

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.011

血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变程度的关系*

李 琼¹, 张 瑞², 何晓红², 李红利¹, 关聪会¹, 高世强²

1. 兰州大学第一医院/兰州大学第一临床医学院内分泌科, 甘肃兰州 730030;

2. 甘肃省定西市人民医院内分泌科, 甘肃定西 743000

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清长链非编码 RNA(lncRNA)肺腺癌转录本 1(LUADT1)和血管内皮相关 lncRNA(lncRNA VEAL2)水平及其视网膜病变(DR)程度的关系。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月在兰州大学第一医院内分泌科治疗的 T2DM 合并 DR 患者 182 例作为研究组,其中包括 95 例非增生期 DR 患者(非增生期 DR 组)和 87 例增生期 DR 患者(增生期 DR 组),另选取同期在兰州大学第一医院进行治疗的 T2DM 患者非合并 DR 患者 96 例作为 T2DM 组,以及同期在兰州大学第一医院体检健康者 74 例作为对照组。收集所有研究对象的一般资料和血清生化指标并进行比较。使用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 相对表达水平。使用 Pearson 相关分析 T2DM 合并增生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 DR 患者发生增生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 对 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断价值。**结果** 研究组血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于对照组和 T2DM 组,且 T2DM 组血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。增生期 DR 组糖尿病病程明显长于非增生期 DR 组,低密度脂蛋白胆固醇水平和高密度脂蛋白胆固醇水平明显高于非增生期 DR 组,而 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于非增生期 DR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, T2DM 合并增生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平呈正相关($r=0.438, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平升高是 T2DM 合并 DR 患者发生增生的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA LUADT1、lncRNA VEAL2 单独诊断 T2DM 合并 DR 患者发生增生的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.814,最佳截断值分别为 0.63 和 0.67。血清 lncRNA LUADT1、lncRNA VEAL2 联合诊断 T2DM 合并 DR 患者发生增生的 AUC 为 0.896,明显高于二者单独诊断的 AUC($Z_{二者联合-lncRNA LUADT1}=2.250, P=0.024; Z_{二者联合-lncRNA lncRNA VEAL2}=2.092, P=0.036$)。**结论** T2DM 合并 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显降低,且二者在增生期 DR 组水平更低。血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 联合检测 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断效能较高。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 增生期; lncRNA 肺腺癌转录本 1; 血管内皮相关 lncRNA; 诊断价值

中图法分类号:R774.1;R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1787-06

Relationship between serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 levels and the degree of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus*

LI Qiong¹, ZHANG Rui², HE Xiaohong², LI Hongli¹, GUAN Conghui¹, GAO Shiqiang²

1. Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University/the First Hospital of Clinical Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Endocrinology, Dingxi People's Hospital, Dingxi, Gansu 743000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum long non-coding RNA (lncRNA) lung adenocarcinoma transcript 1 (LUADT1), vascular endothelium-associated lncRNA (lncRNA VEAL2) levels and degree of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 182 T2DM patients combined with DR treated in the Department of Endocrinology of the First Hospital of Lanzhou University from January 2022 to March 2024 were selected as the study group, including 95 patients

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(23JRRA1602)。

作者简介: 李琼, 女, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症、甲状腺、肾上腺等内分泌系统疾病方面的工作。

