·论　　著·

血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与不同分型糖尿病视网膜病变患者的相关性研究

林静娜，辜智强△

中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院眼科，福建漳州 363000

摘　要：目的　探讨血清血管内皮生长因子（VEGF）、脂肪细胞因子 apelin、血红素氧合酶-1（HO-1）水平与不同分型糖尿病视网膜病变（DR）患者的相关性。**方法**　选择 2017 年 2 月至 2020 年 2 月该院收治的 91 例 DR 患者为研究对象，根据其分型分为背景型 DR 组（$n=49$）与增殖型 DR 组（$n=42$），选择同期该院的体检健康者 50 例为对照组，比较 3 组血清 VEGF、apelin、HO-1 水平，采用 Spearman 相关分析血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型的相关性，采用 Logistic 回归分析增殖型 DR 的影响因素。**结果**　增殖型 DR 组和背景型 DR 组血清 VEGF、apelin 水平显著高于对照组（$P<0.05$）；增殖型 DR 组血清 VEGF、apelin 水平显著高于背景型 DR 组（$P<0.05$）；增殖型 DR 组和背景型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于对照组（$P<0.05$）；增殖型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于背景型 DR 组（$P<0.05$）；血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型具有显著相关性（$P<0.05$）；血清 VEGF 和 apelin 高水平、血清 HO-1 低水平是增殖型 DR 的危险因素（$P<0.05$）。**结论**　血清 VEGF 和 apelin 高水平、血清 HO-1 低水平是增殖型 DR 的危险因素，血清 VEGF、apelin、HO-1 水平检测有助于预测 DR 分型。

关键词：血管内皮生长因子；　脂肪细胞因子；　血红素氧合酶-1；　糖尿病视网膜病变

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.025　　**中图法分类号：**R774.1

文章编号：1673-4130(2021)08-0999-04　　**文献标志码：**A

Relationship of serum VEGF, apelin and HO-1 levels with different types of diabetic retinopathy

LIN Jingna, GU Zhiqiang△

Department of Ophthalmology, the 909th Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Zhangzhou, Fujian 363000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the relationship of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), adipocytokine apelin, heme oxygenase-1 (HO-1) with different types of diabetic retinopathy (DR). **Methods**　A total of 91 DR patients including 49 cases with background DR (background group), 42 cases of proliferative DR (proliferative group), and 50 healthy individuals (control group) in a hospital from February 2017 to February 2020 were enrolled. Serum VEGF, apelin and HO-1 levels were compared among three groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum VEGF, apelin, HO-1 levels and DR typing, and Logistic regression was used to analyze the influencing factors of proliferative DR. **Results**　Serum VEGF and apelin levels in proliferative DR group and background DR group were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). Serum VEGF and apelin levels in proliferative DR group were significantly higher than that of background DR group ($P<0.05$). Serum HO-1 levels in proliferative DR group and background DR group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). Serum HO-1 level in proliferative DR group was significantly lower than that of background DR group ($P<0.05$). Serum VEGF, apelin and HO-1 levels were correlated with DR typing ($P<0.05$). Higher levels of serum VEGF and apelin and lower level of HO-1 were risk factors for proliferative DR ($P<0.05$). **Conclusion**　Higher levels of serum VEGF and apelin and lower level of serum HO-1 are risk factors for proliferative DR. Detection of serum VEGF, apelin and HO-1 levels can be used to predict the classification of DR.

Key words: vascular endothelial growth factor;　adipocytokine;　heme oxygenase-1;　diabetic retinopathy

---

作者简介：林静娜，女，医师，主要从事眼科学方面的研究。　△　**通信作者，**E-mail：178643849@qq.com。

本文引用格式：林静娜，辜智强. 血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与不同分型糖尿病视网膜病变患者的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志，2021，42(8)：999-1002.

