

• 论 著 •

血清 miR-939 和 miR-15b 表达与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性分析*

王雅清¹, 李红敏², 张茜玉³, 王 莉⁴, 王 勇¹, 刘永胜¹, 庞英杰¹

1. 保定市第二医院内分泌科, 河北保定 071000; 2. 河北省第七人民医院内分泌科, 河北定州 073000;
3. 唐山南湖医院内分泌科, 河北唐山 063013; 4. 保定市第五医院内分泌科, 河北保定 071000

摘要:目的 分析血清 miR-939 和 miR-15b 表达与糖尿病视网膜病变(DR)患者微血管损伤的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 10 月在保定市第二医院进行诊治的 2 型糖尿病患者 176 例作为研究对象。根据研究对象根据是否发生 DR 及病变程度分为无 DR 患者 74 例(NDR 组)、非增殖型 DR 患者 62 例(NPDR 组)、增殖型 DR(PDR)患者 40 例(PDR 组)。采用实时荧光定量 PCR 检测各组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平, 酶联免疫吸附试验法检测各组血管内皮生长因子(VEGF)水平, 流式细胞术检测内皮细胞(ECs)、内皮祖细胞(EPCs)和循环祖细胞(CPCs)计数百分比。比较 3 组患者血清 miR-939、miR-15b、VEGF 水平和 ECs、EPCs、CPCs。采用 Pearson 相关性分析血清 miR-939、miR-15b 与 VEGF、ECs、EPCs、CPCs 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素。结果 PDR 组、NPDR 组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平低于 NDR 组, 而血清 VEGF 水平高于 NDR 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PDR 组、NPDR 组 ECs 高于 NDR 组, 而 EPCs 和 CPCs 低于 NDR 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miR-939 与 VEGF、ECs 呈负相关($r = -0.407$ 、 -0.613 , $P < 0.05$), 与 EPCs、CPCs 呈正相关($r = 0.481$ 、 0.486 , $P < 0.05$), 血清 miR-15b 与 VEGF、ECs 呈负相关($r = -0.539$ 、 -0.625 , $P < 0.05$), 与 EPCs、CPCs 呈正相关($r = 0.451$ 、 0.483 , $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 2 型糖尿病病程、糖化血红蛋白、餐后 2 h 血糖、VEGF、miR-939 和 miR-15b 为 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素($P < 0.05$)。结论 DR 患者血清 miR-939、miR-15b 表达与 VEGF、ECs、EPCs 和 CPCs 密切相关, DR 患者血清 miR-939、miR-15b 表达能够为其微血管损伤程度的早期判断与评估提供一定参考。

关键词:糖尿病视网膜病变; 微血管损伤; miR-939; miR-15b

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.017

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2024)04-0471-05

文献标志码:A

Correlation analysis of serum miR-939 and miR-15b expression and microvascular injury in diabetic retinopathy patients*

WANG Yaqing¹, LI Hongmin², ZHANG Xiyu³, WANG Li⁴, WANG Yong¹,
LIU Yongsheng¹, PANG Yingjie¹

1. Department of Endocrinology, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China;
2. Department of Endocrinology, the Seventh People's Hospital of Hebei Province,
Dingzhou, Hebei 073000, China; 3. Department of Endocrinology, Tangshan Nanhu
Hospital, Tangshan, Hebei 063013, China; 4. Department of Endocrinology,
Baoding Fifth Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between serum miR-939 and miR-15b expression and microvascular injury in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 176 patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in the Baoding Second Hospital from January 2021 to October 2022 were selected as the study objects. The subjects were divided into 74 patients without DR (NDR group), 62 patients with non-proliferative DR (NPDR group) and 40 patients with proliferative DR (PDR group) according to whether or not DR occurred and the degree of lesions. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the relative expression levels of miR-939 and miR-15b in serum of all groups, the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the count percentage of endothelial cells (ECs), endothelial progenitor cells (EPCs) and circulating progenitor cells (CPCs) was detected by flow cytometry. Serum levels of miR-939, miR-15b, VEGF and ECs, EPCs and CPCs were compared in 3