with nonproliferative DR (nonproliferative DR group) and 87 patients with proliferative DR (proliferative DR group), meanwhile 96 T2DM patients without DR treated in the First Hospital of Lanzhou University during the same period were selected as the T2DM group, and 74 healthy people who had physical examination in the First Hospital of Lanzhou University during the same period were selected as the control group. General data and serum biochemical indexes of all study subjects were collected and compared. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels of serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2. Pearson's correlation was used to analyze the correlation between lncRNA LUADT1 level and lncRNA VEAL2 level in proliferative DR patients with T2DM. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the occurrence of hyperplasia in DR patients with T2DM. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic value of serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 on the occurrence of hyperplasia in DR patients with T2DM. **Results** The serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 levels in the study group were significantly lower than those in the control group and the T2DM group, while the serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 levels in the T2DM group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The duration of diabetes mellitus in the proliferative DR group was significantly longer than that in the nonproliferative DR group, and the levels of LDL-C and HDL-C were significantly higher than those in the nonproliferative DR group, while the levels of lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 were significantly lower than those in the nonproliferative DR group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of the Pearson's correlation analysis showed a positive correlation between serum lncRNA LUADT1 level and lncRNA VEAL2 level in proliferative DR patients with T2DM ($r=0.438, P<0.001$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 were protective factors for the development of hyperplasia in T2DM patients with DR ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) for the development of hyperplasia in patients with T2DM combined with DR diagnosed by serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 alone were respectively 0.806 and 0.814, with optimal cutoff values of 0.63 and 0.67, respectively; the AUC of serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 combined to diagnose the occurrence of hyperplasia in T2DM patients with DR was 0.896, which was significantly higher than the AUC of the both indicators alone ($Z_{two\ combined-lncRNA\ LUADT1}=2.250, P=0.024; Z_{two\ combined-lncRNA\ lncRNA\ VEAL2}=2.092, P=0.036$). **Conclusion** Serum lncRNA LUADT1 and lncRNA VEAL2 levels are significantly lower in T2DM patients with DR, and the levels of both indicators are lower in the proliferative DR group. Serum lncRNA LUADT1 combined with lncRNA VEAL2 has high diagnostic efficacy for detection of the occurrence of hyperplasia in T2DM patients with DR.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; proliferative; lncRNA lung adenocarcinoma transcript 1; vascular endothelial associated lncRNA 2; diagnostic value

糖尿病患者视网膜病变(DR)是2型糖尿病(T2DM)的主要眼部并发症,其发病率的上升对全球的健康有重大的影响,给医疗保健系统和医疗资源带来巨大的挑战,需要巨额的经济成本来解决^[1]。DR分为非增生期与增生期,增生期的DR患者丧失视力风险较高,严重影响患者的生活质量^[2]。因此在DR发展的早期阶段干预或延缓病情的进展,对改善患者生活质量及降低医疗成本具有积极意义。近年来,长链非编码RNA(lncRNA)已逐渐应用于糖尿病及DR的研究中,因为lncRNA可能通过影响微血管内皮细胞、视网膜色素上皮细胞及视网膜神经细胞的功能起作用^[3]。有研究表明,lncRNA肺腺癌转录本1(LUADT1)水平在DR患者中明显下降,其通过影响miR-383/过氧化物酶3信号通路发挥作用,lncRNA LUADT1的高表达会促进过氧化物酶3的表达活

性,减少细胞的凋亡,抑制疾病的发展^[4]。另有研究显示,血管内皮相关lncRNA(lncRNA VEAL2)水平在DR患者眼睛血液和脉络膜组织中存在差异,蛋白激酶C(KPC) β_2 的过度表达可以加剧DR患者病情的发展,而lncRNA VEAL2可以逆转由KPC β_2 介导的内皮连接蛋白转换的产生的恶性影响,从而降低DR高血糖人脐静脉内皮细胞模型中的高渗透性^[5]。由于lncRNA LUADT1和lncRNA VEAL2在DR的相关研究中较少,所以本文探讨T2DM合并DR患者血清中lncRNA LUADT1和lncRNA VEAL2的水平与DR程度的相关性,旨在为DR的早期诊断、病情评估及早期治疗提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2024年3月在兰州大学第一医院进行治疗的T2DM合并DR患者

182 例作为研究组,根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》^[6]中的相关诊断标准,将其分为合并 DR 非增生患者 95 例(非增生期 DR 组)和合并 DR 增生患者 87 例(增生期 DR 组)。另选取同期在兰州大学第一医院进行治疗的 T2DM 非合并 DR 患者 96 例作为 T2DM 组,以及同期在兰州大学第一医院体检健康者 74 例作为对照组。纳入标准:(1)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7]中的相关诊断标准,DR 符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》^[6]中的相关诊断标准;(2)临床资料齐全;(3)年龄>18 岁。排除标准:(1)伴心肝肾功能异常;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并其他眼部疾病;(4)伴免疫代谢疾病;(5)伴认知障碍。本研究通过兰州大学第一医院医学伦理委员会批准(批号:2022006)。所有研究对象均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 通过兰州大学第一医院电子病历系统收集所有研究对象的性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、合并基础疾病情况及糖尿病病程等一般资料。

