【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 12. 013

论著 · 临床

血清 VASH-1、HOTAIR 表达与糖尿病视网膜病变的关系研究

马蕾，林燕，何升林，李辉，赵洋

基金项目：陕西省科技计划项目(2021SF-301)
作者单位：710000　西安，陕西省人民医院内分泌科
通信作者：何升林，E-mail：Heshenglin2008@126. com

【摘　要】 **目的**　探讨血清 Vasohibin-1(VASH-1)蛋白、同源盒转录反义 RNA(HOTAIR)表达与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。**方法**　按照 1∶1∶1比例选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月陕西省人民医院内分泌科收治的增殖性 DR(PDR)患者 60 例(PDR 亚组)、非 PDR(NPDR)患者 60 例(NPDR 亚组)、非 DR(non-DR，NDR)糖尿病患者 60 例(NDR 亚组)作为 T2DM 组，另选取健康体检者 90 例为健康对照组，采用酶联免疫吸附法与实时荧光定量 PCR 检测血清 VASH-1 蛋白、HOTAIR 基因表达；Spearman 法分析 T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与血糖参数的相关性；多元无序 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 发生发展的影响因素；绘制 ROC 曲线评价血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 DR 和 PDR 的预测价值。**结果**　与健康对照组比较，T2DM 组血清 VASH-1、HOTAIR 表达升高(t/P = 14. 646/ < 0. 001、14. 203/ < 0. 001)。NDR 亚组、NPDR 亚组、PDR 亚组血清 VASH-1、HOTAIR 表达依次升高(F/P = 11. 728/ < 0. 001、43. 850/ < 0. 001)。T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})呈正相关(VASH-1：r/P = 0. 210/0. 005、0. 458/ < 0. 001；HOTAIR：r/P = 0. 220/0. 003、0. 482/ < 0. 001)。T2DM 病程长、HbA_{1c}高、VASH-1 高、HOTAIR 高为 T2DM 患者 DR 发生发展的独立危险因素[OR(95% CI) = 3. 108(2. 110 ~ 4. 579)、6. 634(2. 761 ~ 15. 940)、1. 996(1. 427 ~ 2. 792)、2. 600(1. 683 ~ 4. 015)]，其亦是 PDR 发生发展的危险因素[OR(95% CI) = 2. 011(1. 487 ~ 2. 719)、3. 643(1. 719 ~ 7. 719)、1. 587(1. 196 ~ 2. 104)、1. 686(1. 201 ~ 2. 366)]。二者联合预测 DR 与 PDR 的 AUC 分别为0. 869与 0. 886，大于血清 VASH-1、HOTAIR 表达单独预测的 0. 803、0. 785 与 0. 787、0. 778(Z/P = 2. 986/0. 003、3. 230/0. 001、3. 581/ < 0. 001、3. 837/ < 0. 001)。**结论**　血清 VASH-1、HOTAIR 表达升高是 T2DM 患者 DR 发生发展的独立危险因素，血清 VASH-1 联合 HOTAIR 高表达预测 DR 与 PDR 的价值较高。

【关键词】 糖尿病视网膜病变；2 型糖尿病；Vasohibin-1；同源盒转录反义 RNA；相关性
【中图分类号】 R774. 1；R587. 1　　【文献标识码】 A

Study on the relationship between serum VASH-1, HOTAIR expression and diabetes retinopathy　*Ma Lei, Lin Yan, He Shenglin, Li Hui, Zhao Yang. Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi Province, Xi'an* 710000, *China*