* 基金项目: 保定市科学技术研究与发展计划项目(2141ZF008)。

作者简介: 王雅清, 女, 副主任医师, 主要从事糖尿病的血糖控制及相关并发症的研究。

groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-939 and miR-15b and VEGF, ECs, EPCs and CPCs. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of DR in patients with type 2 diabetes. **Results** The relative expression levels of miR-939 and miR-15b in PDR group and NPDR group were lower than those in NDR group, while the serum VEGF levels were higher than those in NDR group, with statistical significance ($P<0.05$). ECs in PDR group and NPDR group were higher than those in NDR group, while EPCs and CPCs were lower than those in NDR group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum miR-939 was negatively correlated with VEGF and ECs ($r=-0.407, -0.613, P<0.05$), and positively correlated with EPCs and CPCs ($r=0.481, 0.486, P<0.05$). Serum miR-15b was negatively correlated with VEGF and ECs ($r=-0.539, -0.625, P<0.05$), and positively correlated with EPCs and CPCs ($r=0.451, 0.483, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the duration of type 2 diabetes, hemoglobin A1c, 2-hour postprandial blood glucose, VEGF, miR-939 and miR-15b were the influencing factors for the occurrence of DR in type 2 diabetes patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of miR-939 and miR-15b in serum of DR patients is closely related to VEGF, ECs, EPCs and CPCs, and the expression of miR-939 and miR-15b in serum of DR patients can provide a certain reference for early judgment and evaluation of the degree of microvascular injury.

Key words: diabetic retinopathy; microvascular injury; miR-939; miR-15b

糖尿病视网膜病变(DR)属于糖尿病患者常见的并发症之一,是由于患者内分泌失调引发的眼部神经和微血管病变,主要表现为患者视力下降、视物模糊或失明等不良症状^[1]。DR 根据病情发展情况可分为增殖型 DR(PDR)和非增殖型 DR(NPDR),PDR 是 DR 的晚期发展状态,患者视网膜损伤刺激新生血管生成,引起纤维增生,甚至导致视网膜脱离,与 NPDR 相比,PDR 危害性更高,严重者可引发视力大幅度下降甚至完全失明,严重影响患者生存质量^[2]。DR 的发生与血管生成和抑制因子间相互作用引发的新生血管过度增殖密切相关,血管内皮生长因子(VEGF)参与影响血管内皮细胞增殖和迁移等过程,在维持血管通透性和完整性方面发挥重要作用^[3]。微小 RNA(miRNA)是具有调控基因表达的非编码 RNA 分子,研究发现机体内多种 miRNA 参与 DR 的发生、发展,有望成为诊断和评估 DR 病情的生物标志物^[4]。miR-939 和 miR-15b 作为近年来新发现的 miRNA,参与多种疾病的发生发展过程,例如甲状腺癌、乳腺癌和糖尿病等^[5-6]。有研究发现,miR-939 在 1 型糖尿病和妊娠期糖尿病患者血清中表达水平降低^[7]。过表达 miR-939-5p 可通过靶向调节 VEGF 促进人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 的增殖,进而缓解高糖诱导的细胞损伤,并能抑制细胞凋亡,提示 miR-939 可能参与 DR 的发生与发展^[8]。有研究表明,miR-15b 相对表达水平与血管生成有关,miR-15b 相对表达水平降低可促进血管平滑肌细胞增生^[9]。本研究旨在分析血清 miR-939 和 miR-15b 表达与 DR 患者微血管损伤的相关性,为临床 DR 的诊断和治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 10 月在保定市第二医院(简称本院)进行诊治的 2 型糖尿病患者 176 例作为研究对象。根据研究对象是否发生 DR 及病变程度分为无 DR 患者 74 例(NDR 组)、NP-

DR 患者 62 例(NPDR 组)、PDR 患者 40 例(PDR 组)。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中关于 2 型糖尿病的诊断标准^[10];(2)所有患者均依据《糖尿病视网膜病变防治专家共识》中 DR 的诊断标准进行检查诊断^[11];(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往存在眼外伤、葡萄膜炎、青光眼、眼底疾病等眼科疾病史;(2)伴有精神异常或心理障碍;(3)伴有肿瘤、免疫性疾病;(4)伴有心、肝、肾功能严重障碍。本研究已通过本院医学伦理委员会审核批准,患者和家属均了解研究内容,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集研究对象的年龄、性别、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、2 型糖尿病病程和实验室检测指标等临床资料。