1.2.2 血液标本采集 采集 T2DM 患者入院当天、健康体检者体检当天晨起空腹静脉血 3 mL,经离心机(CLT55,湖南湘仪实验室仪器有限公司)3 500

r/min 离心 10 min 后分离血清,并保存于-80 ℃条件下待测。

1.2.3 血清生化指标检测 (1)使用全自动生化分析仪(AutoChem B861,郑州安图生物工程股份有限公司)检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖水平。(2)采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 相对表达水平:使用总 RNA 提取试剂盒(货号:173460,上海科拉曼试剂有限公司)提取血清中的总 RNA,于紫外分光光度计(UV2400,上海舜宇恒平科学仪器有限公司)进行检测,将合适浓度与纯度的总 RNA 使用反转录试剂盒(Omniscrip,上海创赛科技有限公司)反转录为互补 RNA,最后于 qRT-PCR 仪(X960,北京信立方科技发展股份有限公司)中进行 qRT-PCR;PCR 扩增条件为:95 ℃预变性 30 s 后,进行 40 个循环反应:95 ℃变性 10 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s。所有操作步骤均严格按说明书进行。使用 U6 作为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 的相对表达水平。试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司,基因引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物	反向引物
lncRNA LUADT1	5'-TTTCCGTTTCAGCAAATCCACAC-3'	5'-TTAGGTCCAGCACTGTTATCCA-3'
lncRNA VEAL2	5'-AACCCCATATGAAGCATGCT-3'	5'-AACAGCTTCAGGTCACACA-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCATATACTAAAAT-3'	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。经正态性检验,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;使用 Pearson 相关分析 T2DM 合并增生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 DR 患者发生增生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 对 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组、T2DM 组和对照组一般资料及血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平比较 研究组、T2DM 组和对照组性别、年龄、BMI 及吸烟、饮酒、合并高血压占比比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05);研究组血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于对照组和 T2DM 组,且 T2DM 组血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 非增生期 DR 组与增生期 DR 组一般资料和生化指标水平比较 增生期 DR 组糖尿病病程明显长于非增生期 DR 组,LDL-C 水平和 HDL-C 水平明显高于非增生期 DR 组,而 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于非增生期 DR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 T2DM 合并增生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,T2DM 合并增生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平呈正相关($r = 0.438, P < 0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 DR 患者发生增生的影响因素 以 T2DM 合并 DR 患者是否

发生增生(否=0,是=1)为因变量,以糖尿病病程、LDL-C、lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 为自变量(均以原值输入),进行多因素 Logistic 回归分

析。结果显示,血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平升高是 T2DM 合并 DR 患者发生增生的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 研究组、T2DM 组和对照组血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	合并高血压	吸烟	饮酒	lncRNA LUADT1	lncRNA VEAL2
		男	女							
对照组	74	44(59.46)	30(40.54)	51.78 $\pm$ 12.45	22.87 $\pm$ 2.36	28(37.84)	25(33.78)	29(39.19)	1.02 $\pm$ 0.23	1.03 $\pm$ 0.22
T2DM 组	96	57(59.38)	39(40.62)	53.42 $\pm$ 13.89	23.11 $\pm$ 2.40	32(33.33)	31(32.29)	40(41.67)	0.81 $\pm$ 0.16 ^a	0.85 $\pm$ 0.17 ^a
研究组	182	99(54.40)	83(45.60)	52.81 $\pm$ 13.47	23.54 $\pm$ 2.46	67(36.81)	63(34.62)	83(45.60)	0.64 $\pm$ 0.12 ^{ab}	0.69 $\pm$ 0.14 ^{ab}
χ^2/F		0.902		0.347	2.343	0.456	0.150	1.006	153.900	112.724
P		0.637		0.729	0.098	0.796	0.927	0.605	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 非增生期 DR 组与增生期 DR 组一般资料和生化指标水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	合并高血压
		男	女			
非增生期 DR 组	95	47(49.47)	48(50.53)	52.66 $\pm$ 12.17	23.42 $\pm$ 2.31	32(33.68)
增生期 DR 组	87	52(59.77)	35(40.23)	52.98 $\pm$ 14.05	23.68 $\pm$ 2.49	35(40.23)
χ^2/t		1.941		—0.165	—0.731	0.836
P		0.164		0.869	0.466	0.360

组别	n	吸烟	饮酒	糖尿病病程(年)	空腹血糖(mmol/L)	TC(mmol/L)
非增生期 DR 组	95	34(35.79)	45(47.37)	7.28 $\pm$ 6.19	8.45 $\pm$ 2.17	4.68 $\pm$ 1.06
增生期 DR 组	87	29(33.33)	38(43.68)	9.57 $\pm$ 4.86	8.59 $\pm$ 2.24	4.89 $\pm$ 1.14
χ^2/t		0.121	0.249	—2.759	—0.428	—1.288
P		0.728	0.618	0.006	0.669	0.199

