

## 2 型糖尿病足溃疡患者外周血 miR-155 表达水平的改变及其临床意义

赵天琦, 赵晓彤, 许慕蓉, 唐颖, 英泽国, 罗莉, 唐松涛, 章秋, 陈明卫

**摘要** 目的 探讨 2 型糖尿病足溃疡患者外周血 miR-155 表达变化及其与糖尿病足溃疡(DFU)发病的相关关系。方法 共入选 60 例新诊断 2 型糖尿病无足溃疡患者(T2DM 组)、112 例 2 型糖尿病合并足溃疡患者(DFU 组)和 60 名糖耐量正常的对照人群(NC 组)。应用实时定量 PCR(qRT-PCR)方法测定受试者外周血 miR-155 表达水平,并对 DFU 的临床特点以及危险因素进行分析。结果 T2DM 组外周血 miR-155 表达水平较 NC 组降低( $P < 0.05$ ),DFU 组外周血 miR-155 表达水平较 T2DM 组增高( $P < 0.01$ )。DFU 患者外周血 miR-155 表达水平与足溃疡病程以及足溃疡 Wagner 分级呈正相关( $P = 0.02$ ,  $P = 0.01$ ),与 8 周后足溃疡愈合率呈负相关( $P = 0.04$ )。多元逐步 Logistic 回归分析显示高表达的 miR-155 为 DFU 的独立危险因素( $OR = 3.98$ ,  $P = 0.002$ )。结论 2 型糖尿病足溃疡患者外周血 miR-155 表达水平增高,为 DFU 的独立危险因素,并与 DFU 预后密切相关。

**关键词** 2 型糖尿病; 足溃疡; 微小 RNA-155; 危险因素  
中图分类号 R 589.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)04-0659-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.029

### 糖尿病足是糖尿病常见的严重慢性并发症之

2022-03-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81970703); 安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2021A0274)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 合肥 230022

作者简介: 赵天琦, 女, 医师, 硕士研究生;

陈明卫, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: chmw1@163.com

一。糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)为糖尿病足最常见的表现形式,是导致非创伤性截肢最常见的原因<sup>[1]</sup>。微小 RNAs(miRNAs)是一类内源性非编码小 RNA,长度约为 18~25 个核苷酸,通过与下游靶 mRNA 的 3' 端非翻译区域特异性结合,调控靶基因表达<sup>[2]</sup>。近年来越来越多的研究<sup>[3]</sup>表明,miRNAs 异常表达与 DFU 的发生与预后密切相关。miR-155 是 miRNAs 家族中的重要成员,广泛参与机体免疫细胞的发育分化、炎症反应、免疫应答等许多生物过程,并可对参与皮肤创面愈合过程的角质形成细胞、成纤维细胞、真皮间充质干细胞等细胞功能产生显著影响<sup>[4-5]</sup>。抑制局部创面组织中 miR-155 的表达可促进糖尿病大鼠皮肤伤口的愈合<sup>[6-7]</sup>。目前有关 miR-155 与 DFU 发病的相关关系的临床研究尚未见报道。因此,该研究旨在了解 DFU 患者外周血中 miR-155 表达水平的改变及其与 DFU 发病之间的关系。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取的研究对象来自课题组先前研究<sup>[8]</sup>报道的受试者,为 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并 DFU 患者 112 例(DFU 组),足溃疡病程  $\geq 4$  周,溃疡面积在 2~20 cm<sup>2</sup>,Wagner 分级 2~4 级,踝肱比(ankle-brachial index, ABI) 0.7~1.3,糖尿病病程 3

-1.426,  $P = 0.002$ ), LVEF ( $OR = 0.862$ , 95% CI: 0.771-0.963,  $P = 0.009$ ), LVSI ( $OR = 1.462$ , 95% CI: 1.262-1.693,  $P < 0.001$ ), NT-proBNP ( $OR = 1.001$ , 95% CI: 1.000-1.001,  $P = 0.002$ ) were independent predictors of MACE in DCM patients. LVSI of 61.95% was the best critical value for predicting the occurrence of MACE. At this time, the area under the ROC curve was 0.821 (95% CI: 0.769-0.874,  $P < 0.001$ ), the maximum Youden index was 0.461, and the sensitivity: 0.695, specificity: 0.766. **Conclusion** LVSI, LVEDd, LVEF, heart failure course, admission systolic blood pressure, NT-proBNP are the prognostic factors of DCM patients. The left ventricular spherical index has a certain predictive effect on the prognosis of DCM patients.