Funding program: Science and Technology Plan Project of Shaanxi Province (2021*SF*-301)
*Corresponding author: He Shenglin, E-mail: Heshenglin*2008@126. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the relationship between serum Vasohibin-1 (VASH-1) protein, homeobox transcript antisense RNA (HOTAIR) expression and diabetic retinopathy (DR).**Methods**　According to the ratio of 1∶1∶1, 60 patients with PDR (PDR subgroup), 60 patients with non-PDR (NPDR subgroup) and 60 patients with non-DR (NDR subgroup) admitted to the Department of Endocrinology in Shaanxi Provincial People 's Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the T2DM group, and 90 healthy subjects were selected as the healthy control group, the expression of serum VASH-1 and HOTAIR was detected by enzyme-linked immunosorbent assay and real-time fluorescence quantitative PCR; Spearman method was used to analyze the correlation between serum VASH-1, HOTAIR expression and blood glucose parameters in T2DM patients; Multivariate disordered Logistic regression was used to analyze the factors of DR in patients with T2DM;ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of serum VASH-1 and HOTAIR expression for DR and PDR. **Results**　Compared with the healthy control group, the expression of serum VASH-1 and HOTAIR in the T2DM group increased (t/P=14.646/ < 0.001, 14.203/ < 0.001). The expression of serum VASH-1 and HOTAIR in NDR sub-

中国知网　https://www.cnki.net

group, NPDR subgroup and PDR subgroup increased in turn (F/P = 11.728/ < 0.001, 43.850/ < 0.001). The expression of serum VASH-1 and HOTAIR in T2DM patients was positively correlated with fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) (r/P = 0.210/0.005, 0.458/ < 0.001, 0.220/0.003, 0.482/ < 0.001). The independent risk factors for the occurrence and development of DR in T2DM patients were long course of T2DM, high HbA_{1c}, high VASH-1 and high HOTAIR[*OR(95% CI)* = 3.108 (2.110 – 4.579)/2.011 (1.487 – 2.719), 6.634 (2.761 – 15.940)/3.643 (1.719 – 7.719), 1.996 (1.427 – 2.792)/1.587 (1.196 – 2.104), 2.600 (1.683 – 4.015)/1.686 (1.201 – 2.366)]. The AUC of DR and PDR predicted by the combination of the two was 0.869 and 0.886, respectively, which were higher than the AUC predicted by serum VASH-1 and HOTAIR expression alone, which were 0.803, 0.785, and 0.787, 0.778, respectively (Z/P = 2.986/0.003, 3.230/0.001, 3.581/ < 0.001, 3.837/ < 0.001).**Conclusion** Elevated serum VASH-1 and HOTAIR expression are independent risk factors for the occurrence and development of DR in T2DM patients. Serum VASH-1 combined with HOTAIR expression has a high value in predicting DR and PDR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Type 2 diabetes mellitus; Vasohibin-1; Homeobox transcript antisense RNA; Correlation