组别	n	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	lncRNA LUADT1	lncRNA VEAL2
非增生期 DR 组	95	2.01 $\pm$ 0.52	2.62 $\pm$ 0.54	1.49 $\pm$ 0.39	0.72 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.17
增生期 DR 组	87	2.07 $\pm$ 0.58	2.91 $\pm$ 0.57	1.39 $\pm$ 0.32	0.55 $\pm$ 0.10	0.59 $\pm$ 0.11
χ^2/t		—0.736	—3.524	1.881	8.466	8.299
P		0.463	0.001	0.062	<0.050	<0.050

2.5 血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 对 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断价值 以血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平为检测变量,以 T2DM 合并 DR 患者是否发生增生为状态变量(否=0,是=1)绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA LUADT1、lncRNA VEAL2 单独诊断 T2DM 合并 DR 患者发生增生的曲线下面积(AUC)分

别为 0.806、0.814,最佳截断值分别为 0.63 和 0.67;血清 lncRNA LUADT1、lncRNA VEAL2 联合诊断 T2DM 合并 DR 患者发生增生的 AUC 为 0.896,明显高于二者单独诊断的 AUC($Z_{\text{二者联合-lncRNA LUADT1}}=2.250,P=0.024;Z_{\text{二者联合-lncRNA VEAL2}}=2.092,P=0.036$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 DR 患者发生增生的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
糖尿病病程	0.840	0.469	3.207	0.073	2.316	0.924~5.807
LDL-C	0.707	0.438	2.602	0.107	2.027	0.859~4.783
lncRNA LUADT1	—0.468	0.175	7.164	0.007	0.626	0.444~0.882
lncRNA VEAL2	—0.319	0.101	9.965	0.002	0.727	0.596~0.886

表 5 血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 对 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
lncRNA LUADT1	0.806	0.744~0.868	0.63	<0.001	69.0	78.9	0.479
lncRNA VEAL2	0.814	0.752~0.875	0.67	<0.001	73.6	76.8	0.504
二者联合	0.896	0.850~0.942	—	<0.001	95.4	75.8	0.712

注：—表示无数据。

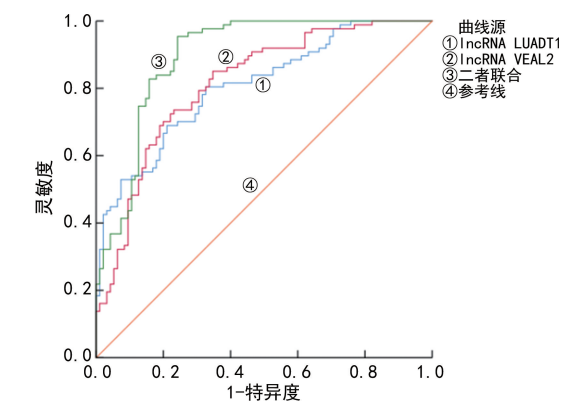


图 1 血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 单独及联合诊断 T2DM 合并 DR 患者发生增生的 ROC 曲线

3 讨 论

DR 是最常见的视网膜血管疾病之一,是由糖尿病的长期慢性影响导致的神经血管并发症^[8]。DR 的临床表现和严重程度存在很大差异,该疾病的早期阶段被称为非增生性 DR,主要表现为微血管瘤、视网膜内出血、硬性渗出和棉絮斑等症状;DR 的晚期阶段被称为增生性 DR,在非增生 DR 的基础上出现新生血管和纤维血管增殖的症状,通常会导致患者视野减弱和失明^[9]。因此,寻找更多有效的生物标志物来检测病变风险或评估 DR 的治疗效果具有重要意义^[10]。本研究探讨了血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平与不同阶段 DR 的关系,评估了血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平对增生期 DR 的诊断价值,旨在为 DR 的预防和发展提供辅助的检测手段。

