

• 论 著 •

血清 HMGB1、VEGFA 水平诊断糖尿病视网膜病变及预测患者预后的价值^{*}

魏 静¹, 张金成¹, 史亚男¹, 张慧芹², 吴 岩¹

沧州市中心医院; 1. 内分泌一科; 2. 眼一科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)水平诊断糖尿病视网膜病变(DR)及预测患者预后的价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 202 例,根据是否发生 DR 分为 DR 组(143 例)和 T2DM 组(59 例),并根据病变程度将 DR 组分为增生型 DR(PDR)组(76 例)和非 PDR(NPDR)组(67 例),DR 组随访 1 年根据是否发生视力残疾分为预后不良组(43 例)和预后良好组(100 例),另选取同期 46 例体检健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HMGB1、VEGFA 水平。通过 Pearson 相关性分析 DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平的相关性,多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生及 DR 患者预后的因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、VEGFA 水平对 DR 的诊断价值及对 DR 患者预后不良的预测价值。结果 对照组、T2DM 组、NPDR 组、PDR 组血清 HMGB1 和 VEGFA 水平依次升高($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平呈正相关($r = 0.730, P < 0.001$)。随访 1 年,143 例 DR 患者预后不良发生率为 30.07%(43/143)。多因素 Logistic 回归分析显示,T2DM 病程延长、糖化血红蛋白(HbA1c)水平升高、HMGB1 水平升高、VEGFA 水平升高为影响 DR 发生及 DR 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 HMGB1、VEGFA 水平联合诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.871、0.867,大于血清 HMGB1、VEGFA 水平单独诊断及预测的 0.784、0.800 与 0.772、0.780($P < 0.05$)。结论 DR 患者血清 HMGB1、VEGFA 水平升高,与 DR 发生及 DR 患者预后不良密切相关,血清 HMGB1、VEGFA 水平联合对诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良具有较高的价值。

关键词:糖尿病视网膜病变; 高迁移率族蛋白 B1; 血管内皮生长因子 A

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.005

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)24-2967-06

文献标志码:A

Value of serum HMGB1 and VEGFA levels in diagnosing the diabetic retinopathy and predicting the prognosis of patients^{*}

WEI Jing¹, ZHANG Jincheng¹, SHI Yanan¹, ZHANG Huiqin², WU Yan¹

1. First Department of Endocrinology; 2. First Department of Ophthalmology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum high mobility group B1 (HMGB1) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) levels in diagnosing the diabetic retinopathy (DR) and predicting the prognosis of patients. **Methods** A total of 202 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the hospital from January 2021 to January 2022 were selected and divided into DR group (143 cases) and T2DM group (59 cases) based on whether DR occurred or not. According to the degree of lesions, DR groups were divided into proliferative DR (PDR) group (76 cases) and non PDR (NPDR) group (67 cases). The DR group was followed up for 1 year, and was divided into poor prognosis group (43 cases) and good prognosis group (143 cases) according to the occurrence of visual disability. 46 healthy volunteers who underwent the physical examination during the same period were selected as the control group. Serum HMGB1 and VEGFA levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum HMGB1 and VEGFA levels in patients with DR. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of DR and the prognosis of patients with DR, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum HMGB1 and VEGFA

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211155);河北省沧州市重点研发计划项目(204106110)。

作者简介:魏静,女,主治医师,主要从事内分泌与代谢疾病方向的研究。

levels for DR and the predictive value for poor prognosis in patients with DR. **Results** Serum HMGB1 and VEGFA levels increased sequentially in the control group, the T2DM group, the NPDR group, and the PDR group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum HMGB1 and VEGFA levels in DR patients ($r=0.730, P<0.001$). After 1-year follow-up, the incidence of poor prognosis in 143 DR patients was 30.07% (43/143). Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged duration of T2DM, elevated glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, elevated HMGB1 level, and elevated VEGFA level were independent risk factors affecting the occurrence of DR and poor prognosis of patients with DR ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined detection of serum HMGB1 and VEGFA levels for diagnosing DR and predicting poor prognosis in patients with DR were 0.871 and 0.867, respectively, which were larger than 0.784, 0.800 and 0.772, 0.780 of the diagnosis and prediction of serum HMGB1 and VEGFA levels alone ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum HMGB1 and VEGFA levels in DR patients are closely associated with the occurrence of DR and poor prognosis in DR patients, and the combination of serum HMGB1 and VEGFA levels has high value for the diagnosis of DR and the prediction of poor prognosis in DR patients.