糖尿病为常见慢性代谢性疾病，由胰岛素分泌不足所致，临床表现为高血糖及糖代谢紊乱[1]。糖尿病在全球呈流行趋势，全球糖尿病患者已超过 3.82 亿，在我国发病率达 11.6%[2]。糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者常见眼部并发症之一，已成为我国成年人致盲的首要因素，其中危害最大的分型为增殖型 DR，对患者生活质量造成严重影响[3]。apelin 是一种由脂肪细胞分泌的蛋白质，在细胞生物学行为、免疫应答、炎性反应等方面发挥重要作用[4]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种可溶性糖蛋白，能够促进血管内皮细胞(VEC)增殖，增强血管通透性，诱导血管生成[5]。血红素氧合酶-1(HO-1)是血红素代谢过程中的限速酶，可将血红素转化为胆绿素，并具有抗炎反应、抗氧化、抗血管损伤、抗细胞凋亡等细胞保护作用[6]。既往研究显示，apelin、VEGF、HO-1 均能参与 DR 发病过程[7]，但与其分型关系的研究甚少。本研究分析了血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与不同分型 DR 的相关性，旨在为临床工作提供参考，现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2017 年 2 月至 2020 年 2 月本院收治的 91 例 DR 患者为研究对象，根据其分型分为背景型 DR 组($n=49$)与增殖型 DR 组($n=42$)。背景型 DR 组中男 30 例，女 19 例；年龄(55.40±5.15)岁，糖尿病病程(8.17±1.57)年，体质量指数(22.70±3.33)kg/m^2，收缩压(125.58±12.72)mm Hg，舒张压(77.54±7.84)mm Hg；吸烟史 24 例，饮酒史 21 例。增殖型 DR 组中男 25 例，女 17 例；年龄(55.96±5.41)岁，糖尿病病程(14.25±2.32)年，体质量指数(22.76±3.54)kg/m^2，收缩压(125.85±12.88)mm Hg，舒张压(77.80±7.79)mm Hg；吸烟史 21 例，饮酒史 16 例。选择同期本院的体检健康者 50 例为对照组，其中男 29 例，女 21 例；年龄(54.89±5.47)岁，体质量指数(22.73±3.36)kg/m^2，收缩压(125.07±12.52)mm Hg，舒张压(78.81±6.99)mm Hg；吸烟史 25 例，饮酒史 18 例。3 组年龄、性别、体质量指数、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义($P>0.05$)，增殖型 DR 组糖尿病病程大于背景型 DR 组($P<0.05$)。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2　纳入、排除标准　纳入标准：(1)所有患者均为 2 型糖尿病，且符合《美国糖尿病学会 2019 年版糖尿病医学诊疗标准》中相关诊断标准[1]；(2)DR 通过直接眼底镜检查和眼底荧光血管造影确诊[3]；(3)年龄 30～80 岁，糖尿病病程 1～20 年；(4)病历资料齐全；(5)入院前 1 个月未使用免疫抑制剂及细胞毒制剂；(6)所有研究对象签订知情同意书。排除标准：(1)合并凝血系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、过敏性疾病、心脏瓣膜疾病、精神性疾病、感染性疾病、传染性疾病、甲状腺疾病、内分泌疾病、代谢性疾病、风湿结缔组织病；(2)肝肾功能不全；(3)依从性不好，不能配合完成本研究；(4)妊娠期或哺乳期女性。

1.3　方法　所有受试者入院后，记录其年龄、性别、体质量指数、病程、吸烟史、饮酒史等一般资料，采集其清晨空腹外周静脉血 2 mL，采用湖南星科科学仪器有限公司的 TDL-5A 血液离心机以 3 000 r/min 离心 15 min，分离血清，采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 VEGF、apelin、HO-1 水平，仪器为上海昆士兰生物科技发展有限公司提供的 TECAN M1000 多功能酶标仪，试剂为上海酶联生物科技有限公司提供的检测试剂盒。