长度>200 nt 的不编码蛋白质的转录本被定义为 lncRNA,lncRNA 在许多细胞过程(细胞周期、分化、迁移及凋亡)中及疾病发展和病毒感染中发挥着关键作用,主要通过调控多种信号通路影响病情的发展^[11]。已有研究表明,DR 的发生和发展过程中,有多种 lncRNA 参与调控氧化应激、神经退行性疾病、炎症过程及血管生成等过程^[12]。lncRNA LUADT1 水平在多种疾病中明显降低,ZHANG 等^[13]的研究表明,脓毒症患者心脏内皮细胞的 lncRNA LUADT1 水平明显降低,但 lncRNA LUADT1 的过表达抑制了由脂多糖诱导的心脏内皮细胞的凋亡过程,减轻了组织损伤。NI 等^[14]的研究表明,骨关节炎患者滑液中 lncRNA LUADT1 水平明显降低,高表达 lncRNA LUADT1 可导致 miR-34a 下游靶点 SIRT1 的上调,进而减弱软骨细胞的凋亡。因此,lncRNA LUADT1

可能参与多种细胞的凋亡过程。本研究中,研究组和 T2DM 组患者血清 lncRNA LUADT1 水平明显低于对照组,且研究组低于 T2DM 组,增生期 DR 组血清 lncRNA LUADT1 水平明显低于非增生期 DR 组,这提示了 lncRNA LUADT1 可能与 DR 的发生及病变过程有关。进一步进行多因素 Logistic 回归分析发现,血清 lncRNA LUADT1 水平升高是增生期 DR 发生的保护因素。DR 会导致神经胶质细胞和神经细胞的视网膜变性,而视网膜血管细胞的缺失导致毛细血管阻塞和缺血,血管周细胞的消失影响血管调节和稳定性,从而导致血管渗漏、新血管生成和神经退行性疾病^[15]。在 DR 血管渗漏及新血管形成的过程中,有多种信号通路在疾病的发展过程中发挥作用,如 miR-93/Nrf2 通路、miR-349/SIRT1 通路及 PI3K/Akt 通路等,这些信号通路中有多种 lncRNA 的参与^[16]。DR 患者 lncRNA LUADT1 水平的下降,可能导致炎症引起的血管内皮细胞凋亡加剧,导致视网膜微血管损伤加剧,促进增生性 DR 的发生^[17]。本研究中的 lncRNA VEAL2 是一种与血管内皮相关的 lncRNA,虽然目前关于 lncRNA VEAL2 在 DR 中的直接研究较少,但已有研究表明 lncRNA VEAL2 可能通过调控 KPCβ₂ 影响血管内皮细胞通透性,减少组织损伤,抑制 DR 的发生发展过程^[5]。本研究中,研究组和 T2DM 组患者血清 lncRNA VEAL2 水平低于对照组,且研究组低于 T2DM 组;增生期 DR 组血清 lncRNA VEAL2 水平低于非增生期 DR 组,且多因素 Logistic 回归分析结果表明,血清 lncRNA VEAL2 水平升高是 T2DM 合并 DR 患者发生增生的保护因素。提示 lncRNA VEAL2 可能也参与 DR 的发生和发展过程。DR 发展过程中,可能由于 lncRNA VEAL2 水平的降低减弱对致病因子的抑制作用,血管内皮生长因子水平的持续上升会导致血管通透性增加,从而导致了血管恶性的发展,提高了非增生期 DR 发展为增生期 DR 的风险^[18]。lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 在 DR 发生和发展中的具体作用机制目前尚不清楚,还需进一步研究。

本研究结果发现,增生期 DR 组的糖尿病病程、LDL-C 水平明显高于非增生期 DR 组,与相关研究结果一致^[19-20],LDL-C 作为炎症反应因子,其水平升高可促进 DR 患者的血管损伤及炎症反应;糖尿病病程对 DR 的病情发展有很大影响,随着病程的增加,机体多种代谢通路异常,加剧了组织损伤,以及提高各种并发症出现的风险^[21]。本研究还对 T2DM 合并增

生期 DR 患者血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平的相关性进行了分析,结果表明,增生期 DR 组血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平呈正相关,二者可能相互作用在增生期 DR 患者的病情发展中发挥作用,具体的作用机制还需后续的深入探索。本研究对 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 诊断增生期 DR 的价值进行了分析,结果显示,lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 诊断增生期 DR 发生的 AUC 分别为 0.806 和 0.814,均有一定的诊断价值,并且二者联合检测诊断增生期 DR 发生的 AUC 为 0.896,明显高于二者单独诊断的 AUC,这提示联合二者联合检测可作为诊断增生期 DR 发生的辅助手段。lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 诊断增生期 DR 发生的最佳截断值分别为 0.63 和 0.67,提示当 lncRNA LUADT1 水平<0.63,lncRNA VEAL2 水平<0.67 时,T2DM 合并 DR 患者发生增生的风险升高。