2021 年中国约有 1.409 亿成年人为糖尿病患者，而 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）占比超过 9/10[1]。糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）是糖尿病相关眼病最常见的类型和首要引起患者低视力、致盲的病因[2]。研究证实，新生血管形成在 DR 过程中发挥重要作用[3]。Vasohibin-1（VASH-1）是一种分泌型蛋白，能抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）发挥抗血管生成的作用[4]。据报道，VASH-1 在增殖性 DR（proliferative DR，PDR）患者血清中高表达[5]。同源盒转录反义 RNA（homeobox transcript antisense RNA，HOTAIR）是一种长链非编码 RNA（long noncoding RNA，LncRNA），能通过调控多种靶基因促进新生血管形成[6]。实验显示，HOTAIR 在 DR 细胞模型中升高[7]。但关于血清 VASH-1、HOTAIR 表达与 DR 的关系鲜见报道，本文对其进行研究，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 按照 1∶1∶1 比例选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月陕西省人民医院内分泌科收治的 PDR 患者 60 例（PDR 亚组）、非 PDR（non-PDR，NPDR）患者 60 例（NPDR 亚组）、非 DR（non-DR，NDR）糖尿病患者 60 例（NDR 亚组）作为 T2DM 组（共 180 例）。T2DM 组男 99 例、女 81 例；年龄 32 ~ 85（56.47 ± 8.89）岁；T2DM 病程 1 ~ 19 年，中位数 7.00（3.25，10.00）年。另选择同期医院健康体检者 90 例为健康对照组，男 50 例、女 40 例，年龄 21 ~ 77（56.32 ± 8.72）岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准（2020-KY-117），受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 （1）纳入标准：①年龄≥18 岁；②符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》[8] T2DM 诊断标准；③DR 和 PDR 符合《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识（2021 年版）》[9] 诊断标准；④临床参数完整；⑤单眼发病。（2）排除标准：①合并痛风、骨质疏松症等其他代谢性疾病；②自身免疫性疾病；③合并视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、眼内炎、老年性黄斑变性等其他眼病；④血液系统疾病；⑤合并糖尿病神经病变、糖尿病肾病等其他糖尿病微血管并发症；⑥恶性肿瘤；⑦1 型糖尿病等其他糖尿病类型；⑧急慢性感染；⑨妊娠及哺乳期妇女；⑩近 3 个月内使用抗炎药物、血管扩张剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 VASH-1、HOTAIR 表达检测：T2DM 患者于入院次日清晨和健康对照组体检时采集其肘静脉血 3 ml，离心留取上层血清分别保存于两支试剂管中。一管血清使用武汉益普生物科技有限公司提供的 Human VASH-1 ELISA Kit（编号：CSB-EL025794HU）试剂盒检测 VASH-1 表达；另一管血清使用北京中昊新生科技有限责任公司提供的 QIAzol Lysis 试剂盒（编号：79306）提取总 RNA，NanoDrop 2000 微量分光光度计（赛默飞世尔科技公司）鉴定 RNA 合格后，使用杭州倍沃医学科技有限公司提供的第一链 cDNA 合成试剂（编号：BW-RT0212-03）将 RNA 转录合成 cDNA。根据 lnRcute LncRNA SYBR Green PCR 试剂[天根生化科技（北京）有限公司，编号：FP402-02]说明书构建反应体系：SYBR Green qPCR Master Mix 5 μl、正反向引物各 0.2 μl、cDNA 1 μl、ddH_2O 补足到 10 μl；反应程序：95℃ 5 min 1 次，95℃ 10 s、60℃ 30 s、60℃ 30 s，共计 40 次。HOTAIR 正向引物：5′-CAGTGGGGAACTCTGACTCG-3′，反向引物：5′-GTGCCTGGTGCTCTCTTACC-3′；内参 GAPDH 正向引物：5′-TCAAGGCTGAGAACGGGAAG-3′，反向引物：5′-TGGACTCCACGACGTACTCA-3′。按照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清 HOTAIR表达。

中国知网 https://www.cnki.net

1.3.2　血糖、血脂检测：T2DM 患者于入院次日清晨和健康对照组体检时采集其肘静脉血 3 ml，离心留取上层血清保存于试剂管中，使用深圳迈瑞生物医疗电子有限公司生产的全自动生化分析仪（型号：BS-1000M）检测血糖、血脂指标，包括空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）（葡萄糖氧化酶法）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_{1c}）（高效液相色谱法）、总胆固醇（total cholesterol，TC）（胆固醇氧化酶法）、三酰甘油（triglyceride，TG）（胆固醇氧化酶法）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）（直接测定法）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）（直接测定法），选用仪器配套试剂。

1.4　统计学方法　选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析和 GraphPad Prism 8.0 软件制图。计数资料以频数或构成比（%）表示，比较采用 χ^2 检验；正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用 F 检验，组间两两比较采用 LSD 检验；Spearman 法分析 T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与血糖参数的相关性；多元无序 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 发生发展的因素；绘制受试者工作特征（ROC）曲线，评价血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 DR 和 PDR 的预测价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 VASH-1、HOTAIR 表达比较　与健康对照组比较，T2DM 组血清 VASH-1、HOTAIR 表达升高（$P<0.01$），见表 1。

表 1　健康对照组和 T2DM 组血清 VASH-1、HOTAIR 表达比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 1　Comparison of serum VASH-1 and HOTAIR expression between healthy control group and T2DM group

组　别	例数	VASH-1（μg/L）	HOTAIR
健康对照组	90	6.91 ± 2.52	1.91 ± 0.67
T2DM 组	180	15.93 ± 5.56	4.41 ± 1.60
t 值		14.646	14.203
P 值		<0.001	<0.001