1.2.2 血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平检测 采用实时荧光定量 PCR 检测血清中 miR-939、miR-15b 相对表达水平。使用 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝生物技术有限公司)提取各组血清中的总 RNA,然后将 RNA 反转录为 cDNA,根据实时荧光定量 PCR 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)操作说明进行操作。引物序列分别为 miR-939 上游引物:5'-TGGGGAGCTGAGGCTCTG-3',miR-939 下游引物:5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; miR-15b 上游引物:5'-ATCCAGTGC GTGTCGTG-3', miR-15b 下游引物:5'-TGCTTAAGTGCTTCCAT-3'; U6 上游引物:5'-TGCGGGTGCTCGCTTCGGCAGC-3', U6 下游引物:5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTGTT-3',以 U6 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示相对表达水平。

1.2.3 血清 VEGF 水平和实验室常规指标检测 采集所有患者清晨空腹外周静脉血 4~6 mL,3 500 r/min 离心 15 min,分离血清置于-80℃保存备用。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 VEGF 水平(试剂

盒购自武汉恩菲生物科技有限公司),采用 BS 360E 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),按照试剂盒操作说明,依次检测患者脂代谢指标,包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平(试剂盒均购自中元汇吉生物技术股份有限公司),蛋白酶法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平(购自美康生物科技股份有限公司),采用 GLS-77 血糖分析仪(厚美德生物科技有限公司)测定空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2 hPG)。

1.2.4 微血管内皮功能检测 采集所有患者空腹外周静脉血 3~5 mL,采用 Gallios 流式细胞仪[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]检测患者内皮细胞(ECs)、内皮祖细胞(EPCs)、循环祖细胞(CPCs)计数百分比。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数

据处理,计数资料以例数、百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,多组间计量资料比较及进一步的两两比较分别采用单因素方差分析及 SNK- q 检验,采用 Pearson 相关性分析血清 miR-939、miR-15b 与 VEGF、ECs、EPCs 和 CPCs 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组临床资料比较 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2 型糖尿病病程、HbA1c、FPG 和 2 hPG 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

临床指标	NDR 组($n=74$)	NPDR 组($n=62$)	PDR 组($n=40$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	60.45±8.24	63.28±8.93	62.47±9.12	1.898	0.153
性别(男/女)	44/30	34/28	26/14	1.046	0.593
BMI(kg/cm ²)	23.26±6.51	24.13±6.83	23.84±5.86	0.316	0.730
收缩压(mmHg)	116.71±21.56	118.52±20.94	118.37±20.60	0.148	0.863
舒张压(mmHg)	78.62±18.50	80.66±18.76	77.69±17.53	0.366	0.694
2 型糖尿病病程(年)	5.87±1.22	9.24±2.18 [*]	11.38±2.92 ^{*#}	103.077	<0.001
HbA1c(%)	7.41±1.34	9.18±1.80 [*]	10.65±2.16 ^{*#}	42.151	<0.001
FPG(mmol/L)	8.45±1.96	9.68±2.14 [*]	10.84±2.32 ^{*#}	17.359	<0.001
2 hPG(mmol/L)	9.26±2.04	10.95±2.20 [*]	12.26±2.75 ^{*#}	24.190	<0.001
TC(mmol/L)	3.62±0.97	3.86±1.04	3.95±0.92	1.778	0.172
HDL-C(mmol/L)	1.16±0.25	1.25±0.33	1.28±0.41	2.085	0.127
LDL-C(mmol/L)	2.29±0.51	2.49±0.74	2.52±0.83	2.123	0.123

注:与 NDR 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 NPDR 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 各组血清 miR-939、miR-15b 和 VEGF 水平比较 PDR 组、NPDR 组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平低于 NDR 组,而血清 VEGF 水平高于 NDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PDR 组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平低于 NPDR 组,而血清 VEGF 水平高于 NPDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清 miR-939、miR-15b 和 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-939	miR-15b	VEGF(pg/mL)
NDR 组	74	0.89±0.16	0.91±0.18	220.68±34.62
NPDR 组	62	0.72±0.13 [*]	0.83±0.15 [*]	264.85±36.70 [*]
PDR 组	40	0.56±0.10 ^{*#}	0.62±0.13 ^{*#}	297.60±40.18 ^{*#}
F		77.452	43.334	61.535
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与 NDR 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 NPDR 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组 ECs、EPCs 和 CPCs 比较 PDR 组、NPDR 组 ECs 高于 NDR 组,而