综上所述,T2DM 合并 DR 患者的血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平降低,且增生期 DR 组的 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 水平明显低于非增生期 DR 组,增生期 DR 组血清 lncRNA LUADT1 水平和 lncRNA VEAL2 水平呈正相关,血清 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 联合检测 T2DM 合并 DR 患者发生增生的诊断效能较高。本研究仍存在一些不足之处,如本研究选取样本量较少且为单中心研究,未来需要多中心、多样本研究进行验证,另外由于目前对于 lncRNA LUADT1 和 lncRNA VEAL2 在 DR 发展过程中的具体作用机制尚不清晰,所以未来仍需进行更深入的探索。

参考文献

[1] TAN T E,WONG T Y. Diabetic retinopathy:looking forward to 2030[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,13 (1):1077669-1077677.

[2] SUN W J,AN X D,ZHANG Y H,et al. The ideal treatment timing for diabetic retinopathy;the molecular pathological mechanisms underlying early-stage diabetic retinopathy are a matter of concern[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1270145.

[3] CHANG X Y,ZHU G M,CAI Z Y,et al. MiRNA,lncRNA and circRNA:targeted molecules full of therapeutic prospects in the development of diabetic retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2021,12:771552.

[4] DAI R F,SUN Z,QIAN Y,et al. LncRNA LUADT1 inhibits cell apoptosis in diabetic retinopathy by regulating miR-383/peroxiredoxin 3 axis[J]. Arch Physiol Biochem, 2022,128(3):637-642.

[5] SEHGAL P,MATHEW S,SIVADAS A,et al. LncRNA VEAL2 regulates PRKCB2 to modulate endothelial permeability in diabetic retinopathy[J]. EMBO J, 2021,40 (15):e107134-e107159.

[6] 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)[J]. 中华眼底病杂志,2023,39(2):99-124.

[7] 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.

[8] FUNG T H,PATEL B,WILMOT E G,et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist[J]. Clin Med (Lond),2022,22(2):112-116.

[9] PITALE P M,GORBATYUK M S. Diabetic retinopathy; from animal models to cellular signaling[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1487.

[10] LIN K Y,HSIH W H,LIN Y B,et al. Update in the epidemiology,risk factors,screening,and treatment of diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Investig, 2021,12(8): 1322-1325.

[11] BRIDGES M C,DAULAGALA A C,KOURTIDIS A. LNCcation:lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol,2021,220(2):e202009045.

[12] PERISSET S,POTILINSKI M C,GALLO J E. Role of Lnc-RNAs in the pathogenesis and development of diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci,2023,24(18):13947.

[13] ZHANG Z M,LYU M Z,WANG X,et al. LncRNA LUADT1 sponges miR-195 to prevent cardiac endothelial cell apoptosis in sepsis[J]. Mol Med,2020,26(1):112.

[14] NI S,XU C,ZHUANG C,et al. LncRNA LUADT1 regulates miR-34a/SIRT1 to participate in chondrocyte apoptosis[J]. J Cell Biochem,2024,125(6):e30561.

[15] MROWICKA M,MROWICKI J,MAJSTEREK I. Relationship between biochemical pathways and non-coding RNAs involved in the progression of diabetic retinopathy [J]. J Clin Med,2024,13(1):292.

[16] 肖娜,周其亮,康海军. 长链非编码 RNA 的特异表达在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 四川医学,2024,45(1):94-98.

[17] KANG Q Z,YANG C X. Oxidative stress and diabetic retinopathy:molecular mechanisms,pathogenetic role and therapeutic implications [J]. Redox Biol, 2020,37: 101799.

[18] YANG J,LIU Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022,13(1): 816400-816408.

[19] 刘芷湫,陈丽芳,冯成澄,等. 内脏脂肪面积与糖尿病视网膜病变相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31 (10):731-734.

[20] 邱煜焱,杨旭,苟文军,等. 2 型糖尿病患者血清 lncRNA MALAT1 表达水平与视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2022,42(12):971-974.

[21] 范瑞磊,魏若愚,金培新,等. 尿微量白蛋白/肌酐比值、趋化因子样受体 1、血清 25-羟胆固醇与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 安徽医药,2022,26(10):2081-2085.