2.2　不同 DR 程度 T2DM 患者临床参数和血清 VASH-1、HOTAIR 表达比较　T2DM 病程、FPG、HbA_{1c}、LDL-C、VASH-1、HOTAIR 水平比较，PDR 亚组 > NPDR 亚组 > NDR 亚组，差异均有统计学意义（P 均 <0.01），见表 2。

2.3　T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与血糖指标的相关性　Spearman 相关性分析显示，T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与 FPG、HbA_{1c} 呈正相关（$P<0.01$），见表 3。

2.4　影响 T2DM 患者 DR 发生发展的多元无序 Logistic 回归分析　以 DR 为因变量（PDR/NPDR/NDR = 1/2/3，以 NDR 作参考类别），以表 2 中有差异项目［T2DM 病程、FPG、HbA_{1c}、LDL-C、VASH-1、HOTAIR（均原值录入）］为自变量，建立多元无序 Logistic 回归模型。结果显示：T2DM 病程长、HbA_{1c} 高、VASH-1 高、HOTAIR 高为 T2DM 患者 DR 和 PDR 发生发展的独立危险因素（$P<0.01$），见表 4。

表 2　不同 DR 程度 T2DM 患者临床参数和血清 VASH-1、HOTAIR 表达比较

Tab. 2　Comparison of clinical parameters and serum VASH-1 and HOTAIR expression in T2DM patients with different degrees of DR

指　标		NDR 亚组（n = 60）	NPDR 亚组（n = 60）	PDR 亚组（n = 60）	χ^2/F 值	P 值
性别［例（%）］	男	35（58.33）	34（56.67）	30（50.00）	0.943	0.624
	女	25（41.67）	26（43.33）	30（50.00）		
年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）		54.78 ± 7.50	57.17 ± 10.46	57.45 ± 8.36	1.639	0.197
T2DM 病程（$\bar{x} \pm s$，年）		3.07 ± 1.16	7.47 ± 2.59[a]	10.60 ± 3.61[ab]	122.155	<0.001
收缩压（$\bar{x} \pm s$，mmHg）		128.45 ± 8.32	129.37 ± 7.91	129.47 ± 6.76	0.318	0.728
舒张压（$\bar{x} \pm s$，mmHg）		86.08 ± 4.52	86.67 ± 4.58	87.47 ± 4.01	1.511	0.223
吸烟［例（%）］		27（45.00）	24（40.00）	22（36.67）	0.876	0.645
FPG（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）		8.70 ± 3.10	9.23 ± 3.24	11.09 ± 3.48[ab]	8.802	<0.001
HbA_{1c}（$\bar{x} \pm s$，%）		7.79 ± 2.67	8.56 ± 2.97[a]	9.36 ± 3.18[ab]	4.257	<0.001
TC（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）		4.94 ± 0.38	5.14 ± 0.62	5.11 ± 0.38	2.923	0.056
TG（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）		1.73 ± 0.31	1.82 ± 0.31	1.83 ± 0.35	1.675	0.190
HDL-C（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）		1.09 ± 0.14	1.05 ± 0.16	1.03 ± 0.10	3.016	0.052
LDL-C（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）		2.75 ± 0.44	2.97 ± 0.62[a]	3.30 ± 0.70[ab]	13.122	<0.001
VASH-1（$\bar{x} \pm s$，μg/L）		13.40 ± 4.88	16.02 ± 5.70[a]	18.37 ± 6.21[ab]	11.728	<0.001
HOTAIR（$\bar{x} \pm s$）		2.91 ± 1.14	4.36 ± 1.95[a]	5.96 ± 2.11[ab]	43.850	<0.001

注：与 NDR 亚组比较，[a]$P<0.05$；与 NPDR 亚组比较，[b]$P<0.05$。

中国知网　https://www.cnki.net

表 3　T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达与血糖指标的相关性

Tab. 3　Correlation between serum VASH-1, HOTAIR expression and blood glucose indicators in T2DM patients

