

血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系

贾小凡¹, 关风云², 蒋向丽¹, 穆柳青¹

引用: 贾小凡, 关风云, 蒋向丽, 等. 血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系. 国际眼科杂志, 2025, 25(7): 1186-1190.

作者单位: ¹(055700) 中国河北省邢台市, 河北省第一荣军优抚医院眼科; ²(055700) 中国河北省南宮市妇幼保健院检验科
作者简介: 贾小凡, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 临床眼科学。
通讯作者: 贾小凡. wrxm9@163.com
收稿日期: 2024-11-06 修回日期: 2025-06-03

摘要

目的: 探究血清脱氢表雄酮 (DHEA), 促红细胞生成素 (Epo), 血管生成抑制蛋白 1 (VASH-1) 水平与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者糖尿病视网膜病变 (DR) 的关系。
方法: 选取 2021 年 4 月至 2024 年 3 月于本院治疗的 T2DM 患者 185 例 185 眼, 根据是否发生视网膜病变分为 T2DM 组 102 例 102 眼和 DR 组 83 例 83 眼, 并将 DR 患者根据其病变严重程度分期分为非增殖期 DR 组 (NPDR, 47 例 47 眼) 和增殖期 DR 组 (PDR, 36 例 36 眼)。使用全自动生化分析仪检测血清生化指标, 使用 ELISA 法检测血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平, 使用 Pearson 相关性分析血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平与 DR 病情程度的相关性, 使用 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素, 使用 ROC 曲线分析血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 以及 PDR 的诊断价值。
结果: 与 T2DM 组相比, DR 组的 DM 病程、空腹血糖、尿酸、肌酐和 Epo 显著升高, DHEA 和 VASH-1 水平显著降低 (均 $P<0.05$); 与 NPDR 组相比, PDR 组血清 DHEA 和 VASH-1 水平显著降低, Epo 水平显著升高 (均 $P<0.05$); 血清 DHEA 和 VASH-1 水平与 DR 病情程度呈负相关, Epo 水平与 DR 病情程度呈正相关 (均 $P<0.05$); DHEA 和 VASH-1 是 DR 发生的保护因素, Epo 是 DR 发生的危险因素 (均 $P<0.05$); 血清 DHEA、Epo、VASH-1 水平单独及联合诊断 T2DM 合并 DR 的 AUC 分别为 0.804、0.797、0.805 和 0.903, 联合诊断价值高于单独诊断 (均 $P<0.05$); 血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平单独及联合诊断 PDR 的 AUC 分别为 0.852、0.850、0.841 和 0.946, 联合诊断的价值明显高于单独诊断 (均 $P<0.05$)。
结论: DR 患者血清 DHEA 和 VASH-1 水平相较于 T2DM 患者明显降低, Epo 水平明显升高, 且三者水平与 DR 患者病情程度密切相关, 联合检测对 T2DM 合并 DR 或 PDR 的诊断价值更高。
关键词: 2 型糖尿病; 视网膜病变; 脱氢表雄酮 (DHEA); 促红细胞生成素 (Epo); 血管生成抑制蛋白 1 (VASH-1)
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.7.26

Relationship between serums DHEA, Epo, vasohibin - 1 levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Jia Xiaofan¹, Guan Fengyun², Jiang Xiangli¹, Mu Liuqing¹

¹Department of Ophthalmology, the First Rongjun Special Care Hospital of Hebei Province, Xingtai 055700, Hebei Province, China; ²Clinical Laboratory, Nangong Maternal and Child Health Hospital, Nangong 055700, Hebei Province, China
Correspondence to: Jia Xiaofan. Department of Ophthalmology, the First Rongjun Special Care Hospital of Hebei Province, Xingtai 055700, Hebei Province, China. wrxm9@163.com
Received: 2024-11-06 Accepted: 2025-06-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the relationship between the levels of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), erythropoietin (Epo), vasohibin - 1 (VASH - 1) and diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
• **METHODS:** Totally 185 T2DM patients (185 eyes) treated in our hospital from April 2021 to March 2024 were selected and divided into T2DM group (102 eyes) and DR group (83 eyes) based on whether retinal lesions occurred. DR patients were divided into nonproliferative DR group (NPDR, 47 cases, 47 eyes) and proliferative DR group (PDR, 36 cases, 36 eyes) based on the severity of their lesions. Fully automatic biochemical analyzer was used to detect serum biochemical indicators. ELISA was applied to detect serum levels of DHEA, Epo, and VASH-1. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum DHEA, Epo, and VASH-1 levels and the severity of diabetic retinopathy. Logistic regression was applied to analyze the factors affecting the occurrence of DR. ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum DHEA, Epo, and VASH-1 levels for T2DM combined with DR or PDR.
• **RESULTS:** Compared with the T2DM group, the DR group showed significantly increased DM duration, fasting blood glucose, uric acid, creatinine, and Epo, while DHEA and VASH-1 levels were significantly reduced (all $P<0.05$); Compared with the NPDR group, the PDR group showed a significant decrease in serum DHEA and