Key words: diabetic retinopathy; high mobility group b1; vascular endothelial growth factor A

糖尿病是一种可并发多种靶器官损害的慢性代谢性疾病,据统计全球 2021 年糖尿病患者(20~79 岁)患病率为 10.5% (5.366 亿人),我国该年龄段糖尿病患者人数为 1.409 亿人,居世界首位,其中 2 型糖尿病(T2DM)患者占比超过 90%^[1-2]。糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的视网膜微血管损害所致并发症,包括增生型 DR(PDR)和非 PDR(NPDR),PDR 相比 NPDR 对视力危害更大,是 T2DM 患者致盲的重要原因^[3]。目前尚未完全明确 DR 的发病因素,且现有治疗方案的疗效有限^[4]。因此,及时预测 DR 的发生及评估患者预后至关重要。有研究表明,炎症反应和新生血管生成在 DR 发生发展中扮演重要角色^[5]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种核蛋白,能结合多条信号通路诱导炎症细胞聚集以促进炎症发展^[6]。血管内皮生长因子(VEGF)A 是一种糖蛋白,具有促血管内皮细胞增殖、迁移、通透性增加和血管生成等作用^[7]。有研究发现, HMGB1、VEGFA 在 DR 大鼠视网膜组织中呈高表达^[8-9]。本研究拟探讨血清 HMGB1、VEGFA 水平诊断 DR 及预测患者预后的价值,以期为指导临床 DR 防治和改善患者预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 T2DM 患者 202 例,根据是否发生 DR 分为 DR 组(143 例)和 T2DM 组(59 例),并根据病变程度将 DR 组进一步分为 PDR 组(76 例)和 NPDR 组(67 例)。PDR 组中,女 32 例,男 44 例;年龄 31~82 岁,平均(55.95±7.78)岁。NPDR 组中,女 30 例,男 37 例;年龄 39~80 岁,平均(55.91±10.23)岁。T2DM 组中,女 28 例,男 31 例;年龄 25~79 岁,平均(54.85±7.54)岁。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[2] 诊断标准;(3)DR 符合《糖尿病视网膜病变防

治专家共识》^[10] 诊断标准;(4)DR 患者为单眼发病;(5)患者或其家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并急慢性感染;(2)恶性肿瘤;(3)眼外伤或眼内手术史;(4)葡萄膜炎、青光眼、白内障、老年性黄斑变性、视网膜静脉阻塞等眼病;(5)其他类型糖尿病;(6)自身免疫性疾病;(7)其他糖尿病微血管并发症;(8)脑卒中、心力衰竭、终末期肾病等危重症及各种疾病终末期;(9)拒绝随访或随访资料不全;(10)入院时已发展为视力残疾。另选取本院同期 46 例体检健康志愿者为对照组,其中女 20 例,男 26 例;年龄 21~75 岁,平均(55.59±8.57)岁。4 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 HMGB1、VEGFA 水平检测 收集 T2DM 患者入院次日和健康者体检时 4 mL 空腹静脉血,以 1 500×g 离心 15 min,取上层血清保存于新 EP 管中,使用上海烜雅生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附试验试剂盒(编号:CSB-E08223h-1、XY-SJH-2683)检测 HMGB1、VEGFA 水平。

1.2.2 资料收集 收集 T2DM 患者性别、年龄、T2DM 病程、吸烟、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和血脂 4 项等资料。