1.4　统计学处理　采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，两两比较采用 SNK-q 检验。采用 Spearman 相关分析血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型的相关性；采用 Logistic 回归分析增殖型 DR 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　3 组血清 VEGF、apelin、HO-1 水平的比较　增殖型 DR 组和背景型 DR 组血清 VEGF、apelin 水平显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；增殖型 DR 组血清 VEGF、apelin 水平显著高于背景型 DR 组，差异有统计学意义($P<0.05$)。增殖型 DR 组和背景型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；增殖型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于背景型 DR 组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

表 1　3 组血清 VEGF、apelin、HO-1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF (pg/mL)	apelin (ng/mL)	HO-1 (mmol/L)
增殖型 DR 组	42	165.23±39.65*#	8.51±1.24*#	26.66±5.75*#
背景型 DR 组	49	88.56±19.45*	4.71±0.82*	42.22±7.37*
对照组	50	55.77±9.89	2.88±0.49	49.92±9.45
F		295.810	653.710	190.980
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，*$P<0.05$；与背景型 DR 组比较，#$P<0.05$。

2.2　血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型的相关性　血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型具有显著相关性($P<0.05$)，见表 2。

2.3　增殖型 DR 影响因素的 Logistic 回归分析　将

变量依次赋值，即年龄（≥55.96 岁＝1；＜55.96 岁＝0）、性别（男＝1；女＝0）、民族（汉族＝1；非汉族＝0）、糖尿病病程（≥14.25 年＝0；＜14.25 年＝1）、体质量指数（≥22.76 kg/m^2＝0；＜22.76 kg/m^2＝1）、收缩压（≥125.85 mm Hg＝0；＜125.85 mm Hg＝1）、舒张压（≥77.80 mm Hg＝0；＜77.80 mm Hg＝1）、吸烟史（有＝1；无＝0）、饮酒史（有＝1；无＝0）、VEGF（≥165.23 pg/mL＝1；＜165.23 pg/mL＝0）、apelin（≥8.51 ng/mL＝1；＜8.51 ng/mL＝0）、HO-1（≥26.66 mmol/L＝0；＜26.66 mmol/L＝1），然后纳入多因素分析，得出糖尿病病程、血清 VEGF 高水平、血清 apelin 高水平、血清 HO-1 低水平是增殖型 DR 的危险因素（P＜0.05）。见表 3。

表 2　血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与 DR 分型的相关性

指标	DR 分型	
	r	P
VEGF	0.811	＜0.001
apelin	0.864	＜0.001
HO-1	−0.848	＜0.001

表 3　增殖型 DR 影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.185	0.13	2.025	0.149	1.204	0.814～1.357
性别	−0.099	0.087	1.295	0.238	0.906	0.742～1.043
民族	0.097	0.091	1.136	0.299	1.102	0.845～1.207
糖尿病病程	0.798	0.303	6.936	0.008	2.22	1.327～4.345
体质量指数	0.352	0.418	0.709	0.416	1.422	0.481～2.474
收缩压	0.439	0.548	0.642	0.432	1.551	0.357～3.056
舒张压	0.501	0.61	0.645	0.428	1.651	0.310～3.383
吸烟史	0.163	0.189	0.744	0.387	1.177	0.788～1.656
饮酒史	0.177	0.209	0.717	0.389	1.194	0.756～1.712
VEGF	1.479	0.511	8.377	0.005	4.388	1.857～13.759
apelin	1.265	0.494	6.557	0.011	3.542	1.575～10.917
HO-1	1.486	0.514	8.358	0.005	4.421	2.058～15.456

3　讨　论

糖尿病病因包括基因易感性、体力活动减少、进食过多、免疫系统异常等，临床表现为多饮、多食、多尿、体质量减轻，随着病情进展可累及全身各脏器，引起各种并发症。DR 是累及糖尿病患者眼部的主要并发症，可导致视力大幅度下降甚至完全失明，为严重的致盲眼病之一。随着人们生活水平提高，生活方式及饮食习惯变化，糖尿病患者数量急剧增加，DR 致盲人数亦极大增加。因此 DR 成为临床眼科医师关注的重要课题之一。