**Key words** left ventricular spherical index; dilated cardiomyopathy; heart failure

~18年。选择同期在本院内分泌科就诊的60例新诊断T2DM患者为糖尿病组(T2DM组),无DFU。选择同期在本院健康管理中心体检的健康人群60例作为正常对照组(NC组),均行75g口服葡萄糖耐量试验,证实为糖耐量正常。所有受试者无严重心、肝、肾功能不全,非癌性溃疡创面,无自身免疫疾病,无严重脓毒血症。本研究经医院医学伦理委员会批准,并获得受试者知情同意。

**1.2 主要仪器与试剂** 全自动生化分析仪(MOD-ULE P800,瑞士罗氏公司),数码照相结合Image J医学图像分析软件(Image J-ij133-jdk15,美国国立卫生研究院),多普勒血流探测仪(DPL-03,杭州远想医疗),经皮氧分压检测仪(TCM 400,丹麦雷度公司),miRcute miRNA提取分离试剂盒、miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 DFU的治疗过程** 所有DFU均给予常规的全身治疗,包括抗感染、降压、降糖、纠正低蛋白血症、营养神经、改善下肢创面血液供应等。并行创面清除术,去除变黑坏死软组织以及骨组织。可根据DFU具体情况,给予减压、持续负压吸引治疗等。随访DFU病情变化,由糖尿病足多学科团队会商决定是否行截肢治疗,记录患者治疗8周后创面完全愈合情况。

**1.3.2 临床指标的检测** 所有受试者禁食10h后于次日早晨8:00~8:30空腹状态从肘部抽取静脉血至抗凝管(抗凝剂为氟化钠/EDTA/肝素,可根据检查项目不同选择不同抗凝剂)或非抗凝采集试管中,供测定血清白蛋白(albumin,ALB)、血糖、血脂、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)、白细胞(white blood cell,WBC)计数、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)等指标。采用全自动生化分析仪测定血糖、血脂、ALB。其中空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)检测采用葡萄糖氧化酶法,总胆固醇(total cholesterol,TCH)、三酰甘油(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)检测采用氧化酶联比色法。此外,采用高压液相色谱法检测HbA1c,采

用乳胶增强散射免疫比浊法测定CRP,采用魏氏法测定ESR。采用数码照相结合Image J医学图像分析软件测量皮肤溃疡面积,使用多普勒血流探测仪测定ABI,应用经皮氧分压检测仪测定溃疡周围的经皮氧分压(percutaneous oxygen partial pressure,TcPO<sub>2</sub>)。

**1.3.3 外周血miR-155表达的检测** 应用实时定量PCR(qRT-PCR)测定外周静脉血中miR-155的表达。将2ml静脉血置于EDTA抗凝管中,离心后将获得的血浆移入无RNA酶的1.5ml EP管中,置于-80℃冻存。按miRcute miRNA提取分离试剂盒说明书操作,进行RNA的提取。并使用超微量紫外分光光度计测定RNA浓度和纯度。随后按照miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒说明书操作,进行cDNA的合成。最后按miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒说明书操作,进行qRT-PCR。

miR-155引物序列:上游5'-CGGCGGTTAAT-GCTAATTGTGAT-3';下游5'-GTGCAGGGTCCGAG-GT-3';U6引物序列:上游5'-GCTTCGGCAGCA-CATATACTAAAA-3',下游5'-CGCTTCACGAATTT-GCCTGTCAT-3'。设置的反应条件:95℃预变性5min,95℃变性20s,58℃退火15s,72℃延伸10s,共42个循环。以U6为内参,采用2<sup>-ΔΔCt</sup>法分别计算miR-155相对表达量。每例样本均重复3次,取平均值为最终结果。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态计量资料则用中位数(四分位间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。两组间比较用 $\chi^2$ 检验或t检验,多组间比较采用方差分析检验,进一步两两比较采用LSD-t检验。使用Spearman相关分析评估miR-155的表达与其他临床变量之间的相关性。应用多元逐步Logistic回归分析了解miR-155是否为DFU发病的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组间临床参数指标比较** 三组间性别构成、年龄、TCH、LDL-C水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。T2DM组和DFU组的FPG、HbA1c、TG水平均高于NC组,HDL-C水平则低于NC组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。T2DM组外周血miR-155

