的因素为自变量(糖尿病病程、HbA1c、miR-4465 及 miR-6089)纳入 Logistic 回归分析,结果显示糖尿病病程、HbA1c、miR-4465 和 miR-6089 为 DCM 发生的独立危险因素($P<0.05$;表 2)。

2.3 外周血 miR-4465 和 miR-6089 对 DCM 的诊断价值分析

外周血 miR-4465 和 miR-6089 诊断 DCM 具有良

好的价值(图 1 和表 3)。

表 2 影响 DCM 发生的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
糖尿病病程	1.322	1.258	2.342	0.032	1.896	1.056 ~ 8.906
HbA1c	4.112	1.256	4.136	0.013	8.732	1.861 ~ 203.521
miR-4465	2.113	0.856	5.321	0.010	6.210	1.575 ~ 102.569
miR-6089	5.332	2.362	4.520	0.008	4.320	1.066 ~ 43.362

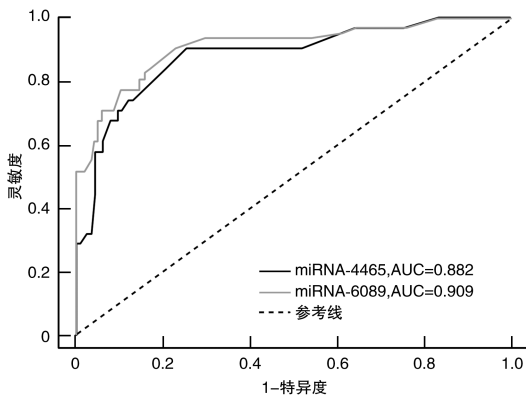


图 1 外周血 miR-4465 和 miR-6089 诊断 DCM 的 ROC 曲线图

表 3 外周血 miR-4465 和 miR-6089 诊断 DCM 的价值

指标	灵敏度	特异度	AUC	P
miR-4465	0.75	0.70	0.882	<0.05
miR-6089	0.75	0.89	0.909	<0.05

注:miR-4465 cut-off 值为 0.750;miR-6089 cut-off 值为 0.850。

2.4 外周血 miR-4465 和 miR-6089 与糖尿病病程、HbA1c 的相关性分析

糖尿病病程和 HbA1c 均与外周血 miR-4465 和 miR-6089 呈负相关[对照组:糖尿病病程($r = -0.283, -0.345, P < 0.05$); HbA1c($r = -0.230, -0.271, P < 0.05$); DCM 组:糖尿病病程($r = -0.428, -0.355, P < 0.05$); HbA1c($r = -0.275, -0.463, P < 0.05$)]。

3 讨论

DCM 目前尚无诊断的金标准,其分子机制也尚未完全阐明,且并无特异度的临床症状^[12]。目前临床上普遍采用超声心动图来评估糖尿病患者可能存在的心脏功能障碍严重程度^[13]。超声心动图检查和特定的血浆生物学标志物检测相结合是目前诊断早期 DCM 的最佳策略。与正常健康人群相比

较,糖尿病患者人群的外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平显著下调^[14]。外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平也被确定为糖尿病的预测因子^[15]。本研究结果显示,DCM 患者的外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平低于对照组患者,且糖尿病病程、HbA1c、miR-4465 和 miR-6089 为糖尿病患者发生 DCM 的独立危险因素。本研究中所有血液样本都是从无症状的 DCM 患者和相应对照组人群中收集,在评估外周血 miR-4465 和 miR-6089 水平在 DCM 早期诊断中的价值结果显示,外周血 miR-4465 和 miR-6089 的 AUC 分别为 0.882 和 0.909,具有较好的诊断学价值。

糖尿病患者的左心室舒张功能障碍、动脉硬化、心肌纤维化和心力衰竭的发生发展与高血糖水平相关^[16-17]。因此,HbA1c 被确定为糖尿病患者发生心血管疾病的重要风险预测因子。此外,除了血糖的水平和控制情况,糖尿病的持续时间也是糖尿病患者发生心血管疾病以及心衰的重要预测因素^[18]。本研究结果显示,糖尿病病程和 HbA1c 均与外周血 miR-4465 和 miR-6089 呈负相关,提示外周血 miR-4465 和 miR-6089 可能参与糖尿病的进展,且与单独的参数相比,HbA1c、糖尿病病程和外周血 miR-4465、miR-6089 水平的组合在早期 DCM 诊断中可能具有更高的诊断价值。

综上所述,本研究结果显示,外周血 miR-4465 和 miR-6089 对于糖尿病患者 DCM 具有较好的诊断价值。

[参考文献]

- [1] BOGDANOVIĆ J, AŠANIN M, KRLJANAC G, et al. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: an analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 68.
- [2] MORI J, PATEL V B, ABO ALROB O, et al. Angiotensin 1-7 ameliorates diabetic cardiomyopathy and diastolic dysfunction in db/db mice by reducing lipotoxicity and inflammation[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(2): 327-339.
- [3] ZOUNGAS S, CHALMERS J, NINOMIYA T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 636-643.
- [4] 荆亚倩, 张贺芳, 张庚良, 等. 养阴益气活血方治疗老年糖尿病心肌病合并心力衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(6): 802-805.