VASH-1 levels, and a significant increase in Epo levels (all $P<0.05$); the levels of serum DHEA and VASH-1 were negatively correlated with the severity of DR, while the level of Epo was positively correlated with the severity of DR (all $P<0.05$); DHEA and VASH-1 were protective factors against DR, while Epo was a risk factor for DR (all $P<0.05$); the AUC of serum DHEA, Epo, and VASH-1 levels alone and in combination for the diagnosis of T2DM with DR were 0.804, 0.797, 0.805, and 0.903, respectively. The combined diagnostic value was higher than that of single diagnosis (all $P<0.05$); the AUC of serum DHEA, Epo, and VASH-1 levels alone and in combination for diagnosing PDR were 0.852, 0.850, 0.841, and 0.946, respectively. The value of combined diagnosis was significantly higher than that of individual diagnosis (all $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The levels of serum DHEA and VASH-1 in DR patients are clearly reduced, the level of Epo is clearly increased, and their levels are closely related to the severity of DR patients; therefore, combined detection has higher value for T2DM complicated with DR or PDR.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; retinopathy; dehydroepiandrosterone (DHEA); erythropoietin (Epo); vasohibin-1 (VASH-1)

Citation: Jia XF, Guan FY, Jiang XL, et al. Relationship between serum DHEA, Epo, VASH-1 levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(7):1186-1190.

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种以高血糖为特征的慢性疾病,超过 90%的 DM 是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 T2DM 最常见的微血管并发症之一,可导致视力丧失和失明,严重影响患者的生活质量^[1-2]。由于医疗资源的限制,眼底检查率较低,延误了 DR 的诊断和治疗。因此,寻找可以广泛应用于 DR 筛查和诊断的生物标志物对于改善 DR 患者视力,降低失明发生率非常重要^[3]。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是一种主要由肾上腺皮质、性腺和大脑分泌的内源性类固醇激素,具有神经保护、拮抗氧化剂和糖皮质激素、免疫调节和抗癌等作用^[4]。在 DM 及其并发症中,微血管和大血管并发症的致病途径包括活性氧的产生、氧化应激和慢性低度炎症等,DHEA 可以通过改善内皮细胞功能、抑制炎症和逆转血管重塑等过程参与 DR 的发生发展^[5]。促红细胞生成素(erythropoietin, Epo)是一种由肾脏产生的造血生长因子,促进红细胞的生成,其在缺血性心脏病、视网膜新生血管以及肿瘤血管生成等过程中发挥作用^[6]。He 等^[7]研究发现,Epo 在 DR 中表达上调,其与增殖期 DR(PDR)患者术后视力预后呈正相关,具有作为 PDR 预后生物标志物和治疗靶点的潜力。血管生成抑制蛋白 1(vasohibin-1, VASH-1)是一种对内皮细胞血管生成具有负调控作用的蛋白质,通过靶向多种因子抑制血管生成,阻断血管生成因子的合成和释放^[8]。已有研究证实,T2DM 患者 VASH-1 水平与其发生视网膜病变的风险呈正相关^[9]。