项　目	VASH-1		HOTAIR	
	r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
FPG	0.210	0.005	0.220	0.003
HbA_{1c}	0.458	<0.001	0.482	<0.001

2.5　血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 DR 和 PDR 的预测价值　绘制血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 DR 和 PDR 的预测价值的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：二者联合预测 DR 与 PDR 的 AUC 分别为 0.869 与 0.886，大于血清 VASH-1、HOTAIR 表达单独预测的 0.803、0.785 与 0.787、0.778（Z/P = 2.986/0.003、3.230/0.001 与 3.581/<0.001、3.837/<0.001），见表 5、6 和图 1、2。

表 5　血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 DR 的预测价值

Tab. 5　The predictive value of serum VASH-1 and HOTAIR expression for DR

指　标	*Cut-off*	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数
VASH-1	14.18 μg/L	0.803	0.738～0.859	0.842	0.600	0.442
HOTAIR	4.53	0.785	0.718～0.843	0.458	0.967	0.425
二者联合		0.869	0.811～0.915	0.867	0.733	0.600

表 6　血清 VASH-1、HOTAIR 表达对 PDR 的预测价值

Tab. 6　The predictive value of serum VASH-1 and HOTAIR expression for PDR

指　标	*Cut-off*	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	Youden 指数
VASH-1	17.58 μg/L	0.787	0.720～0.844	0.800	0.617	0.417
HOTAIR	5.31	0.778	0.710～0.836	0.750	0.667	0.417
二者联合		0.886	0.831～0.929	0.850	0.767	0.617

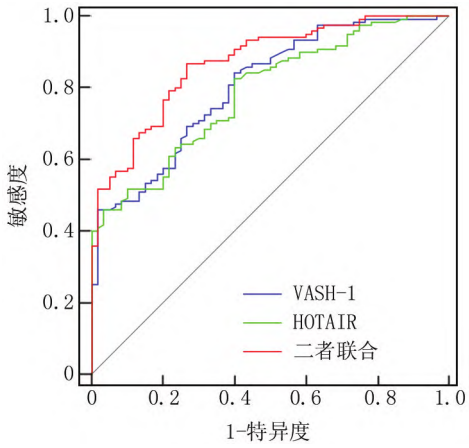

图 1　血清 VASH-1、HOTAIR 表达预测 DR 的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve for predicting DR by serum VASH-1 and HOTAIR expression

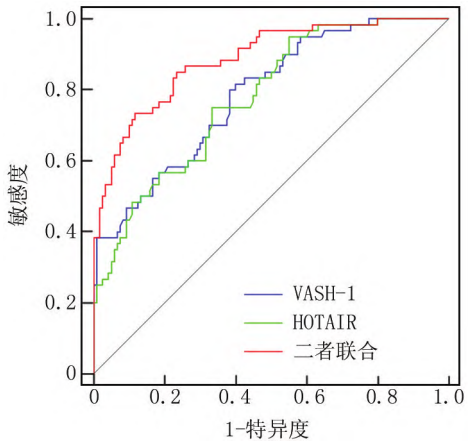

图 2　血清 VASH-1、HOTAIR 表达预测 PDR 的 ROC 曲线

Fig. 2　ROC curves for predicting PDR using serum VASH-1 and HOTAIR expression

表 4　T2DM 患者 DR、PDR 发生发展的多元无序 Logistic 回归分析

Tab. 4　Multivariate disordered Logistic regression analysis of DR and PDR development in T2DM patients