表达水平低于 NC 组,DFU 组外周血 miR-155 表达水平高于 NC 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外,NC 组与 T2DM 组间 TcPO<sub>2</sub>、ABI、CRP、ESR、ALB、WBC 计数、Hb 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。DFU 组糖尿病病程、FPG、HbA1c、CRP、ESR、WBC 计数以及外周血 miR-155 表达水平均高于 T2DM 组,而 TcPO<sub>2</sub>、ABI、ALB、Hb 均低于 T2DM 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组间 TG、HDL-C 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 三组间临床参数指标比较 [ $\bar{x} \pm s$ ],  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	NC 组 (n=60)	T2DM 组 (n=60)	DFU 组 (n=112)	F/t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女)	36/24	34/26	60/52	1.18	0.56
年龄(岁)	54.7 ± 10.1	55.1 ± 11.9	54.5 ± 10.6	1.32	0.31
糖尿病病程(年)	-	0.3 ± 0.2	11.3 ± 5.2	8.94	<0.01
FPG (mmol/L)	4.8 ± 0.6	9.9 ± 2.5	11.2 ± 3.8	28.35	<0.01
HbA1c (%)	5.1 ± 0.4	8.3 ± 1.9	9.1 ± 2.7	26.12	<0.01
TG (mmol/L)	1.4 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.9	9.23	<0.01
TCH (mmol/L)	4.3 ± 0.8	4.9 ± 0.7	4.6 ± 0.7	1.86	0.12
LDL-C (mmol/L)	2.4 ± 0.3	2.8 ± 0.5	2.6 ± 0.5	1.98	0.09
HDL-C (mmol/L)	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.5	2.35	0.04
TcPO <sub>2</sub> (mmHg)	76.4 ± 7.2	70.5 ± 8.9	48.5 ± 10.2	19.82	<0.01
ABI	1.12 ± 0.16	1.05 ± 0.21	0.84 ± 0.32	7.86	<0.01
CRP (mg/L)	7.2 ± 1.1	9.2 ± 1.2	48.2 ± 19.3	83.12	<0.01
ESR (mm/h)	10.2 ± 2.1	12.7 ± 3.1	48.2 ± 19.5	35.76	<0.01
ALB (g/L)	39.9 ± 0.6	39.3 ± 0.8	33.7 ± 3.5	2.96	0.02
WBC ( $\times 10^9$ )	4.2 ± 0.8	4.7 ± 0.9	11.2 ± 4.2	30.41	<0.01
Hb (g/L)	128.5 ± 2.2	126.4 ± 2.9	112.3 ± 1.8	2.74	0.03
miR-155	1.09 (0.61, 1.92)	0.43 (0.19, 1.37)	4.38 (1.26, 10.13)	6.98	<0.01

**2.2 外周血 miR-155 表达水平与 DFU 临床特征之间的关系** 以 112 例 DFU 患者外周血 miR-155 表达水平的中位数作为切割点,将 DFU 组再分为两个亚组,其中外周血 miR-155 表达水平低于中位数者列为低表达组,将高于或等于中位数者列为高表达组。对高表达组与低表达组间足溃疡的临床特征进行比较,结果显示 DFU 患者外周血 miR-155 表达水平与 8 周后足溃疡愈合率呈负相关( $P = 0.04$ ),与足溃疡病程、足溃疡 Wagner 分级呈正相关( $P = 0.02$ ,  $P = 0.01$ ),未见到 miR-155 表达水平与足溃疡其他临床特征之间存在相关性,见表 2。

**2.3 三组中外周血 miR-155 表达与其他临床参数指标之间的相关性** 在 NC 组中,未观察到外周血 miR-155 表达与其他临床参数指标之间存在明显相关性( $P > 0.05$ );在 T2DM 组中,外周血 miR-155 表

表 2 DFU 患者外周血 miR-155 表达水平与足溃疡临床特征之间的关系 [ $n$  (%) ]