虽然 DHEA、Epo 和 VASH-1 均与 DR 的发展存在一定联系,但 DHEA、Epo 和 VASH-1 联合对 DR 的诊断效能尚不明确。因此本研究将旨在探讨 DHEA、Epo 和 VASH-1 在 DR 及其病情程度中的诊断价值,以期对 DR 的早期诊断、预防和治疗提供新的思路和方法。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2021 年 4 月至 2024 年 3 月于本院治疗的 T2DM 患者 185 例 185 眼,根据是否发生视网膜病变^[10]分为 T2DM 组 102 例 102 眼和 DR 组 83 例 83 眼,并将 DR 患者根据其病变严重程度分期^[10]分为非增殖期 DR 组(NPDR 组,47 例 47 眼)和 PDR 组(36 例 36 眼)。纳入标准:(1)T2DM 符合《2 型糖尿病中医防治指南》^[11]诊断标准;(2)临床资料齐全。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)其它 DM 并发症者;(3)其它眼部疾病者;(4)免疫系统疾病或急慢性感染者;(5)肝、肾严重功能障碍者;(6)合并严重心脑血管、神经系统、血液系统疾病者;(7)除 T2DM 外的其他内分泌系统疾病;(8)认知或精神异常者。本研究经伦理委员会批准后进行(批准号:JRY-2021-0301),所有参与者知情并签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有参与者的空腹静脉血 5 mL,于 TGL-16 离心机中离心(3 000 r/min,20 min)后,于 4 ℃ 静置 30 min,分离上层血清,保存于-80 ℃ 待测。收集所有参与者的临床资料,使用 URIT-8401 全自动生化分析仪对总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐和尿酸等指标进行检测,使用 ELISA 法检测血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平。实验操作如下:于酶标板上添加样品稀释液以及血清样品,混匀后加入酶标试剂,37 ℃ 温育 60 min,弃去液体,洗涤液重复洗涤 5 次,加入显色剂混匀后,37 ℃ 避光显色 15 min,终止反应,于 Infinite F50 多功能酶标仪中测量吸光度。

统计学分析:使用软件 SPSS 25.0 对数据进行统计学分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验确认符合正态分布的以均值±标准差表示,组间比较使用独立 *t* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 Pearson 相关性分析血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平与 DR 病情程度的相关性。使用 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素。使用 ROC 曲线分析血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 以及 PDR 的诊断价值,采用 Delong 检验比较 ROC 曲线下面积。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR 组与 T2DM 组一般资料以及血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平的比较 DR 组的性别、年龄、BMI、高血压、吸烟史、饮酒史、TC、TG、HDL-C、LDL-C 和糖化血红蛋白与 T2DM 组相比,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),DR 组的 DM 病程、空腹血糖、尿酸、肌酐和 Epo 显著高于 T2DM 组,DHEA 和 VASH-1 水平显著低于 T2DM 组(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 NPDR 组与 PDR 组血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平的比较 NPDR 组与 PDR 组性别、年龄比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。NPDR 组血清 DHEA 和 VASH-1 水平显著高于 PDR 组,Epo 水平显著低于 PDR 组(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平与 DR 患者病情严重程度的相关性分析 血清 DHEA 和 VASH-1 水平与 DR 患者病情严重程度呈负相关($r=-0.438$ 、 -0.519 , 均 $P<0.001$), Epo 水平与 DR 患者病情严重程度呈正相关($r=0.476$, $P<0.001$)。

2.4 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素 清除性别、年龄、BMI 等混杂因素后,以 DM 病程、空腹血糖、尿酸、肌酐、DHEA、Epo 和 VASH-1 为自变量,以 T2DM 患者是否发生 DR(否=0,是=1)为因变量进行 Logistic 回归分析,得出 DHEA 和 VASH-1 水平升高是影响 DR 发生的保护因素,Epo 水平升高是影响 DR 发生的危险因素(均 $P<0.05$),见表 3。

2.5 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 的诊断价值 血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平诊断 T2DM 合并 DR 的 AUC 分别为 0.804

(95% CI : 0.741–0.867)、0.797 (95% CI : 0.735–0.860) 和 0.805(95% CI : 0.743–0.867),截断值分别为 187.84 pg/mL、13.11 mIU/mL 和 415.62 ng/L,三者联合诊断的 AUC 为 0.903(95% CI : 0.861–0.945),明显高于三者单独诊断($Z_{三者联合-DHEA}=2.549$, $P=0.011$; $Z_{三者联合-Epo}=2.730$, $P=0.006$; $Z_{三者联合-VASH-1}=2.524$, $P=0.012$),见表 4,图 1。