状态	变量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
DR	常数项	−50.823	7.529	45.570	<0.001	−	−
	T2DM 病程长	1.134	0.198	32.936	<0.001	3.108	2.110～4.579
	FPG 高	0.604	0.497	1.474	0.225	1.829	0.690～4.844
	HbA_{1c} 高	1.892	0.447	17.899	<0.001	6.634	2.761～15.940
	LDL-C 高	1.337	0.696	3.691	0.055	3.806	0.973～14.879
	VASH-1 高	0.691	0.171	16.295	<0.001	1.996	1.427～2.792
	HOTAIR 高	0.955	0.222	18.556	<0.001	2.600	1.683～4.015
PDR	常数项	−27.477	5.972	21.167	<0.001	−	−
	T2DM 病程长	0.699	0.154	20.603	<0.001	2.011	1.487～2.719
	FPG 高	0.227	0.271	0.704	0.401	1.255	0.738～2.135
	HbA_{1c} 高	1.293	0.383	11.387	0.001	3.643	1.719～7.719
	LDL-C 高	0.705	0.555	1.614	0.204	2.024	0.682～6.005
	VASH-1 高	0.462	0.144	10.255	0.001	1.587	1.196～2.104
	HOTAIR 高	0.522	0.173	9.117	0.003	1.686	1.201～2.366

中国知网　https://www.cnki.net

3　讨　论

T2DM 是机体细胞对胰岛素反应减弱(胰岛素抵抗)及胰岛 β 细胞功能减退导致的糖代谢紊乱,持续高血糖状态可引起毛细血管通透性增加和血管新生等微血管病变,这些病变可导致视网膜组织缺血、水肿和出血,并影响网膜神经元和神经支持细胞功能进而导致 DR 发生,若不及时阻止其进展可进展为 PDR,引发玻璃体出血、视网膜脱离等严重后果,严重威胁 T2DM 患者视力健康[10-11]。虽然近年来 DR 的治疗已取得一定进展,但仍然不能有效控制或延缓 DR 进展,早期评估 DR 的发生发展,是降低患者视力残疾风险和改善预后的重要措施[12-13]。

高血糖状态下诱发的新生血管形成是 T2DM 患者 DR 发生发展的重要机制,持续高血糖可引起炎性反应、缺血缺氧、氧化应激等损伤视网膜微血管,导致视网膜血管内皮异常增殖、迁移,促进病理性新生血管形成,通过破坏视网膜组织结构和功能促进 DR 发生发展[14]。VEGF 被认为是 DR 新生血管形成的重要治疗靶点,其作为重要的血管通透因子,能通过诱导血管内皮细胞增殖和迁移促进新生血管形成[15]。VASH-1 是由内皮细胞、平滑肌细胞、纤维母细胞等表达的一种抗血管生成蛋白,能通过抑制 VEGF 产生,减少血管生成信号的传导,进而发挥抗血管生成的作用[4]。糖尿病研究发现,VASH-1 是维持正常胰岛素敏感性所必需的蛋白,能激活胰岛素受体、胰岛素受体底物 1、胰岛素受体底物 2 抑制胰岛素抵抗,反之敲除 VASH-1 可导致高脂喂养小鼠胰岛素抵抗[16]。高糖诱导的视网膜神经节细胞损伤模型中,上调 VASH-1 表达能抑制高糖诱导的视网膜神经节细胞凋亡,保护视网膜神经功能[17]。这些报道说明 VASH-1 参与糖尿病相关过程。Song 等[18]研究显示,糖尿病患者阴茎海绵体中 VASH-1 表达降低,上调 VASH-1 可促进海绵体血管生成,以增强其勃起功能。提示 VASH-1 还与糖尿病患者血管生成有关。但关于血清 VASH-1 对 DR 患者的临床意义尚不清楚。本研究结果显示,T2DM 患者血清 VASH-1 表达升高,是 DR 发生发展的独立危险因素,说明血清 VASH-1 表达升高参与 DR 的发生发展,考虑 VASH-1 升高与机体代偿保护作用有关。既往研究表明,VASH-1 在 DR 患者血清中升高,并与血糖指标呈正相关[5]。国内学者也指出[19],T2DM 患者血清 VASH-1 水平升高,且随着糖尿病肾病加重而进一步升高。故推测,血清 VASH-1 表达升高间接反映 T2DM 患者体内存在更强的新生血管形成,机体通过增加 VASH-1 表达来抑制这一过程,因此血清 VASH-1 表达越高 DR 发生发展风险更高。此外,异常血管生成破坏血管内皮功能,可使炎性因子大量释放,干扰胰岛素信号转导通路,促进胰岛素抵抗[20]。既往实验表明,VASH-1 缺乏可导致胰岛素抵抗,并增强高糖诱导的视网膜神经节细胞凋亡[16-17]。因此推测,血清 VASH-1 表达升高还可能反映 T2DM 患者存在更严重的胰岛素抵抗,持续糖代谢紊乱可加剧视网膜损害,导致 DR 发生发展风险增加。本研究结果也显示,T2DM 患者血清 VASH-1 表达与 FPG、HbA_{1c} 呈正相关,提示 VASH-1 高表达能影响血糖水平,但还需进一步实验证实。