1.3 预后和分组 DR 患者均按照相关规范^[2,10] 接受治疗,出院后通过互联网、电话和门诊等方式进行为期 1 年的随访,根据是否发生视力残疾分为预后不良组(43 例)和预后良好组(100 例)。视力残疾定义为低视力(视力残疾 1~2 级)或盲(视力残疾 3~4 级),以最好的单眼视力为准^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 LSD 检验;非正态分布的

计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组比较采用 U 检验, 多组比较采用 H 检验, 组间两两比较采用 U 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析 DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生及 DR 患者预后的因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、VEGFA 水平诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良的价值, Delong 检验比较血清 HMGB1、VEGFA 水平单独与联合诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良的曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组一般资料和血清 HMGB1、VEGFA 水平比较 PDR 组、NPDR 组、T2DM 组 FPG、HbA1c、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HMGB1、VEGFA 水平高于对照组($P<0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组($P<0.05$); PDR 组、NPDR 组 T2DM 病程长于 T2DM 组($P<0.05$), FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HMGB1、VEGFA 水平高于 T2DM 组($P<0.05$), HDL-C 水平低于 T2DM 组($P<0.05$); PDR 组 T2DM 病程长于 NPDR 组($P<0.05$), FPG、HbA1c、HMGB1、VEGFA 水平高于 NPDR 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平呈正相关($r=0.730, P<0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生的影响因素 以 DR 发生为因变量(NPDR 和 PDR 为“1”; T2DM 为“0”), 表 1 中差异有统计学意义的因素($P<0.05$)包括 T2DM 病程、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HMGB1、VEGFA 为自变量(均原值录入), 建立影响 DR 发生的多因素 Logistic 回归模型。结果显示, T2DM 病程延长、HbA1c 水平升高、HMGB1 水平升高、VEGFA 水平升高为影响 DR 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.4 血清 HMGB1、VEGFA 水平对 DR 的诊断价值 ROC 曲线结果显示, 血清 HMGB1、VEGFA 水平联合诊断 DR 的 AUC 为 0.871, 大于血清 HMGB1、VEGFA 单独诊断的 0.784、0.800 ($Z=3.397, 3.145, P=0.001, 0.002$)。见表 3。

2.5 不同预后 DR 患者一般资料和血清 HMGB1、VEGFA 水平比较 143 例 DR 患者随访 1 年, 出现视力残疾 43 例, 预后不良发生率为 30.07% (43/143)。预后不良组 T2DM 病程长于预后良好组($P<0.05$), FPG、HbA1c、HMGB1、VEGFA 水平高于预后良好组($P<0.05$)。见表 4。

表 1 4 组一般资料和血清 HMGB1、VEGFA 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	PDR 组($n=76$)	NPDR 组($n=67$)	T2DM 组($n=59$)	对照组($n=46$)	$\chi^2/F/H$	P
性别					0.405	0.939
男	44(57.89)	37(55.22)	31(52.54)	26(56.52)		
女	32(42.11)	30(44.78)	28(47.46)	20(35.71)		
年龄(岁)	55.95 $\pm$ 7.78	55.91 $\pm$ 10.23	54.85 $\pm$ 7.54	55.59 $\pm$ 8.57	0.221	0.882
T2DM 病程(年)	10.00(9.00, 13.75) ^{ab}	7.00(6.00, 9.00) ^b	3.00(3.00, 4.00)	—	139.822	<0.001
吸烟	34(44.74)	27(40.30)	26(44.07)	17(36.96)	0.897	0.826
FPG(mmol/L)	10.31 $\pm$ 1.54 ^{abc}	9.71 $\pm$ 1.70 ^{bc}	8.82 $\pm$ 1.19 ^c	5.04 $\pm$ 0.75	150.051	<0.001
HbA1c(%)	9.43 $\pm$ 1.34 ^{abc}	8.96 $\pm$ 1.39 ^{bc}	7.90 $\pm$ 0.64 ^c	5.04 $\pm$ 0.58	166.795	<0.001
TC(mmol/L)	5.27 $\pm$ 0.41 ^{bc}	5.12 $\pm$ 0.65 ^{bc}	4.71 $\pm$ 0.51 ^c	3.60 $\pm$ 0.67	96.661	<0.001
TG(mmol/L)	1.91 $\pm$ 0.32 ^{bc}	1.84 $\pm$ 0.32 ^{bc}	1.69 $\pm$ 0.34 ^c	1.17 $\pm$ 0.35	52.860	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.11 ^{bc}	1.07 $\pm$ 0.17 ^{bc}	1.15 $\pm$ 0.17 ^c	1.28 $\pm$ 0.18	27.616	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.21 $\pm$ 0.88 ^{bc}	3.18 $\pm$ 0.64 ^{bc}	2.77 $\pm$ 0.45 ^c	2.23 $\pm$ 0.40	26.305	<0.001
HMGB1(μ g/L)	113.39 $\pm$ 42.77 ^{abc}	79.45 $\pm$ 19.49 ^{bc}	63.60 $\pm$ 18.19 ^c	14.85 $\pm$ 4.56	128.111	<0.001
VEGFA(pg/mL)	96.65 $\pm$ 25.24 ^{abc}	77.66 $\pm$ 18.79 ^{bc}	63.91 $\pm$ 14.50 ^c	12.50 $\pm$ 2.81	205.507	<0.001