2.6 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 PDR 的诊断价值 血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平诊断 PDR 的 AUC 分别为 0.852 (95% CI : 0.772–0.931)、0.850 (95% CI : 0.771–0.929) 和 0.841 (95% CI : 0.757–0.925),截断值为 159.05 pg/mL、14.61 mIU/mL 和 350.13 ng/L,三者联合诊断的 AUC 为 0.946 (95% CI : 0.904–0.989),联合诊断价值明显高于单独诊断($Z_{三者联合-DHEA}=2.020$, $P=0.043$; $Z_{三者联合-Epo}=2.103$, $P=0.035$; $Z_{三者联合-VASH-1}=2.174$, $P=0.030$),见表 5,图 2。

表 1 DR 组与 T2DM 组一般资料以及血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平的比较

一般资料	DR 组($n=83$)	T2DM 组($n=102$)	t/χ^2	P
性别[男,例(%)]	48(57.8)	52(51.0)	0.865	0.352
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.87 $\pm$ 8.44	55.94 $\pm$ 9.25	1.468	0.144
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	26.15 $\pm$ 3.08	25.87 $\pm$ 3.62	0.559	0.577
高血压(例,%)	32(38.6)	34(33.3)	0.544	0.461
吸烟史(例,%)	22(26.5)	21(20.6)	0.898	0.343
饮酒史(例,%)	26(31.3)	27(26.5)	0.528	0.468
DM 病程($\bar{x}\pm s$,a)	11.28 $\pm$ 2.55	8.66 $\pm$ 2.12	7.631	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.88 $\pm$ 0.64	4.72 $\pm$ 0.68	1.634	0.104
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.58 $\pm$ 0.32	1.52 $\pm$ 0.28	1.359	0.176
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.95 $\pm$ 0.43	2.86 $\pm$ 0.37	1.530	0.128
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.19	1.09 $\pm$ 0.21	1.008	0.315
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.39 $\pm$ 1.32	6.98 $\pm$ 1.05	2.353	0.020
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	8.56 $\pm$ 1.85	8.49 $\pm$ 1.90	0.252	0.801
尿酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	294.55 $\pm$ 45.82	276.08 $\pm$ 50.09	2.591	0.010
肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	61.53 $\pm$ 9.85	58.59 $\pm$ 8.97	2.122	0.035
DHEA($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	164.98 $\pm$ 38.37	211.77 $\pm$ 46.42	7.361	<0.001
Epo($\bar{x}\pm s$,mIU/mL)	14.13 $\pm$ 2.78	11.79 $\pm$ 2.36	6.191	<0.001
VASH-1($\bar{x}\pm s$,ng/L)	376.95 $\pm$ 85.61	514.27 $\pm$ 116.35	8.957	<0.001

表 2 NPDR 组与 PDR 组血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平的比较

组别	例数	DHEA (pg/mL)	Epo (mIU/mL)	VASH-1 (ng/L)	$\bar{x}\pm s$
NPDR 组	47	185.07 $\pm$ 29.56	12.56 $\pm$ 2.02	428.31 $\pm$ 71.58	
PDR 组	36	138.75 $\pm$ 24.14	16.18 $\pm$ 2.36	309.90 $\pm$ 62.68	
t		7.647	7.520	7.876	
P		<0.001	<0.001	<0.001	

表 3 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR	95% CI
DM 病程	0.460	0.254	3.279	0.070	1.584	0.963–2.606
空腹血糖	0.701	0.376	3.477	0.062	2.016	0.965–4.213
尿酸	0.817	0.448	3.323	0.068	2.263	0.940–5.445
肌酐	0.675	0.381	3.143	0.076	1.965	0.931–4.146
DHEA	–0.583	0.227	6.605	0.010	0.558	0.358–0.871
Epo	0.567	0.231	6.025	0.014	1.763	1.121–2.773
VASH-1	–0.368	0.127	8.404	0.004	0.692	0.540–0.888

表 4 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 的诊断价值						
变量	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数
DHEA	0.804	0.741-0.867	187.84 pg/mL	83.3	66.7	0.500
Epo	0.797	0.735-0.860	13.11 mIU/mL	77.4	69.6	0.470
VASH-1	0.805	0.743-0.867	415.62 ng/L	79.8	76.5	0.563
三者联合	0.903	0.861-0.945	-	75.0	92.2	0.672

表 5 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 PDR 的诊断价值						
变量	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数
DHEA	0.852	0.772-0.931	159.05 pg/mL	80.6	74.5	0.551
Epo	0.850	0.771-0.929	14.61 mIU/mL	83.3	70.2	0.535
VASH-1	0.841	0.757-0.925	350.13 ng/L	86.1	74.5	0.606
三者联合	0.946	0.904-0.989	-	77.8	97.9	0.757