EPCs 和 CPCs 低于 NDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PDR 组 ECs 高于 NPDR 组,而 EPCs 和 CPCs 低于 NPDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组 ECs、EPCs 和 CPCs 比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	ECs	EPCs	CPCs
NDR 组	74	0.068±0.012	0.063±0.010	0.158±0.032
NPDR 组	62	0.132±0.024 [*]	0.050±0.009 [*]	0.112±0.026 [*]
PDR 组	40	0.174±0.030 ^{*#}	0.036±0.007 ^{*#}	0.076±0.011 ^{*#}
F		343.438	118.747	133.653
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与 NDR 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 NPDR 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 DR 患者血清 miR-939、miR-15b 与 VEGF、ECs、EPCs 和 CPCs 的相关性分析 血清 miR-939 与 VEGF、ECs 呈负相关($r = -0.407$ 、 -0.613 , $P < 0.05$),与 EPCs、CPCs 呈正相关($r = 0.481$ 、 0.486 , $P < 0.05$),血清 miR-15b 与 VEGF、ECs 呈负相关

($r=-0.539$ 、 -0.625 , $P<0.05$), 与 EPCs、CPCs 呈正相关($r=0.451$ 、 0.483 , $P<0.05$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素 以 2 型糖尿病患者是否发生 DR 为因变量(发生 = 1, 未发生 = 0), 2 型糖尿病病程、

HbA1c、FPG、2 hPG、VEGF、miR-939 和 miR-15b 为自变量(均为连续变量)纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 2 型糖尿病病程、HbA1c、2 hPG、VEGF、miR-939 和 miR-15b 为 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素

因素	回归系数	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
2 型糖尿病病程	1.247	0.528	5.576	0.018	3.479	1.236~9.793
HbA1c	0.862	0.412	4.374	0.037	2.367	1.056~5.308
FPG	0.447	0.286	2.446	0.118	1.564	0.893~2.740
2 hPG	1.060	0.362	8.578	0.003	2.887	1.420~5.869
VEGF	1.432	0.643	4.956	0.026	4.185	1.187~14.758
miR-939	-0.054	0.023	5.606	0.018	0.947	0.905~0.991
miR-15b	-0.168	0.075	5.043	0.025	0.845	0.729~0.979

3 讨 论

目前全球糖尿病患者中约有 90% 属于 2 型糖尿病, 其中 20%~40% 的 2 型糖尿病患者出现视网膜病变, 有 8%~10% 的 DR 患者出现严重视力损伤, 其为糖尿病患者失明的主要原因^[12]。DR 发生涉及多种因素及生长因子间的相互作用, 最终引发内皮细胞的功能紊乱。随着糖尿病病程发展, 血管生成促进因子和抑制因子共同作用影响血管内皮细胞的生长过程, 当相关因子功能受到损伤时, 就会诱发微血管自动调节功能失调, 导致内皮细胞屏障功能受到损伤, 并引起视网膜缺血, 引发 DR^[13]。DR 晚期会发展成为 PDR, PDR 的病理过程是不可逆的, 因此一旦发生 PDR, 致使视网膜新生血管生成, 视网膜缺血和缺氧症状加重且不可逆, 继而可能引发失明等严重后果^[14]。VEGF 作为血管通透剂可以提升血管通透性, 参与影响血管内细胞增殖和迁移等过程。VEGF 是功能较强的新生血管形成促进因子, DR 患者由于微循环障碍, 通常会出现局部组织缺血缺氧, 生成并释放大量的 VEGF, VEGF 在血管内发挥作用促进内皮细胞的增殖和血管腔的形成^[15]。研究表明, VEGF 在正常机体内呈低表达, 当出现 DR 时其表达水平升高, 提示 VEGF 参与并影响 DR 的发生发展^[16]。ECs 是成熟内皮细胞在血管内皮损伤后脱落进入血液循环的细胞, CPCs 和 EPCs 是参与血管再生和血管内皮损伤后修复的细胞, ECs、CPCs 和 EPCs 在机体内的比例变化可反映微血管内皮损伤情况^[17]。本研究结果显示, PDR 组、NPDR 组血清 VEGF 水平、ECs 高于 NDR 组, 而 EPCs 和 CPCs 低于 NDR 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示微血管内皮损伤与 DR 发生密切相关, 且水平变化与 DR 严重程度相关。