注: 与 NPDR 组比较, ^a $P<0.05$; 与 T2DM 组比较, ^b $P<0.05$; 与对照组比较, ^c $P<0.05$; —表示无数据。

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 患者预后的因素 以预后为因变量(预后不良为“1”; 预后良好为“0”), 表 4 中差异有统计学意义的因素($P<0.05$)包括 T2DM 病程、FPG、HbA1c、HMGB1、VEGFA 为自变量(均原值录入), 建立影响影响 DR 患者预后的多因素 Logistic 回归模型。结果显示, T2DM 病程延

长、HbA1c 水平升高、HMGB1 水平升高、VEGFA 水平升高为影响 DR 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.7 血清 HMGB1、VEGFA 水平对 DR 患者预后不良的预测价值 ROC 曲线结果显示, 血清 HMGB1、VEGFA 水平联合预测 DR 患者预后不良的 AUC 为

0.867, 大于血清 HMGB1、VEGFA 单独诊断的 见表 6。
0.772、0.780($Z=2.770$ 、 2.699 , $P=0.006$ 、 0.007)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生的影响因素

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
T2DM 病程延长	0.492	0.214	5.256	0.022	1.635	1.074~2.489
FPG 水平升高	0.011	0.007	2.922	0.087	1.011	0.998~1.024
HbA1c 水平升高	1.256	0.293	13.326	<0.001	3.512	1.976~6.241
TC 水平升高	0.856	0.469	3.337	0.068	2.355	0.939~5.902
TG 水平升高	1.415	0.783	3.268	0.071	4.116	0.888~19.083
HDL-C 水平升高	-0.448	0.260	2.968	0.085	0.639	0.383~1.064
LDL-C 水平升高	1.543	0.834	3.423	0.064	4.679	0.912~24.000
HMGB1 水平升高	0.046	0.013	11.736	0.001	1.047	1.020~1.074
VEGFA 水平升高	0.057	0.018	10.230	0.001	1.059	1.023~1.097

表 3 血清 HMGB1、VEGFA 水平对 DR 的诊断价值

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HMGB1	0.784	0.721~0.839	86.18 $\mu\text{g/L}$	56.64	89.83	0.465
VEGFA	0.800	0.738~0.853	81.41 pg/mL	60.84	91.53	0.524
二项联合	0.871	0.817~0.914	—	74.13	88.14	0.623