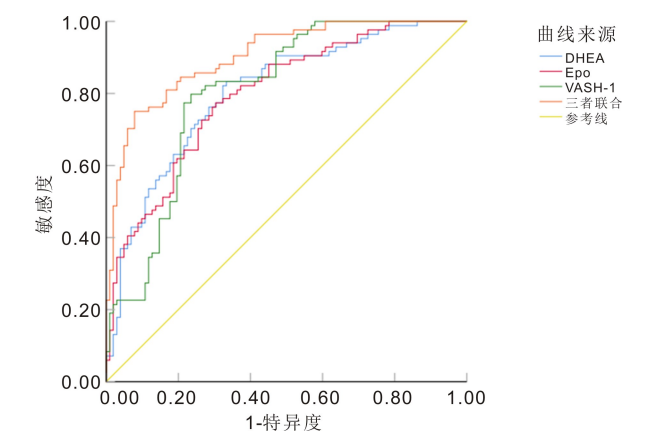


图1 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 的诊断价值。

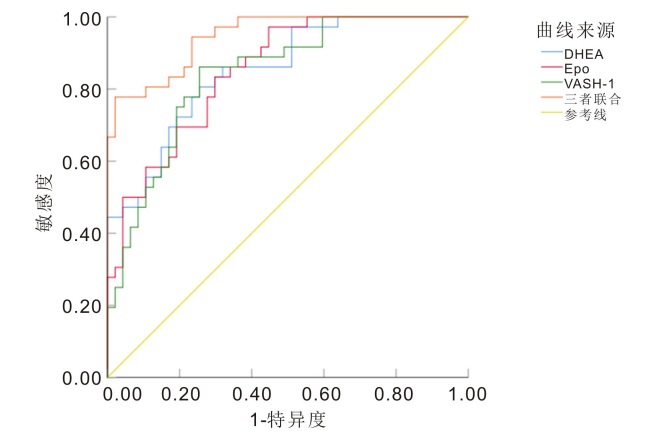


图2 ROC 曲线分析血清 DHEA 和 Epo 及 VASH-1 水平对 PDR 的诊断价值。

3 讨论

T2DM 是常见的代谢性疾病之一,其主要特征是代谢紊乱,如高血糖、高脂血症和胰岛素抵抗等。T2DM 可导致各种严重并发症,如 DR、冠状动脉疾病、下肢动脉疾病和 DM 肾病等^[12]。DR 可分为 NPDR 和 PDR,DR 从轻度异常(以血管高渗透性为特征)发展到中度和重度 NPDR(以进行性视网膜毛细血管渗漏或丧失导致视网膜缺血为特征),再发展到 PDR(以视网膜上新血管的形成为特征)^[13]。目前,传统的眼底筛查方式,如直接或间接眼底镜、裂隙灯附加前置镜等操作简便、快速,易配合,但易受医师的主观判断影响,而光学相干断层扫描散及荧光素眼

底血管造影操作复杂,费用较高^[14]。因此,寻找潜在的血清生物标志物来预测 DR 的发生和发展,对于更好地预防和控制 DR 具有重要意义。

DHEA 对年龄相关的疾病具有预防和治疗作用,包括癌症、动脉粥样硬化、DM、肥胖以及改善过量糖皮质激素暴露的有害影响^[15]。DHEA 在绝经后女性的动脉粥样硬化中发挥作用,通过调节血管内皮的氧化应激和炎症反应抑制内皮细胞凋亡,以及抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移发挥作用^[16]。Zhang 等^[5]发现 T2DM 患者血清 DHEA 低水平与 DR 显著相关,其在 DR 的发病机制中具有潜在作用。本研究中,DR 患者的 DHEA 水平显著低于 T2DM 患者,且 DHEA 水平与 DR 病情严重程度呈负相关,与上述研究结果相似,提示了 DHEA 参与 DR 的发病过程。其原因可能是因为在 DR 发生过程中,通过减轻氧化应激,抑制炎症因子的表达以及新生血管的形成减轻视网膜的损伤,从而延缓 DR 的发展。DR 患者 DHEA 表达水平的降低,可能导致对视网膜组织的保护作用减弱,加剧了 DR 的发展^[5]。