指标	高表达组 (n=72)	低表达组 (n=40)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)			0.03	0.96
≥55	40 (55.6)	22 (55.0)		
<55	32 (44.4)	18 (45.0)		
性别			0.29	0.59
男	34 (47.2)	21 (52.5)		
女	38 (52.8)	19 (47.5)		
溃疡面积 (cm <sup>2</sup> )			3.12	0.21
≤5	8 (11.1)	9 (22.5)		
5~10	48 (66.7)	21 (52.5)		
>10	16 (22.2)	10 (25.0)		
溃疡病程(周)			8.06	0.02
≤6	17 (23.6)	16 (40.0)		
6~10	44 (61.1)	19 (47.5)		
>10	11 (15.3)	5 (12.5)		
Wagner 分级			9.15	0.01
II	4 (5.6)	10 (25.0)		
III	56 (77.8)	26 (65.0)		
IV	12 (16.7)	4 (10.0)		
截肢率				0.84
截肢	10 (13.9)	5 (12.5)		
未截肢	62 (86.1)	35 (87.5)		
8 周后溃疡愈合率			4.35	0.04
愈合	32 (44.4)	26 (65.0)		
未愈合	40 (55.6)	14 (35.0)		

达与 FPG、HbA1c 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),与其他指标无显著相关性( $P > 0.05$ );在 DFU 组中,外周血 miR-155 表达与足溃疡病程、足溃疡 Wagner 分级、CRP、白细胞计数呈正相关( $P < 0.05$ ),与其他指标无显著相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 DFU 的危险因素分析** 在糖尿病患者中,以 DFU 作为因变量,分别以性别、年龄以及单因素 Logistic 回归分析中获得的所有  $P$  值  $< 0.1$  的变量(包括糖尿病病程、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C、ALB、TcPO<sub>2</sub>、ABI、CRP、WBC、Hb、ESR、miR-155)为自变量进行多元逐步 Logistic 回归分析,发现糖尿病病程、HbA1c、CRP、低 TcPO<sub>2</sub>、高表达 miR-155 均为 DFU 的独立危险因素,见表 4。

### 3 讨论

本研究显示,与无 DFU 的 T2DM 患者比较,DFU 患者外周血中 miR-155 表达水平明显升高,高表达的 miR-155 不仅为 DFU 发病的独立危险因素,也与 DFU 的 Wagner 分级、愈合率密切相关,miR-155 高表达者 DFU 病情程度较重,愈合率较低。提

表3 三组中外周血 miR-155 表达与其他临床参数指标之间的相关性(r)

变量	NC 组 (n=60)		T2DM 组 (n=60)		DFU 组 (n=112)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄(岁)	0.041	0.825	0.052	0.812	0.048	0.785
性别	0.102	0.346	0.039	0.857	0.049	0.722
糖尿病病程(年)	-	-	0.101	0.426	0.142	0.302
足溃疡病程(周)	-	-	-	-	0.295	0.041
足溃疡面积(cm <sup>2</sup> )	-	-	-	-	0.112	0.319
Wagner 分级	-	-	-	-	0.309	0.025
FPG (mmol/L)	-0.083	0.311	-0.298	0.039	0.181	0.098
HbA1c (%)	-0.078	0.335	-0.287	0.046	0.173	0.102
TG (mmol/L)	-0.015	0.888	-0.088	0.301	0.017	0.841
TCH (mmol/L)	0.014	0.897	0.029	0.885	0.068	0.719
LDL-C (mmol/L)	0.038	0.826	-0.011	0.903	0.055	0.768
HDL-C (mmol/L)	0.067	0.553	0.046	0.652	-0.094	0.458
ALB (g/L)	0.012	0.902	0.008	0.925	-0.019	0.826
TcPO2(kPa)	-0.009	0.926	-0.068	0.474	-0.075	0.453
ABI	0.095	0.344	0.086	0.798	-0.103	0.382
CRP (mg/L)	0.085	0.501	0.123	0.295	0.315	0.021
ESR (mm/h)	-0.069	0.552	0.106	0.304	0.203	0.069
WBC (×10 <sup>9</sup> )	-0.011	0.828	0.178	0.224	0.296	0.042
Hb (g/L)	0.093	0.415	-0.085	0.302	-0.081	0.336