注：—表示无数据。

表 4 不同预后 DR 患者一般资料和血清 HMGB1、VEGFA 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后不良组($n=43$)	预后良好组($n=100$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.249	0.618
男	23(53.49)	58(58.00)		
女	20(46.51)	42(42.00)		
年龄(岁)	57.67 $\pm$ 7.76	55.18 $\pm$ 9.39	1.531	0.128
T2DM 病程(年)	10.00(8.00, 14.00)	8.00(6.25, 10.75)	-3.244	0.001
吸烟	19(44.19)	42(42.00)	0.059	0.808
FPG(mmol/L)	10.56 $\pm$ 1.71	9.80 $\pm$ 1.56	2.591	0.011
HbA1c(%)	9.90 $\pm$ 1.26	8.91 $\pm$ 1.33	4.137	<0.001
TC(mmol/L)	5.32 $\pm$ 0.42	5.15 $\pm$ 0.58	1.946	0.054
TG(mmol/L)	1.93 $\pm$ 0.34	1.85 $\pm$ 0.31	1.242	0.216
HDL-C(mmol/L)	1.02 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.15	-1.765	0.080
LDL-C(mmol/L)	3.37 $\pm$ 0.75	3.12 $\pm$ 0.78	1.787	0.076
HMGB1($\mu\text{g/L}$)	116.07 $\pm$ 38.67	79.89 $\pm$ 32.15	5.632	<0.001
VEGFA(pg/mL)	102.94 $\pm$ 29.03	74.80 $\pm$ 19.11	6.016	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 患者预后的因素

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
T2DM 病程延长	0.204	0.076	7.215	0.007	1.227	1.057~1.424
FPG 水平升高	0.289	0.166	3.049	0.081	1.336	0.965~1.848
HbA1c 水平升高	0.462	0.198	5.463	0.019	1.588	1.077~2.339
HMGB1 水平升高	0.027	0.007	13.382	<0.001	1.027	1.013~1.042
VEGFA 水平升高	0.053	0.012	17.712	<0.001	1.054	1.028~1.080

表 6 血清 HMGB1、VEGFA 水平对 DR 患者视力残疾的预测价值

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	最大约登指数
HMGB1	0.772	0.694~0.838	99.03	58.14	80.00	0.381
VEGFA	0.780	0.703~0.845	97.75	51.16	93.00	0.442
二项联合	0.867	0.800~0.918	—	69.77	89.00	0.588

注：—表示无数据。

3 讨 论

DR 是成人视力降低和致盲的重要原因, T2DM 患者长期高血糖可持续损害视网膜微血管和神经胶质网络导致 DR, NPDR 随着疾病发展可进展为 PDR, PDR 会进一步加剧视网膜屏障破坏, 引发糖尿病黄斑水肿、玻璃体出血、视网膜脱离或皱褶等严重后果, 最终导致视力残疾和致盲^[12]。此外, DR 不仅会严重损害 T2DM 患者的视力, 还会增加 T2DM 患者心血管疾病风险和死亡风险^[13]。目前临床有较多治疗 DR 的方法, 但尚不能有效控制其进展, 患者视力残疾风险仍然较高^[4]。早期诊断 DR 及预测患者预后, 对延缓其病情进展和改善视力意义重大。

炎症反应是 DR 发生发展的关键机制之一, 持续高血糖可渗入视网膜引起视网膜缺血、缺氧病变, 激活炎症反应, 加剧血视网膜屏障破坏和视网膜神经凋亡, 促进 DR 的发生发展^[5]。HMGB1 是一种几乎存在于所有真核细胞核中的多功能蛋白, 由免疫细胞活化时主动和细胞坏死后被动释放到细胞外, 细胞外 HMGB1 作为损伤相关分子, 能通过结合 Toll 样受体 4(TLR4) 和晚期糖基化终产物(RAGE) 等受体参与炎症信号通路形成, 放大炎症反应^[14]。褚芳芳等^[15]研究发现, 抑制 HMGB1 能阻断核因子- κ B(NF- κ B)-NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 轴, 抑制炎症细胞因子表达, 以减轻氧诱导的新生小鼠视网膜损伤。LIU 等^[16]研究发现, 下调 HMGB1 表达能减少炎症细胞因子的释放, 保护胰岛素样生长因子结合蛋白 3 敲除的小鼠视网膜血管和减少神经元损伤。糖尿病肾病同 DR 一样亦是 T2DM 患者常见的微血管并发症。有研究指出, 下调 HMGB1 表达能减轻糖尿病肾病大鼠肾脏炎症反应。因此, 推测 HMGB1 参与 DR 的发生发展^[17]。本研究结果显示, 对照组、T2DM 组、NPDR 组、PDR 组血清 HMGB1 水平依次升高, HMGB1 水平是 DR 发生及 DR 患者预后不良的独立危险因素, 这说明血清 HMGB1 水平升高会增加 DR 发生及 DR 患者预后不良的风险。分析其机制可能是, HMGB1 能通过结合 TLR4 或 RAGE, 共同磷酸化 NF- κ B 以激活 HMGB1-TLR4/RAGE/NF- κ B 信号通路, 促进大量促炎细胞因子转录, 增强视网膜炎症反应, 导致 DR 发生; 随着炎症反应进一步放大, 可加剧血视网膜屏障破坏导致视力残疾发生, 进而增加 DR 患者预后不良风险^[18]。同时, HMGB1-TLR4/RAGE/NF- κ B 信号通路还介导自噬过程, 血清