Epo 是主要的促红细胞生成因子,重组 Epo 治疗已被证明可以用于刺激神经发生和提高认知,并能激活抗凋亡、抗氧化和抗炎等信号通路,但在使用高剂量 Epo 的情况下,可能会引起与红细胞积压和血液黏度增加相关的血栓栓塞并发症^[17]。Muhammad 等^[18]的研究显示,T2DM 患者血清 Epo 水平明显高于对照组,PDR 组血清 Epo 水平显著高于 NPDR 组,且 T2DM 患者血清 Epo 水平随疾病严重程度线性升高。本研究中 DR 组患者的 Epo 水平显著高于 T2DM 患者,PDR 组血清 Epo 水平显著高于 NPDR 组,且 Epo 水平与 DR 患者病情程度呈正相关,与上述研究结果类似。这表明 Epo 参与了 DR 的病情进展,DR 患者中 Epo 水平的升高。其原因可能是在 DR 中,长期高血糖对视网膜血管的损伤会导致视网膜缺氧,缺氧诱导因子上调大量缺氧基因,包括血管内皮生长因子(VEGF)和 Epo,Epo 具有与 VEGF 相当的血管生成潜力;因此,Epo 通过促进红细胞以及新血管的生成加剧视网膜组织的损伤,进而促进 DR 的发展进程^[19]。

VASH-1 是一种血管生成抑制因子,属于血管生成素相关蛋白家族成员。VASH-1 在多种生理和病理过程中发挥重要作用,包括血管生成、炎症反应和细胞迁移等^[20]。它主要通过抑制内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成等方式,负向调节血管生成过程。年龄相关性黄斑变性

的脉络膜新生血管模型小鼠,在缺氧条件下,VASH-1的表达被抑制,进而触发内皮细胞的迁移和血管生成以及炎症因子的分泌。在降低 VASS1 表达时,对血管生成的抑制作用极小^[21]。在高糖损伤的视网膜神经节细胞中,经过山奈酚治疗的细胞 VASH-1 表达水平明显上调,其视网膜神经节细胞活力明显高于高糖环境的细胞活力,VASH-1 的 siRNA 干扰 VASH-1 的表达降低后,显著逆转了山奈酚对高糖损伤视网膜神经节细胞存活率、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 活性和 ROS 水平的良性影响,结果表明 VASH-1 参与保护视网膜神经节细胞免受高糖的损伤^[22]。本研究显示,DR 组患者相比 T2DM 组患者的 VASH-1 水平显著下降,PDR 组相比 NPDR 组血清 VASH-1 水平显著下降,且其水平与 DR 患者病情程度呈负相关,Logistic 分析显示,VASH-1 是 DR 发生的保护因素,与既往研究结果相似。由以上推测,VASH-1 在 DR 的发展过程中,可能通过抑制新生血管的形成和氧化应激等过程,保护视网膜细胞,抑制 DR 的进展;由于 DR 患者 VASH-1 水平的下降,导致新生血管形成增加和氧化应激加剧,导致 DR 向 PDR 的发展^[20-22]。

本研究显示,DR 组患者的 DM 病程、空腹血糖、肌酐和尿酸明显高于 T2DM 组,表明本研究具有一定的可信性,与苏倍倍等^[23]研究一致。本研究还分析了血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平对 T2DM 合并 DR 以及 PDR 的诊断价值,结果显示,三者联合对 T2DM 合并 DR 以及 PDR 的诊断效果更好。血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平诊断 T2DM 合并 DR 的最佳截断值为 187.84 pg/mL、13.11 mIU/mL 和 415.62 ng/L,提示了当 DHEA 水平低于 187.84 pg/mL,Epo 水平高于 13.11 mIU/mL 和 VASH-1 水平低于 415.62 ng/L 时,T2DM 合并 DR 发生的风险提高;血清 DHEA、Epo 和 VASH-1 水平诊断 PDR 的最佳截断值为 159.05 pg/mL、14.61 mIU/mL 和 350.13 ng/L,提示了当 DHEA 水平低于 159.05 pg/mL,Epo 水平高于 14.61 mIU/mL 和 VASH-1 水平低于 350.13 ng/L 时,PDR 发生的风险提高。