表4 DFU 危险因素的多元逐步 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald 值	OR	95% CI	P 值
糖尿病病程(年)	0.73	0.52	7.51	5.69	1.98~10.22	<0.001
HbA1c (%)	0.57	0.33	3.86	1.83	1.17~8.51	0.031
TcPO2(kPa)	0.39	0.25	3.01	1.14	1.09~9.17	0.038
CRP(mg/L)	0.42	0.29	2.96	1.12	1.06~7.75	0.046
miR-155	0.81	0.43	9.12	3.98	1.25~14.62	0.002

示 miR-155 的高表达 不仅是 DFU 发病的强危险因素 还可作为 DFU 病情评估、治疗预后的潜在生物标志物。

本组资料显示 与糖耐量正常的对照人群比较, T2DM 患者外周血 miR-155 表达水平明显降低。相关分析显示,在 T2DM 患者中,miR-155 与 FPG、HbA1c 成负相关。动物研究<sup>[9]</sup>显示,miR-155 的整体转基因过度表达可改善小鼠的糖耐量和胰岛素敏感性,导致低血糖。相反 小鼠 miR-155 缺乏会导致高血糖、糖耐量受损和肝脏、肌肉、脂肪细胞的胰岛素抵抗。临床研究<sup>[10-11]</sup>显示在 T2DM 患者的外周血浆以及单核细胞中,miR-155 表达水平均较性别年龄匹配的糖耐量正常人群显著降低。本研究结果与之一致。然而,在 DFU 组中,外周血 miR-155 表达水平与 FPG、HbA1c 无明显相关性,推测原因可能是 DFU 患者中其他因素对 miR-155 表达的影响超过 FPG、HbA1c 所致。本研究还表明,在 DFU 组中,miR-155 表达水平与反应炎症状态指标的 CRP、

ESR、WBC 计数显著正相关,提示 DFU 患者外周血 miR-155 的高表达与感染性炎症状态可能有关。此外,本研究未观察到 miR155 表达水平与糖尿病病程之间存在相关性。

本研究中,DFU 组足溃疡的病程至少 4 周,为慢性难愈合创面。临床特征表现为糖尿病病程长,长期血糖控制不佳,合并不同程度的脂代谢异常、周围血管病变与感染性炎症状态。多因素回归分析显示,糖尿病病程、HbA1c、TcPO2、CRP 为足溃疡发生的独立影响因素,与既往的研究<sup>[12]</sup>结果一致。进一步分析发现,与 T2DM 组患者相比,DFU 组患者外周血 miR-155 水平明显增高;miR-155 表达水平与足溃疡病程、Wagner 分级呈正相关,与 8 周后足溃疡愈合率呈负相关。多因素回归分析显示,高表达的 miR-155 为足溃疡发生的独立危险因素。提示 miR-155 可能参与 DFU 的发病过程,并可作为 DFU 病情严重程度以及预后判断的标志物。目前普遍认为创面中存在持续和过度的炎症状态以及表皮中参与创面愈合的多种细胞功能受损是造成 DFU 难以愈合的重要影响因素<sup>[13]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明,在糖尿病鼠皮肤伤口中 miR-155 表达增加,miR-155 既扮演着促炎症效应角色,又可通过下调成纤维细胞生长因子 7 表达,影响角质形成细胞的迁移和增殖,损害创面的再上皮化。而在敲除 miR-155 后,小鼠伤口组织中 M1 样巨噬细胞减少,M2 样巨噬细胞和 I 型胶原沉积明显增加,创面炎症反应减轻,修复能力增强<sup>[14]</sup>。另外,在糖尿病大鼠皮肤伤口模型中<sup>[6-7]</sup>,局部注射 miR-155 抑制剂干扰 miR-155 表达后,创面组织中 T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞数量减少,白介素-1β、肿瘤坏死因子-α 水平降低,炎症反应减轻,新生血管明显增加,肉芽组织中胶原含量增加,排列更加规则,创面愈合加速。

总之,本研究显示 2 型糖尿病足溃疡患者外周血 miR-155 表达水平增高,为 DFU 的独立危险因素并与 DFU 预后密切相关。本研究的不足之处主要包括:为单中心研究,样本量相对较少,可能存在选择偏倚,因此需要更多的研究来证实。此外,本研究也无法明确 miR-155 与 DFU 发病的因果关系。未来需要进一步探讨 miR-155 的作用机制以及评估 miR-155 能否成为 DFU 的新治疗靶点。