HMGB1 水平升高会增强视网膜细胞自噬, 引起过度应激而凋亡, 加剧视网膜屏障破坏, 进而导致 DR 发生及 DR 患者预后不良风险增加^[19]。

新生血管生成被认为是 DR 发生机制的核心环节, 各种因素损伤视网膜血管内皮后可刺激病理性新生血管形成, 导致视网膜血管破裂及瘢痕组织形成, 进而促进 DR 的发生发展^[5]。VEGF 是表达于视网膜等多种组织器官的一种高度促血管内皮细胞生长的因子, VEGFA 是该家族成员中最能促进新生血管生成活性的成员, 能通过激活 VEGF 受体 1/2 促进新生血管生成^[20]。APTE 等^[21]研究发现, 下调 VEGF 表达能减轻氧化应激诱导的视网膜色素上皮衰老。CHEN 等^[22]研究发现, 阻断 VEGFA 表达能抑制 YAG 激光诱导小鼠脉络膜新生血管模型的视网膜血管渗漏。在高糖诱导的视网膜屏障破坏小鼠模型中, 阻断 VEGF 信号通路能抑制视网膜屏障破坏^[23]。因此, 推测 VEGFA 参与 DR 的发生发展。本研究结果显示, 对照组、T2DM 组、NPDR 组、PDR 组血清 VEGFA 水平依次升高, VEGFA 水平是 DR 发生及 DR 患者预后不良的独立危险因素, 这说明血清 VEGFA 水平升高会增加 DR 发生及 DR 患者预后不良的风险。分析其原因可能是, VEGFA 能结合 VEGF 受体 1/2 启动信号级联反应, 增强病理性新生血管生成, 通过增加血管脆弱性导致视网膜屏障破坏, 进而导致 DR 发生; 病理性新生血管生成数量增加, 破裂后形成更多的瘢痕组织, 牵拉视网膜并引发视网膜出血和视网膜水肿, 导致 DR 患者预后不良风险增加^[24]。有研究也指出, 抑制 VEGFA 表达能减轻视网膜屏障破坏^[25]。

本研究通过相关性分析发现, DR 患者血清 HMGB1 与 VEGFA 水平呈正相关, 提示 HMGB1 与 VEGFA 可能共同参与 DR 进程。考虑原因可能是, HMGB1 水平升高介导的炎症反应能损伤视网膜血管内皮, 刺激 VEGFA 等促血管生成因子表达, 共同参与 DR 进程^[26]。本研究结果还显示, T2DM 病程延长和 HbA1c 水平升高为影响 DR 发生及 DR 患者预后不良的独立危险因素, 考虑原因可能是, T2DM 病程越长提示 T2DM 或 DR 患者视网膜受高血糖损害的时间更长和病情更严重, 因此发生 DR 及预后不良的风险更高; 检测 HbA1c 是评估血糖控制的“金标准”, HbA1c 水平升高反映 T2DM 或 DR 患者血糖控制更差, 高血糖会加重视网膜的损害, 因此发生 DR