近年来 LncRNA 在 DR 中的作用受到广泛关注,其能靶向下调或抑制靶基因,通过多重机制参与 DR 的发生发展[21]。HOTAIR 是首个被发现的反义调控 LncRNA,有学者发现 HOTAIR 能激活蛋白激酶 B/糖原合成激酶促进糖尿病小鼠胰岛素抵抗[22]。这说明 HOTAIR 在糖尿病中发挥作用。HOTAIR 在高糖诱导的视网膜内皮细胞损伤模型中上调,能加剧高糖诱导的视网膜内皮细胞功能障碍[23]。You 等[24]研究显示,HOTAIR 在 DR 患者的玻璃体和高糖刺激的人视网膜内皮细胞中表达显著增加,敲低 HOTAIR 能通过抑制炎性反应和氧化应激减轻视网膜内皮细胞损伤。Chuang 等[25]研究显示,HOTAIR 基因单核苷酸多态性 rs12427129 和 rs1899663 与 DR 密切相关。因此推测 HOTAIR 表达可能与 T2DM 患者 DR 发生发展有关。本研究结果显示,T2DM 患者血清 HOTAIR 表达升高,是 DR 发生发展的独立危险因素,说明血清 HOTAIR 表达升高参与 DR 的发生发展。分析其机制如下:首先,HOTAIR 能增强胰岛素抵抗,加剧糖代谢紊乱对视网膜血管的损害,导致 DR 发生发展[22],本研究结果也显示 T2DM 患者血清 HOTAIR 表达与 FPG、HbA_{1c} 呈正相关。其次,HOTAIR 能结合赖氨酸特异性去甲基化酶以增加 VEGF 的转录,促进病理性新生血管生成,导致 DR 发生发展[23,26]。最后,HOTAIR 能激活 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎性小体和增加活性氧生成,通过炎性反应和氧化应激损伤视网膜内皮,促进 DR 发生发展[24]。

本研究结果还发现 T2DM 病程长、HbA_{1c} 高为 T2DM 患者 DR 发生发展的独立危险因素,分析原因是 T2DM 病程长、HbA_{1c} 高说明 T2DM 患者血糖紊乱越严重,DR 发生发展的风险越高[27]。ROC 曲线显示,血清 VASH-1、HOTAIR 表达预测 DR 与 PDR 的 AUC 大于单独预测。这说明血清 VASH-1、HOTAIR 表达有助于预测 DR 与 PDR,同时检测血清 VASH-1、HOTAIR 表达可以更准确地进行预测。

中国知网　https://www.cnki.net

综上所述，T2DM 患者血清 VASH-1、HOTAIR 表达升高与 DR 发生发展密切相关，血清 VASH-1 联合 HOTAIR 表达对 DR 与 PDR 有较高的预测价值。但本研究结果还需多中心研究验证其可靠性。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马蕾：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；林燕：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；何升林：实施研究过程，资料搜集整理；李辉：修改论文；赵洋：实施研究过程，数据分析整理

参考文献

[1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

[2] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会. 社区医疗机构糖尿病视网膜病变筛查工作流程与管理规范的专家共识(2023 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(1): 20-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20231010-00229.

[3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)——基于循证医学修订[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.

[4] 胡晓华, 胡晓玲, 李金凤, 等. 血管生成抑制因子 Vasohibin-1 的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(14): 1117-1120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.14.018.