(下转第 105 页)

- in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Neurology*, 2020, 95(16): e2178-e2191.
- [2] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1088-1098.
- [3] LIU Z, FAN Q L, WU S Z, et al. Associations of monocytes and the monocyte/high-density lipoprotein ratio with extracranial and intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 756496.
- [4] SUN Y M, LU J, ZHENG D N, et al. Predictive value of monocyte to HDL cholesterol ratio for stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(6): 1575-1581.
- [5] OYLUMLU M, OYLUMLU M, ARIK B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(5): e13973.
- [6] 聂大奥, 林桥文, 付文, 等. LS7 综合干预对急性脑梗死预后的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(5): 564-567.
- [7] 王诺, 邓本强, 陈蕾, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对卒中预警综合征患者预后的预测价值[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 44(12): 1445-1450.
- [8] JI X T, TIAN L, YAO S M, et al. A systematic review of body fluids biomarkers associated with early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 918473.
- [9] WANG D D, HOU X H, LI H Q, et al. Association of serum complement C1q concentration with severity of neurological impairment and infarct size in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(12): 105363.
- [10] YANG L, QIN W, LI Y, et al. Differentiation of pontine infarction by size[J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15: 160-166.
- [11] LI H Y, DAI Y Q, WU H T, et al. Predictors of early neurologic deterioration in acute pontine infarction[J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 637-640.
- [12] TIRANDI A, SGURA C, CARBONE F, et al. Inflammatory biomarkers of ischemic stroke[J]. *Intern Emerg Med*, 2023, 18(3): 723-732.
- [13] YAO E H, LUO L L, LIN C X, et al. OEA alleviates apoptosis in diabetic rats with myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PI3K/Akt signaling pathway through activation of TRPV1[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 964475.
- [14] OHASHI S N, DELONG J H, KOZBERG M G, et al. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke[J]. *Stroke*, 2023, 54(2): 605-619.
- [15] KRISHNAN S, O'BOYLE C, SMITH C J, et al. A hyperacute immune map of ischaemic stroke patients reveals alterations to circulating innate and adaptive cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(3): 458-471.
- [16] PLUBELL D L, FENTON A M, ROSARIO S, et al. High-density lipoprotein carries markers that track with recovery from stroke[J]. *Circ Res*, 2020, 127(10): 1274-1287.
- (此文编辑 朱雯霞)

(上接第 93 页)

- [5] 陈培剑, 李鲁新, 丁明璐, 等. 非编码 RNA 在糖尿病性心肌病中的研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2020, 41(6): 110-112, 124.
- [6] 李苏艳, 杨修军, 游庆华. 血清 HbA1C、ACR 与 2 型糖尿病早期肾脏损害的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4): 589-592, 596.
- [7] 李燕妮, 王叶菊, 杨凯, 等. 2 型糖尿病患者 PBG、FINS、HbA1c 水平与早期糖尿病肾病发生的关系[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(5): 85-88.
- [8] 林红梅, 余利丹, 王龙海, 等. 血清糖化血红蛋白及总胆红素水平与老年 2 型糖尿病患者早期肾损伤的相关性分析[J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(1): 158-162.
- [9] LI Q, YAO Y, SHI S, et al. Inhibition of miR-21 alleviated cardiac perivascular fibrosis via repressing EndMT in T1DM[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 910-920.
- [10] 李国荣, 孙阳, 张婷婷. CMR 在亚临床期糖尿病心肌病的应用进展[J]. *CT 理论与应用研究*, 2023, 32(6): 836-842.
- [11] DAI B B, LI H P, FAN J H, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 123.
- [12] 李婉娇, 李强. 糖尿病性心肌病的发病机制及治疗方法研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(7): 536-539.
- [13] LORENZO-ALMORÓS A, TUÑÓN J, OREJAS M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 28.
- [14] 张霄旦, 邓小怡, 肖绮文, 等. 初诊 2 型糖尿病患者心脏舒张功能障碍预测模型的建立与验证[J]. *广州医科大学学报*, 2022, 50(2): 1-8.
- [15] LIU Y W, MA M L, YU J, et al. Decreased serum microRNA-21, microRNA-25, microRNA-146a, and microRNA-181a in autoimmune diabetes: potential biomarkers for diagnosis and possible involvement in pathogenesis[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 8406438.
- [16] LA SALA L, MRAKIC-SPOSTA S, TAGLIABUE E, et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 18.
- [17] 王佳敏, 刘秋萍, 张明露, 等. 基于马尔可夫模型的社区人群糖尿病筛查预防心血管病的效果评价[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2022, 54(3): 450-457.
- [18] 陈蓉, 于子翔, 李芊, 等. 2 型糖尿病对冠心病合并射血分数保留心力衰竭患者的预后研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(5): 517-523.
- (此文编辑 李小玲)