本研究结果发现, HbA1c、2 hPG 为 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素($P<0.05$)。已有研究显示 HbA1c 是反映血糖控制水平的有效参考指标, HbA1c 水平变化会引起 DR 患者视网膜血管血氧饱

和度增加, 导致视网膜组织摄氧能力降低而出现缺氧, 导致 VEGF 上调, 进而促进微血管的改变和新生血管的形成, 产生视网膜病变^[18]。另外, 也有研究发现, 血糖水平的控制与 DR 的发生密切相关, 糖尿病患者 2 hPG 明显升高, 进而会诱发血管内皮细胞受损, 新生血管生成, 血管壁通透性增加, 导致 DR 的发生概率增大^[19]。糖尿病患者微血管长期处于高糖环境, 大量高糖相关的毒性物质诱导毛细血管周细胞缺失, 血管壁完整性损伤, 血-视网膜屏障破坏严重, 血管内皮细胞增殖, 诱发视网膜缺血缺氧, 最终导致视网膜病变的发生^[20]。本研究结果显示, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组 TC、HDL-C 和 LDL-C 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 可能的原因是长期的高糖水平会导致血管损伤, 可能是通过刺激患者体内慢性炎症或氧化应激反应诱导视网膜微血管系统失调引起 DR, 血脂水平可能随着血糖水平升高, 但并不是引起微血管损伤的关键原因, 也可能由于本研究纳入样本量较少, 后续本研究也将针对这一现象进一步详细研究^[21]。

有研究表明, miRNA 在机体发育、代谢和信号传导等生物学过程中发挥着重要作用, 参与多种疾病的发生与发展^[22]。多种 miRNA 在糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、DR 及其他糖尿病相关疾病中发挥作用, 通过促进或抑制作用影响疾病的发生与发展。YANG 等^[6]研究了糖尿病患者、DR 和 PDR 患者血清 miR-15b 相对表达水平及其对 VEGF 和内皮细胞的调控功能, 结果表明, miR-15b 通过靶向 3'-非翻译区抑制 VEGF 的转录从而调控 VEGF 的表达, PDR 患者 miR-15b 低表达和 VEGF 高表达之间呈负相关, 提示 miR-15b 与 PDR 相关, 可能靶向调控 VEGF 表达和血管生成。刘有娅等^[23]研究发现, PDR 患者玻璃体和视网膜增生膜组织中 miR-15b 相对表达水平显著下降, 且低水平 miR-15b 是影响糖尿病患者发生 PDR 的危险因素。ZHAO 等^[8]研究发现,

VEGF 是 miR-939 的靶标,miR-939 相对表达水平与 VEGF 水平呈负相关,体外实验表明,miR-939 mimic 组 VEGF mRNA 和蛋白表达水平显著降低,miR-939 inhibitor 组 VEGF mRNA 和蛋白表达水平显著升高,且 miR-939 通过靶向 VEGF 调节高糖诱导的人视网膜上皮细胞 ARPE-19 损伤。本研究结果显示,PDR 组、NPDR 组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平低于 NDR 组,差异有统计学意义($P<0.05$);PDR 组血清 miR-939、miR-15b 相对表达水平低于 NPDR 组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 miR-939 与 VEGF、ECs 呈负相关($r=-0.407$ 、 -0.613 , $P<0.05$),与 EPCs、CPCs 呈正相关($r=0.481$ 、 0.486 , $P<0.05$),血清 miR-15b 与 VEGF、ECs 呈负相关($r=-0.539$ 、 -0.625 , $P<0.05$),与 EPCs、CPCs 呈正相关($r=0.451$ 、 0.483 , $P<0.05$),提示 miR-15b、miR-939 表达水平与微血管内皮损伤相关,可能通过调控 VEGF 水平影响 DR 的发生与发展,推测二者作用机制可能是低水平 miR-15b 和 miR-939 可通过负向调控 VEGF,引发 2 型糖尿病患者微循环障碍,导致内皮细胞屏障功能受到损伤,进而引起视网膜缺血诱导 DR 的发生。