[5] Feng Y, Wang D, Liu Y, et al. Serum levels of vasohibin-1 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy[J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(5): 2864-2869. DOI: 10.1177/11206721211073403.

[6] 黄伟杰, 李一兰, 王西林, 等. 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平与精神分裂症患者精神症状及认知功能的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(2): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.010.

[7] Zhao D, Zhao Y, Wang J, et al. Long noncoding RNA Hotair facilitates retinal endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(17): 2419-2434. DOI: 10.1042/CS20200694.

[8] 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)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.

[9] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(11): 1026-1042. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534.

[10] 张伊迪, 袁志刚. 糖尿病性黄斑水肿的治疗进展[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2023, 45(11): 875-880. DOI: 10.3760/cma.j.cn116022-20230518-00164.

[11] Pandit S, Ho AC, Yonekawa Y. Recent advances in the management of proliferative diabetic retinopathy[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2023, 34(3): 232-236. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000946.

[12] 胡可可, 惠延年, 杜红俊. 抗 VEGF 时代激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的应用进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(8): 1285-1289. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.09.

[13] 李嘉明, 张凤妍. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 山东医药, 2023, 63(4): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.04.026.

[14] Sivaprasad S, Sen S, Cunha-Vaz J. Perspectives of diabetic retinopathy-challenges and opportunities[J]. Eye (Lond), 2023, 37(11): 2183-2191. DOI: 10.1038/s41433-022-02335-5.

[15] 杨宋阳, 张明亮, 李筱荣. 眼部抗 VEGF 药物缓释系统研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(6): 612-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200612-00424.

[16] Takeda E, Suzuki Y, Yamada T, et al. Knockout of vasohibin-1 gene in mice results in healthy longevity with reduced expression of insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and insulin receptor substrate 2 in their white adipose tissue[J]. J Aging Res, 2017, 2017: 9851380. DOI: 10.1155/2017/9851380.

[17] Zhao L, Sun J, Shi S, et al. Kaempferol protects retinal ganglion ceils from high-glucose-induced injury by regulating vasohibin-1[J]. Neurosci Lett, 2020, 716: 134633. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134633.

[18] Song KM, Kim WJ, Choi MJ, et al. Vasohibin-1 rescues erectile function through up-regulation of angiogenic factors in the diabetic mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1114. DOI: 10.1038/s41598-020-80925-7.

[19] 程芳. 2 型糖尿病患者血清血管生成抑制蛋白 1 的表达及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2019, 35(2): 138-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2019.02.010.

[20] Abdollahi M, Kato M, Lanting L, et al. miR-379 mediates insulin resistance and obesity through impaired angiogenesis and adipogenesis regulated by ER stress[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 9(30): 115-130. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.09.015.

[21] 曾兰. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的研究新进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 132-136, 142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.029.

[22] Li M, Guo Y, Wang XJ, et al. HOTAIR participates in hepatic insulin resistance via regulating SIRT1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(22): 7883-7890. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16414.

[23] Cao W, Zhang N, He X, et al. Long non-coding RNAs in retinal neovascularization: Current research and future directions[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261(3): 615-626. DOI: 10.1007/s00417-022-05843-y.

[24] You H, Li H, Gou W. lncRNA HOTAIR promotes ROS generation and NLRP3 inflammasome activation by inhibiting Nrf2 in diabetic retinopathy[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(37): e35155. DOI: 10.1097/MD.0000000000035155.

[25] Chuang CC, Wang K, Yang YS, et al. Association of long noncoding RNA HOTAIR polymorphism and the clinical manifestations of diabetic retinopathy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(21): 14592. DOI: 10.3390/ijerph192114592.

[26] Biswas S, Feng B, Chen S, et al. The long non-coding RNA HOTAIR is a critical epigenetic mediator of angiogenesis in diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(3): 20. DOI: 10.1167/iovs.62.3.20.

[27] 卢佳琦, 李帅, 马桂巧, 等. 糖尿病视网膜病变相关危险因素分析及预测模型研究[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(6): 504-508. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202306005.

(收稿日期：2024－07－13)

中国知网　https://www.cnki.net