综上,DR 患者对比 T2DM 患者血清 DHEA 和 VASH-1 水平明显降低,Epo 水平明显升高,且三者水平与 DR 患者病情程度密切相关,随着 DR 病情程度加重,DHEA 和 VASH-1 水平逐渐降低,Epo 水平逐渐升高,联合三者检测对 T2DM 合并 DR 以及 PDR 均有一定的诊断价值。但本研究所使用样本量较小,且未进行多中心验证,可能使结果具有一定局限性。后续将使用大样本量对其进行验证,以便后期对 DHEA、Epo 和 VASH-1 在 DR 中的具体作用及其调控机制进行深入研究。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 贾小凡论文选题与修改,初稿撰写;关风云、蒋向丽文献检索,数据收集和分析;穆柳青协助论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, et al. Sarcopenia and chronic complications of type 2 diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud*, 2022,18(3):157-165.
[2] Li H, Liu X, Zhong H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):372.
[3] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021,12(8):1322-1325.

[4] Tang J, Chen LR, Chen KH. The utilization of dehydroepiandrosterone as asexual hormone precursor in premenopausal and postmenopausal women: an overview. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021,15(1):46.
[5] Zhang XX, Huang YD, Xu N, et al. Low serum dehydroepiandrosterone levels are associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2023,14(5):675-685.
[6] Tsiftoglou AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine. *Cells*, 2021,10(8):2140.
[7] He GQ, Zhou JH, Yang XL. Expression of the erythropoietin receptor in patients with proliferative diabetic retinopathy and its correlation with postoperative visual prognosis. *Ann Palliat Med*, 2020,9(6):4010-4016.
[8] Liu H, Wang DY, Tang JN, et al. Differences and clinical significance of serum 25-hydroxyvitamin D3 and vasohibin-1 (VASH-1) levels in patients with diabetic nephropathy and different renal injuries. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023,16:1085-1091.
[9] Feng Y, Wang D, Liu Y, et al. Serum levels of vasohibin-1 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(5):2864-2869.
[10] 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).中华眼底病杂志,2023,39(2):99-124.
[11] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会,北京中西医结合学会内分泌专业委员会.2型糖尿病中医防治指南.环球中医药,2024,17(5):973-982.
[12] Liu LL, Zhang JH, Cheng Y, et al. Gut microbiota: a new target for T2DM prevention and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:958218.
[13] Fung TH, Patel B, Wilmot EG, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*, 2022,22(2):112-116.
[14] 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.中华糖尿病杂志,2018,10(4):241-247.
[15] Schwartz AG. Dehydroepiandrosterone, cancer, and aging. *Aging Dis*, 2022,13(2):423-432.
[16] Zhang SW, Zhou J, Li LJ, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on atherosclerosis in postmenopausal women. *Biosci Trends*, 2022,15(6):353-364.
[17] Vittori DC, Chamorro ME, Hernández YV, et al. Erythropoietin and derivatives: Potential beneficial effects on the brain. *J Neurochem*, 2021,158(5):1032-1057.
[18] Muhammad TG, Haroon ZH, Younas M, et al. Correlation of serum erythropoietin levels with different stages of diabetic retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*,2023,33(4):380-384.
[19] Mankoč Ramuš S, Pungeršek G, Petrovič MG, et al. The GG genotype of erythropoietin rs1617640 polymorphism affects the risk of proliferative diabetic retinopathy in Slovenian subjects with type 2 diabetes mellitus: enemy or ally? *Acta Ophthalmol*, 2021,99(8):e1382-e1389.
[20] Ren HW, Shao Y, Wu C, et al. VASH-1 regulates oxidative stress and fibrosis in diabetic kidney disease via SIRT1/HIF1α and TGFβ1/Smad3 signaling pathways. *Front Mol Biosci*, 2020,7:137.
[21] Liang Y, Kong LJ, Zhang YL, et al. Transfer RNA derived fragment, tRF-Glu-CTC, aggravates the development of neovascular age-related macular degeneration. *Theranostics*, 2024,14(4):1500-1516.
[22] Zhao L, Sun JB, Shi SQ, et al. Kaempferol protects retinal ganglion cells from high-glucose-induced injury by regulating vasohibin-1. *Neurosci Lett*, 2020,716:134633.
[23] 苏倍倍,应长江,张艺凡,等.尿酸酸/高密度脂蛋白胆固醇比值与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究.中国糖尿病杂志,2022,30(4):266-271.