apelin 是一种由脂肪细胞分泌的蛋白分子，不仅具有舒张血管、降低血压、调节血液内环境的作用，还在细胞增殖、细胞凋亡、人体生长发育、机体免疫应答、机体炎性反应等多种生理病理过程中发挥重要作用。既往研究发现，apelin 能够与血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）1 型受体相关蛋白结合而参与多种心血管疾病发病过程[8]。体外实验发现，apelin 能够诱导小鼠血管平滑肌细胞（VSMC）增殖，促进新生血管形成[9]。以往报道显示，apelin 与糖尿病及 DR 关系密切[10]。本研究显示 apelin 在 DR 患者外周血中呈高表达，与 DR 分型相关，且血清 apelin 高水平是增殖型 DR 的危险因素。分析其原因可能为 apelin 刺激视网膜内皮细胞增生，促进视网膜新生血管形成，从而导致增殖型 DR。VEGF 为常见的新生血管形成调控因子，又称血管调理素或血管通透性因子（VPF），广泛存在于心、肝、脑、脾等组织及细胞中，具有促进血管内皮细胞分裂、增加血管通透性、诱导新生血管形成等作用。以往研究显示，VEGF 在恶性肿瘤增殖、分化、转移中发挥重要作用，与恶性肿瘤淋巴管生成有关[11]。近期研究显示，VEGF 与 DR 有关，为 DR 潜在的药物治疗靶点[12]。本研究显示，VEGF 在 DR 患者外周血中呈高表达，与 DR 分型相关，且血清 VEGF 高水平是增殖型 DR 的危险因素。其原因可能为 VEGF 通过与其 KDR、Flt-1 受体结合而刺激视网膜内皮细胞有丝分裂，促进视网膜内皮细胞增殖，提高单层内皮通透性，促进视网膜新生血管生成，从而引发增殖型 DR。HO-1 是血红素代谢过程中的限速酶，主要分布于细胞的滑面内质网，其能降解血红素，产生胆绿素、一氧化碳及二价铁离子[13]。HO-1 也是一种应激蛋白，具有抗炎反应、抗氧化、抗血管损伤、抗细胞凋亡等细胞保护作用。有研究显示[14]，HO-1 能够参与 DR 过程，尤其在视网膜内皮细胞功能失调中具有重要作用。本研究结果显示，增殖型 DR 组和背景型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于对照组，提示 HO-1 在 DR 患者外周血中呈低表达；增殖型 DR 组血清 HO-1 水平显著低于背景型 DR 组，提示 HO-1 与 DR 分型具有显著相关性；血清 HO-1 低水平是增殖型 DR 的危险因素，提示 HO-1 低水平在 DR 的病程进展中发挥着一定作用，血清 HO-1 水平检测有助于预测增殖型 DR。其原因可能为 HO-1 低水平可能促进核因子-κB（NF-κB）转录而诱导视网膜新生血管形成[15]。此外，糖尿病病程也是增殖型 DR 的危险因素，随着糖尿病病程增加会对机体其他器官产生一定影响，增加视网膜病变风险。

综上所述，VEGF、apelin 在 DR 患者外周血中高表达，HO-1 在 DR 患者外周血中低表达，血清 VEGF

和 apelin 高水平、血清 HO-1 低水平是增殖型 DR 的危险因素，血清 VEGF、apelin、HO-1 水平的检测有助于预测 DR 分型，但其机制有待进一步探索。

参考文献

[1] 杨娜，张化冰，李玉秀.《美国糖尿病学会 2019 年版糖尿病医学诊疗标准》更新与解读[J]. 协和医学杂志，2019，11(5)：476-480.

[2] 李新亮. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性探讨[J]. 国际检验医学杂志，2018，12(14)：1779-1782.

[3] 苏萌，白惠玲，孔宝焕，等. 二甲双胍改善糖尿病视网膜病变机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志，2019，13(14)：1530-1532.

[4] ATICI A，BARMAN H A B，SONSOZ M R S，et al. Serum apelin and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with vasovagal syncope[J]. Eur Heart J，2019，2(1)：123-125.