参考文献

[1] Lim J Z, Ng N S, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic

- foot ulcers[J]. *J R Soc Med*, 2017, 110(3): 104–9.
- [2] Saliminejad K, Khorram Khorshid H R, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451–65.
- [3] Goodarzi G, Maniati M, Qujeq D. The role of microRNAs in the healing of diabetic ulcers[J]. *Int Wound J*, 2019, 16(3): 621–33.
- [4] Yang L, Zheng Z, Zhou Q, et al. miR-155 promotes cutaneous wound healing through enhanced keratinocytes migration by MMP-2[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(2): 147–55.
- [5] Hou R X, Liu R F, Zhao X C, et al. Increased miR-155-5p expression in dermal mesenchymal stem cells of psoriatic patients: comparing the microRNA expression profile by microarray[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15038631.
- [6] Moura J, Sørensen A, Leal E C, et al. MicroRNA-155 inhibition restores fibroblast growth factor 7 expression in diabetic skin and decreases wound inflammation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5836.
- [7] Ye J, Kang Y, Sun X, et al. MicroRNA-155 inhibition promoted wound healing in diabetic rats[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(2): 74–84.
- [8] Li X, Tang Y, Jia Z, et al. Decreased expression of miR-24 in peripheral plasma of type 2 diabetes mellitus patients associated with diabetic foot ulcer[J]. *Wound Repair Regen*, 2020, 28(6): 728–38.
- [9] Lin X, Qin Y, Jia J, et al. MiR-155 enhances insulin sensitivity by coordinated regulation of multiple genes in mice[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006308.
- [10] Corral-Fernández N E, Salgado-Bustamante M, Martínez-Leija M E, et al. Dysregulated miR-155 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(6): 347–53.
- [11] Nunez Lopez Y O, Garufi G, Seyhan A A. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 13(1): 106–21.
- [12] Tindong M, Palle J N, Nebongo D, et al. Prevalence, clinical presentation, and factors associated with diabetic foot ulcer in two regional hospitals in Cameroon[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2018, 17(1): 42–7.
- [13] Bandyk D F. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment[J]. *Semin Vasc Surg*, 2018, 31(2–4): 43–8.
- [14] van Solingen C, Araldi E, Chamorro-Jorganes A, et al. Improved repair of dermal wounds in mice lacking microRNA-155[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1104–12.

## Expression of miR-155 in peripheral blood of type 2 diabetes patients associated with diabetic foot ulcer and its clinical significance

Zhao Tianqi, Zhao Xiaotong, Xu Murong, Tang Yin, Jia Zeguo, Luo Li, Tang Songtao, Zhang Qiu, Chen Mingwei  
(Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the expression of miR-155 in peripheral blood of type 2 diabetes patients (T2DM) associated with diabetic foot ulcer (DFU) and its relationship with the onset of DFU. **Methods** Sixty newly diagnosed T2DM patients without DFU (T2DM group), 112 T2DM patients with DFU (DFU group), and 60 healthy controls with normal glucose tolerance (NC group) were included. MiR-155 levels were determined by quantitative real-time PCR, while clinical features and risk factors of DFU were explored. **Results** A significant decrease in the expression level of miR-155 in peripheral blood was observed in T2DM group compared with NC group ( $P < 0.05$ ), and a markedly increased miR-155 expression level was noted in DFU group compared with T2DM group ( $P < 0.01$ ). Moreover, there was a positive correlation between the expression level of miR-155 in peripheral blood and the course of foot ulcer and Wagner grade of foot ulcer ( $P = 0.02$ ,  $P = 0.01$ ) while a negative correlation in the expression level of miR-155 with healing rate of DFU after eight weeks ( $P = 0.04$ ). The multiple stepwise logistic regression analysis confirmed that a high expression of miR-155 was an independent risk factor for DFU ( $OR = 3.98$ ,  $P = 0.002$ ). **Conclusion** An increased expression of miR-155 in peripheral blood of T2DM patients is an independent risk factor for DFU and is closely related to the prognosis of DFU.

**Key words** type 2 diabetes mellitus; diabetic foot ulcer; microRNA-155; risk factor