及预后不良的风险更高。最后,本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 HMGB1、VEGFA 水平联合诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良的 AUC 大于血清 HMGB1、VEGFA 单独诊断及预测。这提示血清 HMGB1、VEGFA 水平可能成为诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良的辅助指标,且同时检测血清 HMGB1、VEGFA 水平能更好地指导临床早期诊断 DR 和预测 DR 患者预后。但本研究仍然存在样本量较少的局限性,还需更大的样本进一步研究。

综上所述,血清 HMGB1、VEGFA 水平升高是 DR 发生及 DR 患者预后不良的独立危险因素, HMGB1 与 VEGFA 可能共同参与 DR 进程,血清 HMGB1、VEGFA 水平联合对诊断 DR 及预测 DR 患者预后不良具有较高的价值。但本研究结果还需多中心研究验证其可靠性。

参考文献

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183(1): 109119.

[2] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[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.

[4] 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.

[5] 刘鑫宇, 杨娟, 李红波. 糖尿病视网膜病的发病机制研究进展[J]. *生命的化学*, 2022, 42(4): 746-751.

[6] 马妮, 梁鑫, 李佳鑫, 等. 高迁移率族蛋白 1 调控炎症反应机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(3): 283-288.

[7] AHMAD A, NAWAZ M I. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(12): 1938-1965.

[8] 张梦瑶, 牛姝, 蔡静, 等. miR-140-5p 靶向 HMGB1/I κ B- α 轴对糖尿病大鼠视网膜病变的影响[J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(4): 615-620.

[9] 郭宁, 阿依努·努拉厚, 卜倩, 等. miR-373 靶向 VEGFA 对糖尿病视网膜病变大鼠的作用[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(8): 1339-1344.

[10] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247.

[11] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中华人民共和国国家标准化管理委员会. 残疾人残疾分类和分级: GB/T 26341-2010[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.

[12] 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.

[13] ZHU X R, ZHANG Y P, BAI L, et al. Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure: evidence from epidemiological observational studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(3): e5894.

[14] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 91-102.

[15] 褚芳芳, 赵岩松, 赵玉泽, 等. 基于 HMGB1/NF- κ B/NLRP3 轴探讨褪黑素对氧诱导视网膜病变的保护作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(6): 645-652.

[16] LIU L, JIANG Y, STEINLE J J. Glycyrrhizin protects IGFBP-3 knockout mice from retinal damage[J]. *Cytokine*, 2020, 125(1): 154856.

[17] 庞欣, 王晓蒙, 庞欣欣, 等. miR-92b-5p 通过靶向 HMGB1 减轻糖尿病肾病大鼠肾损伤和炎症反应[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(9): 1639-1646.

[18] STEINLE J J. Role of HMGB1 signaling in the inflammatory process in diabetic retinopathy[J]. *Cell Signal*, 2020, 9(73): 109687.

[19] FENG L, LIANG L, ZHANG S, et al. HMGB1 downregulation in retinal pigment epithelial cells protects against diabetic retinopathy through the autophagy-lysosome pathway[J]. *Autophagy*, 2022, 18(2): 320-339.

[20] 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗 VEGF 治疗在眼科的临床意义及研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2): 282-285.

[21] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.

[22] CHEN Q, TANG L, ZHANG Y, et al. STING up-regulates VEGF expression in oxidative stress-induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- κ B/HIF-1 α pathway[J]. *Life Sci*, 2022, 293(5): 120089.

[23] BALSER C, WALF A, HERB M, et al. Co-inhibition of PGF and VEGF blocks their expression in mononuclear phagocytes and limits neovascularization and leakage in the murine retina[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 26.

[24] UEMURA A, FRUTTIGER M, D'AMORE P A, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84(8): 100954.

[25] 周悦, 林静娜. miR-199-3p 通过靶向 VegfA 抑制大鼠糖尿病视网膜病变[J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(7): 1084-1089.

[26] NEBBIOSO M, LAMBIASE A, ARMENTANOR M, et al. The complex relationship between diabetic retinopathy and high-mobility group box: a review of molecular pathways and therapeutic strategies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 666.