[5] SVEN W，TILLMANN T，KRISZTINA P，et al. Specific Reverse Transcription-PCR Quantification of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Splice Variants by Light Cycler Technology[J]. Clin Chem，2019，5(4)：409-411.

[6] VIJAYAN V，WAGENER F A D T G，IMMENSCHUH S. The macrophage heme-heme oxygenase-1 system and its role in inflammation[J]. Biochem Pharmacol，2018，153(9)：2103-2105.

[7] 陈建志，冼文光，符小林，等. 2 型糖尿病患者血清中血管内皮生长因子、apelin 及血红素氧合酶-1 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志，2019，35(2)：145-149.

[8] 李莉芳，肖建华. Apelin/APJ 系统在心血管疾病中的生理与病理作用[J]. 中南医学科学杂志，2019，47(5)：452-457.

[9] 赵伟，朱向东，李瑾，等. HO-1、LXA4、Apelin 在糖尿病大鼠血清和视网膜中的表达特点[J]. 解剖学研究，2019，2(1)：52-56.

[10] SOUALMIA H，MIDANI F，HADJ-FRADJ S，et al. The A445C Variant in Apelin Receptor and Diabetic Retinopathy in Tunisian Patients[J]. Clin Lab，2017，63(2)：379-382.

[11] 俞忠娜，董燕儿. microRNA 抑制卵巢癌细胞 VEGF 表达及其对肿瘤细胞增殖的影响[J]. 中华内分泌外科杂志，2019，13(3)：233-236.

[12] YANG Q，ZHANG Y，WANG X，et al. Associations between ten VEGF gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetic retinopathy，proliferative diabetic retinopathy and nonproliferative diabetic retinopathy：a systematic review and meta-analysis[J]. Oncoltarget，2018，5(8)：562-564.

[13] 杨柳，曹欢，孙东，等. 血红素加氧酶-1 基因修饰的骨髓间充质干细胞对大鼠减体积肝移植的影响及机制[J]. 中华肝胆外科杂志，2019，25(5)：371-375.

[14] EL-ASRAR A M A，MOHAMMAD G，ALLEGAERT E，et al. Matrix metalloproteinase-14 is a biomarker of angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy [J]. Mol Vis，2018，24(8)：394-406.

[15] MITTAL R，KUMAR A，SINGH D P，et al. Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy：targeting Nrf2/HO-1/NF-kB and COX signalling pathway[J]. Inflammopharmacology，2018，26(3)：755-768.

（收稿日期：2020-09-12　修回日期：2020-12-18）

（上接第 998 页）

[10] AITHAL G C，NAYAK U Y，MEHTA C，et al. Localized in situ nanoemulgel drug delivery system of quercetin for periodontitis：development and computational simulations [J]. Molecules，2018，23(6)：1363-1376.

[11] HYUN H B，JY M，CHO S K. Quercetin suppresses CYR61-Mediated multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma AGS cells[J]. Molecules，2018，23(2)：209-314.

[12] 魏潇，倪江东，宋德业，等. 加味四妙散对尿酸钠诱导急性痛风性关节炎大鼠的疗效机制研究[J]. 现代生物医学进展，2019，19(7)：67-70.

[13] JAHAN S，ABID A，KHALID S，et al. Therapeutic potentials of Quercetin in management of polycystic ovarian syndrome using Letrozole induced rat model：a histological and a biochemical study[J]. J Ovarian Res，2018，11(1)：26-42.

[14] LING Y，WANG R，WANG H M，et al. Formulation and characterization of chitosan hydrochloride and carboxymethyl chitosan encapsulated quercetin nanoparticles for controlled applications in foods system and simulated gastrointestinal condition[J]. Food Hydrocoll，2018，84(11)：450-457.

[15] 谢凯莉，李昭华，董先智，等. 槲皮素抑制黄嘌呤氧化酶活性的研究进展[J]. 时珍国医国药，2019，30(9)：2223-2225.

（收稿日期：2020-09-23　修回日期：2020-12-26）