综上所述,DR 患者血清 miR-939、miR-15b 表达与 VEGF、ECs、EPCs 和 CPCs 密切相关,DR 患者血清 miR-939、miR-15b 表达能够为其微血管损伤程度的早期判断与评估提供一定参考。

参考文献

- [1] 程俊文,景金花,杜柏荣,等. HMGB1 在 2 型糖尿病合并视网膜病变中的早期临床诊断价值[J]. 沈阳药科大学学报,2021,38(2):24-25.
- [2] 杨洁,朱晓敏,胡子毅,等. 糖尿病视网膜病变患者血清转化生长因子- β 水平变化及其在监测抗 VEGF 药物治疗效果中的作用[J]. 眼科新进展,2021,41(12):1158-1163.
- [3] YAMAGUCHI M, NAKAO S, WADA I, et al. Identifying hyperreflective foci in diabetic retinopathy via VEGF-induced local self-renewal of CX3CR1⁺ vitreous resident macrophages[J]. Diabetes, 2022, 71(12): 2685-2701.
- [4] BAO X Y, CAO J. MiRNA-138-5p protects the early diabetic retinopathy by regulating NOVA1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 7749-7756.
- [5] 刘雅歆,隋亚那,赵建鑫,等. MicroRNA-939 在甲状腺癌进展中的作用及机制[J]. 潍坊医学院学报,2022,44(2): 85-88.
- [6] YANG Y, LIU Y, LI Y, et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3404-3415.
- [7] COLLARES C V, EVANGELISTA A F, XAVIER D J, et al. Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients [J]. BMC Res

Notes, 2013, 6(1): 491-504.

- [8] ZHAO C, FEI X, XU B, et al. Long non-coding RNA HEIH contributes to diabetic retinopathy by regulating miR-939/VEGF axis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2022-2033.
- [9] KIM S, KANG H. miR-15b induced by platelet-derived growth factor signaling is required for vascular smooth muscle cell proliferation[J]. BMB Rep, 2013, 46(11): 550-5854.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [11] 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.
- [12] 程铭,刘红,许颖茗,等. 糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF 和 ICAM-1 水平变化及与微血管损伤的关系[J]. 当代医学, 2021, 27(17): 25-27.
- [13] 胡强,栾兰,陆璐. 血清 miR-106、CCL2 水平与糖尿病视网膜病变微血管损伤的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(25): 52-55.
- [14] 向清平,李菲,陈娟,等. 血清 β -2-GP I、Copeptin 水平与糖尿病视网膜病变患者视力残疾的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(25): 10-13.
- [15] 李开元,艾明. 血清 ICAM-1、VEGF 水平与老年糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性研究[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 39-41.
- [16] 贾哲,杨文文,杨雅昊,等. 转化生长因子- β 在糖尿病微血管病变发病中作用的机制研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(30): 103-106.
- [17] GUI F, YOU Z, FU S, et al. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(1): 591.
- [18] SETAREH J, HOSEINZADE G, KHOONDABI B, et al. Can the level of HbA1C predict diabetic retinopathy among type II diabetic patients [J] BMC Ophthalmol, 2022, 22(1): 415.
- [19] 王雅宁,崔立业,宋亚玲. 糖尿病视网膜病变患者的血糖和糖化血红蛋白水平及其与视力损伤程度的相关性[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(12): 73-76.
- [20] 彭崇信,黎海平,钟舒阳,等. 糖尿病视网膜病变患者血管内皮生长因子、HbA1c 与 DR 分期关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(4): 31-36.
- [21] 林菁,包欣,谢田华,等. 增生性糖尿病视网膜病变患者房水及玻璃体中 IL-8、CXCR1、CXCR2 表达及意义[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(2): 101-105.
- [22] 陈云霞,司徒捷,高倩,等. 血浆 miR-27 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(1): 42-46.
- [23] 刘有娅,李红军. miRNA-15b 和成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)在增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体及视网膜增生膜组织中的表达[J]. 眼科新进展, 2020, 40(11): 1055-1059.